

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC

Página: 1 De:14

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 9810 513 GRO 256280 5102355105
FECHA DE INICIO DE LA EJECUCIÓN DEL ESTUDIO	01/02/18 FECHA DE TÉRMINO DE 23/03/18 LA EJECUCIÓN DEL ESTUDIO
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	- Aust
Revisó	Isabel Gracia Mora Mabel Tinoco Méndez	Directora de la UNIPREC Responsable de Aseguramiento de la Calidad	08/03/18	Hatal Concert
Autorizó	Francisco Sánchez Bartéz	Responsable Sanitario/de Asuntos Regulatorios	09/03/18	SeB.



Viniprec

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC

Página: 2 De:14

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





< Uniprec

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC

Página: 3 De:14

Índice (se resigna de la evaluación del producto DEM INDIO (matrix óses desminados es estados es estados es estados es

ueba de reactividad Intractitánea. El estudio ne realizo de acuerdo a la Guía 2005 y a la monografia de Reactividad Intractitánea MGA-DM 3171.	Pág.
1. Resumen	
2. Introducción. 1251500 de doscitamol4 consimissono la y 14100 coxest4 de	
3. Objetivo	53 90 800ules 5
4. Materiales y métodos	
4.1 Producto de prueba	ng notey to sup
4.2 Preparación del producto prueba	
4.3 Sistema de prueba	5
4.4 Justificación del sistema de prueba	ENTROBUC 5
4.5 Tamaño de muestra	La matriz ossi
4.6 Identificación de los animales	
4.7 Condiciones de alojamiento y alimentación	
4.8 Diseño experimental	6
4.9 Procedimientos terminales	100 308
5. Retención de registros, muestras y especímenes	aplicaciones r
6. Resultados	9 9 4
7. Conclusiones. 3 1918 and 195 and thurnol astably can vioubly about 0980 about	
3. Referencias	
9. Anexos. Illus a executiva obeug ofnesses eu sos ofortos de else obr	
seveda al investar una elución del producto o dispositivo madipo por via	
en conejos. Esta es una prueba genérica y no excluye la nacesidad de	
pruebos más específicas en función del tipe de uso del producto, ya que los	
en vascularización, composición y respuesta.	
r y ante el creciente desarrollo y evolución de productos innovadores, se	
importancia de efectuar pruebas y procedimientos de evaluación para	
a pulgoday redulatoria con espondiante	



Viniprec

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC

Página: 4 De:14

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.

B

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 osteoconductivo 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.

H



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC



Página: 5 De:14

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).

K

FIF-UNAM-JUNESEC-01



Viniprec

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC

Página: 6 De:14

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 que cuenta con la autorización Investigación Preclínica (UNIPREC), 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 invección, temperatura de 22°C ± 2°C, con un porcentaje de humedad relativa de entre 40-70% y ciclos de luz obscuridad 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.

(

X



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC



Página: 7 De:14

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	COMMON AND BU Dosis
Solución control		5	Procedura remindes
, alternatis e	0 00110,00	Commercial Commercial	
= acion del producto	Sir Olevrum nibe 6) Balepron in norsi	many samuels e	sitios de manera intracutánea
(8)	_ n	Nowacath winetens	ia men 10088900 Kadu seen

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	2
Eritema grave	
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.



Viniprec

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC

Página: 8 De:14

Interpretación management de la constanta de l

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.

0

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.

H



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC



Página: 9 De:14

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 D	ELESTUDIO	PEI-243612 Desarrollo de dispositivoscon base en matriz ósea desmineralizada				
		incorporando nanoparticulas I	pioactivas:Reactividad Intracutánea			
NÚMERO D	DE SOLICITUD	UNIPREC/17/044-3				
REALIZÓ	Nombre	AM	Fecha: 12/02/18			
REVISÓ	Nombre	HR	Fecha: 15/02/18			



