

Fuente : Diario Oficial de la Federación

NOM-099-SSA1-1994

NORMA OFICIAL MEXICANA, QUE ESTABLECE LAS ESPECIFICACIONES SANITARIAS DE LOS ANILLOS PARA VALVULOPLASTIA.

FRANCISCO J. HIGUERA RAMIREZ, Director General de Control de Insumos para la Salud, por acuerdo del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 13 A fracción I, 14, 194 fracción II, 194 Bis, 195, 196, 197, 201, 210, 262 fracción V y demás aplicables de la Ley General de Salud; 38 fracción II, 40 fracción XII, 41, 43 y 47 de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2o. fracción III v), 12, 14, 27, 67, 1147 fracción VII y demás aplicables del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Control Sanitario de Actividades, Establecimientos, Productos y Servicios; 8o. fracción IV y 12 fracción II del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, y

CONSIDERANDO

Que con fecha 20 de abril de 1994, en cumplimiento de lo previsto en el artículo 46 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, la Dirección General de Control de Insumos para la Salud presentó al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, el anteproyecto de la presente Norma Oficial Mexicana.

Que con fecha 8 de noviembre de 1994, en cumplimiento del acuerdo del Comité y de lo previsto en el artículo 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización, se publicó en el **Diario Oficial de la Federación** el Proyecto de la presente Norma Oficial Mexicana, a efecto de que dentro de los siguientes noventa días naturales posteriores a dicha publicación, los interesados presentaran sus comentarios al Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario.

Las respuestas a los comentarios recibidos por el mencionado Comité, fueron publicadas previamente a la expedición de esta Norma en el **Diario Oficial de la Federación**, en los términos del artículo 47 fracción III de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

Que en atención a las anteriores consideraciones, contando con la aprobación del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, se expide la siguiente:

NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-099-SSA1-1994, QUE ESTABLECE LAS ESPECIFICACIONES SANITARIAS DE LOS ANILLOS PARA VALVULOPLASTIA.

INDICE

	PREFACIO.
0	INTRODUCCION.
1	OBJETIVO.
2	CAMPO DE APLICACION.
3	REFERENCIAS.
4	DEFINICIONES, SIMBOLOS Y ABREVIATURAS.
5	ESPECIFICACIONES.
6	MUESTREO.
7	METODOS DE PRUEBA.
8	EMPACADO Y ETIQUETADO.
9	CONCORDANCIA CON NORMAS INTERNACIONALES.
10	BIBLIOGRAFIA.
11	OBSERVANCIA DE LA NORMA.
12	VIGENCIA.
	APENDICE "A" NORMATIVO.
	APENDICE "B" INFORMATIVO.

PREFACIO.

Las Unidades Administrativas que participaron en la elaboración de esta Norma son: Dirección General de Control de Insumos para la Salud; las Instituciones: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) Jefatura de Control de Calidad, Cámara Nacional de la Industria de la Transformación (CANACINTRA). Consejo Paramédico, Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica (CANIFARMA) y los establecimientos: Baxter S.A. de C.V.; Kendall de México

S.A. de C.V.; Biomédica Mexicana, S.A. de C.V.; Instrumental de México S.A. de C.V. y Medtronic, S. de R.L. de C.V.

0. Introducción.

El uso de anillos protésicos para remodelar los aparatos valvulares fue introducido en 1968 y ha probado ser un avance significativo en el tratamiento de la falla de la válvula tricúspide o mitral.

Corrige la dilatación así como la deformación del anillo de la válvula tricúspide o mitral, conservando óptima el área del orificio.

La Norma Oficial Mexicana incluye anillos de cualquier configuración; oval, redonda, abierta o cerrada y de constitución flexible, semiflexible o rígida.

1. Objetivo.

Esta Norma Oficial Mexicana especifica varios métodos de prueba que se han de usar para determinar las propiedades biológicas y mecánicas de los anillos para valvuloplastia de todos tipos y los materiales de los cuales están hechos.

También se hacen recomendaciones para pruebas "in vivo" y evaluación clínica y para los reportes de resultados de todo tipo de pruebas y evaluaciones cubiertos por esta Norma Oficial Mexicana.

También se presentan especificaciones para el envase y etiquetado de los anillos para valvuloplastia.

Nota: En el Apéndice B se da un fundamento de las estipulaciones para esta Norma Oficial Mexicana.

2. Campo de aplicación.

Esta norma es de observancia obligatoria en todas las industrias, laboratorios y establecimientos dedicados a la fabricación, importación y distribución de anillos para valvuloplastia en todo el territorio nacional, al usuario para orientar sus decisiones en la norma, y a las autoridades que deben regular mediante acciones preventivas y correctivas el seguimiento de la misma.

3. Referencias.

Esta norma se complementa con:

NOM-Z-13	Guía para la redacción y presentación de las Normas Oficiales Mexicanas.
NOM-CH-2	Calibradores Verniers.
NOM-CH-28	Microscopías Ópticas.
NOM-Z-12	Muestreo para la inspección por atributos.
NOM-008-SCFI	Sistema General de Unidades de Medida.

4. Definiciones, símbolos y abreviaturas.

4.1 Definiciones.

Para los fines de esta Norma Oficial Mexicana, se aplican las siguientes definiciones:

4.1.1 Anillos para valvuloplastia.

Dispositivos que se utilizan para remodelar los anillos valvulares del corazón (anuloplastia) mediante un implante quirúrgico; éstos se clasifican de acuerdo con la posición en la cual se pretende usarlas.

4.1.2 Perímetro de sutura.- Diámetro de montaje.

Es la longitud total correspondiente al contorno del anillo de extremo a extremo.

4.2 Símbolos y abreviaturas:

%	por ciento
°C	grado Celsius
K	grado Kelvin
1 N	Normal
g	gramo
cm	centímetro
ATCC	American Type Culture Collection
UFC/cm ³	unidad formadora de colonias por centímetro cúbico
±	más, menos
mm	milímetro
cm ³ /min	centímetro cúbico por minuto
cm ²	centímetro cuadrado
cm ³	centímetro cúbico
cm/kg	centímetro por kilogramo
ppm	partes por millón

Pb	Plomo
M	Molaridad
1 M	Molar
nm	nanómetro
mm	micrómetro
G16	Polietilenglicol compuesto (MM promedio 15 000). Compuesto de alto peso molecular formado por polietilenglicol y un diepóxido
S2	Copolímero de estireno-divinil-benceno con un área nominal de menos de 50 m ² /g un diámetro de poro promedio de 0,3-0,4 mm
mg	miligramo
ml	microlitro
MM	masa molecular
m ² /g	metro cuadrado por gramo.

5. Especificaciones.

5.1 Generalidades.

El material utilizado en la elaboración de las distintas partes que integran al producto, debe ser grado médico.

La superficie del producto en contacto con los tejidos vivos del usuario debe ser inerte y no liberar partículas o sustancias que puedan disolverse y provocar reacciones tóxicas o irritativas.

Las funciones que deben realizar estos implantes son: Resistencia a roturas, aislamiento para evitar los fenómenos complejos de la interfase de la sangre con el anillo interno que da la resistencia y la posibilidad de suturarlo al anillo fibroso dañado de la válvula interna. La mayoría de los anillos, por estas tres razones, tienen un anillo metálico interno (cuando aplique según el diseño del anillo: rígido, semirígido o flexible), otro intermedio de silicón como aislante y otro externo de tejido de poliéster o dacrón biocompatible.

