

Estudios de depleción de residuos de productos farmacológicos



SAG
Ministerio de
Agricultura

DIVISIÓN DE PROTECCIÓN PECUARIA
Subdepto. Sanidad Animal
Unidad de registro y control de medicamentos
veterinarios

SERVICIO AGRÍCOLA Y GANADERO
Mayo 2013

Gobierno de Chile



Contenido

- Marco Legal
- Conceptos
- Buenas prácticas clínicas
- Estudio de depleción de residuos en leche
- Estudio de depleción de residuos en carne
- Validación de métodos analíticos utilizados en los estudios de depleción de residuos





Contenido

- Marco Legal
- Conceptos
- Buenas prácticas clínicas
- Estudio de depleción de residuos en leche
- Estudio de depleción de residuos en carne
- Validación de métodos analíticos utilizados en los estudios de depleción de residuos





Reglamento de productos farmacéuticos de uso exclusivamente veterinario

- Artículo 3

“El registro es el procedimiento destinado a verificar la calidad, eficacia e **inocuidad** de un producto mediante la evaluación y reconocimiento de sus antecedentes.”

- Artículo 6

“...El Servicio dispondrá la inscripción en el Registro, si de ellos se deduce fehacientemente que el producto cumple con las siguientes condiciones:

Letra a.- Que es eficaz y **seguro** para los fines a que está destinado;

Letra d.- Que no provoca daño al ambiente, **a la salud humana**, animal o vegetal.”





Documento general D-PP-RM-001

Actividades que ejecuta la empresa registrante para la presentación de un expediente para solicitar el registro de un producto farmacológico

- Parte 3: información sobre seguridad y residuos
 - Con respecto a la seguridad humana, se deben considerar tanto los posibles efectos en las personas que manipulan el producto al administrarlo a los animales, como en los consumidores de productos y subproductos alimenticios provenientes de los animales tratados.

B) Información sobre residuos

B1. Estudios de depleción de residuos

B2. Límite Máximo de Residuos (LMR)

B3. Período de resguardo propuesto

B4. Descripción del(de los) método(s) analítico(s)





Contenido

- Marco Legal
- Conceptos
- Buenas prácticas clínicas
- Estudio de depleción de residuos en leche
- Estudio de depleción de residuos en carne
- Validación de métodos analíticos utilizados en los estudios de depleción de residuos





Conceptos

- **Período de resguardo (PR):** Período de tiempo que debe transcurrir entre la última administración del producto farmacéutico de uso exclusivamente veterinario, en las condiciones recomendadas en su rotulado, y la obtención de productos alimenticios de dicho animal (carne, leche, miel, huevos, etc.), con el fin de proteger la salud pública y de garantizar que dichos productos alimenticios no contengan residuos (principios activos o sus metabolitos) en cantidades que superen los límites máximos de residuos (LMR) permitidos.





Conceptos

- **Estudio de depleción de residuos:** Estudio realizado para la obtención del período de resguardo en el que se determinan los residuos presentes en cada uno de los tejidos diana/productos alimenticios, en diferentes momentos escogidos para el sacrificio o la obtención del producto tras la administración del medicamento por la vía adecuada y con la posología terapéutica fijada.
- **Estudio clínico veterinario:** Es un experimento científico único realizado en una especie de destino para evaluar por lo menos una hipótesis relativa a la indicación(es) propuesta sobre la eficacia o sobre la seguridad del producto veterinario en fase de investigación en la especie de destino.





Contenido

- Marco Legal
- Definiciones
- Buenas prácticas clínicas
- Estudio de depleción de residuos en leche
- Estudio de depleción de residuos en carne
- Validación de métodos analíticos utilizados en los estudios de depleción de residuos



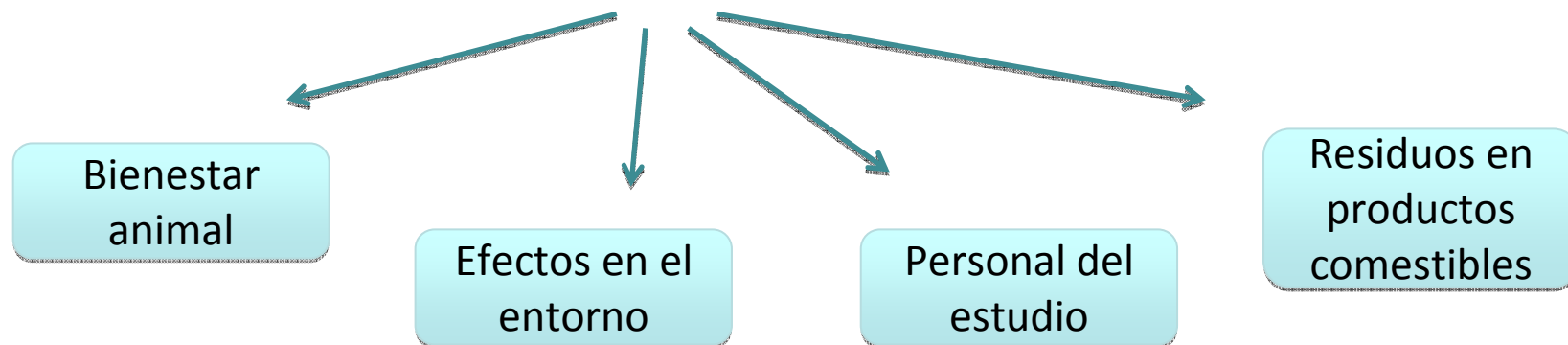


Buenas prácticas clínicas VICH GL9

- Objetivo: establecer un estándar internacional de calidad, ético y científico para el diseño, realización, monitorización, auditoría, análisis y redacción de informes sobre estudios clínicos para la evaluación de productos veterinarios.

