

## **Guía para la Industria**

### **Estudios para Evaluar la Seguridad de Residuos de Medicamentos Veterinarios en Alimentos para Humanos: Enfoque General de los Estudios VICH GL33**

### **GUIA FINAL**

**(Esta versión de la guía reemplaza la de Mayo 18, 2004. Este documento guía se revisó para corregir la información de contacto en relación a este documento.)**

Esta guía final bosqueja un enfoque experimental para asegurar la inocuidad de los alimentos para humanos después del consumo de productos alimenticios derivados de animales tratados con medicamentos veterinarios.

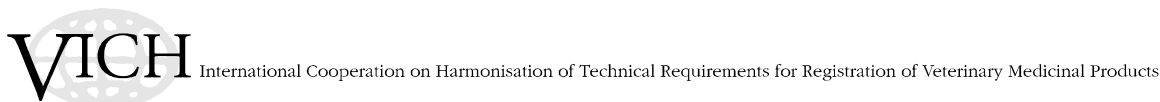
Comentarios y sugerencias relacionadas al documento deben enviarse a: Division of Dockets Management (HFA-305), Food and Drug Administration, 5630 Fishers Lane, Rm. 1061, Rockville, MD 20852, USA. Comentarios electrónicos pueden enviarse a: <http://www.fda.gov/dockets/ecomments>. Todos los comentarios deben ser identificados con el número del documento y referirse a “Docket No. 2002D-0326”.

Para preguntas relacionadas a este documento, contactar a: Division of Human Food Safety, Center for Veterinary Medicine, (HFV-150), Food and Drug Administration, 7500 Standish Place, Rockville, MD 20855, 301-594-1626.

---

**U.S. Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration  
Center for Veterinary Medicine  
Julio 27, 2006**

*Contiene Recomendaciones No-obligatorias*



**VICH GL33 (SEGURIDAD: ENFOQUE GENERAL)**

**Octubre 2002**

**Para implementación en Etapa 7 - Final**

# ESTUDIOS PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ALIMENTOS PARA HUMANOS: ENFOQUE GENERAL DE LOS ESTUDIOS

Recomendada para Implementación  
por el Comité Directivo de VICH  
en Etapa 7 del Proceso de VICH,  
en Octubre de 2002

ESTA GUIA FUE DESARROLLADA POR UN GRUPO DE EXPERTOS DE VICH Y ENVIADA EN CONSULTA A LAS DIFERENTES REGIONES, DE ACUERDO AL PROCESO DE VICH. EN LA ETAPA 7 DEL PROCESO, SE RECOMIENDA LA ADOPCIÓN DEL BORRADOR FINAL POR LOS ORGANISMOS REGULADORES DE LA UNIÓN EUROPEA, JAPÓN Y LOS ESTADOS UNIDOS.

# **ESTUDIOS PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ALIMENTOS PARA HUMANOS: ENFOQUE GENERAL DE LOS ESTUDIOS**

<b>1. INTRODUCCION.....</b>	<b>4</b>
1.1 <i>Objetivo de la guía.....</i>	<i>4</i>
1.2 <i>Antecedentes generales.....</i>	<i>5</i>
1.3 <i>Alcance de la guía.....</i>	<i>5</i>
<b>2. GUIA.....</b>	<b>6</b>
2.1 <i>Estudios básicos.....</i>	<i>6</i>
2.1.1 <i>Estudios de toxicidad de dosis repetidas.....</i>	<i>6</i>
2.1.2 <i>Estudios de toxicidad reproductiva.....</i>	<i>6</i>
2.1.3 <i>Estudios de toxicidad del desarrollo.....</i>	<i>6</i>
2.1.4 <i>Estudios de toxicidad genética.....</i>	<i>6</i>
2.2 <i>Estudios adicionales.....</i>	<i>7</i>
2.2.1 <i>Estudios de efectos en flora intestinal humana.....</i>	<i>7</i>
2.2.2 <i>Estudios de efectos farmacológicos.....</i>	<i>7</i>
2.2.3 <i>Estudios de inmunotoxicidad.....</i>	<i>7</i>
2.2.4 <i>Estudios de neurotoxicidad.....</i>	<i>7</i>
2.2.5 <i>Estudios de carcinogenicidad.....</i>	<i>7</i>
2.3 <i>Estudios especiales.....</i>	<i>7</i>
<b>3. REFERENCIAS.....</b>	<b>8</b>

# **ESTUDIOS PARA EVALUAR LA SEGURIDAD DE RESIDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINARIOS EN ALIMENTOS PARA HUMANOS: ENFOQUE GENERAL DE LOS ESTUDIOS**

Esta guía representa el pensamiento actual de la Administración de Alimentos y Drogas (Food and Drug Administration, FDA) para establecer la inocuidad de residuos de medicamentos veterinarios en alimentos para humanos. No crea o confiere ningún derecho para o sobre alguna persona y no obliga al FDA o al público. Pueden usarse enfoques alternativos si el enfoque satisface los requisitos de los estatutos y/o regulaciones. Si desea discutir enfoques alternativos, contacte al personal del FDA responsable de la implementación de esta guía. Si no puede identificar el personal apropiado del FDA, llame al número que aparece en la página del título de esta guía.

