



**Ministerio de Salud Pública**

## **Centro de Control Estatal de Equipos Médicos**

**CCEEM  
GT-6 1998-05-04**

### **Guía para la Realización de Investigaciones Preclínicas Biológicas con Equipos Médicos**

## INDICE

<b>Objetivos</b>	<b>4</b>
<b>Alcance</b>	<b>4</b>
<b>Términos y Definiciones</b>	<b>4</b>
Normas, Guías y Documentos de Referencia .....	6
Metodología.....	8
Protocolo .....	9
Informe final.....	9
<b>Responsabilidades de las Partes Involucradas</b>	<b>10</b>
A.- Responsabilidades del fabricante .....	10
B.- Responsabilidades de la Red Funcional de Implantología.....	11
Comisión Técnica .....	11
<b>Centros Ejecutores de los Ensayos Preclínicos biológicos</b>	<b>12</b>
<b>Buenas Prácticas de Laboratorio</b>	<b>12</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>13</b>
<b>Anexo 1</b>	<b>16</b>
<b>Anexo 2</b>	<b>17</b>
<b>Anexo 3</b>	<b>21</b>

## **Introducción**

Para introducir un Equipo Médico en el Sistema Nacional de Salud con el objetivo de ser usado en humanos, es necesario que éste cumpla los requisitos de seguridad y eficacia que se establecen en el Reglamento para la Evaluación Estatal y Registro de los Equipos Médicos del MINSAP; dictado a través de la Resolución Ministerial No.110 de 1992, a nivel internacional.

Los Equipos Médicos (en especial los equipos implantables y otros compuestos por biomateriales) antes de ser ensayados clínicamente, son sometidos a una evaluación de su seguridad biológica, lo que implica la ausencia relativa de consecuencias adversas a partir del uso apropiado de los mismos.

Unos de los componentes mas críticos de la evaluación de la seguridad lo constituyen los estudios preclínicos biológicos, cuyo objetivo es identificar y determinar los efectos biológicos adversos potenciales y el riesgo de la toxicidad del dispositivo o sus materiales.

La evaluación preclínica biológica de un producto, de acuerdo a las regulaciones y normas establecidas nacional e internacionalmente, debe demostrar mediante datos científicamente válidos la seguridad de un equipo médico o sus componentes.

La extensión y tipo de datos que se requieren para apoyar la seguridad potencial estará en dependencia de:

- La magnitud de la exposición potencial
- La duración y ruta de la exposición
- Las propiedades físico químicas del material.

La evaluación preclínica biológica se desarrolla de acuerdo con un programa de ensayos previamente establecido y que incluye metodologías estándares y reproducibles que permitan la selección e identificación de productos que cumplan con los requisitos de biocompatibilidad y toxicidad.

En Cuba, los programas de ensayo se establecen de acuerdo con la Guía CCEEM GE-1:1994, con la norma ISO 10993-1 de acuerdo con las Buenas Prácticas de Laboratorio y deben ser presentadas a la autoridad estatal nacional (CCEEM), con vista a apoyar la solicitud de autorización de ensayos clínicos, lo que incluye la confección de un plan de estudio o protocolo y de un informe final para cada ensayo.

La presente guía resume los aspectos a tener en cuenta para la realización de los estudios preclínicos biológicos e incluye la guía para la confección del protocolo y el informe final de dichos estudios.

## Objetivos

Esta guía ha sido elaborada para dar a conocer a los fabricantes de equipos médicos y a los investigadores que realizan los estudios preclínicos biológicos, en la Red Funcional de Implantología o en otros laboratorios de evaluación preclínica de equipos médicos y biomateriales, los aspectos generales y fundamentales que deben ser considerados en la conducción de los mismos, con vistas al proceso de Evaluación y Registro de estos productos, así como la documentación que deben contener el protocolo y el informe final de un estudio de este tipo.

## Alcance

Esta guía se aplica a los biomateriales y prototipos de los equipos médicos sujetos a ensayos preclínicos biológicos en la Red Funcional de Implantología u otros centros del país que ejecuten este tipo de estudio, y que pretenden ser presentados por los fabricantes para apoyar una solicitud de evaluación con vistas al Registro.

## Términos y Definiciones

**Equipo Médico:** Cualquier instrumento, dispositivo, material u otro artículo, incluyendo los programas lógicos (software), cuando se empleen de forma aislada o en combinación y que están destinadas por el fabricante a ser utilizadas en seres humanos, solamente o principalmente con fines de:

- diagnóstico, prevención, control, tratamiento o alivio de alguna enfermedad o lesión.
- investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico.
- regulación de la concepción.

y en los que la acción principal que se desea obtener no se alcance por medios farmacológicos, químicos o inmunológicos, ni por el metabolismo, pero a cuya función puedan concurrir tales medios.

