

**INFORME FINAL**

NOMBRE DEL ESTUDIO	PEI-243612 Desarrollo de dispositivos con base en Matriz Ósea Desmineralizada incorporando nanopartículas bioactivas: Reactividad Intracutánea		
NÚMERO DE SOLICITUD	UNIPREC/17/044-3		
FECHA DE INICIO DE LA EJECUCIÓN DEL ESTUDIO	01/02/18	FECHA DE TÉRMINO DE LA EJECUCIÓN DEL ESTUDIO	23/03/18
DURACIÓN DEL ESTUDIO	51 días		
FECHA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ INSTITUCIONAL PARA EL CUIDADO Y USO DE ANIMALES DE LABORATORIO	08/02/18		
FECHA DE RECEPCIÓN DEL PRODUCTO	05/12/17		
MEDICAMENTO DE REFERENCIA (cuando aplique)	N/A		
INVESTIGADOR PRINCIPAL/DIRECTOR DE ESTUDIO	Héctor Rico Morales		
DIRECTORA DE LA UNIPREC	MA. ISABEL GRACIA MORA		
DIRECCIÓN Y TELÉFONO	UNIDAD DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL, CONJUNTO "D-E", FACULTAD DE QUÍMICA. CIRCUITO DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA. CIUDAD UNIVERSITARIA. C.P. 04510. TEL. 5622-5375		
PATROCINADOR	Agustín Carrillo, Biograft de México, S.A. de C.V.		
DIRECCIÓN Y TELÉFONO	San Francisco 1103 Anexo A Planta Baja Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, C.P. 03100. Tel. 55-5534-2648 Ext. 111.		

	Nombre	Puesto	Fecha	Firma
Elaboró	Héctor Rico Morales	Investigador principal/Director de estudio	07/03/18	
Revisó	Isabel Gracia Mora	Directora de la UNIPREC	08/03/18	
	Mabel Tinoco Méndez	Responsable de Aseguramiento de la Calidad		
Autorizó	Francisco Sánchez Bartéz	Responsable Sanitario/de Asuntos Regulatorios	09/03/18	



**PEI-243612 Desarrollo de dispositivos con base en Matriz Ósea
Desmineralizada incorporando nanopartículas bioactivas: Reactividad
Intracutánea**



Índice

	Pág.
1. Resumen.....	4
2. Introducción.....	4
3. Objetivo.....	5
4. Materiales y métodos.....	5
4.1 Producto de prueba.....	5
4.2 Preparación del producto prueba.....	5
4.3 Sistema de prueba.....	5
4.4 Justificación del sistema de prueba.....	5
4.5 Tamaño de muestra.....	6
4.6 Identificación de los animales.....	6
4.7 Condiciones de alojamiento y alimentación.....	6
4.8 Diseño experimental.....	6
4.9 Procedimientos terminales.....	8
5. Retención de registros, muestras y especímenes.....	8
6. Resultados.....	9
7. Conclusiones.....	12
8. Referencias.....	12
9. Anexos.....	13



1. RESUMEN

Se realizó la evaluación del producto DBM NANO (matriz ósea desmineralizada), mediante la prueba de reactividad Intracutánea. El estudio se realizó de acuerdo a la Guía ISO-10993-10 2006 y a la monografía de Reactividad Intracutánea MGA-DM 3171, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Suplemento para Dispositivos Médicos, Tercera Edición, México 2014, y al Procedimiento Normalizado de Operación para los estudios de seguridad de dispositivos médicos (PNODM-UNAM-UNIPREC-01).

Se observó una ligera reacción en dos animales (1 y 3), aunque de acuerdo con los criterios de interpretación las muestras cumplen con las especificaciones de la prueba, ya que el valor promedio de reacciones de la muestra es menor a 1.0. Por lo que se concluye que el producto de prueba DBM-NANO (Matriz ósea desmineralizada), es No Irritante, probablemente inocuo.