El ensamble de las piezas debe ser firme y no deben separarse por la acción del uso normal del producto. Así mismo las partes que lo integran deben estar libres de defectos como: Roturas o nódulos o cualquier otro defecto que afecte el funcionamiento del producto.

5.2 Especificaciones del producto.

Determinación	Especificación
Esterilidad	Debe ser estéril
Pirógenos	Debe estar libre de pirógenos
Oxido de etileno residual ppm	25 máximo
Metales pesados ppm:	
En plásticos	1 máximo
Elastómeros	5 máximo
Prueba de seguridad	Debe cumplir con el punto 7.7.

6. Muestreo.

Se recomienda el uso de la NOM-Z-12 Vigente.

7. Métodos de prueba.

Los aparatos e instrumentos utilizados deben estar debidamente validados y calibrados. El agua empleada debe ser destilada a menos de que se indique otra pureza. El material de vidrio utilizado debe ser de borosilicato de bajo coeficiente de expansión térmica. Los reactivos utilizados deben ser de grado reactivo a menos de que se indique otro grado.

7.1 Prueba de materiales.

7.1.1 Requerimientos y procedimientos.

Todos los materiales usados deberán estar identificados en sus características específicas: los métodos de identificación y de especificación de características deben ser los relevantes para los materiales observados (ver Apéndice A). Las evaluaciones por seguridad biológica y compatibilidad deberán hacerse de acuerdo con los principios aceptados generalmente y con los métodos para los materiales que se pretende usar en un periodo largo de implantación. Los resultados de las pruebas deberán ser reportados.

7.1.2 Reporte de la prueba.

Cada reporte de prueba deberá incluir la siguiente información:

7.1.2.1 El fundamento de la prueba;

7.1.2.2 La identidad del material de prueba (ejemplo: Nombre genérico químico o fuente biológica);

7.1.2.3 Identificación de la muestra (ejemplo: Número de lote);

7.1.2.4 Número de muestras probadas;

7.1.2.5 El método de prueba usado y cuando se utilice un método de prueba diferente a la prueba específica de un estándar internacional, los detalles completos del procedimiento de prueba;

7.1.2.6 Resultados de la prueba.

7.2 Pruebas de los componentes.

7.2.1 Requerimientos y procedimientos.

Las muestras de los componentes de los anillos de valvuloplastia deberán haber sido probadas para compatibilidad biológica, durabilidad y características mecánicas, y se deberán reportar los resultados. La prueba del anillo de valvuloplastia completo deberá satisfacer los requerimientos para la prueba de componentes.

7.2.2 Reportes de prueba.

Cada reporte de prueba deberá incluir la siguiente información:

7.2.2.1 El fundamento para la prueba;

7.2.2.2 Una descripción del artículo(s) probado(s);

7.2.2.3 El número de muestras examinadas;

7.2.2.4 Detalles del método de prueba usado;

7.2.2.5 Resultados de la prueba.

7.3 Pruebas de los anillos para valvuloplastia.

7.3.1 Generalidades.

Los anillos para valvuloplastia que van a ser evaluados deberán tener la calidad apropiada para ser implantados en humanos. Antes de la prueba, cada anillo para valvuloplastia deberá ser estéril.

7.3.2 Descripción.

Los detalles de cada anillo para valvuloplastia de prueba y las referencias del mismo que incluyen su identificación, tipo (ejem: Tricúspideo o mitral), diámetro de montaje, deberán ser siempre indicados.

7.3.3 Pruebas en animales.

7.3.3.1 Objetivo.

El objetivo de las pruebas en animales es obtener datos relativos al funcionamiento del anillo para valvuloplastia "in vivo". La respuesta del anillo en cinco animales de la misma especie después de la implantación subcutánea o muscular y el posterior estudio histopatológico de los efectos locales de dicho implante, darán la pauta para la calificación del equipo.

Estas pruebas no son estrictamente necesarias cuando se usen diseños y materiales ya usados en otras marcas.

Las pruebas en animales deberán contener la siguiente información:

7.3.3.1.1 Una evaluación de cualquier cambio estructural del anillo para valvuloplastia.

7.3.3.1.2 Una evaluación de las consecuencias hematológicas del implante.

7.3.3.1.3 Una evaluación de toda consecuencia patológica en los órganos principales.

7.4 Evaluación clínica.

7.4.1 Objetivo.

El objetivo de la evaluación clínica es obtener datos acerca del funcionamiento del anillo para valvuloplastia en humanos bajo condiciones controladas.

7.4.1.1 Número de instituciones.

La evaluación clínica debe ser realizada en una o más instituciones. El número mínimo de prótesis implantadas debe ser de 20 para cada uno de los tipos de anillos para valvuloplastia.

7.4.1.2 Número de pacientes.

Se requiere un mínimo de 20 pacientes para reemplazo en posición Tricúspide y un mínimo de 20 pacientes para la posición mitral, para poder ser analizados.

7.4.1.3 Duración del estudio.

El estudio comprenderá un tiempo mínimo de 12 meses después del implante de la última prótesis.

7.4.2 Datos clínicos.

Los datos clínicos especificados en los puntos de 7.4.2.1 a 7.4.2.3, deben ser reportados para todos los pacientes que reciban un anillo para valvuloplastia en la institución referida en el punto 7.4.2.1.

7.4.2.1 Datos de identificación.

Deben de recopilarse los siguientes datos:

7.4.2.1.1 Sexo y fecha de nacimiento del paciente.

7.4.2.1.2 Nombre del investigador.

7.4.2.1.3 Nombre de la institución.

7.4.2.2 Datos preoperatorios.

Deben de recopilarse los siguientes datos:

7.4.2.2.1 Diagnóstico pre-operatorio y enfermedades coexistentes.

7.4.2.2.2 Clase funcional de acuerdo a the New York Heart Association.

7.4.2.2.3 Operaciones cardiovasculares previas.

7.4.2.2.4 Evaluación hemodinámica.

7.4.2.2.5 Estudios de sangre, incluyendo perfiles de coagulación y pruebas para hemólisis.

7.4.2.3 Datos transoperatorios.

Deben de recopilarse los siguientes datos:

7.4.2.3.1 El diagnóstico operatorio.

7.4.2.3.2 El procedimiento(s) operatorio(s).

7.4.2.3.3 La fecha de la operación.

7.4.2.3.4 Modelo, tipo y tamaño del anillo.

7.4.2.3.5 Diámetro de sutura del anillo.

7.4.2.3.6 Evaluación hemodinámica.

7.4.2.3.7 Complicaciones operatorias.

7.4.3 Reporte de la evaluación clínica.

El reporte debe incluir la tabulación de la información especificada en los puntos de 7.4.2.1 a 7.4.2.3 y la siguiente información:

7.4.3.1 Análisis de los rangos de supervivencia y los rangos de ausencia de complicaciones usando técnicas actuariales.

7.4.3.2 Muertes y complicaciones, con el análisis apropiado y fundamento para el análisis utilizado.

7.4.3.3 Los resultados en términos de:

7.4.3.3.1 Supervivencia total.

7.4.3.3.2 Rango de supervivencia libre de cualquier complicación.

7.4.3.3.3 Rango de supervivencia libre de complicaciones específicas (incluyendo trombosis, embolismo sistémico, hemorragia relacionada con anticoagulación, endocarditis, falla estructural del anillo, reoperación).