**Equipo Médico Implantable:** Cualquier equipo el cual se intenta o pretende:

- sea totalmente introducido en el cuerpo humano
- reemplace una superficie epitelial o la superficie del ojo por intervención quirúrgica y permanezca en el organismo humano después de este procedimiento.

**Biomaterial:** Material de origen natural o sintético (polímero, metal, aleación, cerámica u otra sustancia) utilizado como equipo médico o parte de él en un sistema que trata, aumenta y/o reemplaza cualquier tejido, órgano o función del cuerpo.

**Seguridad:** Ausencia relativa de consecuencias adversas a partir del uso apropiado del equipo médico.

**Toxicidad:** Capacidad intrínseca de una sustancia química de producir daño.

**Daño o lesión :** Manifestación tóxica inducida en humanos por una cantidad conocida de un material o equipo médico.

**Riesgo:** Probabilidad de que un daño resultara de una exposición particular a un equipo médico.

**Reacción o efecto adverso:** Respuesta perjudicial no buscada en las condiciones de uso.

**Biocompatibilidad:** Capacidad del biomaterial de ser aceptado por el tejido biológico circundante durante el período de contacto con este último.

**Estudio preclínico biológico:** Experimento o grupo de experimentos en el(los) cual(es) los equipos médicos y biomateriales son estudiados de forma prospectiva en sistemas de ensayos *in vivo* o *in vitro*, bajo condiciones de laboratorio para determinar su seguridad con respecto a la salud humana.

**Sistema de ensayo o estudio:** Cualquier animal, planta, sistema celular, subcelular, químico, físico, o combinaciones de estos que son usadas en un estudio preclínico biológico en un equipo médico.

**Artículo de ensayo:** Equipo médico o biomaterial los cuales son aplicados a un sistema de ensayos en el curso de un estudio preclínico biológico.

**Artículo de control:** Equipo médico o biomaterial aplicado o administrado a un sistema de ensayo en el curso de un estudio preclínico biológico con el propósito de establecer una base para la comparación con el artículo de ensayo.

**Producto final:** Equipo médico en su estado de uso.

**Muestra:** Cualquier material, parte o porción finita derivada de un lote de producción. Cantidad almacenada, transportada o en uso de equipos médicos que se somete a estudio preclínico biológico.

**Protocolo o plan de estudios:** Documento que define todo el alcance y objetivos del estudio.

**Solicitante:** Persona o entidad que solicita la realización del estudio.

**Director o responsable del estudio:** Persona responsable de la conducción integral del estudio.

**Investigador principal:** Investigador responsable de estudios específicos o disciplinas cooperantes.

**Evaluador:** Persona o grupos de personas que ejecutan el estudio preclínico biológico.

**Patrocinador:** Individuo, instituciones estatales o empresas, corporaciones, asociaciones, centros académicos, científicos o cualquier entidad legal que inicia y apoya, por provisión de recursos financieros u otros, un estudio preclínico biológico.

**Productor o fabricante:** Persona o entidad que produce el equipo médico o biomaterial a evaluar en un estudio preclínico biológico.

**Red Funcional de Implantología:** Red de laboratorios que se encarga de la coordinación, programación y ejecución de los estudios preclínicos biológicos según lo dispuesto en la Resolución Ministerial No. 139 del MINSAP, 1996.

**Centro Coordinador:** Según la Resolución Ministerial No. 139 de 1996, del MINSAP, es el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR).

**Comisión Técnica:** Comisión constituida por los Jefes de los Laboratorios de los diferentes Centros que integran la Red, un representante del CENATOX, y un representante del CCEEM.

**Fecha de inicio del estudio:** Fecha en que el protocolo fue firmado por el director del estudio.

**Fecha de terminación del estudio:** Fecha en que el reporte o informe final es firmado por el director del estudio.

**Datos primarios:** Cualquier hoja de trabajo de laboratorio, registros, notas o copias exactas que resulten de observaciones originales y actividades de estudio preclínico biológico que son necesarias para la evaluación y análisis del reporte del estudio. (Los datos primarios pueden incluir, fotografías, microfichas, microfilm, registros computarizados, soportes magnéticos).

**Reporte de Informe Final del estudio:** Documento que incluye los datos de información de resultados y conclusiones del estudio que sustenta evidencia científica válida de seguridad del equipo médico con vistas a obtener la autorización de ensayos clínicos.

**Buenas Prácticas de Laboratorio:** Aplicación de sistemas de organización y condiciones normalizadas para la planificación, realización, registros y difusión de los estudios de laboratorio no clínicos de productos con el fin de proteger a las personas, animales y medio ambiente, contribuyendo a fomentar la confianza en la calidad de los resultados obtenidos.