2. INTRODUCCIÓN

La matriz ósea desmineralizada (DBM por sus siglas en inglés), es un hueso que se ha tratado químicamente para eliminar la parte mineralizada y mantener la matriz orgánica y los factores de crecimiento. Aproximadamente el 93% de la DBM consiste en colágeno, mientras que solo el 5% se compone de otros factores de crecimiento. Es débilmente osteoconductor porque las porciones orgánicas de hueso, como el colágeno, permanecen. Se ha comprobado la capacidad osteoinductora de dicha matriz en múltiples estudios, por lo que se ha utilizado para inducir la formación de hueso en diversas aplicaciones clínicas. Aunque, por otro lado, se ha considerado que la DBM no tiene rechazo inmunológico ya que la estructura superficial antigénica del hueso se destruye durante la desmineralización con ácido por otro lado, varios estudios han demostrado que cualquier aloinjerto óseo puede inducir respuestas inmunitarias del huésped a pesar de su tratamiento.

Por otro lado, la posibilidad de que un producto o dispositivo médico pueda provocar irritación cuando está en contacto con un paciente, puede evaluarse a partir de la respuesta observada al inyectar una elución del producto o dispositivo médico por vía Intracutánea en conejos. Esta es una prueba genérica y no excluye la necesidad de realizar otras pruebas más específicas en función del tipo de uso del producto, ya que los tejidos difieren en vascularización, composición y respuesta.

Por lo anterior y ante el creciente desarrollo y evolución de productos innovadores, se reconoce la importancia de efectuar pruebas y procedimientos de evaluación para garantizar su biocompatibilidad y seguridad, para posteriormente solicitar y obtener su registro ante la autoridad regulatoria correspondiente.



3. OBJETIVO

Evaluar la reacción localizada del tejido para eluciones del dispositivo médico después de su inyección intracutánea a dosis única en conejos.

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Producto de prueba

DBM-NANO (Matriz ósea desmineralizada), del fabricante Biograft.

4.2 Preparación del producto de prueba

Para la preparación de la elución del producto de prueba, se utilizó la guía ISO 10993-10:2012 y la monografía de Reactividad Intracutánea MGA-DM 3171, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Suplemento para Dispositivos Médicos, Tercera Edición, México 2014, y al Procedimiento Normalizado de Operación para los estudios de seguridad de dispositivos médicos (PNODM-UNAM-UNIPREC-01).

La muestra se preparó dentro de la campana de flujo laminar CFCC-UNIPREC-01 para garantizar la esterilidad del producto y su elución. Para calcular el volumen de disolvente que se agregó para preparar la elución, se utilizó la relación de 0.2 g del material de prueba por mililitro de disolvente. Por lo tanto, se colocó 1 g. del producto de prueba en un tubo de centrifuga estéril marca Corning con número de lote 03613012 y fecha de caducidad del 2018, con 5 mL con solución salina fisiológica estéril marca PiSA con número de lote D16Y496 y caducidad de mayo/19, posteriormente se colocó a 37°C en la incubadora ININ-UNIPREC-01, por un periodo de 72 horas. Lo anterior se registró en la BAP-UNAM-UNIPREC-03.

4.3 Sistema de prueba

Se emplearon conejos machos adultos jóvenes y sanos, de ≥ 2 Kg al inicio del estudio, dichos animales contaron con su respectivo certificado de salud y reporte microbiológico.

4.4 Justificación del sistema de prueba

El estudio se realizó de acuerdo a la Guía ISO-10993-10 2006 y a la monografía de Reactividad Intracutánea MGA-DM 3171, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Suplemento para Dispositivos Médicos, Tercera Edición, México 2014, y al Procedimiento Normalizado de Operación para los estudios de seguridad de dispositivos médicos (PNODM-UNAM-UNIPREC-01).



4.5 Tamaño de Muestra

Se utilizaron 3 conejos Nueva Zelanda.

4.6 Identificación de los animales

Los animales se identificaron con numeración consecutiva mediante marcado con marcador indeleble en la parte interna de la oreja, de acuerdo al Procedimiento Normalizado de Operación para el Manejo de Animales PNOMA-UNAM-UNIPREC-01.

