

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### XXIII Seminario sobre Armonización del Registro y Control de Medicamentos Veterinarios Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios (CAMEVET)

6- 10 de noviembre de 2017  
Asunción del Paraguay, Paraguay

#### **Discursos de apertura**

Recibieron a los participantes el Dr. Manuel Adrián Barboza González, Director General de Servicios Técnicos del Servicio Nacional de Calidad y Salud Animal (SENACSA), el Dr. Martín Santiago Minassian, Asistente Técnico de la Representación Regional de la OIE para las Américas, el Dr. Rolando Juan Alarcón Ríos, Presidente de CAPALVE, y el Dr. Alejandro Vázquez, Vicepresidente de CEVEPA.

#### **Asunción de presidencia y vicepresidencia**

La Dra. Gloria Alarcón, Punto Focal para los Productos Veterinarios de Paraguay, asumió formalmente la presidencia del Seminario.

#### **Reunión plenaria del sector oficial**

La Dra. María Eugenia Paz Díaz, Punto Focal para los Productos Veterinarios de Guatemala, presentó las conclusiones de la reunión celebrada por el sector oficial. Destacó la necesidad de promover la participación de los Puntos Focales Nacionales, lo cual requiere el apoyo de los Delegados. Agregó que también es necesario que los Puntos Focales participen en las actividades del CAMEVET y de la OIE.

El reporte de la reunión se incluye como Anexo I.

#### **Reunión plenaria de la industria veterinaria**

El Dr. Carlos Rufrano, representante de CLAMEVET, presentó los temas tratados en la reunión celebrada por el sector de la industria de productos veterinarios. Estos incluyeron el comentario acerca del desarrollo del nuevo reglamento del CAMEVET, así como a diversas dificultades planteadas en cuanto al registro de productos veterinarios. Coincidió en la necesidad de apoyar la participación de los representantes del sector oficial en el Seminario.

El reporte de la reunión se incluye como Anexo II.

#### **Sesión I - Relaciones del CAMEVET**

##### **Procedimientos para la participación de CAMEVET en las propuestas para la creación y modificación de estándares en la OIE. Normas en actual revisión.**

El Dr. Minassian presentó la estructura de la OIE y el procedimiento para el establecimiento de normas, detallando los resultados de la 85ª Sesión General de la OIE celebrada en mayo de 2017.

Presentó la Resolución adoptada en base al Tema Técnico N° 1, titulado *“Acción mundial para reducir la amenaza de la resistencia a los agentes antimicrobianos: progresos realizados y opciones de actividades futuras en el marco de la iniciativa ‘Una sola salud’”*, en el cual los Países

Miembros se comprometieron a continuar apoyando las actividades de la OIE, incluyendo entre otros la recolección de datos de uso de antimicrobianos y la implementación de las normas y estándares de la OIE existentes al respecto, así como el apoyo al Plan de Acción Mundial para la lucha contra la Resistencia a los Antimicrobianos.

A continuación, presentó el procedimiento para el registro de pruebas de diagnóstico validadas y certificadas por la OIE, detallando las ventajas de dicho registro.

Finalmente, comunicó que durante la última reunión de la Comisión del Código fueron revisadas las modificaciones a los Capítulos 6.7 (Armonización de los programas nacionales de vigilancia y seguimiento de la resistencia a los agentes antimicrobianos) y 6.8 (Seguimiento de las cantidades y patrones de utilización de agentes antimicrobianos en los animales destinados a la alimentación) del Código Sanitario para los Animales Terrestres.

En relación a estas propuestas de modificación del Código Sanitario para los Animales Terrestres, se acordó que la Secretaría apoye en la difusión de este reporte, para que los Puntos Focales Nacionales y las Asociaciones de la industria de los productos veterinarios puedan preparar y enviar comentarios.

Recordó que los comentarios deberán ser enviados únicamente a través de los Delegados ante la OIE, respetando la fecha límite.

### **Estado de implementación de los documentos armonizados en el CAMEVET en los países miembros**

El Dr. Minassian presentó el estado de implementación y aplicación de los documentos armonizados en el marco del CAMEVET. Destacó el trabajo de recopilación de datos realizado por la Secretaría, pese a la dificultad en la obtención de respuestas por parte de Puntos Focales.

A partir de la discusión planteada en cuanto a las diferencias entre la implementación y el uso como guías técnicas de los documentos armonizados en el CAMEVET, se propuso que la Mesa Ejecutiva revise los documentos armonizados que requieren ser actualizados, y elabore una lista de prioridades.

Esta lista de prioridades será presentada en el próximo Seminario, para la organización de grupos de trabajo para la revisión y actualización de los documentos identificados.

### **Revisión del documento armonizado sobre Buenas Prácticas de Manufactura**

Debido al limitado avance del grupo de trabajo formado en el XXII Seminario para la revisión de la Norma de Buenas Prácticas de Fabricación de Productos Veterinarios, se aceptó la prórroga en la continuidad del grupo de trabajo, bajo la coordinación del sector oficial de Costa Rica.

El grupo de trabajo continuará trabajando en la revisión del documento y presentará sus propuestas el próximo Seminario. El sector Oficial de Bolivia se integra a este Grupo de Trabajo

### **Participación del CAMEVET en el Foro de divulgación de VICH**

El Dr. Enrique Argento, anterior Secretario del CAMEVET, informó acerca de la organización de la última reunión del Comité Ejecutivo y el VIII Foro de divulgación del VICH, organizadas en Buenos Aires, Argentina, en el mes de febrero de 2017.

Destacó la participación del CAMEVET así como de los países de las Américas en este Foro de divulgación. Asimismo, informó acerca de la participación de Brasil como observador en el VICH.

Describió los temas tratados, y destacó aquellos que contaron con el apoyo del CAMEVET para su desarrollo. Estos incluyeron a la ampliación de las zonas climáticas en los ensayos de estabilidad, y a las formulaciones basadas en combinaciones de principios activos.

Dada la imposibilidad de participación del representante del CAMEVET propuesto para la próxima reunión del Foro de divulgación de VICH, se propuso que la Dra. Bárbara Ágate Borges Cordeiro, quien participará en dicho Foro en representación de Brasil y lo haga también en nombre del CAMEVET.

### **Presentación del Curso de Capacitación. Presentación del contenido, formato y plataforma**

La Dra. Maria Esther Pasco Gosme presentó en nombre de la Dra. Liliana Revolledo los detalles de la propuesta del proyecto de capacitación desarrollado para el CAMEVET.

A partir de la discusión sobre la metodología, los contenidos y los costos del proyecto, se decidió continuar con el proyecto. Para ello, se propuso conformar un grupo para analizar la propuesta, en especial la participación de Universidades, así como los costos de realización y las opciones de financiamiento.

La Comisión de Capacitación se conformó, con la participación de los sectores oficiales de Guatemala, Ecuador y República Dominicana, así como CLAMEVET (Argentina), INFARVET (México) y CEV (Uruguay). La coordinación del grupo será ejercida por INFARVET.

Dicha Comisión reportará sus avances a la Mesa Ejecutiva, que presentará a la Asamblea General del CAMEVET las propuestas para su adopción.

### **Comité Técnico Mixto PG345/FEEDLATINA/STDF - Interacción y el sector oficial en piensos para animales**

El Ing. Agr. Gustavo Blanco, en representación del Comité Técnico Mixto, realizó una presentación sobre el Proyecto, detallando su inicio y desarrollo hasta lograr el apoyo financiero del STDF.

Comentó las actividades realizadas en el Proyecto, que abarcaron la armonización de los requisitos para el registro de los alimentos para animales, así como la provisión de cursos de capacitación mediante herramientas de educación a distancia.

Finalmente, agregó que estas actividades han mejorado las capacidades y el desempeño de los sectores oficial e industrial de los países participantes.

## **Sesión II – Documentos de Trabajo**

### **Buenas prácticas de fabricación en establecimientos de procesamiento celular**

La Dra. Bárbara Ágate Borges Cordeiro, Punto Focal para los Productos Veterinarios por Brasil, presentó el tema, en estado de trámite I.

Se describieron los tipos de productos terapéuticos obtenidos por dichos métodos, con sus aplicaciones clínicas, así como los procedimientos necesarios para su obtención y procesamiento.

En relación a esto, describió la necesidad de trabajar en la elaboración de un documento técnico de lineamientos.

Se aceptó la propuesta del tema, pasando al estatus de trámite II.

El grupo de trabajo que elaborará el primer borrador se conformó con la coordinación del sector oficial de Brasil, con la participación del sector oficial de Uruguay, así como ALANAC y SINDAN (Brasil), ADIPRAVE y CEV (Uruguay), e INFARVET (México).

### **Registro de productos homeopáticos**

El Dr. Mario Renck Real, en representación de SINDAN, comentó que el documento, en estado de Trámite III, recibió únicamente propuestas de modificaciones menores de parte del sector oficial de Costa Rica. Dada la cantidad de circulaciones del documento en el estado de Trámite III sin recibir comentarios, se decidió la aprobación del documento, sin requerirse de una segunda circulación.

El documento armonizado se incluye como Anexo III

### **Guía para la implementación de sistema de Farmacovigilancia**

El Dr. Gabriel Ardiles Andía, representante de ALAVET (Chile), presentó los avances del grupo de trabajo, con los comentarios recibidos a partir de la circulación del documento, en estado de Trámite III.

Dado que el grupo de trabajo no pudo contar con el documento compilando los comentarios recibidos para su segunda circulación antes del Seminario (tal cual se establece para el Trámite IV), el documento se circulará en cuanto esté disponible, considerándolo como en estado de Trámite IV.

### **Productos Veterinarios en Acuicultura**

El Dr. Fernando Zambrano Canelo, Punto Focal para los Productos Veterinarios de Chile, presentó el documento de trabajo, en estado de Trámite III, con los comentarios recibidos y agregados al texto.

A partir de la presentación, no habiendo comentarios, se decidió que el documento pase al estado de Trámite IV, para su circulación y aprobación en el próximo Seminario.

**Instructivos para el completado de formularios CAMEVET para el registro de productos farmacológicos y biológicos.**

El Dr. Carlos Rufrano, en representación del coordinador del grupo de trabajo, Dr. Federico Luna, Punto Focal para los Productos Veterinarios de Argentina, presentó los avances en el trabajo sobre el documento, reportando la dificultad en la consolidación de los comentarios en el documento de trabajo, en estado de Trámite III.

A partir de ello, el documento pasará al estado de Trámite IV, para su circulación final.

#### **Guía para el registro de Kits de diagnóstico para enfermedades**

El Dr Emigdio Lemes Anaya, Punto Focal para los Productos Veterinarios de Cuba, presentó el avance en el desarrollo del Documento de Trabajo, en estado de Trámite II.

A partir de la solicitud del Dr. Lemes Anaya de actualizar la composición del Grupo de trabajo, coordinado por el sector oficial de Estados Unidos de América, se confirmó la participación del sector oficial de Cuba, Canadá y Guatemala, así como CLAMEVET (Argentina), INFARVET (México) y SINDAN (Brasil). Se consultará al sector oficial de México sobre el interés en continuar en el Grupo de Trabajo

El documento pasará entonces al estado de Trámite III, siendo circulado para la recepción de comentarios.