## **Normas, Guías y Documentos de Referencia**

Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de Calidad de Ensayos Toxicológicos .  
Editorial Ciencias Médicas. MINSAP 1991.

Guía para el cuidado y uso de los animales de Laboratorio (Última versión.,1996. Ed. Research Council).

Reglamento de la Evaluación Estatal y del Registro de los Equipos Médicos. Aprobado y puesto en vigor por la Resolución Ministerial No. 110 del 18 de Junio de 1992.

Guía General para la Evaluación y Registros de Equipos Médicos Implantables. Guía CCEEM GE-1, 1994.03.14.

Resolución Ministerial No. 139 del MINSAP, del 6 de Septiembre de 1996, para la creación de la Red Funcional de Implantología

ISO 10993-1: Biological evaluation of medical devices. Part 1, 1995.

### **Consideraciones éticas**

Para el trabajo con animales debe cumplirse lo establecido en el país al respecto.

### **Requerimientos Generales**

1. El estudio preclínico biológico de los equipos médicos y sus biomateriales componentes se realizará de acuerdo con un programa de ensayos seleccionado y categorizado de acuerdo al equipo médico en cuestión.
2. Cada ensayo contará con un protocolo y un informe final los cuales deberán existir de forma escrita.
3. Antes de iniciar el ensayo, el centro o laboratorio en la persona del investigador responsable debe poseer toda la documentación necesaria acerca de las especificaciones técnico-médicas del producto, caracterización físico-química y mecánica, composición y descripción de los materiales que constituyen el equipo médico, u otros componentes del sistema. Además debe contar con una breve descripción del proceso de síntesis y fabricación, requisitos de estabilidad, esterilidad, almacenaje y embalaje. (Anexo 1).
4. Los sistemas de ensayo *in vivo* deben ser mantenidos en instalaciones adecuadas y de acuerdo con las Buenas Prácticas de Laboratorio o las normativas establecidas en el centro que ejecuta el ensayo.
5. En el caso de registros de inspecciones gruesas o macroscópicas de una muestra a enviar al laboratorio de patología, debe estar disponible al patólogo esta información cuando este la necesite.
6. Durante todo el tiempo que dure la realización de la investigación, la confidencialidad de la información debe mantenerse por todas las partes involucradas.

7. Todos los acuerdos formales deben ser registrados por escrito y firmados por todas las partes interesadas.
8. Es importante guardar los datos en archivos ordenadamente y hacer constar el retiro de los mismos en los registros o expedientes.
9. El investigador responsable deberá controlar y chequear la ejecución de todo el estudio y tomar las medidas prácticas pertinentes en cada caso.

## **Procedimiento para la Realización de una Investigación Preclínica**

### **Metodología**

- a) Los fabricantes de equipos médicos podrán realizar las solicitudes de evaluación de sus productos al Centro Coordinador (INOR) o a otros centros, previa consulta con el CCEEM (antes de ejecutar este paso podrá solicitar, opcionalmente, asesoría preclínica al CCEEM)
- b) En el caso de la Red, el Centro Coordinador, después de aceptada la solicitud y entregada la información disponible del producto, presentará ésta a la Comisión Técnica, la que conformará la ruta crítica del producto y el programa de ensayos a realizar asignando a cada centro el estudio preclínico biológico que corresponde.
- c) Los centros de la Red Funcional de Implantología elaborarán los protocolos de acuerdo con el programa de evaluación adoptado y lo presentarán al coordinador para su revisión por la Comisión Técnica con vista a su aprobación.
- d) Después de aprobado el programa final de ensayos, el coordinador de la Red o el investigador responsable en el caso de los laboratorios que no pertenecen a la Red, enviará copia al CCEEM.
- e) Durante la conducción del estudio el sistema de ensayo (estudios in vivo o in vitro) deberán monitorearse de acuerdo con lo establecido en el protocolo.
- f) Los resultados de los estudios serán reportados por escrito y enviados con el visto bueno de la unidad responsable al coordinador de la Red Funcional de Implantología para su revisión y aprobación por Comisión Técnica.
- g) Después de aprobado el informe final, este será remitido al fabricante por el centro coordinador para su presentación al CCEEM.

En el caso de que se hayan realizado estudios biológicos previos, el centro que ejecutará el estudio, solicitará un informe de estos estudios al centro o laboratorio donde se hayan ejecutado los mismos a través del coordinador de la Red.



Se recomienda que los laboratorios que no pertenecen a la Red Funcional de Implantología, se ajusten en lo posible a la metodología propuesta.