- Algunos principios:

- Se debe tener en consideración



VICH = Cooperación internacional para la armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos veterinarios





Buenas prácticas clínicas VICH GL9

- Algunos principios (cont...):
 - Todo individuo involucrado en la realización de un estudio clínico debe estar cualificado por educación, formación y experiencia.
 - La garantía de calidad de cada aspecto del estudio es un componente fundamental.
- 3 entes fundamentales:
 - Investigador: individuo responsable de todos los aspectos relacionados con la realización de un estudio en el emplazamiento de dicho estudio.
 - Monitor: individuo responsable de supervisar un estudio clínico y asegurar el cumplimiento del protocolo y de los requisitos regulatorios.
 - Promotor: individuo, compañía, institución u organización que toma la responsabilidad de la iniciación, gestión y financiación de un estudio clínico.





Buenas prácticas clínicas VICH GL9

- Informe final del estudio:
 - Título e identificación del estudio
 - Objetivos del estudio
 - nombres, cualificaciones y funciones desempeñadas por todo el personal involucrado en funciones claves del estudio
 - Identificación del emplazamiento(s) donde se realizó el estudio
 - Fechas claves del estudio
 - Materiales y métodos
 - diseño
 - selección e identificación de los animales
 - manejo y alojamiento de los animales
 - destino animal
 - tratamientos
 - procedimientos del estudio
 - métodos estadísticos





Buenas prácticas clínicas VICH GL9

- Informe final del estudio (cont...):
 - Resultados y su evaluación
 - Conclusiones
 - Elementos administrativos y de conformidad
 - Información adicional
- El promotor es el responsable de proporcionar un informe final del estudio.





Contenido

- Marco Legal
- Definiciones
- Buenas prácticas clínicas
- Estudio de depleción de residuos en leche
- Estudio de depleción de residuos en carne
- Validación de métodos analíticos utilizados en los estudios de depleción de residuos





Contenido

- Marco Legal
- Definiciones
- Buenas prácticas clínicas
- Estudio de depleción de residuos en leche
 - Guía para la determinación del período de resguardo para leche (EMA)
 - Artículo de concepto en revisión de la guía para la determinación del período de resguardo para leche (EMA)

EMA ≡ Agencia europea de medicamentos





Guía para la determinación del período de resguardo para leche

EMEA/CVMP/473/2098

Entrada en vigencia: Septiembre de 2000.

- Método armonizado: TTSC
- Programa informático *Withdrawal time calculation for milk*
- Utilizar el límite de tolerancia 95/95
- El método es aplicable en el mayor número de casos reales y da lugar a PR similares a (o ligeramente más largo que) los obtenidos de otros métodos de prueba.

TTSC= Tiempo a la concentración segura





Guía para la determinación del período de resguardo para leche

- Intervalo de ordeña:
 - El PR en leche es calculado inicialmente en ordeñas y se aproximará al primer número más alto de ordeña.
 - El esquema de ordeña predominante es dos veces al día → los estudios deben ser realizados en este mismo esquema.
 - El PR final se redondeará a múltiplos de 12 horas o días completos, y se expresa en horas o días respectivamente.
- Protocolo de muestreo:
 - El PR es establecido por animales individuales y no por tanque de leche

La leche de animales individuales o de pocos, es usada para consumo y para producción a pequeña escala





Guía para la determinación del período de resguardo para leche

- Selección de animales:
 - Desde una perspectiva estadística, un tamaño de muestra de $n = 19$ es el mínimo para permitir estimaciones empíricas de un percentil 95%.
 - $n = 59$ sería necesario para permitir un enfoque no paramétrico completo.
 - Estratificación: incluir **ganado bovino** de alta producción en una etapa temprana de lactancia como el ganado bovino de baja producción en una etapa tardía de lactancia.



Garantizar que la variabilidad entre animales se encuentra incluida en el estudio





Guía para la determinación del período de resguardo para leche

- Tiempo de la última administración:
 - La leche de dos ordeñas subsiguientes pueden ser insegura y segura respectivamente → no es prudente definir la seguridad en puntos intermedios de tiempo.
 - La última administración del medicamento debe ser de 12 horas antes de la ordeña 1.
 - En consecuencia, en este esquema el menor PR posible para uso general es en el momento de la primera ordeña (o 12 h).