4.7 Condiciones de alojamiento y alimentación

Los animales se alojaron en la sala 2 del área de Experimentación Animal de la Unidad de Investigación Preclínica (UNIPREC), que cuenta con la autorización de SAGARPA/SENASICA AUT-B-B0314-010 y cumpliendo con lo señalado en la NOM-062-ZOO-1999 y se colocaron a razón de 1 animal por jaula, dichas jaulas tienen las siguientes dimensiones: 0.43 x 0.53 x 0.40 m. en conformidad a la NOM-062-ZOO-1999 "Especificaciones Técnicas para la Producción, Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio", bajo condiciones ambientales controladas como son: extracción e inyección de aire con al menos 18 recambios por hora mediante filtros HEPA, los cuales filtran partículas de hasta de 3 μm en el aire de inyección, temperatura de $22^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, con un porcentaje de humedad relativa de entre 40-70% y ciclos de luz oscuridad de 12/12 h. Para su registro se utilizaron los formatos correspondientes a los procedimientos normalizados de operación del proceso de verificación, calibración, calificación y mantenimiento preventivo (PNOVC-UNAM-UNIPREC-01).

Por otro lado, se les proporcionó alimento Laboratory Rabbit Chow 5321 *ad libitum*, cama Pine Shavings Bedding marca Envigo y agua purificada por filtración *ad libitum* del Centro UNAM-ENVIGO, los bebederos se esterilizaron en la autoclave AUAE-UNIPREC-01.

4.8 Diseño experimental

El estudio se realizó conforme al Procedimiento Normalizado de Operación para la prueba de reactividad intracutánea PNORI-UNAM-UNIPREC-01. Un día antes de la prueba se llevó a cabo el rasurado de los costados de cada conejo procurando no causar lesiones o irritaciones de la piel que pudieran interferir con los resultados finales de la prueba.

Se aplicó en el costado derecho de los animales la elución del producto de prueba y en el izquierdo la solución control que fue solución salina fisiológica inyectable estéril al 0.9% marca PiSA con número de lote D16Y496 y fecha de caducidad de Mayo/19, identificando con un marcador indeleble el lado correspondiente a cada uno de ellos.



Se inyectó vía intracutánea con jeringa de insulina marca Terumo con número de lote 141220R y caducidad de 11/2019, a una dosis de 0.2 mL/sitio en 5 sitios diferentes en los costados de los conejos, tanto la elución del producto de prueba como la solución control (Cuadro 1).

Cuadro 1. Relación de dosificación

Productos	No. de animales	No. de sitios/animal	Dosis
Solución control	3 conejos	5	0.2 mL/animal. En cada uno de los 15 sitios de manera intracutánea
Elución del producto de prueba		5	

Se examinaron los sitios de inyección a las 24, 48 y 72 horas post inyección para detectar cualquier tipo de evidencia de reacción tisular como eritema, edema o necrosis, las observaciones se registraron en el formato FRRI-UNIPREC-01 de acuerdo a la siguiente evaluación (Cuadro 2).

Cuadro 2. Evaluación de las reacciones en la piel

Eritema y formación de escaras	Valor
No eritema	0
Eritema muy ligero (apenas perceptible)	1
Eritema bien definido	2
Eritema de moderado	3
Eritema grave	4
Formación de edema ⁽¹⁾	
No edema	0
Edema muy ligero (apenas perceptible)	1
Edema ligero bien definido (Bordes del área)	2
Edema moderado (inflamación de aproximadamente 1 mm)	3
Edema severo (elevación mayor que 1 mm y extendiéndose más allá del área de exposición)	4

(1) Excluye edemas no inflamatorios (mecánicos) del control o líquido de extracción.



Interpretación

Las muestras cumplen con las especificaciones de la prueba si la diferencia entre el valor promedio de reacciones de la muestra y el blanco es de 1.0 o menor. Si en cualquier periodo de observación la reacción promedio de la muestra es considerablemente mayor que la reacción promedio del control, repetir la prueba usando tres conejos adicionales; las especificaciones de la prueba se cumplen si en la prueba de repetición la diferencia entre el valor promedio de reacciones de la muestra y el control es de 1.0 o menor.