#### **Resistencia a antiparasitarios**

La Dra. Alexandra Luna Orta, representante de INFARVET, presentó al Dr. Noé Soberanes Céspedes, quien detalló las bases para la elaboración del documento, en estado de trámite II.

El documento busca estandarizar las metodologías aplicables en la determinación a resistencia a antiparasitarios indicados para helmintos, garrapatas bovinas y mosca de los cuernos.

A partir de la discusión respecto a la pertinencia del avance en el documento, se confirmó la continuidad del grupo de trabajo, al cual se unirán los sectores oficiales de Brasil, Costa Rica y Panamá, ALANAC (Brasil) y AFIRPROVA (Rep. Dominicana).

El documento pasa al estado de Trámite III, y se circulará para recibir comentarios de los países.

#### **Guía de prueba de potencia para vacunas que contengan Virus de la Diarrea Viral Bovina.**

La Dra Andrea Pécora, del INTA de Argentina, presentó las bases de la elaboración del documento de trabajo, en estado de Trámite II.

Describió los contenidos del documento, con el objetivo de ser una guía con un criterio unificado para la evaluación de la potencia de las vacunas contra el virus de Diarrea Viral Bovina.

A partir de la presentación, el documento pasó al estado de Trámite III.

#### **Guía para la realización de estudios de bioequivalencia**

El Dr César Díaz, representante de CAPROVE (Argentina), presentó los avances y los comentarios recibidos al documento de trabajo, en estado de Trámite IV.

A partir de la presentación, el documento fue aprobado. El documento se incluye como anexo IV.

### **Revisión del documento armonizado sobre etiquetado de productos veterinarios**

El Dr César Díaz, representante de Caprove (Argentina), presentó los avances respecto a la revisión del documento armonizado relativo al etiquetado de productos veterinarios.

Dado el bajo nivel de respuestas recibidas, se acordó en realizar una nueva circulación y mantener el estado de Trámite III. Dada la importancia del tema, se propuso la conformación de un Grupo de Trabajo coordinado por el sector oficial de Costa Rica y formado por todos los representantes del sector oficial.

### **Revisión de la guía armonizada para la elaboración de estudios de estabilidad en productos farmacéuticos veterinarios**

Las Dras. Andrea Fraga y Milena Aguirre, representando a CAPROVE, presentaron las bases de la revisión del documento armonizado, en estado de Trámite II.

A partir de la discusión, se acordó en realizar una nueva circulación y mantener el estado de Trámite III.

### **Guía de Distribución almacenamiento y Transporte (Documento de trabajo en trámite especial)**

A partir de lo establecido en el Seminario anterior, en donde se decidió la circulación final del documento para la recepción de comentarios, en un estado equivalente al del Trámite IV, y al no haberse recibido comentarios tras su circulación, el documento es adoptado.

El documento final se incluye como Anexo V.

### **Guía para la clasificación e inspección de productos veterinarios sin indicación terapéutica**

A partir de la solicitud de continuar con el desarrollo del documento de trabajo, en estado de trámite II, se conforma un Grupo de Trabajo coordinado por ALANAC (Brasil) y formado por el sector oficial de Bolivia, Brasil y Chile, CADIN (Nicaragua), INFARVET (México), CAPROVE y CLAMEVET (Argentina), ASOVET (Guatemala), ASIFAN (Costa Rica), APROVET (Colombia), AFIRPROVA (Rep. Dominicana) y ANDIA (Panamá).

## **Sesión III – Aspectos operativos del CAMEVET**

### **Inclusión de temas de interés común para los sectores oficial e industrial en los Seminarios**

Se concordó en la necesidad de incluir un espacio para la resolución de conflictos en las agendas de los próximos seminarios. Para ello, la Secretaría recibirá propuestas de temas que requieran la discusión abierta entre los sectores oficial e industrial. Estas propuestas serán requeridas por la Secretaría y se recibirán hasta tres meses antes del inicio de los Seminarios, informándose a las partes involucradas. La Mesa Ejecutiva analizará y decidirá qué temas podrán ser incluidos, en función de su relevancia.

### **Actualización del Reglamento del CAMEVET**

El Dr. Minassian presentó a los participantes la versión final del reglamento del CAMEVET, describiendo sus puntos más relevantes.

Dicho documento fue elaborado por la Mesa Ejecutiva y circulado a la totalidad de Miembros de CAMEVET, incorporándose las modificaciones propuestas. A partir de ello, el Reglamento fue enviado a los Delegados de los países miembros de la OIE de las Américas, sin recibir comentarios.

En base a lo detallado, el CAMEVET continuará su funcionamiento en base al nuevo Reglamento.

### **Propuesta: Procedimientos para la identificación, estudio, seguimiento, aprobación y adopción de documentos armonizados de CAMEVET**

El Dr. Minassian presentó los aspectos generales del documento elaborado por la Mesa Ejecutiva, con la finalidad de actualizar el actual procedimiento y simplificar la tramitación de los documentos del Comité.

Dicho documento será distribuido a los Miembros del CAMEVET para la recepción de comentarios, quedando a cargo de la Mesa Ejecutiva su edición final y la presentación para su aprobación en el próximo Seminario.

### **Almacenamiento de archivos de borradores de documentos de trabajo**

A pedido de varios Miembros del CAMEVET, la Secretaria procurará el desarrollo de un archivo en línea para los borradores de documentos de trabajo en las distintas etapas de avance, con la finalidad de facilitar su consulta.

### **Elección de las autoridades de la Mesa Ejecutiva**

De acuerdo al nuevo reglamento del CAMEVET se procedió a la elección de los representantes oficiales y de los miembros adherentes para cubrir los cargos en la Mesa Ejecutiva.

Por el Sector Oficial fueron elegidos:

La Dra. Gloria Alarcón, Punto Focal Nacional para los Productos Veterinarios de Paraguay.

La Dra. Berta Chelle, Punto Focal Nacional para los Productos Veterinarios de Uruguay

El Dr. Benigno Alpizar Montero, Punto Focal Nacional para los Productos Veterinarios de Costa Rica

El Dr. Fernando Zambrano Canelo, Punto Focal Nacional para los Productos Veterinarios de Chile

El mandato de los representantes Oficiales será de dos años, de acuerdo al Reglamento.

Por parte de los Miembros Adherentes fueron elegidos:

La Dra. Mercedes Etcheverry, representante acreditado de CEV, de Uruguay

La Ing. Edith Gamarra, representante acreditado de CAPALVE, de Paraguay

El Dr. Carlos Rufrano, representante acreditado de CLAMEVET, de Argentina

El Dr. Ricardo Hoigjelle, representante acreditado de CADIN, de Nicaragua

El mandato de los representantes de los miembros adherentes será de dos años, de acuerdo al Reglamento.

La Mesa Ejecutiva será presidida por la Dra. Hipatia Nogales, Punto Focal Nacional para los Productos Veterinarios de Ecuador, país sede del próximo seminario.

### **Aprobación de la propuesta de sedes para los próximos Seminarios**

La representante del sector oficial de Ecuador propuso a su país como sede para el próximo Seminario.

El representante del sector oficial de Jamaica postuló a su país como sede para el Seminario a desarrollarse en el año 2019.

Ambas propuestas fueron aprobadas por unanimidad.

### **Reporte financiero del CAMEVET**

La Srita. Ana María Sgammini, Secretaria Administrativa del CAMEVET, presentó el reporte financiero, incluyendo los gastos anuales y los ingresos producidos durante el presente Seminario, así como la previsión de gastos para el próximo período. El reporte se incluye como anexo VI.

Se destacó el aporte financiero que el CAMEVET realizó a los Puntos Focales que solicitaron financiamiento, tales como, Bolivia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, Guatemala y Honduras.

Se realizó una especial mención al trabajo realizado por la secretaria, así como a los organizadores locales.

### **Conclusiones y recomendaciones. Lectura y aprobación del documento final.**

Se dio lectura al documento conteniendo las conclusiones y recomendaciones. Tras la realización de algunas modificaciones sugeridas, el mismo fue aprobado por el Plenario.



## Lista de siglas utilizadas en el documento

|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>ADIPRAVE</b>                 | Asociación de las Industrias de Productos Agroquímicos y Veterinarios (Uruguay)  |
| <b>AFIRPROVA</b>                | Asociación de fabricantes, importadores y representantes de productos veterinarios y afines, inc. (Rep. Dominicana)    |
| <b>ALANAC</b>                   | Asociación de Laboratorios Farmacéuticos Nacionales / Associação dos Laboratórios Farmacêuticos Nacionais (Brasil)     |
| <b>ALAVET</b>                   | Asociación Gremial de Laboratorios de Productos Veterinarios (Chile)   |
| <b>ANDIA</b>                    | Asociación Nacional de distribuidores de insumos agropecuarios y maquinarias (Panamá)                                  |
| <b>APROVET</b>                  | Asociación Nacional de Laboratorios de Productos Veterinarios (Colombia)   |
| <b>ASIFAN</b>                   | Asociación Farmacéutica de la Industria Nacional   |
| <b>ASOVET</b>                   | Asociación de Productos Veterinarios (Guatemala)   |
| <b>CADIN</b>                    | Cámara de Industrias de Nicaragua  |
| <b>CAMEVET</b>                  | Comité de las Américas de Medicamentos Veterinarios  |
| <b>CAPALVE</b>                  | Cámara de Laboratorios Paraguayos de Productos Veterinarios  |
| <b>CAPROVE</b>                  | Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios   |
| <b>CEV</b>                      | Cámara de Especialidades Veterinarias (URUGUAY)  |
| <b>CEVEPA</b>                   | Cámara de Especialidades Veterinarias del Paraguay   |
| <b>CLAMEVET</b>                 | Cámara de Laboratorios Argentinos Medicinales Veterinarios   |
| <b>INFARVET /<br/>CANIFARMA</b> | Industria Farmacéutica Veterinaria (México)  |
| <b>INTA</b>                     | Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (Argentina)  |
| <b>OIE</b>                      | Organización Mundial de Sanidad Animal   |
| <b>SENACSA</b>                  | Servicio Nacional de Calidad y Salud Animal (Paraguay)   |
| <b>SINDAN</b>                   | Sindicato Nacional da Industria de Produtos para Saúde Animal  |
| <b>VICH</b>                     | International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products |

## **Lista de Anexos**

**Anexo I** – Acta de la reunión plenaria del sector oficial

**Anexo II** – Acta de la reunión plenaria de la industria veterinaria

**Anexo III**- Balance 2016- 2017

**Anexo IV** - Registro de productos homeopáticos

**Anexo V** - Guía de bioequivalencia

**Anexo VI** – Guía de distribución, almacenamiento y transporte

## Anexo I

### CONCLUSIONES DE LA REUNION PLENARIA DEL SECTOR OFICIAL

El día lunes 06 de noviembre de 2017, se dio inicio a las 16:00 hrs en el hotel Sede la reunión **Plenaria del Sector Oficial**.