Guía para la determinación del período de resguardo para leche

- PR para productos intramamarios:
 - Para los productos intramamarios en período de secado, todos los cuartos deben ser tratados, es decir, normalmente los cuatro cuartos en los bovinos.
 - Este punto se encuentra en revisión, de manera que se tome en cuenta la potencial depleción de residuos durante el período seco.
 - Los métodos estadísticos deberán ser aplicados en las concentraciones de residuos encontradas en la leche después del parto.
 - Sin embargo, la variación en la duración del período seco puede causar una gran variabilidad entre los animales.





Artículo de concepto en revisión de la guía para la determinación del período de resguardo para leche

EMA/CVMP/SWP/736014/2010

Fecha esperada para adopción: noviembre del 2012

- PR es expresado como número de ordeñas después del parto.
- Sin embargo para algunos productos ya ocurre depleción significativa durante el período seco, en particular en la fase temprana (los primeros treinta días).
- Por lo tanto: el PR dependerá de la duración del período de secado además de la cantidad de ordeñas.





Artículo de concepto en revisión de la guía para la determinación del período de resguardo para leche

- Ejemplo 1, resumen de características del producto:
Suspensión intramamaria; Especie de destino: Bovinos (vacas en secado); Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.11 Tiempos de espera

Carne: 28 días

Leche: 5 días (120 horas) tras el parto cuando el periodo de secado es superior a 42 días.
47 días después del tratamiento cuando el periodo de secado es de 42 días o inferior.

- Ejemplo 2, resumen de características del producto:
Suspensión intramamaria; Especie de destino: Bovinos; SAG

Período de resguardo

Leche: La leche no debe destinarse a consumo humano hasta transcurridas 96 horas después del parto. No usar dentro de los 54 días previos al parto.

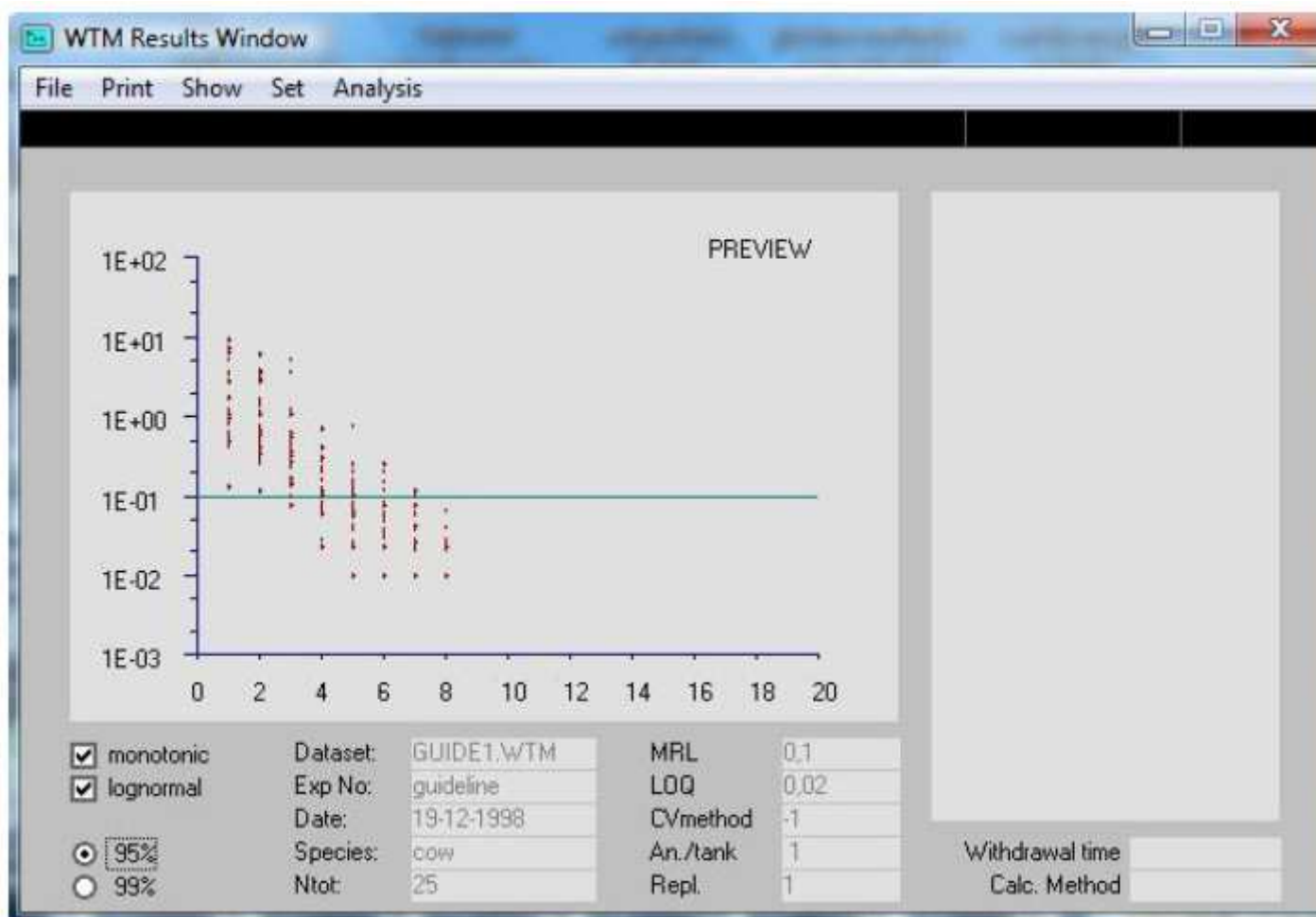
Carne: 21 días.