7.4.3.3.4 Evaluación hemodinámica.

7.5 Prueba de esterilidad.

Describir el método de prueba correcto y completo.

La prueba deberá hacerse a 20 unidades.

7.5.1 Objetivo.

El objetivo de esta prueba es la detección de formas viables de microorganismos, en medios de cultivos adecuados para crecimiento de bacterias, hongos y levaduras, que se encuentren como contaminantes en productos estériles, para la comprobación de la esterilidad del producto.

7.5.2 Metodología de la prueba.

7.5.2.1 Realizar de acuerdo a lo establecido en el Método General de Análisis "Esterilidad" de la última edición de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

7.5.2.2 Selección de muestras.

Seleccionar el número de muestras por analizar de acuerdo a la Tabla 1. Las pruebas de esterilidad se pueden realizar por dos métodos: 1) Directo y 2) Filtración a través de membrana. El método de elección es el de filtración a través de membrana.

Tabla 1. Número de Muestras Seleccionadas.

LOTES	NUMERO DE MUESTRAS
Menores a 100 unidades	2
Menores a 500 unidades y mayores a 100	6
Menores a 1000 unidades y mayores a 500	8
Mayores a 1000 unidades	20
Método directo.	

Cuando no es posible la inmersión del producto, se debe seleccionar la parte más difícil de esterilizar y dividirla en dos o más porciones, transferir asépticamente a cada uno de los tubos conteniendo medio A y tubos de medio B. Mezclar suavemente. Incubar al menos durante 14 días a 303 K a 308 K (30°C a 35°C) los tubos con medio A y a 293 K a 298 K (20°C a 25°C) los tubos con medio B. Revisar los tubos para la observación de crecimiento microbiano los días 3, 4, 5, 7, 8 y 14 de incubación. Cuando el material de prueba enturbia el medio y la presencia o ausencia de contaminación no puede ser determinada por observación visual, transferir porciones adecuadas del medio conteniendo la muestra a tubos con medio sin inocular, durante el periodo de 3o. al 7o. día de incubación. Continuar la incubación de todos los tubos por un total de 14 días a partir de la primera incubación.

Método de filtración a través de la membrana.

Equipo.- Una unidad de filtración consistente de un equipo que facilite el manejo aséptico de las membranas procesadas; consta de un portafiltros, una membrana filtrante con tamaño de poro $0.45 \mu\text{m} \pm 0.2 \mu\text{m}$ y diámetro de 47 mm, con velocidad de flujo de 55 cm³/min a 75 cm³/min de agua destilada a través de un área filtrante de 1 cm² bajo una presión de mercurio de 70 cm. La unidad puede estar esterilizada con la membrana o éstas pueden esterilizarse separadamente, pero cuidando que se mantengan las características originales del filtro. En caso de que el producto sea un aceite, asegurarse de que la(s) membrana(s) estén perfectamente secas.

En la prueba testigo se debe filtrar 100 cm³ de solución I, de acuerdo a 7.5.2.1.

Líquidos solubles en solventes acuosos.- Transferir asépticamente el volumen indicado en el método descrito en el punto en 7.5.2.1 del producto en prueba en 1 o 2 equipos de filtración y filtrar. Colocar cada membrana o la mitad de ella en un tubo conteniendo medio A y la otra membrana o la mitad restante a un tubo con medio B. Incubar durante no menos de 7 días, manteniendo el medio A de 303 K a 308 K (30°C a 35°C) y el medio B de 293 K a 298 K (20°C a 25°C). En los casos en que el producto sea altamente viscoso y no se filtre fácilmente incrementar el número de equipo(s) necesario(s) para filtrar el volumen indicado y la mitad del número de membranas utilizadas, son sembradas en su respectivo medio de cultivo.

Equipos.- Para equipos en los que únicamente la parte interior debe ser estéril, pasar asépticamente suficiente volumen de solución I a través de cada equipo, para recoger al menos 100 ml de solución. Proceder como se indica en "líquidos solubles" empezando con "transferir asépticamente el volumen indicado".

7.5.3 Interpretación.

Examinar los tubos de prueba en los tiempos establecidos. Si no se observa turbiedad o crecimientos debido a desarrollo microbiano, el producto cumple los requisitos de la prueba de esterilidad. Si se observa desarrollo microbiano, pero hay evidencias de contaminación accidental o los tubos testigos se encuentran contaminados, la prueba es descartada y debe repetirse con el mismo número de muestras. Si se observa crecimiento o turbiedad debido a desarrollo microbiano y los tubos testigos pasan la prueba, realizar una tinción de Gram para observar morfología microscópica y repetir la prueba con el doble de muestras, utilizando las mismas condiciones de la primera muestra. Si no se observa crecimiento microbiano al término del periodo de incubación de la segunda prueba, el producto cumple la prueba de esterilidad. Si se observa crecimiento microbiano al término de la segunda prueba, pero se comprueba que se utilizó una técnica inadecuada, la segunda prueba se invalida y se repite. Si se observa crecimiento microbiano y la técnica empleada fue satisfactoria, se realiza una tinción de Gram y si la morfología microscópica es la misma que en la primera prueba, el producto no cumple con la prueba de esterilidad.

7.6. Prueba de pirógenos.

7.6.1 Objetivo.

El objetivo de esta prueba es la verificación de la ausencia de pirógenos en el producto. Basado en el registro del aumento de temperatura en el conejo, como respuesta a la presencia de agentes pirogénicos, principalmente endotoxinas, puesto que la reacción fisiológica del conejo a estos agentes, es similar a la del hombre.

7.6.2 Metodología de prueba.

7.6.2.1 Recomendaciones especiales.

Utilizar conejos preferiblemente de la misma variedad, del mismo sexo, adultos jóvenes, sanos, de un peso no menor de 1,500 kg que hayan sido alimentados con una dieta completa y balanceada libre de antibióticos durante la semana anterior a la prueba. Los animales deben mantenerse alojados en jaulas individuales en un local con temperatura ambiente uniforme, de 293 K a 296 K (20°C a 23°C), con una variación de $\pm 3 \text{ K}$ (3°C) de la seleccionada, sin ruido o factores que exciten a los animales.

Después de usar los especímenes para una prueba de pirógenos, deberá transcurrir un periodo no menor de 48 horas antes de volverlos a usar, si la prueba fue negativa, y de 2 semanas si el conejo presentó una temperatura de 0.6 K (0.6°C) o más, o si estuvo involucrado en una prueba positiva.

Antes de usar los animales por primera vez, cuando no se han usado durante dos semanas, controlarles la temperatura durante 3 días consecutivos antes de la prueba, realizando todos los pasos de una determinación de pirógenos, como se indica en el procedimiento, pero omitiendo la inyección.