#### Puntos tratados.

- 1.- **Preocupación de la mesa ejecutiva:** Por los cambios de una baja de la parte oficial y una baja de la parte de la industria.
- 2.- Preocupación por la **falta de Participación del sector oficial**, se contó únicamente con la participación de **16 países**, a pesar que **camevet apoyo** este año a **7** puntos focales de medicamentos veterinarios, no todos pudieron presentarse, tal fue el caso de Belice.
- 3.- El **tiempo** para autorización de los permisos correspondientes, es mayor a un mes y además en algunos casos lo debe de emitir el presidente de la republica del país.
- 4.- Se solicita a los **Delegados de la OIE**, que consideren dejar dentro de sus **presupuestos anuales** el seminario de camevet.
- 5.- Debemos buscar la estrategia para que pueda participar el punto focal de medicamentos veterinarios, con temas relevantes como por ejemplo **Resistencia Antimicrobiana**.
- 6.- Cada año se nota **mayor** participación del sector industria y sin embargo va **disminuyendo** la participación del sector oficial.
- 7.- Dentro de los temas donde tenemos mayor problemática de cumplimiento de requisitos de registro sanitario para medicamentos veterinarios es: Certificado de libre venta, Etiquetado, Requerimos Capacitación y Normativa para productos veterinarios elaborados por biotecnología.
- 8.- Debemos de tener **mayor compromiso** para la revisión y discusión de los diferentes **documentos técnicos**, por lo que es necesario mayor participación y opinión técnica de cada uno de los puntos focales de me

## Anexo II

### Conclusiones de la Reunión de la Industria

Se realizó la Reunión de los representantes de la industria tal como previsto.

Coordinaron la reunión los representantes de la Industria en la Mesa Ejecutiva de Camevet (Ing. Edith Gamarra, Dra. Mercedes Etcheverry y Dr. Carlos Rufrano)

La Ing. Edith Gamarra, dio la bienvenida a los participantes y abrió el debate.

La representante de Infarvet (México) informa sobre las visitas que realiza la autoridad Sanitaria de Guatemala a los laboratorios mexicanos de biológicos e informa que solo se emiten Certificados Condicionados a la aprobación de las auditorías. Consulta si en otros países sucede lo mismo.

La representante de Costa Rica informa que El Salvador solicita Estándares Primarios de los principios activos como requisito para el registro. Varios países informan que también tuvieron ese requerimiento.

Se solicita que se aprueben las modificaciones el RTCA

Se informa que en Colombia se están elaborando formas conforme al Informe 37 OMS y el 45 , cuyos requerimientos técnicos son muy elevados y de difícil cumplimiento para las empresas de sector

Desde el sector privado de Brasil se informa que las Autoridades Sanitarias de ese país solicitan Estudios de Estabilidad en alimentos para animales, de los aditivos y/o productos indicados para ser administrados en mezclas con alimentos.

Se solicita información sobre el estatus del uso de Formaldehído en la desinfección de instalaciones.

Nueva Normativa de Ecuador:

Se plantea la preocupación de toda la Industria, por los alcances de la nueva normativa de Ecuador (resolución 002 y 003)

Proyecto de Capacitación:

Se informa sobre el proyecto propuesto por la Dra. Liliana Revolledo y se pone a consideración de los concurrentes, con los comentarios y conclusiones sobre el tema realizados por los representantes de sector industrial en la ME.

Se informa además que se realizara una presentación del Proyecto, durante el Seminario.

De cualquier forma, se coincide en que sería de mayor interés para el sector industrial, que dicha capacitación sea impartida por una Universidad reconocida a nivel internacional, y que cuente con una plataforma de educación a distancia.

La representante de México pone a disposición de Camevet, la posibilidad de contactarse con la Universidad Autónoma de México, como alternativa.

Se informa que existen importantes diferencias de criterio entre los responsables de registros entre países y dentro de cada país, y se solicita estudiar de qué forma el CAMEVET podría influir en la unificación de estos criterios.

Sede del próximo Seminario

No hay, hasta ahora, ninguna propuesta para la realización del próximo Seminario

La organización del Seminario implica no solo un intenso trabajo, sino también un esfuerzo económico importante.

Se propone que CAMEVET realice un aporte económico al país sede, que puede ser del 50 % de la recaudación por aranceles de inscripción de cada año, para ayudar a la financiación del evento.

**Anexo III**

**Dólares**

|   | <b>31/10/2017 -<br/>30/11/2017</b> |
|---|------------------------------------|
| <b>Ingresos</b>   |                                    |
| Recursos disponibles al 31 de octubre   | USD 103.391,00                     |
| Inscripción al Seminario CAMEVET 2017   | USD 42.075,00                      |
| <b>Subtotal de Ingresos</b>   | <b>USD 145.466,00</b>              |
| <b>Egresos</b>  |                                    |
| <b>Gastos fijos (Salarios )</b>   |                                    |
| Asistente Administrativa (Srta. Ana Maria Sgammini)                           | USD 1.000,00                       |
| Gastos Admin. Por uso de las Oficinas de la OIE                               | USD 150,00                         |
| <b>Subtotal Gastos Fijos</b>  | <b>USD 1.150,00</b>                |
| <b>Gastos para la Reunión Anual de CAMEVET</b>                                |                                    |
| Financiación a Puntos Focales para Reunión Anual de CAMEVET                   | USD 10.168,00                      |
| Gastos Staff CAMEVET  | USD 1.173,00                       |
| <b>Subtotal</b>   | <b>USD 11.341,00</b>               |
| <b>Gastos Variables</b>   |                                    |
| Cambio de Dólares a Pesos Argentinos  | USD 700,00                         |
| Devolución de pago de inscripción XXIII Seminario Carlos Rufrano (disertante) | USD 350,00                         |
| <b>Subtotal</b>   | <b>USD 1.050,00</b>                |
| <b>Subtotal de Gastos</b>   | <b>USD 13.541,00</b>               |
| <b>Total de Ingresos menos Egresos hasta noviembre de 2017</b>                | <b>USD 131.925,00</b>              |

## Pesos argentinos

| <b>Ingresos</b>   | <b>31/10/2017 -<br/>30/11/2017</b> |
|---|------------------------------------|
| Recursos disponibles al 31 de octubre del años 2017                     | ARS 1.242,62                       |
| Cambio dólares americanos a pesos argentinos                            | ARS 12.460,00                      |
| Inscripción al Seminario CAMEVET 2016                                   |                                    |
| <b>Subtotal</b>   | <b>ARS 13.702,62</b>               |
| <b>Egresos</b>  |                                    |
| <b>Gastos para la Reunión Anual de CAMEVET</b>                          |                                    |
| Gastos por compra de tiquete aéreo financiamientos (Dr. Argentó)        | ARS 10.560,00                      |
| <b>Subtotal</b>   | <b>ARS 10.560,00</b>               |
| <b>Otros Gastos</b>   |                                    |
| Misceláneos (Traducción ESP/ENG de Conclusiones Seminario CAMEVET 2016) | ARS 2.350,00                       |
| <b>Subtotal</b>   | <b>ARS 2.350,00</b>                |
| <b>Subtotal de Gastos</b>   | <b>ARS 12.910,00</b>               |
| <b>Total de Ingresos menos Egresos hasta noviembre de 2017</b>          | <b>ARS 792,62</b>                  |

**Anexo IV**

**CAMEVET  
TRÁMITE IV  
FECHA REVISIÓN en BRASIL: COMISIÓN  
de HOMEOPÁTICOS - SINDAN**

**26 de junho de 2017**

## **GUÍA PARA REGISTRAR PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS DE USO VETERINARIOS**



**SÃO PAULO, BRASIL  
junho 2017**

## **GUÍA PARA REGISTRAR PRODUCTOS HOMEOPÁTICOS EN MEDICINA VETERINARIA**

### **1. OBJETIVO Y ALCANCE:**

Establecer las condiciones y los requisitos bajo los cuales se otorgará el registro sanitario para los productos homeopáticos de uso veterinario para su comercialización. El presente documento aplica a todas las personas, naturales o jurídicas, que fabrican, producen por contrato o importan productos homeopáticos veterinarios.

**2. DEFINICIONES.** Para efectos del presente documento fueron adoptadas las siguientes:

- ✓ **BUENAS PRÁCTICAS de MANUFACTURA.** Conjunto de procedimientos y normas de carácter técnico, destinadas a garantizar la calidad de los productos homeopáticos en Medicina Veterinaria.
- ✓ **CEPA o TINTURA MADRE HOMEOPÁTICA.** Es toda preparación primaria proveniente de materias primas de origen animal, vegetal, mineral o sintética, usada como punto de partida para las preparaciones homeopáticas.
- ✓ **ETIQUETA o RÓTULO.** Es la información impresa, bajo cualquier sistema, que deberá constar en los embalajes, sea cual sea su tipo de material.
- ✓ **EXCIPIENTE o INSUMO INERTE.** Es aquel compuesto o mezcla de compuestos que en las concentraciones presentes en una forma farmacéutica, no tiene acción farmacológica.
- ✓ **FARMACOPEAS HOMEOPÁTICAS OFICIALES.** Son aceptadas todas las Farmacopeas Homeopáticas Oficiales de los países miembros de CAMEVET así como, las de la Unión Europea, Alemania, Francia, Inglaterra, India u otras que los órganos oficiales de los países objeto del Registro, considere pertinente acoger.
- ✓ **FORMA FARMACÉUTICA.** Forma física de una preparación farmacéutica, cuya finalidad es facilitar la administración y dosificación de un medicamento.
- ✓ **PROSPECTO.** Es la información complementaria a la expresa en la etiqueta o embalaje del producto.
- ✓ **LOTE.** Cantidad de un producto producido en un único ciclo de fabricación. La característica esencial del lote es su homogeneidad e identificación mediante números, letras o la combinación de los dos.
- **PRODUCTO HOMEOPÁTICO DE USO VETERINARIO.** Es la preparación farmacéutica obtenida a partir de cepas o tinturas madres homeopáticas, conforme las reglas de preparación descritas en las farmacopeas homeopáticas oficiales.

- ✓ **BIOTERAPÉUTICOS** – son preparaciones farmacéuticas obtenidas a partir de productos biológicos, químicamente indefinidos, como; culturas microbianas, secreciones, tejidos, órganos, productos de origen microbiano, helmintos, artrópodos, hemoparásitos, fases larvianas, quistes, huevos y fases embrionarias de animales, etc..  
Estas preparaciones pueden ser de *origen patológica* (nosodes) o de *origen no patológica* (sarcodes), y, deben ser elaboradas conforme la Farmacopea Homeopática oficial de elección.
- ✓ **PAÍSES DE REFERENCIA.** Son países de referencia los Estados Miembros de la Organización Mundial de Salud Animal (OIE) y los demás que indique el órgano oficial del país objetivo del registro.
- ✓ **INSUMO ACTIVO.** Es el punto de partida para la preparación del producto homeopático, que puede ser una droga, fármaco, tintura madre y forma farmacéutica derivada.
- ✓ **INDICACIÓN TERAPÉUTICA.** Son las indicaciones y/o recomendaciones terapéuticas fundamentadas en las diversas propiedades que un producto homeopático puede tener: para prevenir enfermedades, promover el equilibrio del animal o rebaño, mejorar su desempeño zootécnico individual o colectivo o restablecer la salud de un animal o rebaño ante un proceso patológico específico, que justifique su uso terapéutico.
- ✓ **ISOPATÍA.** Técnica terapéutica que se basa en la Ley de Identidad (*Aequalia Aequalibus Curantur*), cuya utilización no requiere experimentación patogenética.
- ✓ **DILUCIÓN.** Es la reducción de la concentración del insumo activo por la adición del insumo inerte adecuado.
- ✓ **DINAMIZACIÓN.** Es el proceso caracterizado por sacudidas aplicadas a las diluciones o trituraciones cuando el insumo activo del medicamento homeopático en preparación es sólido.
- ✓ **POTENCIA.** Es la indicación cuantitativa del número de dinimizaciones que un insumo activo o medicamento homeopático ha recibido.
- ✓ **INOCUIDAD** – Es la característica que asegura que el insumo activo no produzca efecto perjudicial para el animal que lo reciba.