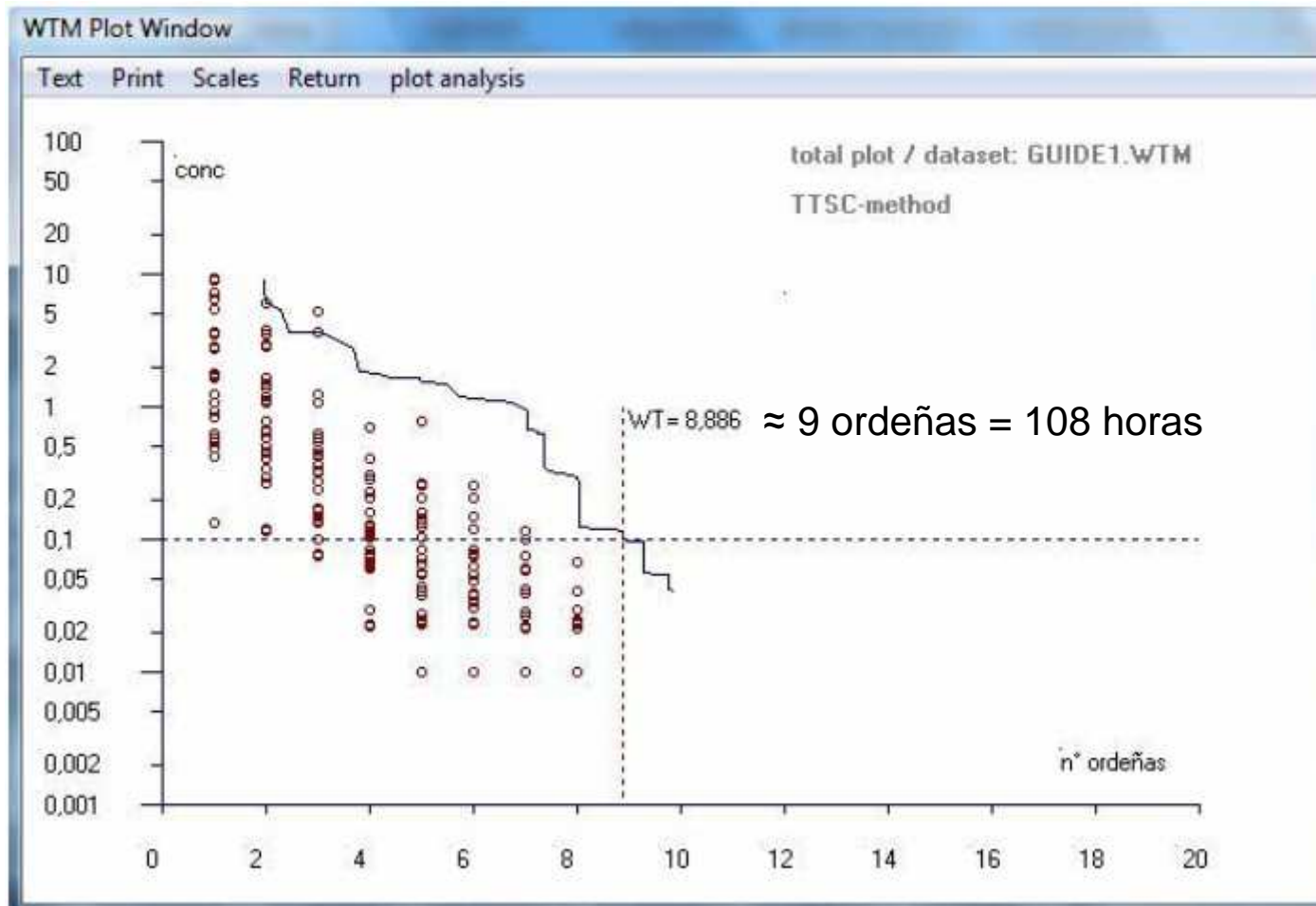
Ejemplo PR en leche

Utilización programa *Withdrawal Time Calculation for Milk* (WTM)





Ejemplo PR en leche



“Toda la leche hasta la última ordeña antes de 108 horas post-tratamiento debe ser desechada. Es decir, la primera ordeña a las 108 horas o posterior se considera segura”.





Contenido

- Marco Legal
- Conceptos
- Buenas prácticas clínicas
- Estudio de depleción de residuos en leche
- Estudio de depleción de residuos en carne (músculo, hígado, riñón, grasa, punto de inyección)
- Validación de métodos analíticos utilizados en los estudios de depleción de residuos





Guía: Aproximación hacia la armonización de los períodos de resguardo

EMEA/CVMP/036/95

Entrada en vigencia: Enero 1997

- Base de datos:
 - La FDA recomienda excluir los datos de cálculo observados por debajo del límite de detección. Según el Comité Europeo, las concentraciones bajas se deben a observaciones empíricas reales que no deben ser ignorados.
 - 3 puntos de tiempo son necesarios para permitir un análisis de regresión significativo.
 - Teóricamente se requiere un mínimo de 3 animales en cada punto de muestreo, y el mínimo de puntos de muestreo (sacrificio) es 3.