7.6.2.2 Equipo y material.

Usar un termómetro clínico adecuado o algún otro sistema de medición de temperatura que proporcione igual o mayor sensibilidad. Estos termómetros o sondas deben ser debidamente calibrados y periódicamente revisados en su sensibilidad. La graduación de la escala deberá ser de ± 0.1 K (0.1°C) y alcanzar la máxima lectura en menos de 5 minutos.

Insertar el sensor de temperatura en el recto del conejo, a una profundidad no menor de 7.5 cm, tomar la temperatura después de transcurrido el tiempo necesario para que se tranquilice el animal y el termómetro alcance su lectura correcta. Los sistemas de medición de temperatura se calibran usando como referencia un termómetro certificado que permita medir exactamente de 308 K a 318 K (35°C a 45°C).

Todo el material, tanto de vidrio como agujas o jeringas, deben estar libres de pirógenos para lo cual se despirogeniza con calor seco a 298 K (25°C) por lo menos durante 30 minutos, o por otro método que proporcione resultados satisfactorios.

7.6.2.3 Procedimiento.

Preparación de diluyentes y reactivos.- Todos los diluyentes y reactivos necesarios para la preparación de las muestras o para el enjuague del material, deben ser estériles y libres de pirógenos. Periódicamente se realiza una determinación de pirógenos en paralelo, para descartar la posibilidad de que una prueba presente resultados pirogénicos, debido al diluyente o al material empleado en la preparación.

Solución libre de pirógenos.- Preparar una solución isotónica de cloruro de sodio, disolviendo en un matraz libre de pirógenos, 9 g de cloruro de sodio libre de pirógenos, en agua libre de pirógenos, para hacer 1,000 cm³. Esterilizar en autoclave a 394 K (121°C) por no menos de 20 minutos. Esta solución se prueba para corroborar la ausencia de pirógenos, inyectando 10 cm³/kg de peso.

Preparación de la muestra.- En un vaso de precipitado previamente esterilizado colocar 250 cm³ de la solución isotónica de cloruro de sodio estéril, incorporar el anillo para valvuloplastia estéril y agitar durante 5 minutos.

Usar el equipo, animal y diluyentes, descritos en el inciso 7.6.2.1 y 7.6.2.2 y mantener a los animales en condiciones ambientales similares a las de sus jaulas. Cuando menos 10 horas antes de la prueba, retirar el alimento a los animales, permitiéndoles sólo el acceso al agua. Aislar los conejos que se van a emplear, registrar el peso de cada uno de ellos y colocarlos en cepos individuales, evitar el ruido o cualquier factor que los excite.

Determinar la temperatura testigo de cada animal, tomando lectura cada 30 minutos, hasta que la variación no sea mayor de 0.2 K (0.2°C), la última es la temperatura testigo.

Utilizar únicamente grupos de conejos cuya temperatura testigo no varíe en más de 1 K (1°C) en la misma prueba, no deben usarse animales con temperatura control superior a 312.8 K (39.8°C) o menor a 311.5 K (38.5°C). Preparar las soluciones a aplicar de acuerdo a lo establecido en los Métodos Generales de Análisis MGA 0711 Prueba de Pirógenos de la Farmacopea Nacional de los Estados Unidos Mexicanos. Calentar la solución, aproximadamente a 310 K ± 2 K ($37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$). De acuerdo al peso del animal, inyectar 10.0 cm³ por kg de peso como dosis de prueba de la muestra indicada en la preparación de la muestra, en la vena marginal de la oreja de tres conejos; efectuar la aplicación dentro de los 30 minutos siguientes a la lectura de la temperatura testigo. Tomar la temperatura de los animales 1, 2 y 3 horas después de la inyección.

7.6.2.4 Interpretación.

A partir de la temperatura testigo para cada conejo, calcular los incrementos obtenidos con posterioridad a la inyección. Cuando se presente una disminución de temperatura, se considera un incremento de cero. Si ningún conejo muestra un incremento individual de 0.6 K (0.6°C) o más, sobre su temperatura testigo respectiva, y si la suma del incremento mayor de los tres conejos no excede de 1.4 K (1.4°C), la muestra cumple con los requisitos para ausencia de pirógenos. Si uno o dos animales muestran un aumento de temperatura de 0.6 K (0.6°C) o más, o si la suma del incremento mayor de los tres conejos excede de 1.4 K (1.4°C), repetir la muestra usando cinco conejos más. Si no más de tres conejos de los ocho animales muestran una elevación de temperatura de 0.6 K (0.6°C) o más y si la suma de los incrementos mayores de los ocho conejos no es superior a 3.7 K (3.7°C), la muestra cumple con los requisitos para ausencia de pirógenos.

7.7 Prueba de seguridad.

7.7.1 Objetivo.

Esta prueba tiene por objeto la detección de cualquier toxigenicidad inesperada e inaceptable que pudiera haberse introducido durante su manufactura, o que se hubiese desarrollado durante el almacenamiento del producto. Esta toxigenicidad debe distinguirse de la toxicidad intrínseca del producto.

7.7.2 Procedimiento.

Preparación de la muestra.- En un vaso de precipitado previamente esterilizado colocar 250 cm³ de la solución isotónica de cloruro de sodio estéril, incorporar el anillo para valvuloplastia estéril y agitar durante 5 minutos.

Se deben usar para la prueba ratones blancos sanos (preferiblemente de una cepa conocida) que no hayan sido empleados previamente. Usar cristalería, agujas calibre 26 de 16 mm de longitud y jeringas estériles. Mantener a estos animales con una dieta de alimento balanceado y acceso libre de agua. El día de la prueba, seleccionar cinco ratones que pesen entre 18 y 25 g. Durante la prueba, cada grupo de ratones a los que se les administró una muestra deben ser albergados en unas jaulas apropiadas con agua y alimento balanceado. Mantener un ambiente con temperatura controlada de 293 K a 297 K (20 a 24°C), la temperatura seleccionada no debe variar en ± 0.5 K (0.5°C).

Intravenosa.- Inyectar en una vena caudal lateral, a una velocidad de 0.1 cm³ por segundo.

Intraperitoneal.- Inyectar en la cavidad peritoneal, a través de la pared abdominal.

Subcutánea.- Inyectar subcutáneamente en la superficie dorsal o abdominal.

Oral.- Por medio de una cánula u otro dispositivo apropiado, (aguja calibre 18, de 2 cm de longitud con punta roma), administrar la dosis de prueba.

7.7.3 Interpretación.

Observar los animales durante 48 horas. Anotar la mortalidad a las 24 y 48 horas. Si al final del periodo de observación todos los animales sobreviven, la muestra pasa la prueba de seguridad. Si uno o más ratones mueren, repetir la prueba usando otros diez ratones que pesen de 19.5 g a 20.5 g. El producto pasa la prueba en el caso de haber sido necesaria una repetición, si el número total de ratones muertos no excede del 10% del total de ratones utilizados.

7.8 Prueba de metales pesados.

7.8.1 Objetivo.

Esta prueba tiene por objetivo establecer las pruebas fisicoquímicas, en cuanto a la determinación de metales pesados en los productos terminados, que contengan en su construcción: Plásticos, látex u otros elementos elastómeros de origen natural o sintético.

7.8.2 Metodología de la prueba.

7.8.2.1 Condiciones de prueba.

Se debe efectuar cada prueba en no menos de 5 unidades provenientes de un mismo lote.

