

OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue determinar si el extracto del Artículo Evaluado (dispositivo médico) produce reacción irritativa cuando fue inyectada de forma intercutánea en conejos, como requieren las pruebas de biocompatibilidad de dispositivos médicos identificadas en la norma ISO 10993 Parte 10.

METODO

Identificación de artículos a evaluar y de control

Como artículo a evaluar se utiliza el implante ZD Ø5 x 15mm (LOT. 000493-0516), no estéril, almacenado a temperatura ambiente.

Se utilizan los siguientes artículos de control

Artículo	Proveedor	Lote	Fecha de expiración
Solución Salina 0.9%	Hospira	58-080-JT	1 de Octubre de 2017
Aceite de Algodón	Spectrum	2FE0386	31 de marzo de 2017

Diseño experimental

Un total de 3 animales fueron usados para este estudio. Los extractos del artículo a evaluar y control fueron inyectados de forma intercutánea en 5 sitios en cada lado de los conejos. La apariencia de cada sitio de inoculación fue registrada inmediatamente después de cada inyección. Cada sitio fue calificado para reacción tisular (eritema y edema) a las 24 +-2, 48 +- 2 y 72 +-2 horas luego de la administración de la dosis. Todos los animales fueron sacrificados después de la finalización del estudio.

Justificación para la selección del objeto de estudio

Los conejos albinos son reconocidos como el modelo estándar para predecir la irritación dérmica en humanos y son recomendados por la FDA para estudios de irritación dérmica. Por esta razón, el conejo albino fue usado en este estudio para evaluar la potencial reacción de irritación dérmica causada por el artículo a evaluar.

Preparación

El pelo del lomo de los animales fue rasurado previo a la administración de la dosis.

Los artículos a evaluar fueron colocados en un recipiente para su extracción. El implante, tornillo y base fueron probados juntos. El artículo a evaluar fue extraído con solvente en una proporción de 3 cm²/ml. El área total de superficie provista por unidad fue de 5.15 cm².

Artículo de Control (identificación del extracto)	Cantidad usada (ml/Vial)
Solución Salina 0.9% (NS50C)	15.0
Aceite de Algodón (CSO50C)	15.0

Extracción de artículos evaluados y de control

Las condiciones de extracción fueron 50.0 +- 2°C por 72.0 +- 2 horas. Las muestras fueron agitadas al menos una vez al día. Los artículos evaluados y de control fueron tratados bajo las mismas condiciones. De acuerdo al ISO 10993 sobre la Evaluación Biológica de Dispositivos Médicos en su Parte 12: Preparación de Muestras y Referencia de Materiales, los extractos no fueron procesados por filtración, centrifugación u otros métodos para remover partículas suspendidas y el pH no fue ajustado.

Extractos de Artículo Evaluado	Condiciones de Extracción		Almacenado		
	Temperatura de comienzo y final	Duración (hrs)	Apariencia*	Temperatura+	Duración (hrs)
ZD-SS	50.0°C/50.0°C	72.0	Claro	TA	4.5
ZD-AA	50.0°C/50.0°C	72.0	Claro	TA	4.5

*Claro indica que no hubieron cambios en colocación o presencia de partículas +TA indica temperatura ambiente.

Administración de artículos evaluados y de control

Todos los animales estudiados fueron dosificados en cuatro diferentes formulaciones. Las dosis consistieron en extracto polar del artículo a evaluar, extracto no polar del artículo a evaluar, extracto polar del artículo de control y extracto no polar del artículo de control. Cada extracto fue inyectado de forma intracutánea en 5 sitios (0.2 ml por sitio) a un lado de la columna vertebral. Los extractos de los artículos a evaluar fueron administrados al lado derecho de cada animal, mientras que los extractos del artículo de control fueron administrados al lado izquierdo. Los sitios de inoculación fueron separados al menos 1.5 cm. La presencia de ampollas a cada lado después de la aplicación, probó que cada sitio fué satisfactoriamente dosificado.