## **Protocolo**

El protocolo debe ser diseñado de acuerdo con el fin y objetivo de la investigación preclínica, encaminado a asegurar que los resultados obtenidos sean relevantes desde el punto de vista de la seguridad biológica y válidos científicamente. Debe confeccionarse de mutuo acuerdo entre el promotor y los investigadores.

Los cambios y modificaciones al protocolo deberán ser aprobados por la Comisión Técnica de la Red, o en caso de otros laboratorios, por la Comisión Científica o Responsable de Aseguramiento de la Calidad del centro donde se realice el ensayo.

El protocolo debe contener:

1. Índice.
2. Información general.
3. Introducción
4. Descripción general del producto en estudio
5. Consideraciones éticas
6. Objetivos
7. Concepción General
8. Identificación de las muestras de ensayo y materiales de referencia
9. Identificación del sistema de ensayo
10. Criterios de exclusión
11. Diseño experimental
12. Instalaciones del estudio
13. Procedimientos de ensayo
14. Registro y procedimiento de la información
15. Análisis estadístico
16. Consideraciones prácticas
17. Datos de aprobación del protocolo
18. Cronograma
19. Referencias bibliográficas
20. Recursos necesarios
21. Anexos.

Para consultar esta información detalladamente, deberá remitirse al Anexo 2.

## **Informe final**

Una vez terminada la investigación, el investigador principal entregará al coordinador el informe final, para ser aprobado por la Comisión Técnica, y lo enviará al fabricante, debiendo firmar y responsabilizarse ambas partes con la veracidad de los datos.

En los casos en que la evaluación se realice en otros centros no pertenecientes a la Red, la Institución se responsabilizará con su entrega al fabricante.

Esta información debe incluir el visto bueno del director de la institución en que se elaboró o persona representante del mismo.

Las correcciones al informe final deben estar en forma de enmienda por el investigador responsable o por los investigadores que participen en el mismo. La enmienda o modificación debe identificar qué parte del informe final está siendo corregida y las razones para su corrección.

En caso de que la investigación preclínica no llegue a su fin, el fabricante enviará al CCEEM un informe que incluya los datos obtenidos hasta su suspensión y los motivos de esta. Así mismo notificará la finalización de la investigación al coordinador de la Red Funcional de Implantología.

El informe final debe incluir:

1. Información general
2. Objetivos y procedimientos establecidos en el protocolo aprobado por la Comisión Técnica
3. Descripción del sistema de ensayo utilizado (estudios *in vitro* y/o en animales)
4. Descripción de los materiales y procedimientos de ensayo
5. Estadística
6. Resultados
7. Conclusiones
8. Datos de aprobación del informe final

Para consultar esta información detalladamente deberá remitirse al Anexo 3.

## **Responsabilidades de las Partes Involucradas**

### **A.- Responsabilidades del fabricante**

1. Solicitar formalmente al coordinador de la Red, la realización del estudio preclínico biológico.
2. Confeccionar y firmar conjuntamente con el investigador principal el protocolo de estudio.
3. Conservar y garantizar que esté disponible toda la información que requiere el estudio.
4. Firmar junto con el investigador principal el protocolo y cualquier modificación del mismo; así como el informe final.

5. Suministrar los artículos de ensayo y control necesarios para el estudio, y garantizar las cuestiones de índole práctica.
6. Garantizar que los equipos para las investigaciones hayan pasado los controles de calidad establecidos.
7. Informar al CCEEM la suspensión del ensayo y las causas.

## **B.- Responsabilidades de la Red Funcional de Implantología**

### **Centro Coordinador**

1. Atender a la solicitud de los fabricantes.
2. Coordinar las actividades de la Comisión Técnica y de los centros pertenecientes a la Red Funcional de Implantología .
3. Planificar los estudios preclínicos biológicos.
3. Planificar los recursos necesarios a través del CENATOX y entregarlos a los centros de la Red Funcional de Implantología.
4. Distribuir la documentación del estudio preclínico biológico.
- 5 Verificar que los investigadores y los centros donde se realice el estudio tengan las condiciones adecuadas para realizar la investigación con seguridad y eficacia.
6. Comprobar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio.
7. Comprobar que la investigación se realice de acuerdo con el protocolo y que las modificaciones han sido acordadas con el promotor para lo cual realizará visitas al investigador antes, durante, y después de la investigación.

### **Comisión Técnica**

1. Analizar las solicitudes presentadas por los fabricantes al Centro Coordinador y elaborar los programas de ensayo de evaluación preclínica biológica según las regulaciones y normativas establecidas (ruta crítica).
2. Colaborar con los centros de la Red en la elaboración de los protocolos de ensayo según la metodología establecida al efecto y a prueba de los mismos.
3. Evaluar los resultados de las investigaciones y/o evaluaciones preclínicas (informe final) y emitir las consideraciones pertinentes al fabricante y al CCEEM.