7.8.2.2 Método de análisis para elastómeros y plásticos.

7.8.2.2.1 Equipo, reactivos y disolventes para la extracción de la muestra.

7.8.2.2.1.1 Equipo.

Autoclave. Emplear una autoclave capaz de mantener una temperatura de $394 \text{ K} \pm 2 \text{ K}$ ($121^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$) equipada con un termómetro, un manómetro y válvula reguladora de presión.

Tubo de comparación de color (Nessler).

7.8.2.2.1.2 Reactivos.

Solución de ácido acético 1 N.

Nitrato de plomo.

Solución tipo concentrada de nitrato de plomo.

Acido sulfúrico.

Solución tipo concentrada de plomo.

Acido nítrico.

Preparación de la solución concentrada de nitrato de plomo.

Disolver 159.8 mg de nitrato de plomo en 100 cm³ de agua, a la que se le ha agregado 1 ml de ácido nítrico, enseguida diluir con agua hasta 1000 cm³. Esta solución se guarda en recipientes de vidrio que no contengan sales solubles de plomo, 1 cm³ = 1 mg de Pb (conservar en refrigeración).

Solución tipo de plomo.

Preparar la solución el mismo día de la prueba.

Diluir 10 cm³ de la solución tipo concentrada de nitrato de plomo, con agua hasta 100 cm³. Cada ml de la solución tipo de plomo equivale a 0.01 mg de plomo = 10 ppm.

$$0.01 \text{ mg} \times 1000 = 10 \text{ ppm}$$

$$0.5 \text{ cm}^3 = 5 \text{ ppm}$$

7.8.2.2.1.3 Disolvente para la preparación de la muestra: Agua purificada.

7.8.2.3 Preparación de la muestra.

Seleccionar una muestra del producto a probar y cortarla en porciones de tal manera que se obtenga un área de 100 cm², colocar en un recipiente adecuado para la extracción, añadir 300 cm³ de agua purificada y tapar con un vaso de boca ancha invertido.

Introducir el recipiente conteniendo la muestra al autoclave y someterlo a una temperatura de 394 K $\pm$ 0.5 K (121°C $\pm$ 0.5°C) durante 30 min. Enfriar el recipiente y decantar en un tamiz de acero inoxidable para retener la muestra en el recipiente.

Enjuagar con 100 cm³ de agua purificada y agitar suavemente desechando el agua del enjuague. Repetir el enjuague con una segunda porción de 100 cm³ de agua purificada.

7.8.2.3.1 Extracción con agua purificada.

Colocar la muestra preparada como se indica en el punto 7.8.2.3; en un recipiente adecuado para la extracción y añadir 200 cm³ de agua purificada. Tapar el recipiente para la extracción con un vaso de boca ancha invertido.

Introducir el recipiente conteniendo la muestra al autoclave, dejar que el líquido dentro del recipiente alcance la temperatura de extracción. Extraer a 394 K $\pm$ 2 K (121°C $\pm$ 2°C) durante 2 horas. Enfriar el autoclave rápidamente a temperatura ambiente.

7.8.2.4 Preparación del blanco.

7.8.2.4.1 Preparación del blanco con agua purificada.

Tratar un recipiente para extracción que únicamente contenga el disolvente (agua purificada), sin la muestra de la misma forma que se indica en el punto 7.8.2.3.1.

Transferir por separado 20 cm³ del extracto de la muestra tratado con disolventes (agua purificada) y 20 cm³ del blanco correspondiente, a cada uno de los tubos de comparación de color. En otros tres tubos transfiera por separado 0.5 cm³, 1 cm³ y 2 cm³ de la solución tipo plomo.

Añadir a cada tubo 2 cm³ de solución 1 N de ácido acético y ajustar el volumen a 25 cm³ con agua purificada. Añadir 10 cm³ de la solución de ácido sulfúrico a cada uno de los tubos, mezclar y dejar reposar durante 5 min. Hacer la comparación de color observando los tubos de arriba hacia abajo sobre un fondo blanco.

Determinar la cantidad de metales pesados en el extracto de la muestra y el blanco en base a la diferencia en intensidad de color observada en los tubos.

El contenido de metales pesados es la diferencia entre la cantidad en el blanco y la cantidad contenida en el extracto de la muestra.

Resultado: Para plásticos 1 ppm y para elastómeros 5 ppm como máximo.

7.9 Prueba de óxido de etileno residual.

7.9.1 Objetivo.

Esta prueba tiene por objetivo comprobar la ausencia de residuos de óxido de etileno contenido en el producto después de haber sido esterilizado con este gas, y se basa en la determinación cuantitativa a través de la espectrofotometría visible.

7.9.2 Metodología de la prueba.

7.9.2.1 Equipo.

7.9.2.1.1 Aparato de extracción.

Este aparato (fig. 2) está constituido por un matraz balón de fondo redondo de 140 mm de diámetro y 1000 cm³ de capacidad, dotado de tres bocas (a, b y c) con juntas esmeriladas destinadas a colocar en la boca esmerilada (b) un refrigerante (B) de 330 mm de longitud, con una boca esmerilada 24/40 colocándole arriba en la entrada de aire un tubo capilar, el cual va conectado a un frasco lavador (1) de 200 cm³ de capacidad.

El matraz debe ser colocado sobre un calentador redondo (2) y en la boca (a) un refrigerante (A) que debe estar orientado a dos frascos (3 y 4) de Deware montados en serie, de 220 mm de altura y 25 mm de diámetro, los cuales deben contener hielo picado y en cuyo interior se encuentran dos frascos (3a y 4a); la boca (c) es para la adición de soluciones. Finalmente un tubo en ángulo unido al frasco (4a) y a un frasco lavador (5) de 200 cm³ de capacidad.

7.9.2.1.2 Estabilización del aparato de extracción. (Fig. 2).

Introducir en el frasco lavador (1) una solución preparada por disolución de 1.7 g de clorhidrato de hidroxilamina en 3.3 cm³ de trietanolamina y 100 cm³ de agua.

Colocar dentro del matraz balón (2) de 1000 cm³, 150 cm³ de agua destilada, dentro de los dispositivos (3a y 4a) 40 cm³ de agua a 273 K (0°C) y dentro de el frasco lavador (5) 50 cm³ de agua.

Poner a ebullición el contenido del matraz balón hasta observar en la trampa de agua (5) la salida de burbujas, a una velocidad de 4 burbujas por minuto.

7.9.2.1.3 Espectrofotómetro de absorción visible.

Este equipo cuenta con una lámpara de tungsteno y celdas de absorción de vidrio o cuarzo.