## **1. INTRODUCCION**

### **1.1. Objetivo de la guía**

Esta guía recomienda una serie de estudios destinados a asegurar la inocuidad de los alimentos humanos derivados de animales tratados con medicamentos veterinarios. Los estudios deben proporcionar una cantidad adecuada de datos toxicológicos para asegurar la inocuidad de los alimentos de consumo humano, junto con disminuir el número de animales usados en los estudios, y conservar los recursos. Cuando es posible, se recomienda flexibilidad, reducir al mínimo el número de animales, y realizar estudios alternativos *in vivo* e *in vitro*.

**Los documentos guías de FDA, incluyendo esta guía, no establecen responsabilidades legales. Las guías describen el pensamiento actual de la Agencia sobre un tópico, y deben considerarse solo como recomendaciones, a menos que se citen requisitos específicos de regulación o estatutos. El uso de la palabra “debe” o “debería” en guías de la Agencia significa sugerencia o recomendación de algo, pero no requisito.**

## **1.2. Antecedentes generales**

Los peligros asociados con el consumo de alimentos que contienen residuos de medicamentos veterinarios son generalmente evaluados en animales de laboratorio tratados con los medicamentos. La armonización internacional de los estudios requeridos para este fin trata de asegurar que el desarrollo y registro de medicamentos importantes para uso animal se realice con máxima eficiencia. La eficiencia del proceso de aprobación de medicamentos impacta la utilización de recursos, el tiempo desde el descubrimiento hasta la aprobación del nuevo producto, y la introducción del nuevo medicamento en el mercado.

Actualmente, los estudios toxicológicos para medicamentos veterinarios se basan en estudios toxicológicos para medicamentos humanos, aditivos alimentarios y pesticidas. Esta guía sugiere el uso de estudios particularmente relevantes a la identificación de un “nivel de efecto adverso no observado” (NOAEL) para medicamentos veterinarios.

Un estudio es apropiado para evaluar la inocuidad de los alimentos de uso humano cuando es capaz de predecir un efecto adverso en humanos. La recomendación de estudios concisos y apropiados es muy importante. Debido a esto, el régimen de estudios recomendados se seleccionó en base a un número mínimo de estudios después de considerar una extensa base de datos históricos y la revisión de protocolos ampliamente aceptados. Para aumentar la posibilidad de identificar un efecto adverso potencial, deberían incluirse en los estudios modelos de roedores y no-roedores. Estudios adicionales, tales como estudios de efectos en la flora intestinal humana, pueden usarse para evaluar efectos específicos de los productos. El enfoque de los estudios recomendados está diseñado para determinar una dosis que causa un efecto adverso y una dosis que puede ser identificada como el NOAEL. Un NOAEL se utiliza para establecer la Ingesta Diaria Aceptable (IDA), que representa la cantidad de medicamento que puede consumir diariamente una persona en forma segura, por toda la vida.

## **1.3. Alcance de la guía**

El alcance de esta guía incluye: 1) estudios básicos recomendados para todos los nuevos medicamentos veterinarios usados en animales productores de alimentos con el fin de evaluar la inocuidad de los residuos de medicamentos presentes en alimentos de consumo humano, 2) estudios adicionales que pueden ser recomendados dependiendo de intereses toxicológicos específicos como aquellos asociados con la estructura, clase, y modo de acción del medicamento, y 3) estudios especiales que pueden ser recomendados para ayudar a interpretar los datos obtenidos en los estudios básicos o adicionales.

Guías para el diseño de protocolos de estudios básicos o estudios adicionales específicos se entregarán en guías separadas de VICH. La selección y diseño de protocolos de estudios especiales y cualquier otro estudio se deja a la discreción de las autoridades reguladoras y/o de los que envían medicamentos para su aprobación.

## **2. GUIAS**

Los estudios deberían evaluar toxicidad sistémica, toxicidad reproductiva, toxicidad del desarrollo, toxicidad genética, carcinogenicidad, y efectos en la flora intestinal humana. En general, la administración oral es la vía de elección para los estudios *in vivo*. Las guías no excluyen la posibilidad de enfoques alternativos que puedan ofrecer certeza equivalente de inocuidad, incluyendo razones científicas que justifiquen la carencia de datos de los estudios recomendados. Los estudios descritos en esta guía deberían realizarse de acuerdo a estándares nacionales y/o cumpliendo con la Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP).

### **2.1. Estudios básicos**

#### **2.1.1. Estudios de toxicidad de dosis repetidas (VICH GL31 y VICH GL37)<sup>5,8</sup>**

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas deberían realizarse con el objeto de definir (1) efectos tóxicos basados en exposición repetida y/o acumulativa del compuesto y/o sus metabolitos, (2) la incidencia y severidad del efecto en relación a la dosis y/o duración de la exposición, (3) dosis asociadas a respuestas tóxicas y biológicas, y (4) un NOAEL.