4. Elaborar propuestas para nuevos estudios e investigaciones en esta esfera que pudieran ser realizadas en los centros de la Red.

5. Ejecutar el Control de Calidad de la investigaciones y/o evaluaciones que se realicen en los centros de la Red para asegurar la calidad de los mismos y el cumplimiento de los protocolos aprobados.

### **Centros Ejecutores de los Ensayos Preclínicos biológicos**

1. Ejecutar los ensayos para la evaluación preclínica biológica.

La Resolución 139 autoriza para esto a los siguientes Centros:

- INOR
- Centro de Cirugía Experimental
- Facultad de Estomatología
- CIMEQ
- Hospital Ortopédico Docente "Frank País"
- Centro de Toxicología y Biomedicina (Santiago de Cuba)
- CENATOX.

### **Buenas Prácticas de Laboratorio**

Toda investigación preclínica con equipos médicos debe realizarse teniendo en cuenta las normas de Buenas Prácticas de Laboratorio vigentes en el país.

Dada en la Ciudad de la Habana , a los 6 días del mes de mayo de 1998

Aprobado por:

Ing Dulce María Martínez Pereira  
Directora.

## **Bibliografía**

**AFNOR NF S 90-701**, Medico -surgical equipment-Biocompatibility of medical materials and devices: Extractions methods.

**AFNOR NF S 90-702**, Medico -surgical equipment -Evaluation\_in vitro of citotoxicity of medical materials and devices.

**AFNOR S 90-700**, Medico -surgical equipment -Choice of test nabbing assessment of biocompatibility of medical materials and devices.

**ANSI/ADA 41-1979**, Biological evaluation of dental materials.

**ASTM F-748-87**, Practice for selecting generic biological test methods for materials and devices.

**ASTM E-1280**, Standard Guide for Performing the Mouse Lymphoma Assay for Mammalian Cell Mutagenicity.

**ASTM F-1027**, Standard Practice for Assessment of Tissue and Cell Compatibility of Orofacial Prosthetic Materials and Devices.

**STM F-1027**, Standard Practice for Assessment of Tissue and Cell Compatibility of Orofacial Prosthetic Materials and Devices.

**ASTM F-619**, Standard Practice for Extraction of Medical Plastics.

**ASTM F-619**, Standard Practice for Extraction of Medical Plastics.

**ASTM F-719**, Standard Practice for Testing Biomaterials in Rabbits for Primary Skin Irritation.

**ASTM F-720-81(1986)** , Practice for testing guinea pigs for contact allergens: Guinea pig maximization test.

**ASTM F-749**, Standard Practice for Evaluating Material Extracts by Intracutaneous Injection in the Rabbit.

**ASTM F-750-87**, Practice for evaluating material extracts by systemic injection in mouse.

**ASTM F-756**, Standard Practice for Assessment of the Hemolytic Properties of Materials.

**ASTM F-763-87**, Practice for short-term screening of implant materials

**ASTM E-1262:** Standard Guide for Performance of the Chinese Hamster Ovary Cell/Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transference Gene Mutation Assay.

**ASTM F-813-83(1988)** , Practice for direct contact cell culture evaluation of materials for medical devices.

**ASTM F-895-84**, Test methods for agar diffusion cell culture screening for cytotoxicity.

**ASTM F-981-87**, Practice for assessment of compatibility of biomaterials (nonporous) for surgical implants with respect to effect of materials on muscle and bone.

**BS 5736-11:1990**, Evaluation of medical device for biological hazards -Part 1-11.

**BS 5828:1989**, Methods of biological assessment of dental materials.

**BS 7254-4:1990**, Orthopedic implants -Part 4: Recommendations for retrieval and examination of implants and associated tissues.

**Buenas Prácticas de Laboratorio y garantía de calidad en Ensayos toxicológicos.** Resolución No. 152, 1993.Ministerio de Salud Pública.

**CAN 3Z 310.6M 84**, Biocompatibility testing.

**Código de Ética para el trabajo con animales de laboratorio.** CENPALAB,1992.

**Código de Las Buenas Prácticas de Laboratorio de Toxicología Experimental.** CENPALAB,1992.

**DIN V 930-09 90**, Dentistry ; Biological testing of dental materials.

**ISO 10993-1:1995**, Biological evaluation of medical devices. Part 1: Evaluation and testing.

**ISO 10993-2:1992**, Biological evaluation of medical devices. Part 2: Animal welfare requirements.

**ISO 1993-3:1992**, Biological evaluation of medical devices. Part 3: Test for genotoxicity, carcinogenicity, and reproductive toxicity.