7.9.2.1.4 Refrigerantes (2). (Ver fig 2.).

7.9.2.1.5 Frascos lavadores (2) (Ver fig 2.).

7.9.2.1.6 Frascos Deware con un frasco cada uno en su interior. (Ver fig 2.).

7.9.2.1.7 Balanza analítica con precisión de 0.01 mg.

7.9.2.2 Reactivos.

7.9.2.2.1 Material usual de laboratorio.

7.9.2.2.2 Matraz de vidrio fondo redondo dotado de 3 orificios esmerilados 24/40.

7.9.2.2.3 Sal sódica de ácido cromotrópico.

7.9.2.2.4 Tres juntas esmeriladas 24/40.

7.9.2.2.5 Clorhidrato de hidroxilamina.

7.9.2.2.6 Tubería de vidrio.

7.9.2.2.7 Trietanolamina.

7.9.2.2.8 Etilenglicol.

7.9.2.2.9 Solución de hidróxido de sodio 0.5 N.

7.9.2.2.10 Solución de peryodato de sodio 0.1 M

7.9.2.2.11 Solución de sulfito de sodio al 11%

7.9.2.2.12 Acido sulfúrico concentrado.

7.9.2.2.13 Solución de ácido sulfúrico 0.5 N.

7.9.2.2.14 Solución de ácido sulfúrico 18 N.

7.9.2.3 Preparación de las soluciones patrón. (Ver Figura 3 y 4).

Determinar con exactitud una masa de 1.4 g de etilenglicol, diluir a 1000 cm³ con agua, tomar un alícuota de 10 cm³ de esta solución y diluir a 100 cm³ de agua.

Colocar en una serie de cinco matraces volumétricos de 100 cm³, alícuotas de 1 cm³, 2 cm³, 3 cm³, 4 cm³ y 5 cm³ respectivamente de la solución anterior de etilenglicol. Agregar a cada uno de ellos 2 cm³ de solución de peryodato de sodio 0.1 M dejándolo en contacto permanente durante un tiempo de 15 min, con agitación frecuente. Adicionar una alícuota de 2 cm³ de solución de sulfito de sodio al 11% y aforar a 100 ml con agua.

Transferir una alícuota de 5 cm³ de la solución proveniente del primero de los matraces tratados anteriormente, a un matraz volumétrico de 100 cm³, colocar en hielo, adicionar gota a gota 5 cm³ de una mezcla que contenga 0.10 g de la sal sódica de ácido cromotrópico en 2 cm³ de agua y 50 cm³ de ácido sulfúrico concentrado.

Repetir la misma operación con los cuatro matraces restantes.

Colocar los tubos de ensayo a baño María durante 10 minutos, enfriar a temperatura ambiente y completar a 100 cm³ con ácido sulfúrico 18 N.

Estas soluciones contienen respectivamente el equivalente 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 y 2.5 ppm como óxido de etileno.

7.9.2.4 Preparación de la muestra.

Determinar con exactitud una masa de 16 g de la muestra, recortarla en fragmentos de aproximadamente 0.10 g (para equipos constituidos por varias partes o materiales, se deberán desechar aquellas que no forman parte integral del equipo, ejemplo: envase, protectores y otros), y colocarla dentro del matraz balón del aparato de extracción preparado y estabilizado como se indicó en los puntos 7.9.2.1.1. y 7.9.2.1.2.

Destilar de 45 min a 60 min. Transcurrido el tiempo de destilación indicado, desmontar los frascos 3a y 4a y vaciar su contenido dentro de un matraz de 150 cm³ de capacidad con un tapón esmerilado 24/40. Lavar los frascos vaciando las aguas de lavado en el matraz(*). Adicionar 1 cm³ de ácido sulfúrico 0.5 N, cerrar herméticamente el matraz y colocarlo en un baño María en ebullición durante 1 h. Enfriar a temperatura ambiente, neutralizar la solución con 1 cm³ de hidróxido de sodio 0.5 N y transvasar a un matraz volumétrico (*) y aforar con agua. Transferir una alícuota de 5 cm³ de la solución anterior a un matraz volumétrico de 100 cm³ y continuar el tratamiento de la muestra de igual manera que las soluciones patrón desde la oxidación peryódica.

7.9.2.5 Preparación del blanco.

Colocar en un matraz de 150 cm³ de capacidad con tapón esmerilado 24/40, 80 cm³ de agua, adicionar 1 cm³ de ácido sulfúrico 0.5 N, cerrar herméticamente el matraz y colocarlo en un baño María en ebullición durante 1 h. Enfriar a temperatura ambiente, neutralizar la solución con 1 cm³ de hidróxido de sodio 0.5 N y transvasar a un matraz

volumétrico de 100 cm³ y continuar el tratamiento del blanco de igual manera que las soluciones patrón desde la oxidación peryódica.

Obtener las absorbancias de las soluciones patrón de referencia, de menor a mayor concentración, a una longitud de onda de máxima absorbancia de aproximadamente 570 nm y ajustar el aparato con el blanco. Posteriormente medir la absorbancia de la preparación de la muestra problema en las mismas condiciones.

7.9.2.6 Cálculos.

Graficar las lecturas de las absorbancias obtenidas con las soluciones patrón de referencia, contra sus concentraciones respectivas en óxido de etileno y calcular la curva sabiendo que 1.409 g de etilenglicol corresponden a 1 g de óxido de etileno. Para determinar la concentración de óxido de etileno en la muestra, interpolar en la curva patrón la absorbancia obtenida y multiplicar por el factor de dilución obtenido.

7.9.3 Cromatografía de gases.

7.9.3.1 Este método determina el óxido de etileno residual de una muestra comparando la concentración de la muestra con otra de referencia utilizando el cromatógrafo de gases.

7.9.3.2 Aparatos y reactivos.

7.9.3.2.1 Aparato.

7.9.3.2.1.1 Equipo de cromatografía de gases con detector de ionización de flama (DIF), con integrador electrónico.

7.9.3.2.1.2 Jeringas impermeables a gases de 10 ml, 50 ml y 100 ml.

7.9.3.2.1.3 Dos agujas hipodérmicas y un tubo de cloruro de polivinilo (PVC).

7.9.3.2.1.4 Viales para suero con tapones, matraz volumétrico equipado con tapón sellante de teflón.

7.9.3.2.1.5 Microjeringas (5 ml o 10 ml de capacidad).

7.9.3.2.1.6 Horno de laboratorio con capacidad de calentamiento de 373 K (100°C).

7.9.3.2.1.7 Campana con extractor de humo con ventilación adecuada.

7.9.3.2.1.8 Balanza analítica con aproximación de 0.1 mg

7.9.3.2.1.9 Agitador mecánico.

7.9.3.2.1.10 Válvula reguladora para control de lecturas del frasco conteniendo óxido de etileno.

7.9.3.3 Reactivos.

7.9.3.3.1 Óxido de etileno al 100% (con menos de 120 días de envasado).

7.9.3.4 Preparación de soluciones estándar.

7.9.3.4.1 Las soluciones estándar son preparadas por dilución de pesos conocidos de gas óxido de etileno y realizando con éstas curvas de referencia.

7.9.3.4.2 Para purgar el vial o frasco recolector del óxido de etileno se monta el equipo de acuerdo a la fig. 3 y se deja burbujear el gas a una velocidad de una burbuja por segundo durante 15 minutos.

7.9.3.4.3 Una vez purgado el frasco recolector se modifica el equipo de acuerdo a la fig. 4 para recolectar en forma líquida el gas óxido de etileno, aproximadamente 10 cm³.

7.9.3.4.4 En un frasco aforado de 100 cm³ con válvula de sello de teflón conteniendo aproximadamente 60 cm³ de agua; colocar 5 gotas de óxido de etileno líquido y empezar nuevamente llenando el frasco a los 100 cm³ de solución. Invertir el frasco y agitar intermitentemente.