FRRI-UNAM-UNIPREC-01 Rev. 0





Viniprec

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC

Página: 10 De:14

2	AD DE INVE	UNIPRE						601		2.7
FORMATO DE RE	SULTADOS DE	LA PRUEBA	DE REACTI	VIDAD INT	RACUTÁNE	A	No.		100	
		100		N. Carrier		1 1 1 E	Ed Sup		- cross	
graft de Néalte S.A. de CV.	100	V S. V		PRODUCTO: No. DE LOTE	DEM-KAND		FECHA ELABO	resente al	DE LOS	
rings prelienads ICAD-05/12/18	FECHA DE IN	COPE EN		No. De ture		FECHA TÉRN	EINO DE PRIJE			500
				March S	AND THE	Will be a	10.750	20.50.20	Services and	
	10000	CONE.O1	NA CAN	1000000	CONFICE	E117 (40)	12000	COMEIO		181
	200	EUMELO I	100	Sealin		ul-Scatter	To the same	0075 Total	ENTRE THE	
		O DE ENATR			PD DE EVALU			MPO DE EVA		
Collins - Front of Assistance	24 H#5	49 195	72 H95	34 H#5	43105	72 HBS	24 HFS	41195	72 HRS	
THESE Y FORWARDS AND ESCAPE:		1	1	0	0	6	2	1	4	
MERCEN OF EXCHANGE	1	1	7.50	200	1000	DEPT.	No. of	CIE SESSION	A STATE OF THE STA	14 61
el Miscle	0	0	0	0	0	0	0	0	0	A. C.
MAL SECTION AND ADDRESS OF THE SECTION ADDRESS OF THE S	of Market	3		SECTION W	0	21.6000	20000	4	B107-0-0-0-0-	
				\$100 mm 14/700	0	230 35330	927.0	0.67		
MEDICA METICAS. NECATA A PROFESSIONES DE COMETICAS A LASARA SIQUIANTOS CONSTITUISMOS DE LA PROFESSIONES AL PROFESSIONES DE LA P	ON THICK IS CLOSERY IS TADOM PROMISE O	O . S O	ESCUA DI PIPIN	CHE STATE					No. 2	
ATAS A SI PUTET DE REPORTE COMERCES DE ALMANA DE LANT DE COMUNE DE SE E PODES DE REFORI DE NO PRODUTE DE REPORTE EL RESURSIDOR S TABLA DE VALORES DE REACCIONES:	ON THIS SECTION Y	tamue avai	EX WAS REPORTED		ПЕРРЯЕТАСКО		lok		IX.	
COTATO CONTRACTOR DEPOSITS COMPANION A LA CIANA SICI AND TRECACIONES SICILA DE PROCESSE ANT CONTRACTOR CONTRACTOR CANADORISTO DE TARLA DE VALORES DE REALCOMES! ACOCIS CUENTRA TENNA DE VALORES DE REALCOMES! TORRES PARAMORIS DE REALCOMES!	VALUE OF MALES	tamue avai	(Cartary activa	suce.	ITERPRETACIÓ BETERPOTACIÓ	3N	ALGER .		Single Si	
ACCIDE COMPACIÓN ENTRE POR ENTRE A MATERIA DE UNIDADE COMPACIÓN DE LA COMPACIÓN DE LA PROTECCIÓN DE LA PROTE	VALOR 0	tamue avai		¥404 6-29	HTEPPRETACIÓ INTERPRETACIÓ NO BRITTANI	DA TE IPROBABL	EMENTE INCO	300 EN CONT.	ACTO: CON: LA PRE.)	
ACTAR - IL PARTE COL RESPONDE COMERCIA PARA A AL ARAM A DAL MATTOR CONTACT TOTAL - IL PARTE DE RESTANDATOS MALESTA COMPERCIONES (4.4 ROMANO DE 1 TRADA DE MALORES DE REACCIONES: ACTOR CUTÁRIA TROM Y ACHIRICON AFRICANO NOS ERTEMA ENTEMA MUIT AGUNO	VALUE OF MALES	tamue avai	PE-	suce.	HTERPRETACIÓ INTERPOTADO NO BRITTAN LIGORANEM	DA TE IPROBABL	SMENTE INCO	300 EN CONT.	ACTO CON LA PIEL?	
ACCIDE COMPACIÓN ENTRE POR ENTRE A MATERIA DE UNIDADE COMPACIÓN DE LA COMPACIÓN DE LA PROTECCIÓN DE LA PROTE	VALOR 0	tamue avai	FE.	¥404 6-29	MERPRETACIÓ MERPRETACI NO BRITTAN DOSPANEN DE PROTEC	TE IPROZASI TE IPROZASI	EMENTE INCO PLIEDE SER I IF 9J USD]	300 EN CONT.		