**ISO 10993-4:1992**, Biological evaluation of medical devices. Part 4: Selection of tests for interaction with blood.

**ISO 10993-5:1996**, Biological evaluation of medical devices. Part 5: Tests for cytotoxicity: in vitro methods.

**ISO 10993-6: 1993**, Biological evaluation of medical devices. Part 6: Tests for local effects after implantation.

**ISO 10993-9:1994**, Biological evaluation of medical devices. Part 9: Degradation of materials related to biological testing.

**ISO 10993-10:1992**, Biological evaluation of medical devices. Part 10: Tests for irritation and sensitization.

**ISO 10993-11:1992**, Biological evaluation of medical devices. Part 11: Test for systemic toxicity.

**ISO 10993-12:1994**, Biological evaluation of medical devices. Part 12: Sample preparation and reference materials.

**ISO/TR 7405:1984**, Biological evaluations for dental materials.

**ISO/TR 9966:1989**, Implants for surgery -Biocompatibility -Selection of biological test methods for materials and devices.

**SN 11809-1990**, Biological evaluation of dental materials.

**UNI 9582-1**, Biocompatibility of medical materials and devices. Part 1-7.

**USP 1987**, Biological Reactivity Test, In vitro.

**USP 1988**, Biological Reactivity Test, In vivo.

**Appendix H** Parte 58 -Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory.FDA. Support reports Sec 58185.Reporting of Nonclinical Laboratory Study results FDA-1993.

Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de Calidad de Ensayos Toxicológicos. Editorial Ciencias Médicas, MINSAP 1991.

Codee Federal Regulations FDA title 21 part 869.7.2.d, p.134.1992.

Serie NC-ISO 9000. Normas Cubanas sobre dirección y aseguramiento de la calidad CEN - CUBA 1991.

## **Anexo 1**

### **INFORMACIÓN INICIAL QUÍMICO-FÍSICA DEL EQUIPO MÉDICO OBJETO DEL ENSAYO PRECLINICO**

Centro Productor.

Dirección, teléfono, EMail.

Responsable del producto (nombre y dirección).

#### **1.Datos de identificación.**

1.1.Nombre.

1.2.Nombre comercial.

1.3.Clasificación.

1.4.Clasificación regulatoria.

#### **2.Especificaciones Técnico-Médicas del Producto.**

2.1.Descripción del equipo.

2.1.1.Tipo de biomaterial o equipo .

2.1.2.Formulación, composición, materiales componentes.

2.1.3 No. de lote, No. de serie, fecha de fabricación.

2.1.4.Fecha de muestreo.

2.1.5.Si un medicamento es parte componente:

-Identificación.

-No. y fecha de Registro.

-Clasificación farmacológica.

2.2. Caracterización del material.

2.2.1.Caracterización química.

2.2.2.Caracterización física.

2.2.3.Caracterización mecánica.

2.2.4.Caracterización morfológica.



## **Anexo 2**

### **ASPECTOS PARA LA CONFECCION DEL PROTOCOLO**

#### **1.Índice**

##### **2.Información General.**

2.1. Identificación del estudio propuesto. Debe reflejarse el título descriptivo del proyecto.

2.2. Nombre y dirección del que realizará el estudio.

2.3. Nombre, código o categoría y dirección del investigador principal del estudio y nombre de otros investigadores o evaluadores que participan, especificando formación profesional.

2.4. Nombre y dirección del patrocinador y monitores de control de calidad del estudio.

2.5. Aval de aprobación del protocolo por la Comisión Técnica de la Red o de la Comisión Científica del centro donde se realizó el estudio.

2.6 .Identificación del prototipo o biomaterial del ensayo.

##### **3.Introducción.**

3.1.Datos fundamentales sobre el problema en cuestión y su contexto, haciendo referencia a la bibliografía sobre el tema.

3.2.Justificación del estudio propuesto; razón por la que se realiza el estudio, experiencias anteriores en preclínica y clínica, incluir la revisión de la literatura nacional e internacional.

3.3.Clasificación del producto:

1)Clasificación regulatoria.

2)Clasificación según la Guía para la evaluación y registro de equipos médicos implantables. CCEEM GE-1:1994.03.14.

##### **4.Descripción general del producto en estudio.**

4.1.Resultados de la caracterización físico-química y mecánica.

4.2.Resultados de estudios de bioestabilidad o biodegradación

##### **5.Objetivos.**

5.1.General: se planteará el propósito que se persigue con la ejecución del estudio.

5.2.Específicos: planteamientos de los ensayos específicos que se realizarán, a través de cuyos resultados se alcanza el propósito general.