7.9.3.4.5 Diluciones de esta solución.

Son preparadas tomando alícuotas de ella y diluyéndolas.

7.9.3.4.6 De las diferentes diluciones se toman alícuotas de 1 ml a 5 ml y se colocan en el cromatógrafo de gases.

7.9.3.4.7 Con los valores obtenidos se procede a construir la curva de referencia.

7.9.3.5 Procedimiento (ver tabla 2).

7.9.3.5.1 Este procedimiento utiliza las soluciones estándar preparadas de acuerdo a 7.9.3.4.5

7.9.3.5.2 Pesar una muestra de aproximadamente 1 g con aproximación de 0.1 mg y colocarla dentro de un frasco de vidrio hermético de volumen apropiado para minimizar el espacio superior.

7.9.3.5.3 Pipetear 5 cm³ de agua destilada dentro del frasco.

7.9.3.5.4 Dejar sellado el frasco por 24 h a temperatura de 310 K (37°C).

7.9.3.5.5 Por duplicado tomar alícuotas de 1 ml a 5 ml e inyectarlas al cromatógrafo.

7.9.3.5.6 El resultado obtenido debe estar de acuerdo con lo especificado en el punto 5.2.

TABLA 2. DETERMINACION DE OXIDO DE ETILENO RESIDUAL.

Método acuoso para la extracción de óxido de etileno

1. Procedimiento de extracción

Tamaño de la muestra	Aprox. 1.0 g
Fluido de extracción	H ₂ O
Relación de fluido muestra /extracto(g/cm ³)	1:5
Tamaño del vial para el fluido	Volumen adecuado
Temperatura	310 K (37°C)
Tiempo	24 h

2.- Procedimiento del gas cromatográfico

Tamaño de la columna	De vidrio 182.30 cm x 2 mm de diámetro interno
Material de empaque	3% G16 malla 20 S2 malla 80/100 FEUM
Gas acarreador	Nitrógeno
Rango de flujo	35 ml/min
Temperatura de horno	333 K a 348 K (60°C a 75°C)
Inyector	473 K (200°C)
Detector	523 K (250°C) detector de ionización de flama
Tamaño de las muestras de inyección	3 x 10 ⁻³ cm ³

8. Empacado y etiquetado.

8.1 Designación de tipo y tamaño.

(*) Cuidar que el agua utilizada para lavar los frascos 3a y 4a, así como los matraces de 150 cm³ con tapón esmerilado no sobrepasen en total 100 cm³, incluyendo la muestra.

El tipo y tamaño del anillo será designado por:

8.1.1 El nombre del anillo para valvuloplastia;

8.1.2 El modelo y tipo;

8.1.3 Los nombres común y/o químico de los materiales de construcción;

8.1.4 El diámetro de montaje, en milímetros, según está definido en el punto 4.1.2.

8.2 Empacado.

8.2.1 Contenedor unitario.

El anillo para valvuloplastia será empacado en un contenedor unitario. Este contenedor será diseñado de tal forma que se detecte fácilmente la apertura del mismo. El contenedor unitario deberá mantener la esterilidad del contenido bajo condiciones de manejo, almacenamiento y tránsito normales y permitirá que el contenido se presente para su uso de una manera aséptica.

Si el fabricante dice que el usuario puede reesterilizar el anillo para valvuloplastia, el contenedor unitario permitirá la reesterilización del contenido y dará al mismo protección física contra daños mecánicos durante la reesterilización, o el fabricante deberá suministrar instrucciones para reempacar en forma adecuada al anillo para valvuloplastia para su reesterilización.

8.2.2 Contenedor externo.

El contenedor unitario estará empacado en un contenedor externo individual (o contenedores) para proteger al contenedor unitario.

8.3 Etiquetado.

Las instrucciones, información y leyendas deben venir escritas en idioma español con caracteres legibles e indelebiles.

8.3.1 Contenedor unitario.

Cada contenedor unitario estará marcado con al menos la siguiente información:

8.3.1.1 Una descripción del contenido, incluyendo el nombre, modelo, diámetro de montaje y tipo del anillo para valvuloplastia.

8.3.1.2 La palabra ESTERIL o equivalente.

8.3.1.3 Una advertencia contra el uso del dispositivo si el empaque ha sido abierto o dañado previamente.

8.3.1.4 La fecha de esterilidad (mes y año).

8.3.1.5 La fecha de caducidad (mes y año), si se aplica.

8.3.1.6 Nombre y dirección del fabricante.

8.3.1.7 La leyenda Hecho en México o del país de origen.

8.3.1.8 Número de registro de la S.S.A.

8.3.2 Contenedor externo.

Cada contenedor externo estará marcado con toda la información especificada en el punto 8.3.1, así como recomendaciones de almacenaje.

8.3.3 Información del producto.

Cada contenedor unitario estará acompañado de literatura con información del producto que incluirá al menos la siguiente información:

8.3.3.1 Una descripción del anillo (nombre, modelo y material de construcción) para valvuloplastía.

8.3.3.2 Advertencias con respecto al manejo o uso del anillo para valvuloplastía.

8.3.3.3 Detalles de cualquier precaución que se deba seguir.

8.3.3.4 Una relación de las técnicas/instrucciones a ser usadas en el implante del anillo de valvuloplastía.

8.3.3.5 Una descripción de todo accesorio requerido e instrucciones para su uso.

8.3.3.6 Recomendaciones para almacenamiento.

8.3.3.7 Instrucciones para reesterilización, si es necesaria, incluyendo el número máximo de ciclos de esterilización que se pueden aplicar.

8.3.3.8 El nombre, el teléfono y dirección completa del fabricante.

8.3.4 Forma de identificación del paciente.

El fabricante deberá suministrar con cada anillo para valvuloplastía una forma o tarjeta que contendrá espacios para registrar al menos los siguientes datos:

8.3.4.1 Nombre del paciente.

8.3.4.2 El número de expediente de hospital del paciente.

8.3.4.3 Nombre y dirección del hospital.

8.3.4.4 Nombre del cirujano que va a realizar el implante.

8.3.4.5 La fecha del implante.

8.3.4.6 La posición del implante.

8.3.4.7 Nombre del fabricante.

8.3.4.8 Modelo, tipo y diámetro de montaje del anillo.

9. Concordancia con Normas Internacionales.

Concuerda parcialmente con la Norma ISO-5840 Cardiovascular Implants-Cardiac Valve Prostheses.

10. Bibliografía.

FEUM Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos vigente MGA 0711 Prueba de Pirógenos.

11. Observancia de la Norma.

La vigilancia del cumplimiento de la presente norma corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias.

12. Vigencia.

La presente Norma entrará en vigor con carácter obligatorio, a partir del día siguiente de su publicación en el **Diario Oficial de la Federación**.

México, D.F., a 1 de febrero de 1996.- El Director General de Control de Insumos para la Salud, **Francisco J. Higuera Ramírez**.- Rúbrica.

(APENDICE A NORMATIVO).

Métodos de prueba que pueden ser usados en la evaluación de materiales para anillos para valvuloplastia.