Guía: Aproximación hacia la armonización de los períodos de resguardo

- Base de datos (cont...):
 - Dependiendo de la especie animal, se recomienda de 4-10 animales por punto de tiempo.
 - La FDA sugiere proporcionar datos sobre residuos de 20 animales, con 5 animales que son sacrificados en cada uno de los 4 puntos de tiempo distribuidos uniformemente.





Consideraciones generales

- Animales del estudio:
 - Los animales deben estar sanos y, de preferencia, no deben haber sido previamente medicados.
 - Los animales del estudio deberán ser representativos de las razas comerciales y de la población animal de destino que será tratada.
 - Se debe suministrar el origen de los animales, su peso, estado de salud, edad y sexo.
 - Los animales deben disponer de tiempo suficiente para aclimatarse y deben aplicarse en la medida posible, prácticas normales de cría.





Guía: Aproximación hacia la armonización de los períodos de resguardo

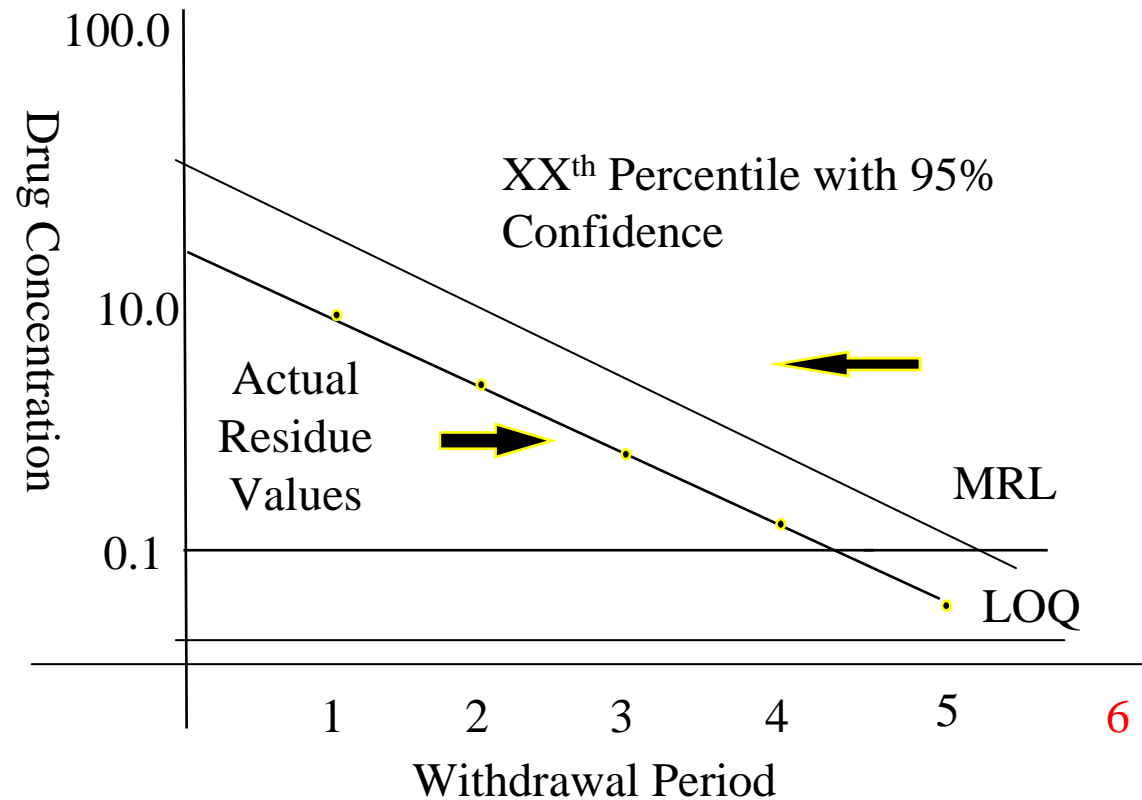
- Estimación del PR por regresión lineal:
 - PR debiera ser estimado utilizando los resultados de los cálculos de regresión lineal.
 - PR son determinados cuando el límite de tolerancia superior, estimado con una confianza determinada, está por debajo del LMR.
 - Si este punto de tiempo no corresponde a un día completo, el tiempo de espera debe ser redondeado al día siguiente.
 - Los cálculos pueden ser realizados con un 95% ó 99% del límite de tolerancia superior (con un nivel de confianza del 95%). Debe ser preferido el enfoque más práctico: la selección del límite de tolerancia del 95% para fijar los PR.