### 3. DISPOSICIONES GENERALES DEL REGISTRO.

Las solicitudes de Registro de producto homeopático de uso veterinario deben ser enviadas a la Autoridad Nacional Competente (ANC) deben cumplir las exigencias de esta Guía y la legislación específica de cada país.

Todo establecimiento jurídico, debidamente habilitado podrá producir, comercializar y registrar productos homeopáticos de uso veterinario, siempre que cumpla los ítem a continuación descritos.

Cada persona natural o jurídica, interesada en comercializar y registrar productos homeopáticos para uso veterinario que sean producidos en otro país, debe presentar ante el órgano oficial, una Solicitud de Registro para cada producto por separado, con las siguientes información y anexos.

## 4. REQUISITOS GENERALES

Cuando se trata de IMPORTADOR, los documentos técnicos deben ser traducidos oficialmente como las certificaciones oficiales, en el idioma del país en que serán registrados. Los requisitos generales son:

- 4.1** Contar con el Registro para ejercer actividades de: Fabricante, Productor por Contrato o Importador de productos homeopáticos de uso veterinario, otorgado por la Autoridad Nacional Competente (ANC).
- 4.2** Presentar solicitud de registro (Anexo 1 Normativo) firmado por el interesado, los documentos técnicos deben estar firmados por el respectivo profesional responsable (Médico Veterinario).
- 4.3** Documento que acredita la representación legal y técnica otorgada por el titular a las personas naturales o jurídicas de acuerdo a la legislación de cada país, para tramitar el registro y comercializar el producto.
- 4.4** Para los productos importados:
- 4.4.1** Certificado de Libre Venta emitido en el país de origen, por ANC, con sus trámites consulares respectivos. Este certificado debe expresar lo siguiente:
- 4.4.1.1 Composición del producto, que identifica cada una de las tinturas madres o cepas homeopáticas con las respectivas nomenclaturas, botánica, zoológica, química o biológica, en latín, seguida de la dilución y escala de dinamización conforme la farmacopea homeopática oficial utilizada, excipientes e insumos inertes y cantidades usadas
- 4.4.1.2 Forma Farmacéutica
- 4.4.1.3 Titular del registro
- 4.4.1.4 Nombre del fabricante
- 4.4.1.5 Número y fecha de caducidad del registro
- 4.4.2** Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o documento equivalente del país de origen del establecimiento que interviene en la fabricación del producto.
- 4.5** Composición del producto homeopático, que señala por separado la cepa o la tintura madre homeopática (identificada con el nombre científico en latín en itálica y respectivas denominaciones botánicas, zoológicas, químicas o biológicas), seguida de la dilución y escala de dinamización conforme la farmacopea homeopática oficial en vigor utilizada, excipientes y cantidades utilizadas.
- Anexar Informe o Certificado Técnico que describa:
- 4.5.1** La forma de obtención e informaciones sobre el control de calidad de la tintura madre o cepa homeopática. La calidad y la cantidad de los insumos activos utilizados conforme el método de preparación de las cepas o tinturas madres homeopáticas. Correlacionar el estándar o el grado de calidad descrito en las monografías de las farmacopeas homeopáticas aceptadas, por cada

insumo activo del producto objetivo del registro;

**4.5.2** Para el caso de un insumo activo que no se encuentre en las Farmacopeas Homeopáticas oficialmente aceptadas, se deberá describir los métodos de control de calidad utilizados.

**4.5.3** Para el caso de los Excipientes o Insumos Inertes se debe demostrar su calidad y asegurar su trazabilidad.

**4.5.4** Para los productos homeopáticos de uso veterinario que contengan Bioterapéuticos, el Informe debe incluir una descripción de las medidas adoptadas para asegurar la eliminación de cualquier agente patogénico, en la dinamización efectivamente en el uso del producto.

**4.6** Presentar documento que describa el proceso de fabricación de acuerdo con la forma farmacéutica, para indicar el método de dilución, escala de dinamización y farmacopea utilizada.

**4.7** Presentar documento que describa las especificaciones y resultados del control de calidad: microbiológico, fisicoquímico y demás, descritos por las monografías de las farmacopeas homeopáticas oficiales usadas para el producto terminado, según proceda. Si la vía de administración del producto homeopático de uso veterinario es parenteral, se deben incluir las pruebas de esterilidad y apirogenicidad elaboradas por laboratorio habilitado.

**4.8** Presentar Informe del Estudio de Estabilidad del producto y si es el caso, sus diferentes formas farmacéuticas que permita establecer el período de validez y las condiciones de almacenamiento. El informe debe incluir lo siguiente:

**4.8.1** Descripción Completa del producto objeto del registro.

**4.8.2** Especificaciones: físicas, químicas y microbiológicas.

**4.8.3** Parámetros Evaluados: físicos, químicos o microbiológicos, de acuerdo con la forma farmacéutica.

**4.8.4** Duración del Estudio: como mínimo, el período de validez que se pretende dar al producto, o la duración descrita en los estudios de Estabilidad Acelerada exigidos por cada país.

**4.8.5** Embalaje: los estudios deben ser desarrollados en los mismos embalajes primarios en los que el producto será comercializado. Indicar las especificaciones de los embalajes primarios.

**4.8.6** Cuando un producto tenga embalajes con diferentes pesos o volúmenes, el Estudio de Estabilidad será elaborado para cada uno de ellos. Para productos cuya presentación comercial sea mayor que un (01) kilo o un (01) litro, los Estudios de Estabilidad pueden ser elaborados en presentaciones de menor tamaño, en embalajes que tengan las mismas características y especificaciones de los embalajes en que será comercializado.

**4.8.7** Tiempos de Muestreo: en el tiempo cero (0) y un tiempo por cada año de vida útil del producto. El último análisis se debe realizar en el límite de la vida útil que se pretende solicitar, salvo lo descrito en el ítem D, sobre los estudios de Estabilidad Acelerados.

**4.8.8** Descripción completa de los resultados obtenidos elaborado por empresa especializada y reconocida por ANC del país donde se realizará el Registro, con las conclusiones finales.

Cualquier cambio en los materiales del embalaje primario determina la realización de nuevo estudio de estabilidad y presentación del respectivo informe.

**4.9** Presentar los artes o diseños de los rótulos del producto con Etiqueta, Caja y Prospecto (si la incluye).

**4.10** Si el producto homeopático que será registrado no es elaborado por el solicitante, pero es manufacturado en el país, anexar copia del Contrato de Fabricación y de Control de Calidad que mantiene con un fabricante de productos homeopáticos registrado en ANC y presentar también certificado vigente en ANC de Buenas Prácticas de Manufactura o documento equivalente.

## **5. REQUISITOS ESPECÍFICOS**

### **5.1 COMPROBACIÓN DE LA INDICACIÓN TERAPÉUTICA INSUMOS HOMEOPÁTICOS VETERINARIOS DE CEPAS NO BIOLÓGICAS Y NO INCLUIDAS EN FARMACOPEA:**

Presentar la justificación y defensa de las cepas o de la combinación de ellas en sus respectivas diluciones, fundamentadas en documentación científica como: *monografías, materias médicas, tratados terapéuticos homeopáticos, estudios de experimentación patogenética, estudios toxicológicos naturales o experimentales, artículos científicos, casos clínicos publicados o documento correspondiente* que indique la posibilidad de uso homeopático de la referida cepa o tintura madre.

### **5.2 COMPROBACIÓN DE LA INDICACIÓN TERAPÉUTICA DE LOS PRODUCTOS VETERINARIOS HOMEOPÁTICOS DE CEPAS BIOLÓGICAS:**

**5.2.1** Que las cepas o tinturas madres homeopáticas estén incluidas en cualquiera de las farmacopeas homeopáticas oficiales en vigor en los Países de Referencia.

**5.2.2** Certificado emitido por la autoridad sanitaria, por lo menos, de un (01) País de Referencia, donde conste que el producto se encuentra autorizado en ese país.

**5.2.3** Que tenga en cuenta y compruebe que cumple los requisitos de calidad exigidos para asegurar la eliminación de eventuales agentes patogénicos, específicamente en la dinamización de uso.

**5.2.4** Certificado de cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura del laboratorio fabricante, emitido por la autoridad sanitaria competente o documento similar donde conste la autorización para su producción.

### **5.3 COMPROBACIÓN TERAPÉUTICA DE PRODUCTOS VETERINARIOS HOMEOPÁTICOS DE CEPAS BIOLÓGICAS NO FARMACOPEICAS – BIOTERAPÉUTICOS:**

A efectos de realizar la evaluación de la utilidad terapéutica se debe considerar una justificación científica con la defensa de las cepas o su combinación en sus respectivas diluciones. El uso debe fundamentarse en documentación científica:

**5.3.1.1** Monografía de la(s) cepa(s) no incluida(s) en farmacopea(s), la(s) cepa(s) deben estar autorizadas en la composición de un medicamento homeopático, por lo menos, de un país referenciado. A efectos de la evaluación de la cepa homeopática, se debe anexar información relativa a la descripción de la materia prima, el método de preparación de la tintura madre y sus especificaciones, así como el certificado de control de calidad, o,

**5.3.1.2** Informe del uso homeopático de la cepa basado en estudios de experimentación patogenética o documento de alguno de los órganos sanitarios u organizaciones autorizadas por ellas, de los países de referencia, que certifiquen el uso o la posibilidad de uso homeopático de dicha cepa, o,

**5.3.1.3** Documento que justifique que la introducción de la cepa referida en la composición de un producto homeopático para uso veterinario es fruto de una INNOVACIÓN TECNOLÓGICA, cuya utilización se basa en el principio terapéutico de la Isopatía o de la Homeopatía y no de la experimentación patogenética u otro tipo de indicativo aplicable.

La dinamización de uso en el producto homeopático acabado, de la cepa innovadora, debe estar acompañada de documento, para fines de registro, que compruebe ausencia de crecimiento microbiológico de cualquier tipo.

**6 ROTULADO** Las artes finales del rótulo, caja y prospecto de los productos homeopáticos veterinarios deben cumplir las legislaciones específicas de cada país objetivo del registro.