4.9 Procedimientos terminales

Terminado el estudio se aplicó la eutanasia en los animales con sobredosis de anestesia, utilizando 3 mL de pentobarbital sódico marca Sedalpharma con número de lote 17085 SP y fecha de caducidad de mar/20, y los cadáveres se enviaron al congelador del área de residuos COAR-UNIPREC-01, para su posterior disposición.

5. RETENCIÓN DE REGISTROS, MUESTRAS Y ESPECÍMENES

El manejo de la documentación generada durante el estudio se llevó a cabo conforme lo indica el Manual de control de documentos y registros (MDR-UNAM-UNIPREC-01) y el Procedimiento para el manejo de la documentación de los protocolos preclínicos (PDP-UNAM-UNIPREC-01). La documentación se archivó en el expediente de análisis preclínico (EAP).

El EAP será resguardado por el archivista en el área de archivo de acuerdo al Procedimiento para el manejo de archivo (PMA-UNAM-UNIPREC-01). Los documentos electrónicos quedarán resguardados en una nube virtual de uso exclusivo de la UNIPREC. El periodo de resguardo será por un periodo mínimo de cinco años. Al finalizar este tiempo el EAP y los materiales que apliquen serán entregados al Patrocinador quien lo conservará por el tiempo que juzgue pertinente.



6. RESULTADOS

A continuación, se presenta el formato de resultados de la prueba de reactividad intracutánea FRRI-UNAM-UNIPREC-01.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA
UNIPREC
FORMATO DE RESULTADOS DE LA PRUEBA DE REACTIVIDAD INTRACUTÁNEA

NOMBRE DEL ESTUDIO		PEI-243612 Desarrollo de dispositivos con base en matriz ósea desmineralizada	
		Incorporando nanopartículas bioactivas: Reactividad Intracutánea	
NÚMERO DE SOLICITUD		UNIPREC/17/044-3	
REALIZÓ	Nombre	AM	Fecha: 12/02/18
REVISÓ	Nombre	HR	Fecha: 15/02/18