Asignación del período de resguardo

- Estimación del PR por regresión lineal:



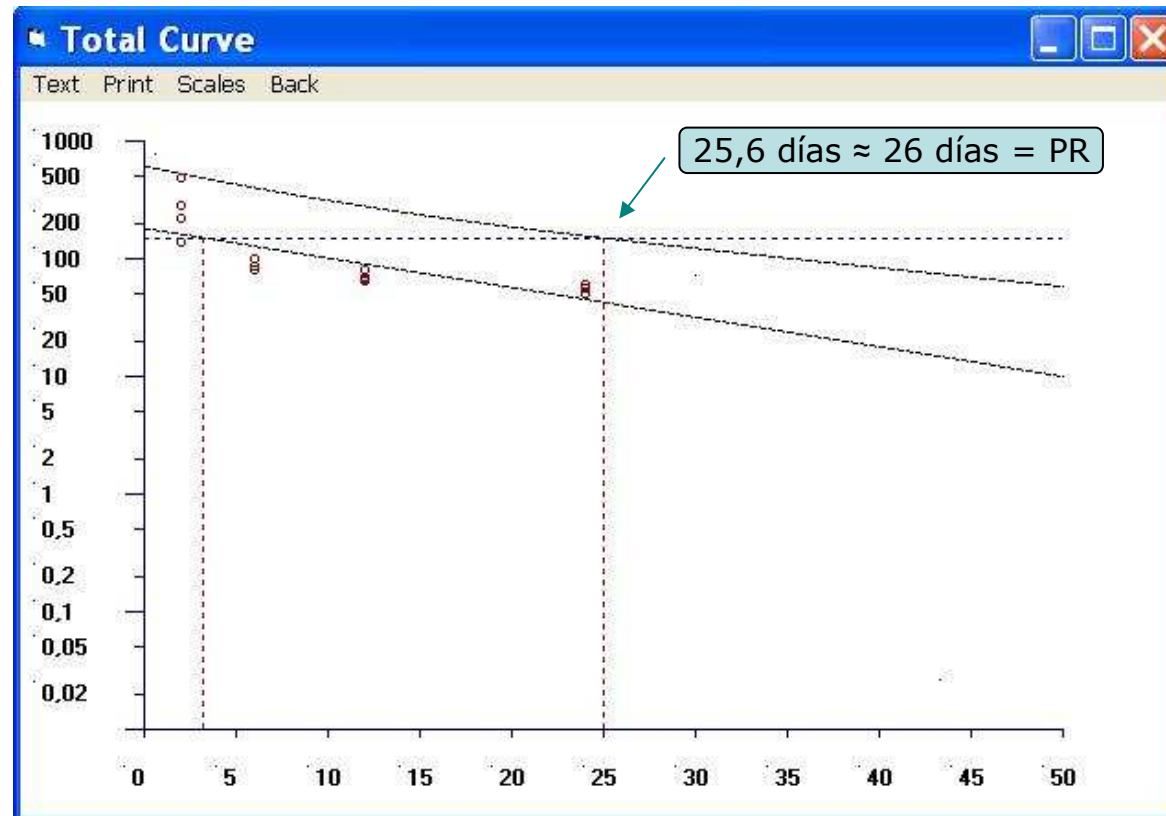
* Curva extraída de presentación en CAMEVET 2008. Friedlander, L. Centro de medicina veterinaria, FDA.





Asignación del período de resguardo

- Estimación del PR por regresión lineal:



* Programa informático Withdrawal-Time Calculation-Program, publicado por la EMA. Disponible en www.ema.europa.eu





Guía: Aproximación hacia la armonización de los períodos de resguardo

- Enfoque alternativo:
 - Cuando los datos disponibles no permitan el uso de un modelo estadístico → enfoque alternativo.
 - No es posible entregar una recomendación general de este enfoque → depende de muchos factores.
 - Una forma es el establecimiento del PR en el instante en que las concentraciones de residuos en todos los tejidos de todos los animales son inferiores a los respectivos LMR.