## **7 REFERENCIAS**

- ✓ Council Regulation (EEC) Nº 2377/90. Laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin.
- ✓ CPMP Committee for proprietary medicinal products. European Medicines Agency. 2003. Guideline on stability testing: stability testing of existing

- active substances and related finished products.
- ✓ Directriz 2009/9/CE de la Comisión (10 de Febrero de 2009). Que modifica la Directriz 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo a través de la cual se establece un código comunitario sobre medicamentos veterinarios.
  - ✓ Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to veterinary products.
  - ✓ Directive 2004/28/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/82/EC on the Community code relating to veterinary medicinal products.
  - ✓ Irish medicines board. 2008. Guide to the registration of homeopathic veterinary medicinal products.
  - ✓ Ministerio de Agricultura, Pecuaria y Abastecimiento (MAPA). Secretaría de Defensa Agropecuaria. 2001. Instrucción de Servicio N° 001/CPV. Coordinación de fiscalización de productos veterinarios. ANVISA. Farmacopea Homeopática Brasileña 3ª edición.
  - ✓ MAPA. Brasil. Oficio Circular 002 DFIP/DAS del 28/03/2013
  - ✓ MAPA. Brasil. Oficio Circular 003 DFIP/DAS del 10/04/2013
  - ✓ MAPA. Brasil. Instrucción Normativa 46 del 06/10/ 2011
  - ✓ Reglamento (UE) N° 37/2010 de la Comisión. Relativo a las sustancias farmacológicamente activas y su clasificación en lo respecta a los límites máximos de residuos en los productos alimenticios de origen animal.
  - ✓ Reglamento (CE) N° 470/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo (6 de Mayo de 2009). Por el que se establecen procedimientos comunitarios para la fijación de los LMR de las sustancias farmacológicamente activas en los alimentos de origen animal, derogase el Reglamento (CEE) N° 2377/90 del Consejo y se modifica la Directriz 2001/82/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo.

São Paulo, 26 de junho de 2017

## ANEXO 1

Información a incluir en la solicitud de Registro Sanitario:

1. Datos del producto
  - a. Nombre del producto
  - b. Nombre de las sustancias activas
  - c. Forma farmacéutica
  - d. Vía de administración
  - e. Presentación del producto
  - f. Vida útil propuesta
  - g. Especies destino
  - h. Información sobre precauciones, contraindicaciones y tiempo de retiro propuestos
2. Datos del fabricante y/o almacén o depósito de almacenamiento:
  - a. Nombre y país del o de los laboratorios que participan en la fabricación
  - b. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico
  - c. Número de Licencia Sanitaria y fecha de vencimiento cuando sea nacional
3. Datos del Titular del producto:
  - a. Nombre
  - b. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico
  - c. País
4. Datos del o los Distribuidores:
  - a. Nombre del o los Distribuidores
  - b. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico
  - c. Número de Licencia Sanitaria y fecha de vencimiento
5. Datos del Representante Legal
  - a. Nombre
  - b. Número de documento de identidad
  - c. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico
6. Datos del Profesional Responsable
  - a. Nombre
  - b. Número de identificación profesional
  - c. Dirección, teléfono, fax y correo electrónico





**Anexo V**

**03 de mayo de 2017**

# GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS

## Tabla de contenidos

### Contenido

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN .....   | 27 |
| 2. DEFINICIONES .....   | 27 |
| 3. ALCANCES Y OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA .....  | 29 |
| 4. CASOS EN LOS QUE NO ES NECESARIO REALIZAR ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA <i>IN VIVO</i> .....  | 29 |
| 5. CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD PARA LA ALIMENTACIÓN HUMANA.....  | 30 |
| 6. CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS QUE CONTIENEN FÁRMACOS DE ALTA VARIABILIDAD O FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO ..... | 30 |
| 7. DISEÑO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE DOSIS UNICA.....  | 31 |
| 8. DISEÑO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE DOSIS MULTIPLES .....   | 35 |
| 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA.....  | 37 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA .....  | 39 |

# REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS

## 1. INTRODUCCIÓN

Para ejercer una acción terapéutica óptima, un ingrediente activo debería ser liberado en el sitio de acción en una concentración efectiva durante el período deseado. Para poder realizar una predicción confiable del efecto terapéutico, el desempeño de la forma de dosificación que contiene el ingrediente activo debe estar bien caracterizado.

Varios fallos terapéuticos asociados a diferencias en biodisponibilidad ocurridas en el pasado, atestiguan la necesidad de evaluar el desempeño de las formas de dosificación en el transporte del ingrediente activo a la circulación sistémica y de allí al sitio de acción. Así, la biodisponibilidad de un ingrediente activo de un producto farmacéutico debería ser conocida y reproducible. Si se asume que en el mismo sujeto un perfil de concentración plasmática en función del tiempo resultará en concentraciones esencialmente similares en el sitio de acción y, por ende, tendrá un efecto esencialmente similar, se puede utilizar la información farmacocinética, en vez de los resultados terapéuticos, para establecer equivalencias: bioequivalencias.

En la práctica, la evidencia de bioequivalencia es generalmente la prueba más apropiada para sustanciar la equivalencia terapéutica entre productos medicinales. Por lo tanto, se debe entregar evidencia razonable que permita establecer que el producto en estudio, es terapéuticamente equivalente con el producto de referencia.

Es importante mencionar que existen antecedentes que concluyen que generalmente los estudios de bioequivalencia no son adecuados para sustentar un período de restricción de uso previo a la faena o a la recolección de leche, huevos o miel. Solo en ciertas circunstancias muy limitadas, los estudios de depleción de residuos son adecuadamente abarcados por un estudio de bioequivalencia, relacionadas con el límite de cuantificación del método, la duración del estudio y el análisis estadístico de los resultados. Si estas condiciones no se cumplen, además de estudios de bioequivalencia, serían necesarios estudios confirmatorios de depleción de residuos en los medicamentos farmacológicos destinados a especies productoras de alimento.

El objetivo de esta guía técnica es formular requerimientos para el diseño, realización y evaluación de estudios de bioequivalencia. También se considera en el Apéndice I la posibilidad de emplear estudios *in vitro* complementarios para demostrar equivalencia terapéutica.

Esta guía, como toda guía, no está pensada para establecer un requisito regulatorio específico u obligatorio. Se trata de ofrecer una herramienta que permita, a decisión del solicitante de un registro y con el acuerdo de la autoridad regulatoria, usar este tipo de experiencias incruentas para avalar equivalencia terapéutica.

## 2. DEFINICIONES

### 2.1 Equivalente farmacéutico:

Dos medicamentos son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad del mismo principio activo con la misma sal o éster en la misma forma farmacéutica, están destinados a ser administrados por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica, ya que diferencias en los excipientes y/o en el proceso de elaboración, pueden generar una disolución o absorción más rápida o más lenta, lo que puede determinar disparidades en el comportamiento de los productos (OMS).

## 2.2 Alternativa farmacéutica:

Dos productos son alternativas farmacéuticas si contienen la misma cantidad molar del mismo principio activo pero difieren en su forma farmacéutica (ej cápsula vs comprimido) y/o en su forma química (Ej diferentes sales diferentes esteres). Las alternativas farmacéuticas entregan el mismo principio activo por la misma vía de administración pero no son equivalentes farmacéuticos. Pueden o no ser bioequivalentes o equivalentes terapéuticos con el producto de referencia.

## 2.3 Biodisponibilidad:

La biodisponibilidad se entiende como la tasa y el grado con los que una sustancia activa o su ingrediente activo es liberado desde una forma farmacéutica y se hace disponible a la circulación general para ejercer un efecto.

La biodisponibilidad de un medicamento veterinario se define por la velocidad y magnitud con que la sustancia activa alcanza la circulación sistémica y está disponible en el/los sitio(s) de acción. La velocidad de absorción se mide considerando la concentración plasmática máxima obtenida (Cmax), el tiempo al cual se alcanza la máxima concentración (Tmax) y el área bajo la curva (AUC).

En la mayoría de los casos, las sustancias han sido desarrolladas para exhibir un efecto terapéutico sistémico, y se puede dar entonces una definición más práctica, tomando en consideración que la sustancia en la circulación general se halla en intercambio dinámico con la sustancia en el sitio de acción.

Puede ser útil diferenciar entre "biodisponibilidad absoluta" de una forma de dosificación dada: la comparada con el 100% obtenible de la administración de una solución intravenosa del mismo fármaco (por ej. solución oral versus intravenosa) y la "biodisponibilidad relativa": la comparada con otra forma administrada por vía extravascular (por ej. comprimidos versus solución oral).

## 2.4 Bioequivalencia:

Dos productos medicinales son bioequivalentes si estos son equivalentes farmacéuticos o alternativa farmacéutica y sus biodisponibilidades (velocidad y cantidad absorbida del principio activo) luego de su administración a la misma dosis molar son similares en tal grado, que sus efectos en lo que respecta a eficacia y seguridad en la especie de destino son esencialmente los mismos (y no necesariamente iguales en la seguridad en el ser humano o en el medio ambiente). Tales productos deben estar adecuadamente rotulados y ser manufacturados cumpliendo con las normas vigentes de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP CAMEVET o GMP OMS).

Existe bioequivalencia entre medicamentos veterinarios si: al ser administrado a la misma dosis molar y la misma vía de administración, bajo condiciones experimentales estandarizadas, la velocidad de absorción y la cantidad de sustancia activa absorbida, sólo difieren dentro de límites preestablecidos.

Las sustancias activas a comparar deben tener propiedades fisicoquímicas similares, por ejemplo, perfil de disolución, forma cristalina y tamaño de la partícula. En caso de tratarse de principios activos que se presentan en una mezcla racémica, éstos deberán presentar la misma proporción de isómeros.

## 2.5 Equivalencia terapéutica:

Un producto medicinal es equivalente terapéutico de otro sólo si son **equivalentes o alternativas farmacéuticos**, si tiene la misma calidad y demuestra, mediante estudios *in vivo* o *in vitro*, la misma eficacia y seguridad que el producto de referencia, cuya eficacia y seguridad ya han sido establecidas.

## 2.6 Producto de referencia

Producto para el cual la calidad, eficacia y seguridad han sido establecidas evaluadas y aprobadas por la autoridad sanitaria competente del país donde se solicite la admisión de la prueba de bioequivalencia para avalar un registro nuevo, una nueva vía de administración o bien un cambio de formulación.

## 3. ALCANCES Y OBJETIVOS DE LOS ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA

Los estudios de bioequivalencia son métodos científicos válidos para comparar:

**3.1 Un cambio significativo en la formulación, que pueda afectar la biodisponibilidad del principio activo.** *Cuando se cambia la composición de una forma farmacéutica, se podría utilizar estos estudios para demostrar que el nuevo producto es bioequivalente con el producto con el que fueron realizados los ensayos clínicos.*

**3.2 Diferentes rutas de administración para el mismo producto.** *Un producto con una única fórmula cualicuantitativa puede aplicarse por diferentes vías de administración. En este sentido, dos vías de administración son bioequivalentes cuando sus perfiles de concentración plasmática son similares dentro de límites preestablecidos,*

**3.3 Diferentes productos medicinales veterinarios que son equivalentes farmacéuticos.** Evitar la realización de estudios de seguridad y/o eficacia cruentos, estudio que resultan innecesarios si se puede demostrar la bioequivalencia del producto con otro aprobado que cuenta con estos estudios. *Ej: nuevo producto vs producto de referencia. Si se hace referencia comparativa a un producto aprobado en términos de eficacia y/o seguridad, se debe demostrar la bioequivalencia con ese producto. (Dependiendo si la autoridad regulatoria admite la bioequivalencia como una herramienta para el registro de productos).*

Si bien hay estudios de equivalencia *in vitro* que en algunos casos son suficientes para lograr el objetivo, estos estudios se aplican más a formas farmacéuticas sólidas (ej: comprimidos). Este tipo de estudios son tratados en el Apéndice I.