5.3.Hipótesis de trabajo: exponer el resultado que se supone obtener con la ejecución del o los ensayos.

##### **6.Concepción general del ensayo.**

6.1Tipo de ensayo: especificar el tipo y frecuencia del o los ensayos, el proceso de aleatorización y tratamientos que se pretenden utilizar. Hacer referencias a las normativas o fuentes del ensayo que se propone.

7. Identificación de las muestras de ensayo y materiales de referencia.

7.1. Composición de las materias primas y demás elementos, No. de lotes, No. de serie, fecha de fabricación, fecha de muestreo, caducidad.

8. Identificación del sistema de ensayo.

8.1 Especificaciones de los animales: número, especie, raza, línea, sexo, rango de masa corporal, edad, fuente suministradora. Procedimientos de identificación de los animales.

Cuando se utilicen sistemas in vitro, se identifican cepas, sistemas biológicos de ensayo y fuente suministradora.

9. Criterios de exclusión.

9.1. Motivos por los cuales los animales pueden ser separados del estudio.

10. Diseño experimental.

10.1. Especificar y describir detalladamente el diseño experimental.

10.2. Especificar la variable principal del ensayo y aquellas otras que se consideren secundarias.

10.3. Presentar el análisis y las mediciones que se utilizarán para valorar la respuesta y su frecuencia.

11. Facilidades del estudio.

11.1. Explicar las condiciones a que se someterán los animales (en el caso de ensayos in vivo) antes y durante el desarrollo del ensayo. En el caso de otros sistemas de ensayos, especificar condiciones de manipulación, procesamiento y conservación.

11.2. Identificar la dieta usada y el suministro de agua. Especificar los niveles aceptables de contaminantes que se esperan estén presentes en los alimentos y agua de bebida, y sean capaces de interferir en los propósitos del estudio a niveles mayores que los establecido en las especificaciones.

12. Procedimientos de ensayo.

12.1. Preparación de muestras y controles: describir y/o identificar los solventes emulsificadores y/u otros materiales para solubilizar o suspender las muestras o controles antes de mezclarse con el portador.

12.1.1. En caso de muestras sólidas, describir procedimientos de preparación, limpieza, esterilización (si procede).

12.1.2. Procedimiento de extracción. Describir el tratamiento a que serán sometidas las muestras y los materiales controles (en caso de que se preparen extractos del material), especificando los solventes de extracción que se van a utilizar y las condiciones de extracción (temperatura, tiempo, equipos que se usan).

12.2. Procedimiento Principal del Ensayo.

Describir el o los procedimientos a que se someterán las muestras (directas o extractos) y las muestras controles, incluyendo forma de tratamientos, vías de administración, dosis (miligramos por kilogramo de masa corporal u otra unidad

apropiada), frecuencia y duración del tratamiento, períodos de observación y tratamientos auxiliares.

13.Registro y procesamiento de la información.

13.1.Enumerar los modelos de recolección de la información y describir el contenido de cada uno.

13.2.Describir el procesamiento de la información.

13.3.Conservación de la información:

Referir lugar, responsable y por cuánto tiempo se conservaron los modelos de recolección, base de datos, etc.

13.4. Definir el personal que tendrá acceso a la información y todo lo relacionado con la confidencialidad.

14.Análisis Estadístico.

14.1.Especificar las pruebas estadísticas que se prevean utilizar en el análisis de los resultados. Aclarar si se realizarán cortes periódicos y/o análisis intermedios.

14.2.Se reportarán todos los animales participantes en el ensayo, ya sean los que se perdieron durante la investigación o aquellos que por una razón u otra se excluyeron después de comenzado el estudio.

14.3.Indicar las Referencias Estadísticas utilizadas.

15.Consideraciones Prácticas.

15.1.Especificar las responsabilidades de todos los que participan en el estudio.

15.2.Especificar los requerimientos de manipulación del equipo o biomaterial de ensayo y los métodos de protección de los participantes en el estudio.

15.3.Especificar las condiciones de conservación de las muestras y equipos en estudio. Etiquetado de los mismos.

15.4.Programa de Control de Calidad del estudio.

16.Datos de aprobación del protocolo.

16.1.Incluir los datos de aprobación del protocolo por el patrocinador y todos los cambios internos o revisiones del protocolo aprobado con su fundamentación, firmados y fechados ambos documentos por el responsable del estudio; además, los detalles del aseguramiento de la calidad en caso de que existan. Todas las modificaciones deben ser informadas al coordinador.

17.Cronograma de Ensayo.

17.1.Se enunciará la fecha de inicio y terminación de las siguientes etapas.