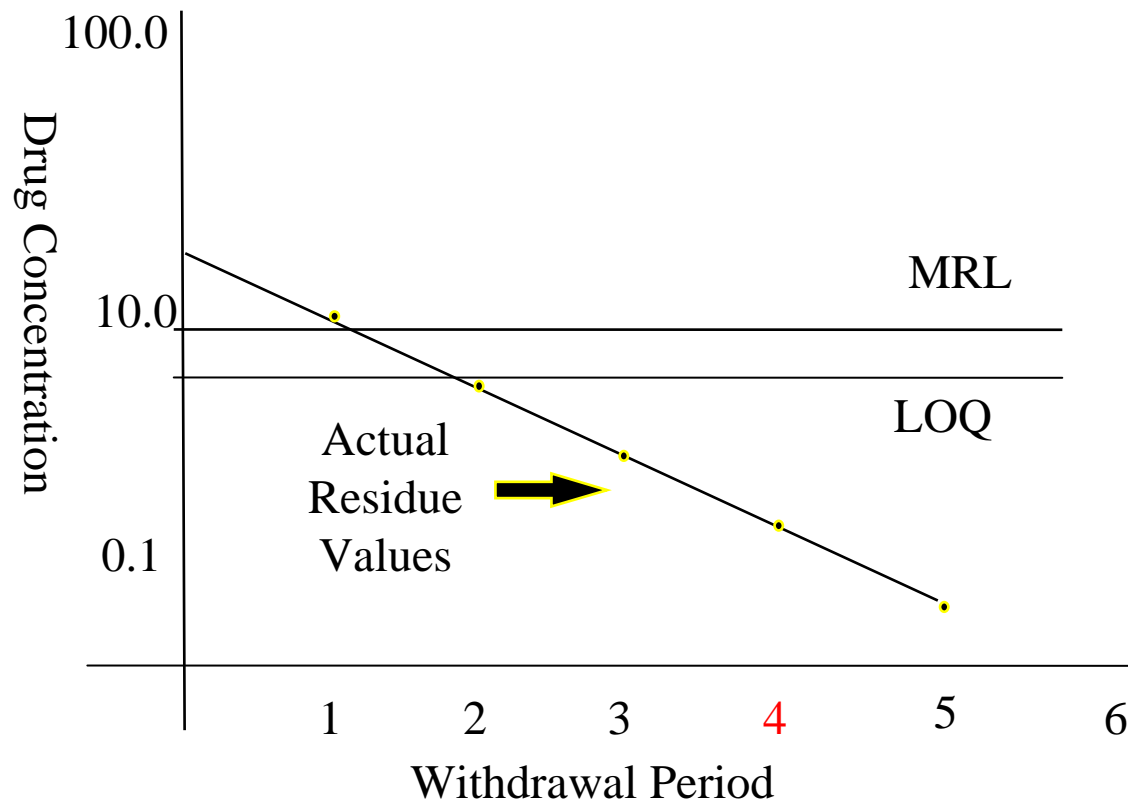
Sin embargo, la estimación de un margen de seguridad debe considerarse con el fin de compensar las incertidumbres de la variabilidad biológica.





Asignación del período de resguardo

- Enfoque alternativo:



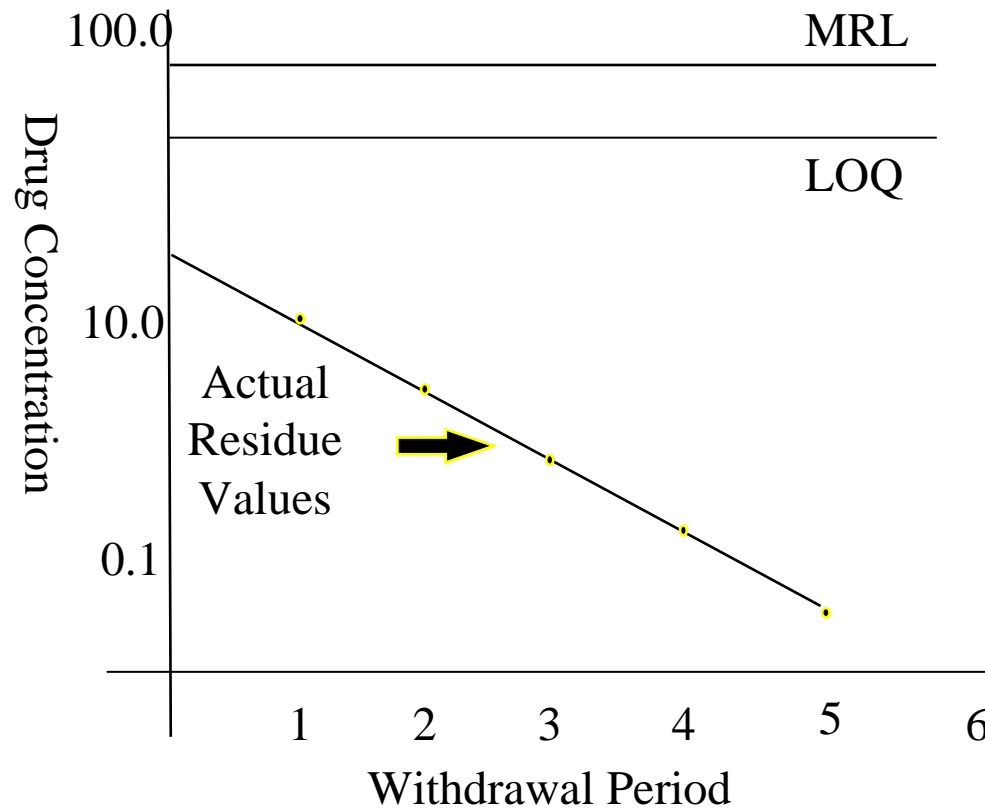
* Curva extraída de presentación en CAMEVET 2008. Friedlander, L. Centro de medicina veterinaria, FDA.





Asignación del período de resguardo

- Datos que respaldan un PR de 0 días en carne:



* Curva extraída de presentación en CAMEVET 2008. Friedlander, L. Centro de medicina veterinaria, FDA.





Contenido

- Marco Legal
- Conceptos
- Buenas prácticas clínicas
- Estudio de depleción de residuos en leche
- Estudio de depleción de residuos en carne
- Validación de métodos analíticos utilizados en los estudios de depleción de residuos





Validación de métodos analíticos usados en estudios de depleción de residuos

VICH GL49

Entrada en vigencia: febrero/2012

- El objetivo es que los métodos validados de acuerdo a esta guía proporcionen datos de residuos que generalmente se consideren aceptables por las agencias regulatorias en la determinación apropiada del PR.
- La validación de un procedimiento analítico se realiza con el fin de demostrar que el procedimiento es apto para el uso previsto. La validación se lleva a cabo con el fin de mostrar que los resultados generados por un procedimiento analítico particular, son **fiables y precisos**.
- La validación debe ser realizada en **cada matriz** del estudio de depleción de residuos de cada especie estudiada.