## 4. CASOS EN LOS QUE NO ES NECESARIO DEMOSTRAR BIOEQUIVALENCIA *IN VIVO*

Generalmente no hacen falta estudios de bioequivalencia *in vivo* si el producto cumple con una o más de las siguientes condiciones:

**a)** El producto es una solución elaborada para ser administrada sólo por vía **intravenosa** y contiene la misma sustancia activa que un producto previamente aprobado para ser usado por la misma vía para el uso en la especie de destino que es sujeto de la nueva solicitud.

**b)** El producto es una forma de dosificación oral diseñada para no ser absorbida (p. ej., antiácido, medio radiopaco).

**c)** El producto reúne todas estas condiciones:

- Es una **solución oral**, jarabe u otra forma solubilizada similar de rápida liberación y alta absorción o es una forma farmacéutica sólida cuya rápida disolución haya sido previamente demostrada y contenga uno o más principios activos altamente solubles y absorbibles (Clasificación BCS, Biopharmaceutics Classification System). -
- Contiene una sustancia activa en la misma dosis molar que el producto de referencia.

- Demuestra no contener sustancias inactivas que puedan afectar significativamente la absorción de la sustancia activa.

**d)** El producto es un producto reformulado por el fabricante original y es idéntico al de referencia, excepto por los agentes colorantes, saborizantes o conservantes, que se ha demostrado que no tienen influencia en la biodisponibilidad.

**e)** Soluciones anestésicas volátiles inhalatorias que contienen el mismo principio activo en la misma dosis.

**f)** Soluciones de aplicación tópica indicadas para obtener efectos terapéuticos locales. Otras formas farmacéuticas tópicas para uso local sólo en animales que no sean para consumo humano.

El hecho que no se realicen ensayos de bioequivalencia *in vivo* no implica la no realización de ensayos *in vitro*.

## **5. CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD PARA LA ALIMENTACIÓN HUMANA**

Demostrar que dos formulaciones son bioequivalentes generalmente no permite asegurar que ambas tendrán el mismo período de resguardo. Esto se debe a que pequeñas variaciones en la absorción cuando las concentraciones son muy pequeñas pueden producir diferencias significativas en la pendiente de eliminación que es la que se utiliza para determinar el período de resguardo.

Por ello, sólo es posible eximir de la presentación de un estudio de determinación de período de resguardo cuando:

- a. el método utilizado para la cuantificación del activo en plasma posea un límite de cuantificación igual o menor a la mitad del LMR,
- b. se hayan realizado al menos dos determinaciones en tiempos posteriores al período de restricción (período de resguardo) del producto original en ensayo
- c. se demuestre que no hay diferencias significativas entre los resultados de ambos productos en estas determinaciones.

En todo otro caso, la presentación de un estudio de bioequivalencia no eximirá de la realización de un estudio de determinación de período de resguardo.

## **6. CRITERIOS PARA LA EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE PRODUCTOS QUE CONTIENEN FÁRMACOS DE ALTA VARIABILIDAD O FÁRMACOS DE ESTRECHO MARGEN TERAPÉUTICO**

En casos específicos en los cuales el principio activo del producto en investigación presenta una ventana terapéutica estrecha (NTI), es decir, que producto de pequeñas variaciones de los niveles plasmáticos pueden provocar serias fallas terapéuticas (concentraciones sub-terapéuticas) o bien reacciones adversas serias (concentraciones supra-terapéuticas), se deberá evaluar si es que existe la necesidad de estrechar los rangos de aceptación de bioequivalencia, por ejemplo que el rango de aceptación del área bajo la curva (AUC del inglés) sea más pequeño, usualmente 90-110%, lo cual deberá ser justificado clínicamente. Lo anterior, se debe a que la curva dosis respuesta presenta una pendiente pronunciada, lo que se traduce en que pequeños cambios en las concentraciones plasmáticas generan variaciones importantes en los resultados clínicos

(ej.:Ciclosporina), entonces los límites de aceptación deberían ser más estrechos, con el objetivo de garantizar la seguridad en el uso de estos medicamentos.

En el caso de los fármacos de alta variabilidad intra-individual, es decir, que presentan una variabilidad significativa/importante ( $CV \geq 30\%$ ) en la cantidad y/o velocidad con que éstos se absorben en un mismo individuo, podría aceptarse un rango más amplio, pero éste debe ser justificado científicamente, tomando en cuenta consideraciones de seguridad y eficacia. Se debe tener en cuenta que en aquellos fármacos que presentan una alta variabilidad en el parámetro  $C_{máx}$ , es recomendado planificar la toma de una mayor cantidad de muestra cercano a  $T_{máx}$ , de tal manera que tanto la velocidad como la cuantía de absorción puedan ser caracterizadas adecuadamente.

Para ambos casos, se debe demostrar su equivalencia terapéutica mediante estudios comparativos *in vivo*.

## **7. DISEÑO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE DOSIS UNICA**

Cuando fuera posible se deberá realizar una comparación de un estudio de bioequivalencia *in vivo* de dosis única respecto de los productos o las vías de administración a evaluar en la especie animal de destino. Para conocer ejemplos de cuándo puede ser necesario un estudio de bioequivalencia *in vivo* de dosis múltiples, consultar la sección 8.

### **7.1 Producto de referencia**

Cuando se emplee bioequivalencia para sustentar el registro de un nuevo producto que se propone como equivalente terapéutico de otros, el producto de referencia más apropiado es el primer producto autorizado con un expediente completo. Cuando existen varios productos aprobados, pero con distintas etiquetas, aplicaciones o especies, se debe llevar a cabo una prueba de bioequivalencia con el producto de referencia aprobado para las mismas indicaciones para las que fue diseñado el producto problema (test).

El producto de referencia deberá tomarse de un lote vigente de un producto aprobado en el país donde se solicite el registro del medicamento, que contenga la misma sustancia activa que la nueva formulación, nueva forma de dosificación o sal. Por ejemplo, se considera que diferentes ésteres de la misma entidad terapéutica son productos distintos.

Para un producto dado, una formulación puede servir de referencia para demostrar la bioequivalencia con otras formulaciones que eran parte del desarrollo.

Los Productos de Referencia o Comparadores, serán definidos por la autoridad sanitaria del país respectivo, a propuesta del patrocinador del estudio en el momento de la aprobación del protocolo.

### **7.2 Vía de administración de referencia**

La vía de administración de referencia es la que se empleó al realizar los ensayos clínicos o toxicológicos y a la cual se hace referencia en cuanto a eficacia y seguridad.

### **7.3 Estándares para productos farmacológicos de prueba y de referencia**

Se debe demostrar que tanto el producto de prueba como el de referencia cumplen con todos los estándares incluidos en compendios u otros estándares aplicables de identidad, concentración, calidad y pureza, además de cumplir con las exigencias de las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP CAMEVET o GMP OMS).

#### **7.4 Animales**

Los animales utilizados en estudios de bioequivalencia deben estar clínicamente sanos y ser un grupo homogéneo (edad, raza, peso, estado hormonal y nutricional, nivel de producción, etc.). Cuando fuera posible, se recomienda restringir los estudios a un sexo si no hay evidencia de interacción entre sexo y productos. Cuando resulte difícil conservar la homogeneidad de todos los animales dentro del estudio (p. ej., en caballos), será aceptable utilizar ganado no homogéneo, siempre y cuando se haya equiparado a los animales en cada grupo de tratamiento por edad, peso, sexo (si fuera relevante), etc. Eso se deberá realizar mediante aleatorización restringida basada en el/los factor(es) de bloqueo relevante(s).

Los animales seleccionados deben provenir de la población de destino para la cual el producto es concebido.

Tamaño del grupo: la cantidad apropiada de animales debe estimarse cuidadosamente y depende de varios factores, incluida la varianza de la respuesta, diferencias en las dos formulaciones y nivel de rechazo de la hipótesis. El diseño cruzado tiene ventajas respecto de la potencia y la cantidad de animales necesarios. Se recomienda utilizar un mínimo de 6 animales por grupo para diseño cruzado y 12 animales por grupo para el diseño en paralelo.

#### **7.5 Condiciones del ensayo**

La bioequivalencia debe llevarse a cabo cumpliendo las exigencias de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).

En el caso de la vía oral, se debe prestar especial atención a los distintos factores que se sabe afectan la disposición de la sustancia activa. La administración de alimento puede mejorar o interferir con la absorción del fármaco, según las características del fármaco y la formulación. La alimentación también puede aumentar la variabilidad inter- o intra-sujeto de la velocidad y la magnitud de absorción del fármaco. El fundamento para realizar cada estudio de bioequivalencia bajo condiciones de ayuno o alimentación debe estar incluido en el protocolo. El protocolo debe describir la dieta y el régimen de alimentación que se seguirá en el estudio. Para todas las especies, el estado prandial y el tiempo exacto de alimentación deben ser consistentes con el bienestar animal (por ejemplo, los rumiantes no deben ser sometidos a ayuno) y con la farmacocinética del principio activo. Los estudios de medicamentos para caninos y felinos administrados vía oral se deberán realizar en animales en ayunas, a menos que la etiqueta del producto de referencia indique que el producto debe administrarse únicamente una vez recibidos los alimentos. El ayuno debe ser 8 horas antes y 4 horas después de la administración de la dosis. Para medicamentos orales de liberación prolongada indicados para animales no rumiantes, los estudios de bioequivalencia se deberán realizar en ambos estados, bajo condiciones de ayuno y una vez recibidos los alimentos, a menos que sea debidamente justificada otra condición. El protocolo debe contener el racional para desarrollar el estudio de bioequivalencia en estado de ayuno o alimentado y debe describir la dieta y el régimen de alimentación.

Si la etiqueta del producto de referencia indica que el producto debe administrarse únicamente en ayunas o habiendo recibido alimento, entonces el estudio de bioequivalencia deberá llevarse a cabo de ese modo.

#### **7.6 Dosis que se probará**

La dosis debe ser la aprobada y vigente.

Cuando el producto de referencia tiene varias dosis aprobadas, la prueba de bioequivalencia se debe realizar con la dosis más alta.