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA
UNIPREC

Página: 10 De:14

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC																																																																																								
FORMATO DE RESULTADOS DE LA PRUEBA DE REACTIVIDAD INTRACUTÁNEA																																																																																								
FABRICANTE: Biogen de México S.A. de C.V.			PRODUCTO: DBM-NANO			FECHA ELABORACIÓN: N/A																																																																																		
PRESENTACIÓN: Jarro prellenado			No. DE LOTE: N/A			FECHA TÉRMINO DE PRUEBA: 15/02/18																																																																																		
FECHA DE CADUCIDAD: 05/12/18			FECHA DE INICIO PRUEBA: 12/02/18																																																																																					
<table border="1"><thead><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">CONEJO 1</th><th colspan="3">CONEJO 2</th><th colspan="3">CONEJO 3</th></tr><tr><th>24 HRS</th><th>48 HRS</th><th>72 HRS</th><th>24 HRS</th><th>48 HRS</th><th>72 HRS</th><th>24 HRS</th><th>48 HRS</th><th>72 HRS</th></tr></thead><tbody><tr><td>Grado de irritación de Escala:</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Red. Intensa</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td><td>1</td><td>1</td></tr><tr><td>Reacción de Escala</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Red. Intensa</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>TOTAL</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Indice de Irritación</td><td colspan="3">0.33</td><td colspan="3">0</td><td colspan="3">0.67</td></tr></tbody></table>											CONEJO 1			CONEJO 2			CONEJO 3			24 HRS	48 HRS	72 HRS	24 HRS	48 HRS	72 HRS	24 HRS	48 HRS	72 HRS	Grado de irritación de Escala:										Red. Intensa	1	1	1	0	0	0	2	1	1	Reacción de Escala										Red. Intensa	0	0	0	0	0	0	0	0	0	TOTAL										Indice de Irritación	0.33			0			0.67		
	CONEJO 1			CONEJO 2			CONEJO 3																																																																																	
	24 HRS	48 HRS	72 HRS	24 HRS	48 HRS	72 HRS	24 HRS	48 HRS	72 HRS																																																																															
Grado de irritación de Escala:																																																																																								
Red. Intensa	1	1	1	0	0	0	2	1	1																																																																															
Reacción de Escala																																																																																								
Red. Intensa	0	0	0	0	0	0	0	0	0																																																																															
TOTAL																																																																																								
Indice de Irritación	0.33			0			0.67																																																																																	
*NOTA 1: EL ÍNDICE DE IRRITACIÓN CORRESPONDE A LA SUMA DEL ÍNDICE DE REACCIÓN INTRACUTÁNEA PROPORCIONADO POR EL EDMA DIVIDIDO ENTRE 3ES.																																																																																								
**NOTA 2: EL ÍNDICE DE REACTIVIDAD INTRACUTÁNEA CORRESPONDE AL PROMEDIO DE REACCIÓN PRESENTE EN LOS CONEJOS.																																																																																								
<table border="1"><thead><tr><th colspan="2">TABLA DE VALORES DE REACCIONES:</th></tr><tr><th>REACCIÓN CLÍNICA</th><th>VALOR</th></tr></thead><tbody><tr><td>REACCIÓN Y GRADUACIÓN DE REACCIÓN:</td><td></td></tr><tr><td>NO ERITEMA</td><td>0</td></tr><tr><td>ERITEMA MUY LEVISO</td><td>1</td></tr><tr><td>APENAS PERCEPTIBLE</td><td>2</td></tr><tr><td>ERITEMA BIEN DEFINIDO</td><td>2</td></tr><tr><td>ERITEMA MODERADO</td><td>3</td></tr><tr><td>ERITEMA GRAVE</td><td>4</td></tr><tr><td>FORMA Y TIPO DE EDMA:</td><td></td></tr><tr><td>NO EDMA</td><td>0</td></tr><tr><td>EDMA MUY LEVISO</td><td>1</td></tr><tr><td>(APENAS PERCEPTIBLE)</td><td></td></tr><tr><td>EDMA BIEN DEFINIDO (BORDES DEL ÁREA)</td><td>2</td></tr><tr><td>BIEN DEFINIDO</td><td></td></tr><tr><td>EDMA MODERADO</td><td>3</td></tr><tr><td>(ELEVACIÓN DE APROX. 1 mm)</td><td></td></tr><tr><td>EDMA SEVERO (ELEVACIÓN</td><td>4</td></tr><tr><td>MAIOR DE 1 cm y EXTENDIÉNDOSE</td><td></td></tr><tr><td>MÁS ALLÁ DEL ÁREA DE EXPOSICIÓN)</td><td></td></tr><tr><td>OBSERVACIONES:</td><td></td></tr><tr><td colspan="2">Sin observaciones</td></tr><tr><td colspan="2">17/02/18</td></tr></tbody></table>										TABLA DE VALORES DE REACCIONES:		REACCIÓN CLÍNICA	VALOR	REACCIÓN Y GRADUACIÓN DE REACCIÓN:		NO ERITEMA	0	ERITEMA MUY LEVISO	1	APENAS PERCEPTIBLE	2	ERITEMA BIEN DEFINIDO	2	ERITEMA MODERADO	3	ERITEMA GRAVE	4	FORMA Y TIPO DE EDMA:		NO EDMA	0	EDMA MUY LEVISO	1	(APENAS PERCEPTIBLE)		EDMA BIEN DEFINIDO (BORDES DEL ÁREA)	2	BIEN DEFINIDO		EDMA MODERADO	3	(ELEVACIÓN DE APROX. 1 mm)		EDMA SEVERO (ELEVACIÓN	4	MAIOR DE 1 cm y EXTENDIÉNDOSE		MÁS ALLÁ DEL ÁREA DE EXPOSICIÓN)		OBSERVACIONES:		Sin observaciones		17/02/18																																		