ACTAR - IL PUDET DE REPOCIÓN COMENCIAMEN A MAIAN A DE UNITOR COMPLETA SECRET - IL PROCESSO MENTANDA COMUNITA A COMPUNENCIA IL PROSENCIO DE I TARIA DE VALORES DE READCIONES: ALCOS CUTÁNICA VINEN Y ADMINICIÓN DE RECIBIO. NOS FRITEMA EVITEMA MUNT LACIDOS APPUACA PRICEPINAS EXPENSAS ARRES DESHINO ENTERNA LACIDOS ADMINICIO	VALOR 0 1 2 3	tamue avai	FE.	0-19 10-13	MERPRETACIÓ MERPRETACI NO BRITTAN DOSPANEN DE PROTEC	TE IPROBABL TE IPROBABL TE IPROBABL CIÓN GURLAN	EMENTE INCO PLIEDE SER I IF 9J USD]	300 EN CONT.		
APPAR A MATERIA INTERIOR INTERIOR AND	VALOR 0 1	tamue avai	FE.	6-19 10-13 20-40	MERPRETACIÓ MERPRETACI NO BRITTAN DOSPANEN DE PROTEC	DE LIPROPABL DE LIPROPABL CHÔN GURAN DITE REVITOR	EMENTE INCO PRECESSO F 90 USO NU USO)	300 EN CONT.		
ACTAIN A PROTECTION OF THE THE STATE OF THE	VALD1	tamue avai	FE.	6-19 10-13 20-40	MERPRETACIÓ MERPRETACI NO BRITTAN DOSPANEN DE PROTEC	DE LIPROPABL DE LIPROPABL CHÔN GURAN DITE REVITOR	EMENTE INCO PLIEDE SER I IF 9J USD]	300 EN CONT.		
ACCAS - A PUEST CON PROPOSTA CONSESSIONA DE L'AUTOCANALIZATION DE LA CONSESSIONA DE L'AUTOCANALIZATION CONSESSIONALIZATION CONSESSIONALIZATION CONSESSIONALIZATION CONSESSIONALIZATION DE RECONSESSIONALIZATION DE RECONSESSIONALIZATIONALIZATION DE RECONSESSIONALIZATION DE RECONSESSIONALIZATIONALIZATION DE RECONSESSIONALIZATION DE RECONSESSIONALIZA	VALOR VALOR 2 2 3 4	tamue avai	FE.	6-19 10-13 20-40	MERPRETACIÓ MERPRETACI NO BRITTAN DOSPANEN DE PROTEC	DE LIPROPABL DE LIPROPABL CHÔN GURAN DITE REVITOR	EMENTE INCO PRECESSO F 90 USO NU USO)	300 EN CONT.		
ACTAIN A PROTECTION OF THE THE STATE OF THE	VALD1	tamue avai	FE.	\$40.00 6-15 10-13 20-4/2	MERPRETACIÓ MERPRETACI NO BRITTAN DOSPANEN DE PROTEC	DE LIPROPABL DE LIPROPABL CHÔN GURAN DITE REVITOR	EMENTE INCO PRECESSO F 90 USO NU USO)	300 EN CONT.		
ACTAR - IL PROTECCIO DEPOCIÓN CONTENTACIONE A MACIANA DEL VIADTOS CONTENTACIONES DE REALIZAMENTO DE LA CONTENTACIONES DE REALIZAMENTO DE LA CONTENTACIONES DE REALIZAMENTO DE REALIZAMENTO DE REPUBBLICA DE REALIZAMENTO DE REPUBBLICA DE REPUBB	VALOR VALOR 2 2 3 4	tamue avai	FEL- INDACTOR	VACE 6-19 10-13 20-10-1	HTDPSETACIÓ METERICIACIÓ NO PRIMARIO DE PROFICI VEJY REITA	TE APROBABL TE APROBABL TE APREA TANTE COON DURANT ONTE REVISOR	MENTE MODE PRUEDE SER I EF 9J USO) NJ USO)	300 EN CONT.		
ACTAR - IL PROCESSO ENTRA DE COMENCIA DE ANCIANA DEL VINDITOR COMENCIA DE REALIZAMENTO DE LA COMPUNE DE REALIZAMENTO DE LA COMPUNE DE REALIZAMENTO DE REALIZAMENTO DE REALIZAMENTO DE RECONOMIO. AND FRITEMA MUNT DECINO APPROCED EN REALIZAMENTO DE REFUENDO DE	WALDS WALDS	tamue avai	FEL- INDACTOR	VACE 6-19 10-13 20-10-1	MERPRETACIÓ MERPRETACI NO BRITTAN DOSPANEN DE PROTEC	TE APROBABL TE APROBABL TE APREA TANTE COON DURANT ONTE REVISOR	MENTE MODE PRUEDE SER I EF 9J USO) NJ USO)	300 EN CONT.		
ACTAL A PURE DE REPORTE CARRESPONDE A MAISAN DE CAMPITO CARLACTOR DE LA RECURSOR	VALDS	tamue avai	FEL- INDACTOR	VACE 6-19 10-13 20-10-1	HTDPSETACIÓ METERICIACIÓ NO PRIMARIO DE PROFICI VEJY REITA	TE APROBABL TE APROBABL TE APREA TANTE COON DURANT ONTE REVISOR	MENTE MODE PRUEDE SER I EF 9J USO) NJ USO)	300 EN CONT.		
ACADE A PUBLICAD REPORTE COMPANIAN DE CALATRE CALADOR DE LA CADACIONES DE ARACCIONES D	WALDS WALDS	tamue avai	FEL- INDACTOR	VACE 6-19 10-13 20-10-1	INDPSETACE SERVICES OF SERVICE	TE IMPORABLE EL PROTAVITA COMO DUITAM ME RIVITAM	MENTE MODE PRUEDE SER I EF 9J USO) NJ USO)	300 EN CONT.		