#### **7.7 Recolección de muestras**



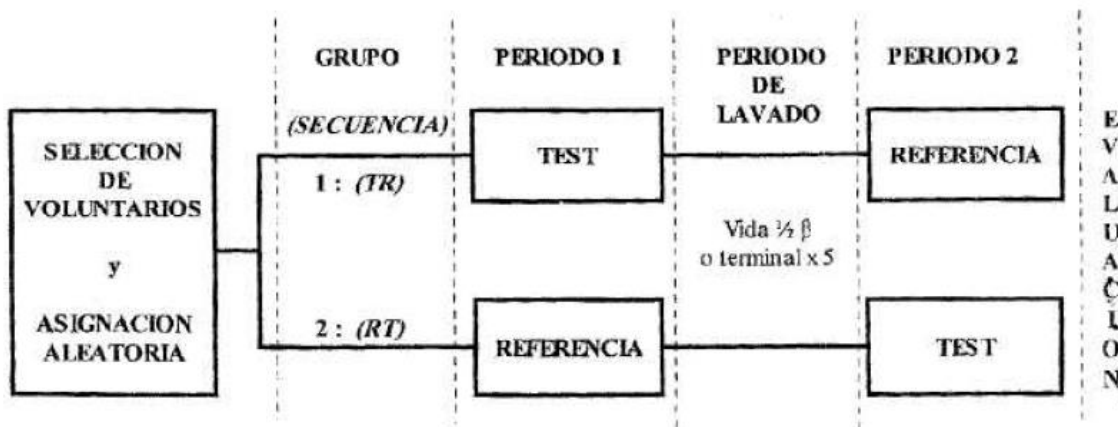
Las concentraciones de principio activo y/o sus metabolitos activos se podrán determinar en muestras biológicas tales como sangre, suero, plasma y otros fluidos biológicos (ej: leche, orina).

Las muestras deben ser tomadas de forma tal que se mida Cmax y ABC adecuadamente. Se deberá medir al menos 2 puntos antes del Cmax, entre 2 a 3 puntos alrededor del Cmax y entre 3 a 4 puntos durante la fase de eliminación del principio activo.

### 7.8 Diseño experimental

El diseño de todo estudio de bioequivalencia tenderá a reducir al máximo la variabilidad no dependiente de las formulaciones estudiadas; test (T) y referencia (R). El diseño más habitual en un estudio de bioequivalencia es un estudio cruzado de dos secuencias (TR/RT), dos períodos (Período 1/Período 2), dos tratamientos, aleatorizado, con una dosis única en cada período, no replicado y balanceado; todos los animales (en igual número en cada secuencia) deben recibir ambos tratamientos T y R. Este diseño permite evitar posibles confusiones entre los efectos del tratamiento y el período.

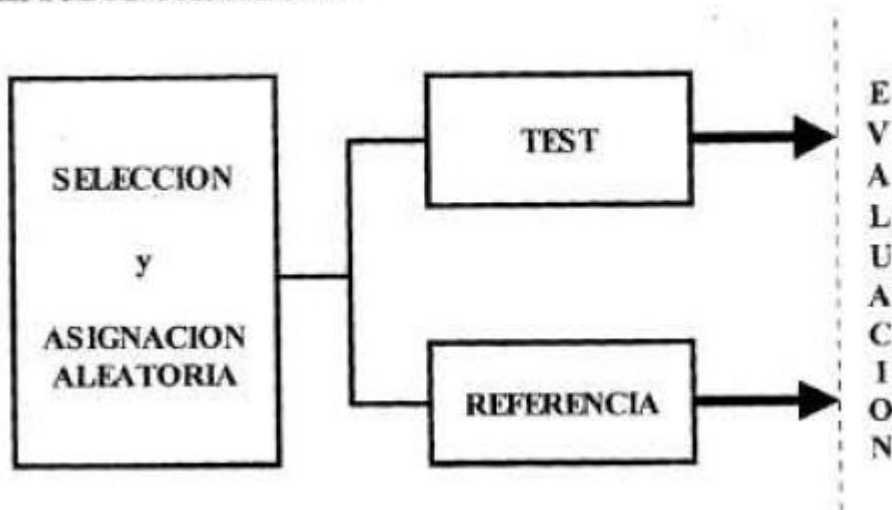
El tiempo transcurrido entre la administración de cada dosis de las formulaciones T o R, se denomina período de lavado y el mismo debe ser lo suficientemente prolongado como para que al momento de la segunda administración no se detecten concentraciones del principio activo administrado en el primer período, o éstas sean tan bajas que no tengan ninguna incidencia farmacocinética sobre la nueva administración. El esquema de diseño cruzado clásico se presenta en la figura siguiente.



El período de lavado deberá ser igual en todos los animales y su duración deberá ser de por lo menos diez veces la semivida de eliminación de la sustancia activa o sus metabolitos. Además, se podría requerir un período de tiempo adicional para alcanzar la desaparición de cualquier efecto farmacológico, como por ejemplo la inducción de las enzimas microsomales.

En el caso en que el período de lavado sea incompatible con un diseño cruzado clásico, como en el caso de fármacos con semivida prolongada o cuando los estudios deben realizarse en animales en crecimiento, se puede recurrir a un diseño paralelo en el que participan dos grupos con idéntico número de animales (grupo 1 y grupo 2), donde un grupo recibe solo una única dosis de un producto distinto del asignado al otro grupo. El esquema de diseño paralelo se presenta en la figura siguiente

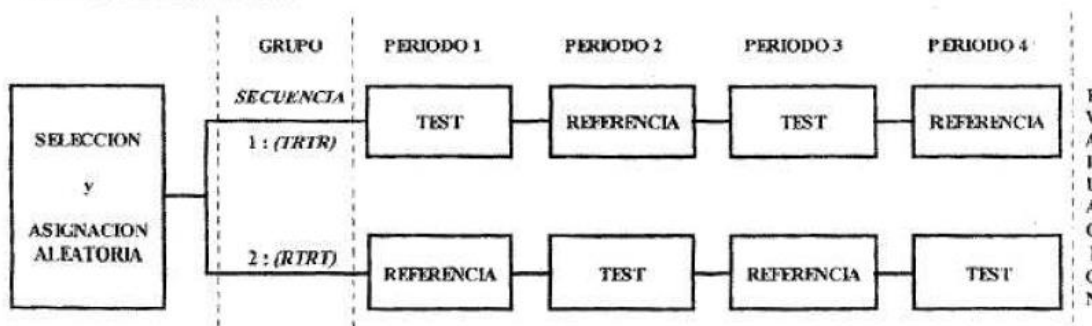
## ESTUDIO PARALELO



Para las formulaciones que posean un principio activo con alta variabilidad farmacocinética (CV igual o mayor al 30%), y que la formulación presente una semivida de eliminación corta, un modelo posible es el diseño replicado de dos secuencias y cuatro períodos, Secuencia 1: TRRT; Secuencia 2 TRRT. El esquema de diseño replicado de dos secuencias y cuatro períodos se presenta en la figura 4 del anexo.

## DISEÑO REPLICADO 2 SECUENCIAS POR 4 PERÍODOS

ESTUDIO REPLICADO 2 x 4



### 7.9 Tamaño de la muestra

El número de animales necesarios para realizar un estudio de bioequivalencia está determinado por el nivel de significancia fijado, por la diferencia que se espera detectar, por la potencia esperada del ensayo y por el error de la varianza asociada a la característica primaria a ser estudiada expresado como CV intra-individual. El valor de este último puede obtenerse a partir de los resultados de un estudio piloto, de resultados de estudios realizados con anterioridad o a partir de datos procedentes de la literatura.

El número de animales debe ser calculado mediante métodos apropiados y no debe ser menor a 6 animales por grupo para diseño cruzado y 12 animales por grupo para el diseño en paralelo.

El método de cálculo del número de animales para un modelo multiplicativo (datos transformados a sus logaritmos naturales) se presenta en la ecuación 1 del anexo. Este método de cálculo permite estimar el

número de individuos para un diseño cruzado clásico en función de varios valores de CV, de valores del cociente entre las medias geométricas ( $\mu_T/\mu_R$ ) de los parámetros farmacocinéticos empleados y de la potencia esperada del método estadístico ( $1-\beta$ ). Para un diseño paralelo este valor debe ser multiplicado por 2.

El test estadístico para demostrar bioequivalencia debe poseer una potencia no menor al 80%, con un riesgo para el consumidor del 5% (error  $\alpha$ ; 0,05) y un riesgo para la industria farmacéutica del 20% (error  $\beta$ ; 0,20). Dado que la potencia se estima como  $1-\beta$ , el riesgo para la industria farmacéutica puede reducirse incrementando la potencia del test estadístico, lo que se logra incrementando el número de animales a incluir en el estudio. En la Tabla 1 del anexo, se presentan los números de individuos necesarios para realizar un estudio de bioequivalencia en función de diferentes valores de potencia del test estadístico, diferentes valores de CV y diferentes cocientes entre las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos fundamentales.

Los patrocinantes del estudio deben seleccionar un número suficiente de sujetos en consideración de las posibles pérdidas o retiros del estudio. Debido a que el reemplazo de animales durante el estudio puede complicar el modelo y análisis estadístico, generalmente no se recomienda reemplazar las pérdidas. Es por tanto, apropiado reclutar para el estudio un número de animales superior que el requerido según el cálculo del tamaño de la muestra.

### **7.10 Consideraciones del tiempo de muestreo**

Los tiempos de muestreo deben ser elegidos de modo que permitan, en la medida de lo posible, describir el perfil de concentración plasmática del principio activo y permitir una determinación precisa de la  $T_{max}$  y la  $C_{max}$ .

Para maximizar la eficacia del tiempo de muestreo, puede ser necesario realizar un estudio piloto que ayude a identificar la forma de la curva de concentración/tiempo y la variabilidad probable en los valores de concentración.

### **7.11 Análisis**

Los métodos analíticos empleados en estudios de bioequivalencia deben estar completamente validados para cumplir con los criterios de validación estándar dados en la guía Guidance for industry Bioanalytical Method Validation FDA, Guidance for bioanalytical method of validation EMEA.o de la Guía CAMEVET para validación de estudios de residuos

## **8. DISEÑO DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA DE DOSIS MÚLTIPLES**

### **8.1 Principios básicos**

En algunos casos, es necesario comparar el producto Test con el de Referencia luego de administraciones repetidas, a fin de determinar las concentraciones plasmáticas durante el estado de equilibrio estacionario. Esto puede suceder en el caso de principios activos muy potentes que provocan efectos farmacéuticos a concentraciones plasmáticas muy bajas que se encuentran por debajo de la resolución de la técnica analítica. Con el avance de las técnicas analíticas, estas situaciones se dan en casos excepcionales.

Se requiere un estudio de dosis múltiples cuando:

- a) La acción del producto es dependiente de las concentraciones plasmáticas del principio activo en estado estacionario.

- b) El principio activo presenta cinética no lineal y/o dependiente del tiempo.
- c) La concentración de la sustancia activa que resulta de una dosis única es demasiado baja para ser determinada con precisión a través del método analítico.
- d) Para formas farmacéuticas de liberación extendida con tendencia a acumulación.

## 8.2 Producto de referencia y condiciones experimentales

Como se estableció previamente.

## 8.3 Dosis

La selección de la dosis de los productos Test y Referencia se definirán según lo explicitado en el punto 5.6.

## 8.4 Frecuencia de administración

Se debe seleccionar la frecuencia de administración que dé como resultado las mayores concentraciones del fármaco en estado estacionario ( $C_{ss}$ ). Esto se podrá determinar mediante un estudio piloto.