TABLA DE VALORES DE REACCIONES:																																																																																								
REACCIÓN CLÍNICA	VALOR																																																																																							
REACCIÓN Y GRADUACIÓN DE REACCIÓN:																																																																																								
NO ERITEMA	0																																																																																							
ERITEMA MUY LEVISO	1																																																																																							
APENAS PERCEPTIBLE	2																																																																																							
ERITEMA BIEN DEFINIDO	2																																																																																							
ERITEMA MODERADO	3																																																																																							
ERITEMA GRAVE	4																																																																																							
FORMA Y TIPO DE EDMA:																																																																																								
NO EDMA	0																																																																																							
EDMA MUY LEVISO	1																																																																																							
(APENAS PERCEPTIBLE)																																																																																								
EDMA BIEN DEFINIDO (BORDES DEL ÁREA)	2																																																																																							
BIEN DEFINIDO																																																																																								
EDMA MODERADO	3																																																																																							
(ELEVACIÓN DE APROX. 1 mm)																																																																																								
EDMA SEVERO (ELEVACIÓN	4																																																																																							
MAIOR DE 1 cm y EXTENDIÉNDOSE																																																																																								
MÁS ALLÁ DEL ÁREA DE EXPOSICIÓN)																																																																																								
OBSERVACIONES:																																																																																								
Sin observaciones																																																																																								
17/02/18																																																																																								
<table border="1"><thead><tr><th colspan="2">INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS</th></tr><tr><th>VALOR</th><th>INTERPRETACIÓN</th></tr></thead><tbody><tr><td>0-0.5</td><td>NO IRRITANTE (PROBABLEMENTE INOCUO EN CONTACTO CON LA PIEL)</td></tr><tr><td>1.0-1.9</td><td>IGUAMENTE IRRITANTE (PUEDE SER INOCUO, REQUIERE MEDIDAS</td></tr><tr><td>2.0-4.0</td><td>DE PROTECCIÓN DURANTE SU USO)</td></tr><tr><td>2.0-4.0</td><td>MUY IRRITANTE EVITAR SU USO)</td></tr></tbody></table>										INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS		VALOR	INTERPRETACIÓN	0-0.5	NO IRRITANTE (PROBABLEMENTE INOCUO EN CONTACTO CON LA PIEL)	1.0-1.9	IGUAMENTE IRRITANTE (PUEDE SER INOCUO, REQUIERE MEDIDAS	2.0-4.0	DE PROTECCIÓN DURANTE SU USO)	2.0-4.0	MUY IRRITANTE EVITAR SU USO)																																																																			
INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS																																																																																								
VALOR	INTERPRETACIÓN																																																																																							
0-0.5	NO IRRITANTE (PROBABLEMENTE INOCUO EN CONTACTO CON LA PIEL)																																																																																							
1.0-1.9	IGUAMENTE IRRITANTE (PUEDE SER INOCUO, REQUIERE MEDIDAS																																																																																							
2.0-4.0	DE PROTECCIÓN DURANTE SU USO)																																																																																							
2.0-4.0	MUY IRRITANTE EVITAR SU USO)																																																																																							
*ÍNDICE DE IRRITACIÓN: 0.39																																																																																								
INTERPRETACIÓN:																																																																																								
NO IRRITANTE																																																																																								
17/02/18																																																																																								
FIRMA: [Firma]																																																																																								
FIRMA: [Firma]																																																																																								