17.2.Planificación del estudio y elaboración del protocolo.

17.3. Revisión del protocolo por la Comisión Técnica de la Red Funcional de Implantología.

17.4.Organización de la ejecución(después de aprobado el protocolo)

17.5.Ejecución del ensayo.

17.6.Controles de calidad.

17.7.Procesamiento de la información.

17.8.Análisis Estadístico.

17.9.Confección del informe final.

18.Referencias Bibliográficas.

Deberán acotarse al texto las referencias bibliográficas relacionadas con el tema de que trate el protocolo.

19.Recursos necesarios.

19.1.Recursos humanos.

19.2.Recursos animales

19.3.Recursos Materiales (equipos, reactivos, material gastable, etc.)

20.Anexos

En el protocolo se incluirán, al menos, los siguientes anexos:

- Modelos de recolección de la información.
- Aval de la Comisión Técnica de la Red (en el caso de los centros de la red)
- Tablas de aleatorización
- Tablas que apoyen el diseño experimental
- Resultados de análisis físico-químicos y mecánicos.

### **Anexo 3**

#### **ASPECTOS PARA LA CONFECCIÓN DEL INFORME FINAL**

##### **1. Información General.**

1.1. Identificación del estudio realizado. Debe reflejarse el título descriptivo que se utilizó en el protocolo del estudio.

1.2. Nombre y dirección de la institución que realizó el estudio.

1.3. Nombre, código o categoría y dirección del investigador responsable del estudio y nombre de otros investigadores o especialistas que han contribuido al informe final.

1.4. Nombre y dirección del patrocinador y monitores de control de calidad del estudio.

1.5. Fechas de inicio y terminación del estudio.

1.6. Declaración o certificación de la garantía de calidad (en caso de ser un laboratorio acreditado), fechas de los controles e inspecciones realizadas.

1.7. Identificación del prototipo o biomaterial de prueba (artículo de ensayo), nombre genérico y comercial.

1.8. Especificaciones técnico-médicas del producto.

A. Descripción del Equipo Médico, composición, No. de lote, No. de serie, fecha de fabricación, fecha de muestreo.

B Propiedades físico-química y mecánicas (breve descripción).

C. Uso que se propone (descripción de la aplicación y las especialidades en que se utilizará)

D. Estabilidad de los artículos y muestras de ensayo. Deberá reportarse la estabilidad de los prototipos o biomateriales de ensayo bajo las condiciones de experimentación, con excepción de los biomateriales o equipos diseñados para ser biodegradables.

1.9. Identificación de los equipos o biomateriales de referencia.

Nombre genérico y comercial del material de referencia utilizado en el ensayo. Se incluye en este acápite los incisos a), b), c) y d) referidas en el acápite anterior.

2. Objetivos y procedimientos establecidos en el protocolo aprobados por la Comisión Técnica.

Deberá incluirse en este acápite los objetivos y la hipótesis que se requieren en el protocolo aprobado, así como todas las modificaciones o cambios que se realizaron durante el estudio al protocolo original, así como una justificación de tales cambios.

### 3.Descripción del Sistema de Ensayo utilizado (estudios in vitro y/o con animales).

Se identifica el número, especie, línea, sexo, masa corporal, edad, procedimiento de identificación y fuente suministradora de los animales de ensayo, así como las condiciones de estancia y ambiente. En el caso de los estudios in vitro (líneas celulares) especificar marcas y fabricantes que identifiquen la calidad de los mismos.

### 4.Descripción de los materiales y procedimientos de ensayo.

Se presentará un breve resumen del diseño, métodos y procedimientos utilizados indicando las fuentes bibliográficas si son metodologías estandarizadas o normalizadas. Se describirán los materiales utilizados en los procedimientos y el equipamiento.

### 5.Estadística.

Se determinan los métodos estadísticos utilizados en el estudio para el análisis de los datos.

### 6. Resultados.

Se describirán los resultados de acuerdo con los datos requeridos en el protocolo de estudio. Deberán describirse todas las transformaciones, cálculos y operaciones realizadas sobre estos, así como los resúmenes de datos (a través de tablas, gráficos y cuadros que se anexarán). Se incluirá un análisis y discusión de estos resultados. Deberán describirse todas las circunstancias que pueden haber afectado la calidad e integridad de los datos.

### 7.Conclusiones del estudio.

Se emitirán conclusiones del estudio extraídas del análisis de los datos y en concordancia con los objetivos propuestos para el estudio y contenido en el protocolo de dicho estudio.

### 8.Datos de aprobación del informe final.

El informe final deberá estar fechado y firmado con el Visto Bueno del Investigador Principal, del Responsable de Control de Calidad, y el Coordinador de la Red