Observaciones generales y dérmicas

Las observaciones generales fueron realizadas diariamente. Las observaciones dérmicas de los sitios de inoculación, fueron realizadas de acuerdo a la tabla 1 a las 24 +-2, 48 +-2 y a las 72 +-2 horas luego de la dosificación.

Tabla 1: Clasificación de las Condiciones Generales

Formación de Eritema y Eocema	Puntaje
Sin Eritema	Normal
Eritema Ligero (Casi imperceptible)	Ligero
Eritema Bien Definido	Moderado
Eritema Moderado a Severo	Marcado
Eritema Severo a Formación de Escaras	Muerto

Formación de Edema	Puntaje
Sin Edema	0
Edema Muy Ligero (Casi Imperceptible)	1
Edema Ligero (Bordes Bien Definidos)	2
Edema Moderado	3
Edema Severo	4
Puntaje total de irritación posible	8

Criterios de evaluación

Luego de 72 horas de calificación, todos los puntajes de eritema y edema para las 24, 48 y 72 horas fueron totalizados por separado para los artículos de control y de evaluación para cada animal. El puntaje de los artículos de control y de evaluación por cada individuo, fueron calculados dividiendo cada uno de los totales por 15 (3 puntos de puntaje de tiempo x 5 sitios de inyección de prueba o control). El puntaje total promedio para los artículos de control y a evaluar, fueron determinados sumando los puntajes de los tres animales y dividiéndolos entre 3. El puntaje final para el artículo a evaluar, fue obtenido restando el puntaje del artículo de control al puntaje del artículo evaluado. Los requisitos de las pruebas fueron cumplidos, si el puntaje final fue 1.0 o menos.

Validación de los ensayos

Los requisitos de las pruebas fueron cumplidos en vista de que la diferencia de los puntajes promedios entre los extractos de control y artículo evaluado fueron 1.0 o menores. En adición, los sitios de extracto de control polar no recibieron puntajes mayores a 1 y los sitios de extracto de control no polar, no recibieron un puntaje mayor a 3.

Conformidad

Los procedimientos que incluyeron cuidado, alojamiento y manipulación de animales fueron realizados conforme a la norma ISO 10993 de la Evaluación Biológica de Dispositivos Médicos – Segunda Parte: Requerimientos de Bienestar Animal. El estudio fue conducido y reportado en conformidad con la norma ISO 10993, Evaluación Biológica de Dispositivos Médicos – Parte 11: pruebas de toxicidad sistémica, las regulaciones de buenas prácticas en laboratorio provista por la FDA y de acuerdo con el protocolo global y las formas asociadas a pruebas de requisición y procedimientos operacionales para instalaciones, junto a la política número 12 de USDA.

RESULTADOS

Observaciones generales

Los extractos de control y evaluados fueron satisfactoriamente inyectados en los sitios de inoculación. Las observaciones diarias fueron realizadas en todos los animales, los cuales se mantuvieron normales durante el periodo de estudio.

Análisis y conclusión

El puntaje final fue 0.0 para los extractos en solución salina y 0.1 para los extractos en aceite de algodón del artículo evaluado (dispositivo médico). Los puntajes finales fueron basados en las observaciones dérmicas realizadas a las 24, 48 y 72 horas después de la administración de la dosis. En análisis final de los datos, fueron considerados patrones generales, intensidad, duración y características de las reacciones de las pruebas comparadas con las condiciones del control. En conclusión, los extractos del artículo evaluado son considerados no irritantes bajo las condiciones de este ensayo.

Declaración de cumplimiento

La prueba fue conducida de acuerdo a las regulaciones de buenas prácticas de laboratorio impuestas por la FDA (21 CFR, Parte 58) y de acuerdo con los protocolos de estudios estándar.

REFERENCIAS

Norma ISO 10993-10 - "Pruebas de irritación y sensibilización de la piel"

Norma ISO 10993-12 - "Preparación de la muestra y materiales de referencia"