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA
UNIPREC

Página: 11 De:14

A continuación, se muestra la evidencia fotográfica por conejo y por tiempo:

A las 24 hrs.



Conejo 1



Conejo 2



Conejo 3

A las 48 hrs.



Conejo 1



Conejo 2



Conejo 3

A las 72 hrs.



Conejo 1



Conejo 2



Conejo 3



7. CONCLUSIONES

Después de realizar la prueba de reactividad intracutánea y de revisar las reacciones en todos los sitios de inoculación en cada conejo a los diferentes tiempos, se observó una ligera reacción en dos animales (1 y 3), aunque de acuerdo con los criterios de interpretación las muestras cumplen con las especificaciones de la prueba, ya que el valor promedio de reacciones de la muestra es menor a 1.0. Por lo que se concluye que el producto de prueba DBM-NANO (Matriz ósea desmineralizada), es No Irritante, probablemente inocuo.

8. REFERENCIAS

- ISO 10993-10 2006, Biological Evaluation of Medical Devices.
- MGA-DM 3171. Reactividad Intracutánea, Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Suplemento para Dispositivos Médicos, Tercera Edición, México 2014.
- Procedimiento Normalizado de Operación para la prueba de reactividad intracutánea PNORI-UNAM-UNIPREC-01.
- ISO 10993-1:2006 Biological evaluation of medical devices, Part 12. Sample preparation and reference.
- Urist MR. Bone: formation by autoinduction. Science 1965; 150:883-99. 5.
- Tuli SM, Singh AD. The osteoinductive property of decalcified bone matrix: an experimental study. J Bone Joint Surg Br 1978; 60B:116-23. 6.
- Gelpi R, Weiss RE, Saba K, Aviv R: Bridging large defects in bone by demineralised bone matrix in the form of a power. J Bone Joint Surg Am 1987; 69A:984-92. 7.
- Sanhu HS, Khan SN, Suh DY, Boden SD. Demineralized bone matrix, bone morphogenetic proteins, and animal models of spine fusion: an overview. Eur Spine J 2001; 10: S122-S131.
- Tilkeridis K., Touzopoulos P., Ververidis A., Christodoulou S., Kazakos K., Drosos G.; Use of demineralized bone matrix in spinal fusion; World Journal of Orthopedics, 2104 Jan. 18 5(1): 30-37.

**9. ANEXOS**

Los que se incluyen en el protocolo así como el formato de registro de desviaciones FRDE-UNAM-UNIPREC-01 y para enmiendas el formato de registro de enmiendas FREM-UNAM-UNIPREC-01.

Declaración del investigador principal/director de estudio

El estudio se realizó bajo un Sistema de Gestión de la Calidad que asegura las BUENAS PRÁCTICAS DE LABORATORIO registro BPL 02/15 (EMA/OCDE) y en instalaciones autorizadas por SAGARPA/SENASICA, clave AUT-B-B-0314-010 y de acuerdo al protocolo aprobado y a los Procedimientos Normalizados de Operación de la UNIPREC.

Se detectaron desvíos durante la ejecución del estudio los cuales fueron analizados para medir su impacto y se determinaron las acciones a llevar a cabo (ver formato de registro de desviaciones (FRDE-UNAM-UNIPREC-01).

Como investigador principal/director de estudio asumo la responsabilidad de que este estudio se realizó cumpliendo estrictamente los principios de las buenas prácticas de laboratorio.

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL / DIRECTOR DE ESTUDIO

Héctor Rico Morales

Declaración del responsable de aseguramiento de calidad

Durante la ejecución del estudio **“PEI-243612 Desarrollo de dispositivos con base en Matriz Ósea Desmineralizada incorporando nanopartículas bioactivas: Reactividad Intracutánea”**, UNIPREC/17/044-3, se llevaron a cabo diferentes inspecciones y los resultados de éstas fueron comunicadas a la Dirección de la UNIPREC así como al Investigador principal/director de estudio en las siguientes fechas:

Fecha de inspección	Etapas inspeccionadas	Fecha de reporte de hallazgos
11/12/17	Revisión del protocolo	11/12/17
09/02/18	Inspecciones al estudio - sistema de prueba (preparación de la elución)	09/02/18
12/02/18	Inspecciones al estudio - sistema de prueba (administración de la elución)	12/02/18

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA
UNIPREC

Página: 14 De:14

08/03/18	Inspecciones al estudio – datos crudos (Bitácoras y formatos)	08/03/18
08/03/18	Revisión del informe final	08/03/18

Por todo lo anterior se confirma que el informe final refleja fielmente los datos crudos obtenidos durante la ejecución del mismo.

NOMBRE Y FIRMA DEL RESPONSABLE DE ASEGURAMIENTO DE CALIDAD

Mabel C. Tinoco Méndez

FINALIZACIÓN DEL ESTUDIO:

Hector Rico Morales 23/03/18
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA DEL INVESTIGADOR
PRINCIPAL/DIRECTOR DE ESTUDIO)