Validación de métodos analíticos usados en estudios de depleción de residuos

- Parámetros de estudio:
 - a) Linealidad
 - b) Exactitud
 - c) **Precisión**
 - d) Límite de detección (LD)
 - e) Límite de cuantificación (LC)
 - f) Selectividad
 - g) Estabilidad en la matriz
 - h) Estabilidad de la muestra procesada
 - i) **Robustez**





Validación de métodos analíticos usados en estudios de depleción de residuos

- Linealidad, precisión y exactitud: debe ser evaluada a través del rango de concentraciones esperado en la matriz (alrededor del LMR).
- Precisión: se debe incluir un componente intra-ensayo (repetibilidad) y uno inter-ensayo. Generalmente no es necesario determinar la reproducibilidad (precisión entre-laboratorios).
- LC y LD: Existen varias maneras científicamente válidas para calcularlos.





Validación de métodos analíticos usados en estudios de depleción de residuos

- Robustez: es una preocupación menor en los estudios de depleción de residuos ya que éstos se realizan dentro de un solo laboratorio utilizando el mismo instrumento.

Sin embargo, la robustez aún debe ser evaluada particularmente en áreas del método que podrían sufrir cambios o modificaciones en el tiempo.





Validación de métodos analíticos usados en estudios de depleción de residuos

- Estabilidad en la matriz:
 - Las muestras son generalmente congeladas y almacenadas hasta su utilización.
 - Un estudio de estabilidad necesita llevarse a cabo para determinar las condiciones de almacenamiento apropiadas (ejemplo: 4 °C, -20 °C o -70 °C) y la longitud de tiempo que las muestras pueden estar almacenadas previo a su análisis.
 - Si las muestras son congeladas, se deben realizar estudios de congelación/descongelación.
 - Evaluación: análisis de 2 concentraciones diferentes en triplicado cercanas al rango de validación alto y bajo.





Validación de métodos analíticos usados en estudios de depleción de residuos

- Estabilidad de la muestra procesada:
 - A menudo, las muestras son procesadas un día y valoradas en un segundo día.
 - La estabilidad del analito en el extracto de muestra en proceso es examinada para determinar la estabilidad bajo condiciones de almacenamiento de la muestra procesada.
 - Ejemplos de condiciones de almacenamiento: 4 a 24 horas a temperatura ambiente y de 48 horas a 4 °C.
 - Evaluación: análisis de 2 concentraciones diferentes en triplicado cercanas al rango de validación alto y bajo.



Gracias.

Q.F. Marco Salinas
marco.salinas@sag.gob.cl



SAG
Ministerio de
Agricultura

Gobierno de Chile

Bibliografía



- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Medicamentos veterinarios autorizados. [en línea] <<http://www.aemps.gob.es>> [fecha consulta: 06/05/2013].
- Arboix, M. y Martín-Jiménez, T. Aspectos terapéuticos y de salud pública de los residuos farmacológicos. En: Botana, L., Landoni, F., Martín-Jiménez, T. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. España, McGraw-Hill Interamericana, 2002. p 691-689.
- British Pharmacopoeia 2010. SC III F. Validation of Analytical Procedures. Crown Copyright 2009. [en línea] <<http://www.pharmacopoeia.co.uk/bp2010/>>
- Decreto N° 25 del 2005, Reglamento de productos farmacéuticos de uso exclusivamente veterinario. Diario Oficial de la República de Chile.
- Servicio Agrícola y Ganadero. Actividades que ejecuta la empresa registrante para la presentación de un expediente para solicitar el registro de un producto farmacológico, Documento general D-PP-RM-001. Santiago de Chile, Chile, 2011.
- European Medicines Agency (EMA). Concept Paper on Revision of Note for Guidance for the Determination of Withdrawal Periods for Milk, EMA/CVMP/SWP/736014/2010. Londres, Reino Unido, 2010.
- European Medicines Agency (EMA). Note for Guidance: Approach Towards Harmonisation of Withdrawal Periods, EMEA/CVMP/036/95. Londres, Reino Unido, 1996.



Bibliografía



- European Medicines Agency (EMA). Note for Guidance for the Determination of Withdrawal Periods for Milk, EMEA/CVMP/473/98-final. Londres, Reino Unido, 2000.
- Friedlander, L. Assigning Withdrawal Periods. *En*: XIV Seminario sobre armonización del registro y control de medicamentos veterinarios, Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET). Asunción, República del Paraguay, 2008.
- International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH). Good Clinical Practice, VICH GL9. Bruselas, Bélgica, 2000.
- International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH). Studies to Evaluate the Metabolism and Residue Kinetics of Veterinary Drugs in Food-Producing Animals: Validation of Analytical Methods Used in Residue Depletion Studies, VICH GL49. Bruselas, Bélgica, 2011.