Material	Propiedad característica	Norma Internacional en la cual está especificado el método de prueba.
Aleaciones metálicas	Propiedades mecánicas básicas resistencia a la corrosión	ISO 5832, Implants for surgery Metallic materials
Materiales Plásticos	Masa molecular Contenido de cenizas Indice de reblandecimiento Propiedades mecánicas Propiedades flexión	ISO 5834-1, Implants for surgery Ultra-high molecular weight polyethylene - Part 1: Power form ISO 3451, plastics-determination of ash (in four parts) ISO 1133, Plastics-Determination of the melt flow rate of thermoplastics ISO/R 527, Plastics-Determination of tensile properties ISO 178, Plastics-Determination of flexural properties of rigid plastics
Cerámica-Alúmina		ISO 6474, Implants for surgery Ceramic materials based on alumina
Materiales Biológicos	Propiedades Mecánicas	ISO/R 527, Plastics-Determination of tensile properties (adapted)

(APENDICE B INFORMATIVO).

FUNDAMENTO PARA LAS PREVISIONES DE ESTA NORMA

B.1 Fundamento para la prueba en animales.

El objetivo de la implantación preclínica en animales es ayudar a la evaluación de aquellas características de funcionamiento de los anillos que no son verificables por las pruebas "in vitro". Aunque no sea factible verificar la durabilidad clínica de un anillo por medio del uso de un modelo animal, pueden obtenerse datos valiosos sobre la hemodinámica y ciertos aspectos del comportamiento biológico a través del implante en animales. Ya que un modelo animal no ha sido uniformemente establecido, se han publicado estudios con el uso de becerros, perros, ovejas y cabras; se reconoce que cada uno de estos modelos tiene sus ventajas y limitaciones, sin embargo se seleccionará un modelo animal específico y un protocolo de implante en base al conocimiento de estos factores.

B.2 Fundamento para la evaluación clínica.

Los datos obtenidos de las pruebas "in vitro" y en animales no pueden reemplazar la evaluación de funcionamiento de los anillos en humanos, donde los factores fisiológicos y metabólicos pueden contribuir a supervivencias a largo plazo y a ausencia de complicaciones. El objetivo de la evaluación clínica es obtener datos sobre el comportamiento de los anillos para valvuloplastia en humanos. La evaluación clínica descrita en esta Norma Oficial representa una primera fase que involucra un pequeño número de pacientes y un plazo corto de seguimiento para detectar problemas tempranos relacionados con el anillo sin que indebidamente se retrase la disponibilidad general de nuevos anillos para valvuloplastia. Será necesario el seguimiento de un mayor número de pacientes por un periodo de tiempo más largo para obtener el análisis estadístico detallado de la incidencia de complicaciones. Las posibles complicaciones tardías podrán determinarse por el seguimiento a largo plazo de la población inicial. La aceptación de un anillo después de esta primera fase de estudios clínicos debe ser provisional mientras que una comisión lleve a cabo un monitoreo prospectivo y comprensible a largo plazo.

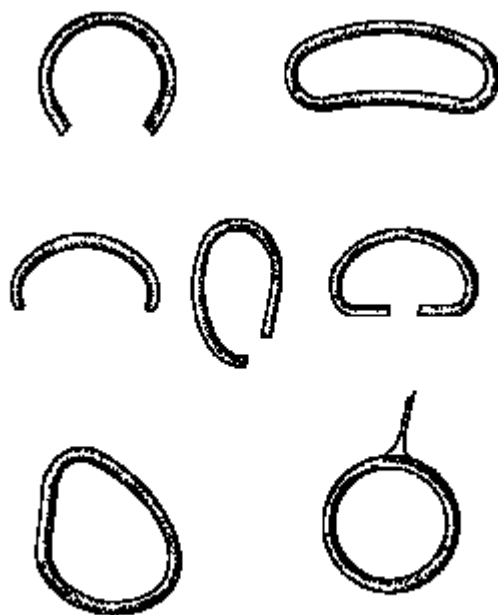


FIG. 1 DIVERSOS DISEÑOS DE ANILLO PARA VALVULOPLASTIA

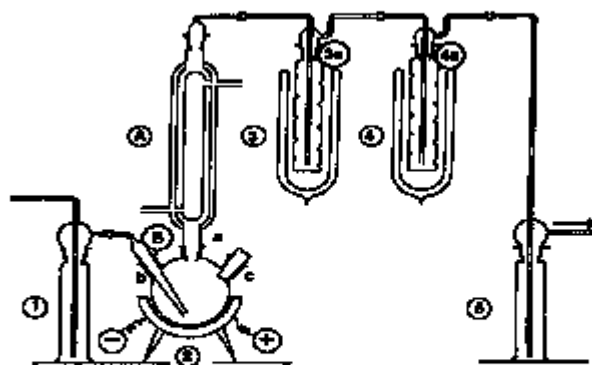


FIG. 2 APARATO DE EXTRACCION

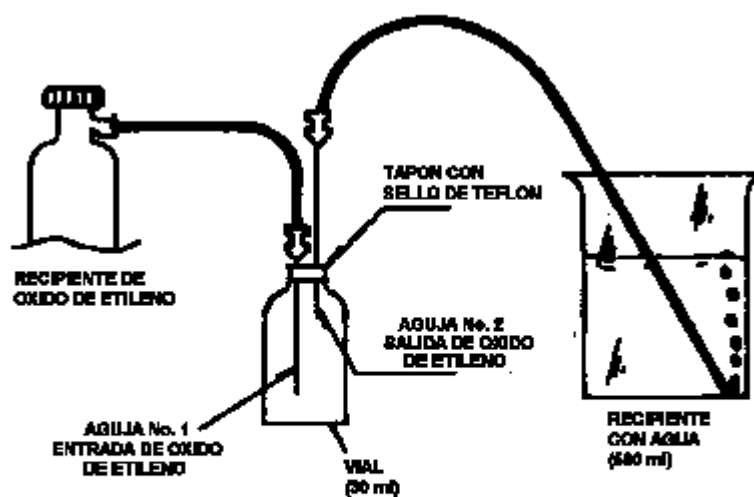


FIG. 3 APARATO PARA PURGAR EL SISTEMA

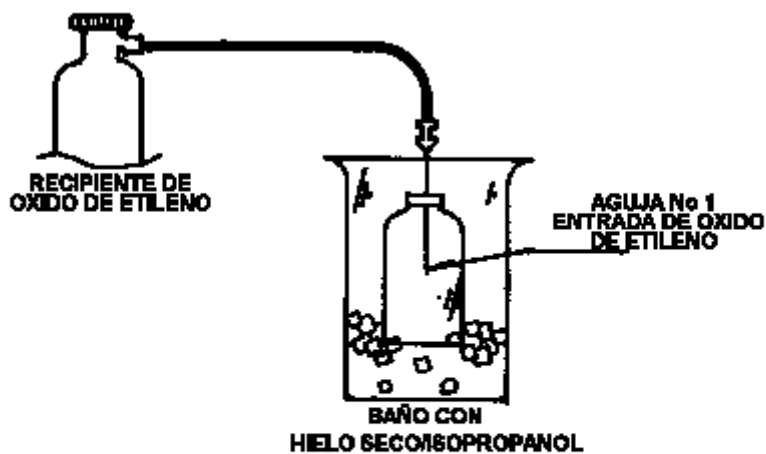


FIG. 4 APARATO PARA PREPARACION DE LA SOLUCION ESTANDAR