ACTAL A PURE DE REPORTE CARRESPONDE A MAISAN DE CAMPITO CARLACTOR DE LA RECURSOR	WALDS WALDS	tamue avai	FEL- INDACTOR	VACE 6-19 10-13 20-10-1	INDPSETACE SERVICES OF SERVICE	TE IPROBABL TE IPROBASE TE IPROBASE COON DURANT ONTE REVISAR	MENTE MODE PUCCE SER I IF 9J USO] NJ USO]	300 EN CONT.		
TABLE DE MATERIA DE PRATECIONES DE LA PRESENTA DE LA MATERIA DE LA MATERIA DE	(VALDS VALDS 1	tamue avai	FEL- INDACTOR	VACE 6-19 10-13 20-10-1	INDPSETACE SERVICES OF SERVICE	TE IMPORABLE EL PROTAVITA COMO DUITAM ME RIVITAM	MENTE MODE PUCCE SER I IF 9J USO] NJ USO]	300 EN CONT.		
TABLE DE MATERIA DE CAMPANO DE LA MATERIA DE	(VALDS VALDS 1	tamue avai	FEL- INDACTOR	VACE 6-19 10-13 20-10-1	INDPSETACE SERVICES OF SERVICE	TE IMPORABLE EL PROTAVITA COMO DUITAM ME RIVITAM	MENTE MODE PUCCE SER I IF 9J USO] NJ USO]	300 EN CONT.		
TABLE DE PARCEDE RETARDADOS MUSERAS DE CAMPERO DE LA PROMINCIO EL TABLE DE PARCEDE DE PA	(VALDS VALDS 1	tamue avai	FEL- INDACTOR	VACE 6-19 10-13 20-10-1	INDPSETACE SERVICES OF SERVICE	TE IMPORABLE EL PROTAVITA COMO DUITAM ME RIVITAM	MENTE MODE PUCCE SER I IF 9J USO] NJ USO]	300 EN CONT.		
TABLE DE MATERIA DE CAMPANO DE LA MATERIA DE	(VALDS VALDS 1	tamue avai	FEL- INDACTOR	VACE 6-19 10-13 20-10-1	INDPSETACE SERVICES OF SERVICE	TE IMPORABLE EL PROTAVITA COMO DUITAM ME RIVITAM	MENTE MODE PUCCE SER I IF 9J USO] NJ USO]	300 EN CONT.		
TARIA DE VALORES DE REACCIONES: TARIA DE VALORES DE REACCIONES: TARIA DE VALORES DE REACCIONES: ACCIÓS CUTARIOS NO FRITÉMA ENTEMA NATI MUSICIAS APPLAS PINCEPTIBLE GEFERNA PARIENDO ENTEMA MODERADO EDEMA MANTI DESRO (APENAS PINCEPTIBLE) EDEMA EN DEL PACO ENTEMA DEL PACO MANDE DEL TIMO POR NOCE MANDE DE LA REA DE ENDISIÓNI ESENACIONES	(VALDS VALDS 1	tamue avai	PEL- INTACTA *[NOSCI OII ATEMPTICAL	VACE 6-19 10-13 20-10-1	INDPSETACE SERVICES OF SERVICE	TE IPROTAGE TE IPROTAGE TE PORTAGE TE PORTAGE TO COMPANIE DE VITAGE TO COMPANIE DE VITAG	MENTE MODE PUCCE SER I IF 9J USO] NJ USO]	300 EN CONT.		



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





Mexicanos, Suplemento pare Dispositivos Medicos, Tercera Edicon, Menico

A las 48 hrs.



Conejo 1



Conejo 2



Conejo 3

Cepstein R, Weiss RE, Saha K, Aviv R: Bridging large defects in bone by



Conejo 1



Conejo 2



Conejo 3



«Juniprec

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC

Página: 12 De:14

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 estudy. J Bone Joint Surg Br 1978; 60B:116-23. 6.
- Gepstein 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.



UNIDAD DE INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA UNIPREC



Página: 13 De:14

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	Etapa inspeccionada	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

FIF-UNAM-UNIPREC-01

Rev 8





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:

Horola Rico Wordes of

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL/DIRECTOR DE ESTUDIO)