#### **2.1.2. Estudios de toxicidad reproductiva (VICH GL22)<sup>2</sup>**

Los estudios multi-generacionales de reproducción son recomendados y diseñados para detectar cualquier efecto en la reproducción de mamíferos. Estos incluyen efectos en la fertilidad de machos y hembras, cruzamiento, concepción, implantación, habilidad para mantener la gestación hasta su término, parto, lactancia, supervivencia, crecimiento y desarrollo de la descendencia desde el nacimiento hasta el destete, maduración sexual y función reproductiva de la descendencia en su estado adulto.

#### **2.1.3. Estudios de toxicidad del desarrollo (VICH GL32)<sup>6</sup>**

Los estudios de toxicidad del desarrollo deberían usarse para detectar cualquier efecto adverso en la hembra preñada y desarrollo del embrión y feto debido a la exposición de la hembra al medicamento desde la implantación, y a través de todo el período de gestación, hasta el día anterior a la cesárea. Los efectos adversos incluyen toxicidad aumentada en relación a la observada en hembras no-preñadas, muerte embrionaria o fetal, crecimiento fetal alterado, y cambios estructurales en los fetos.

#### **2.1.4. Estudios de toxicidad genética (VICH GL23)<sup>3</sup>**

Debería usarse una batería de estudios de toxicidad genética para identificar sustancias que tienen la capacidad de dañar la información genética de las células. Las sustancias genotóxicas deberían considerarse carcinógenos potenciales. Las que causan daño genético en células germinativas también tienen el potencial de causar efectos en la reproducción y desarrollo.

## **2.2. Estudios adicionales**

Estos estudios son recomendados para evaluar problemas de inocuidad tales como los basados en la estructura, clase, y modo de acción del compuesto. Algunos ejemplos de estos estudios son:

### **2.2.1. Estudios de efectos en flora intestinal humana (VICH GL36)<sup>7</sup>**

En caso de compuestos con propiedades anti-bacterianas, se recomienda obtener información para determinar los efectos de los residuos del medicamento en la flora intestinal humana.

### **2.2.2. Estudios de efectos farmacológicos**

Algunos medicamentos veterinarios producen efectos farmacológicos en ausencia de respuestas tóxicas, o bien a dosis menores a las requeridas para producir toxicidad. El NOAEL farmacológico debería identificarse y tomarse en consideración en la determinación del IDA del medicamento.

### **2.2.3. Estudios de inmunotoxicidad**

Para algunas clases de medicamentos como los antibióticos beta-lactámicos, debería investigarse el potencial del medicamento de producir una reacción alérgica en individuos sensibles. Estudios de inmunotoxicidad pueden ser apropiados para otros medicamentos veterinarios cuando los resultados de otros estudios indican potencial de peligro inmunológico.

### **2.2.4. Estudios de neurotoxicidad**

Si se identifica evidencia de potencial neurotóxico en los estudios de toxicidad por dosis repetidas, pueden recomendarse otros estudios tales como el de la guía 424 de OECD ("Neurotoxicity Study in Rodents").

### **2.2.5. Estudios de carcinogenicidad (VICH GL28)<sup>4</sup>**

Estudios de carcinogenicidad por la vía oral se recomiendan para los compuestos sospechosos de ser potencialmente carcinogénicos. La decisión de recomendar estudios de carcinogenicidad se basa en toda la información disponible, incluyendo los resultados de los estudios de toxicidad genética, relación estructura-actividad (SRA), resultados de los estudios de toxicidad por dosis repetidas, y estudios de mecanismo de acción. Se recomienda un bioensayo para los estudios de carcinogenicidad. Sin embargo, información derivada de un ensayo combinado de carcinogenicidad y toxicidad crónica también puede ser aceptable.

## **2.3. Estudios especiales**

Se pueden recomendar estudios especiales para entender el modo de acción de un medicamento y utilizarlos para una mejor interpretación o evaluación de la relevancia de los datos obtenidos en los estudios básicos y/o adicionales.

### **3. REFERENCIAS**

1. OECD. 1997. Test Guideline 424. Neurotoxicity Study in Rodents. En: OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. Organization for Economic Cooperation & Development, Paris.
2. VICH (2001). VICH Harmonized Tripartite Guideline GL22. Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Reproduction Toxicity Testing. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.
3. VICH (2001). VICH Harmonized Tripartite Guideline GL23. Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Genotoxicity Testing. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.
4. VICH (2002). VICH Harmonized Tripartite Guideline GL28. Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Carcinogenicity Testing. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.
5. VICH (2002). VICH Harmonized Tripartite Guideline GL31. Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Repeat-Dose (90-Day) Toxicity Testing. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.
6. VICH (2002). VICH Harmonized Tripartite Guideline GL32. Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Developmental Toxicity Testing. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.
7. VICH (2004). VICH Harmonized Tripartite Guideline GL36. Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: General Approach to Establish a Microbiological ADI. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.
8. VICH (2004). VICH Harmonized Tripartite Guideline GL37. Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: Repeat-Dose (Chronic) Toxicity Testing. International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products.