## 8.5 Recolección de muestras

Se deben tomar muestras para establecer que se alcanzaron condiciones de equilibrio estacionario (p. ej., midiendo dos o más concentraciones máximas ( $C_{max}$ ) o mínimas ( $C_{min}$ ) en sangre, plasma o suero o recolectando aproximadamente 10 muestras de sangre. (incluso inmediatamente antes de la administración de la siguiente dosis) durante el intervalo de dosis.

Las muestras de sangre debieran tomarse con una frecuencia suficiente que permitiera evaluar adecuadamente  $C_{max}$ ,  $ABC$ ,  $C_{min}$  y otros parámetros. Los puntos experimentales de muestreo deben incluir una muestra pre-dosis, al menos 1 o 2 puntos antes de  $C_{max}$ , 2 puntos alrededor de  $C_{max}$ , 3 a 4 puntos durante la fase de eliminación.

## 8.6 Diseño experimental

La biodisponibilidad puede ser determinada en condiciones de estado de equilibrio estacionario sin necesidad de un período de lavado entre la administración de las formulaciones Test y Referencia.

En este tipo de ensayo, se cuenta con un solo grupo de animales y ambas formulaciones Test y Referencia serán administradas a cada uno de ellos guardando un intervalo entre dosis preestablecido, hasta alcanzar el estado de equilibrio estacionario ( $E_{ss}$ ).

El número de dosis que deben ser administradas para alcanzar el  $E_{ss}$  está determinado por el tiempo fijado como intervalo entre dosis ( $\tau$ ) y por la semivida de eliminación de la formulación. Se acepta que el  $E_{ss}$  se alcanza cuando se han administrado las dosis preestablecidas durante un tiempo equivalente a 4-5 veces el valor de la semivida de eliminación de la formulación. En esas condiciones, el  $ABC$  estimada a partir de la administración realizada tras alcanzar el  $E_{ss}$  ( $ABC_{R,SS 0-\tau}$ ) es igual a la que se estimaría luego de la administración de una única dosis de la formulación ( $ABC_{R 0-\infty}$ ). Seguidamente a la administración de la última dosis de la formulación Referencia, se comienza a administrar las dosis de la formulación Test a los intervalos preestablecidos durante el tiempo necesario para que se alcance un nuevo  $E_{ss}$ . Al alcanzarse esa condición, se estima el  $ABC$  obtenida a partir de la última dosis administrada de la formulación Test

( $ABC_{T,SS 0-\tau}$ ). La representación gráfica del diseño experimental para demostrar bioequivalencia mediante la administración de dosis múltiples se presenta en la figura 5 del anexo.

## 9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE ENSAYOS DE BIOEQUIVALENCIA

### 9.1 Parámetros farmacocinéticos a analizar

Se deben analizar los parámetros farmacocinéticos derivados de las curvas de concentración del principio activo en la matriz biológica en que se haya determinado. A fin de evitar un posible sesgo, el cálculo de los parámetros fundamentales debe estar basado en los datos experimentales observados, evitando el uso de datos estimados por cualquier procedimiento matemático. Excepcionalmente, la utilización de datos estimados por modelización farmacocinética, interpolación u otros procedimientos deberá estar adecuadamente justificada para incluirlos en el estudio de bioequivalencia y los métodos de cálculo definidos a priori en el protocolo del estudio.

Existen numerosas situaciones en que puede ocurrir la eliminación total o parcial de los datos obtenidos para un animal durante el estudio de bioequivalencia de un medicamento. Estas eliminaciones deberán ser justificadas técnicamente en el estudio.

Existen situaciones que pueden ocurrir con tal frecuencia que requieran ser estipuladas en el protocolo del estudio, por ejemplo, pérdida de una dosis administrada por regurgitación del animal. En estos casos los criterios para la eliminación de los datos deberán estar especificados previamente en el protocolo del estudio. Además, en estos casos se deberá evaluar la eliminación de los datos, considerando factores como:

- Lapso de tiempo aceptable entre la administración del fármaco y el evento de regurgitación.
- Cuando la cantidad de material perdido (alimento con medicamento) se considera relevante en el estudio.

Además, en caso de redosificar al animal después de un evento de pérdida, el criterio para la redosificación debe estar claramente establecido en el protocolo del estudio.

Por último es importante que todos los datos disponibles se encuentren incluidos en el análisis estadístico.

### 9.2 Estudios de dosis única

En los estudios de dosis única, los parámetros fundamentales para demostrar bioequivalencia son el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo (ABC) y la concentración plasmática máxima observada ( $C_{max}$ ).

El valor del ABC deberá ser calculado a partir de los datos de concentración plasmática observados mediante el método trapezoidal lineal.

El valor del ABC solo podrá ser utilizado en el estudio si el ABC estimada desde tiempo cero hasta el tiempo en el cual se observó la última concentración plasmática medida ( $ABC_{0-tz}$ ) es igual o mayor al 80% del área bajo la curva extrapolada al infinito ( $ABC_{0-\infty}$ ).

Los valores de  $C_{max}$  observados sólo serán útiles para estimar bioequivalencia si están claramente definidos y determinados con relativa exactitud. Esto se logra con tiempos de muestreo apropiados en la región de máxima probabilidad de aparición del pico de concentración plasmática, determinada a partir de un estudio piloto o de datos disponibles en la literatura.

Otros parámetros complementarios pueden ser calculados e incluidos en el estudio, a fin de proporcionar información adicional acerca del comportamiento farmacocinético de los productos a testear como, el tiempo al cual se observa la máxima concentración plasmática ( $T_{max}$ ), el área bajo el momento de la curva (ABMC), el tiempo medio de residencia (TMR) y la semivida aparente de eliminación ( $t_{1/2el}$ ).

El  $T_{max}$  es una función de las constantes de velocidad de absorción como de eliminación. La utilidad de su valor está sujeta a las mismas consideraciones de  $C_{max}$ . Sin embargo la robustez del mismo es menor a ésta debido a que  $T_{max}$  es un parámetro que cuantifica una variable discreta (tiempos de muestreo) cuyos valores fueron preestablecidos en el diseño experimental, por lo tanto se lo incluye en el grupo de los parámetros complementarios.

El ABMC es un parámetro farmacocinético que no tiene interpretación directa, pero su cálculo es obligado para la estimación del TMR, por lo tanto sus valores pueden ser incluidos en el estudio.

El TMR puede ser utilizado como una variable complementaria cuando refleja el tiempo medio de absorción (TMA). El TMR sólo puede ser empleado cuando se ha determinado el TMR luego de la administración intravenosa en los mismos animales.

Si el diseño requiere otras matrices biológicas distintas del plasma, deberá seleccionarse y justificarse la utilización de los parámetros que se elijan.

### 9.3 Estudios de dosis múltiples

El parámetro farmacocinético fundamental para determinar bioequivalencia en los estudios de dosis múltiples es el área bajo la curva en estado de equilibrio entre administraciones ( $ABC_{0-\tau}$ ).

Como parámetros complementarios se pueden considerar la concentración promedio en estado estable que se estima como  $ABC_{0-\tau}$  sobre el intervalo entre administraciones ( $\tau$ ) ( $ABC_{0-\tau}/\tau$ ), y el rango de fluctuación entre la concentración máxima y la concentración mínima observadas una vez alcanzado el estado de equilibrio estacionario ( $C_{max} - C_{min}$ ).

### 9.4 Criterios para determinar la bioequivalencia (intervalo de bioequivalencia)

Los criterios deben ser seleccionados antes del comienzo del experimento y descriptos en el protocolo. El intervalo de bioequivalencia debe estar justificado con respecto a efectos clínicos esperados o efectos farmacológicos.

Para establecer que dos formulaciones son bioequivalentes se debe estimar el intervalo de confianza al 90% (IC90%) del cociente entre las medias geométricas ( $\mu_T/\mu_R$ ) del ABC y la  $C_{max}$ , y demostrar que éste está comprendido dentro de un intervalo cuyos límites inferior y superior son 0.80 y 1.25.

En casos específicos en los cuales el principio activo del producto en investigación presente una ventana terapéutica estrecha, como en el caso de los compuestos con curvas de dosis-respuesta pronunciadas (con grandes variaciones en poco tiempo), entonces los límites deberían ser más estrechos.

En caso de tener que demostrar bioequivalencia entre productos en investigación que presentan principios activos con amplio margen terapéutico, puede considerarse la ampliación de los límites a 0,7 -1,43. Esto es muy frecuente en el caso de  $C_{max}$  siempre que se basen en evidencia clínica y cuando se especifique en el protocolo.

### 9.5 Análisis de los datos

El análisis de los datos debe presentarse en detalle. Es necesario realizar un análisis de varianza (que incluya formulación, período, secuencia, animales anidados en secuencia y, cuando correspondiera, efectos de sexo por formulación) para estimar la varianza de error que luego se utilizará para calcular el intervalo de confianza. Para ABC y  $C_{max}$ , antes de realizar el análisis de varianza, se recomienda la transformación logarítmica de datos. Para los parámetros dependientes del tiempo observados, la transformación no corresponde y podría ser mejor utilizar un enfoque no paramétrico. Para finalizar con el análisis de bioequivalencia, se deben comparar los límites superior e inferior del intervalo de confianza calculados con la varianza de error estimada, que se encuentran en las tablas de Análisis de la Varianza (ANOVA), con los límites predeterminados, es decir, 0,8 a 1,25 o 0,7 a 1,43 para datos de transformación logarítmica o bien 0,8 a 1,2 o 0,7 a 1,3 para datos no transformados.

Si se detectó un efecto en la secuencia, se debe analizar el primer período del diseño cruzado como diseño paralelo.

Cuando se utilizan varios criterios en la demostración de la bioequivalencia (caso general), la conclusión final a favor de la bioequivalencia se saca solamente si la hipótesis nula de no equivalencia es rechazada respecto de todos los parámetros relevantes.

También pueden emplearse otras técnicas de análisis estadístico validadas y adecuadamente fundamentadas.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

- “Guidelines for the conduct of bioequivalence studies for veterinary medicinal products”, EMEA/CVMP/016/00-FINAL, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Veterinary Medicines and Information Technology, 2001.
- “Guidance for Industry, Bioequivalence Guidance”, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration (FDA), Center for Veterinary Medicine (CVM), 2002.
- “Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence”, CPMP/EWP/QWP/1401/98, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Evaluation of Medicines for Human Use, 2001.
- “Bioequivalence: Blood Level Bioequivalence Study”, VICH GL 52, 2013.

## APÉNDICE de guía de Bioequivalencia

### Contenido

|   |    |
|---|----|
| 1. ESTUDIOS ALTERNATIVOS.....   | 40 |
| 2. DISEÑO DE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA <i>IN VITRO</i> DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL..... | 40 |
| 3. DISEÑO DE ESTUDIOS DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL.....                                 | 41 |

### 1. ESTUDIOS ALTERNATIVOS

Los estudios de equivalencia *in vitro* podrían respaldar la bioequivalencia en los siguientes casos:

1. Cuando se demostró bioequivalencia, la información de disolución *in vitro* se puede emplear para respaldar la equivalencia de concentraciones menores para esa formulación genérica. En esos casos, para el método *in vitro* se requiere que se reúnan todas las condiciones detalladas a continuación:
  - Las concentraciones de la dosis difieren sólo respecto de la concentración de la sustancia activa.
  - Se sabe que el fármaco se asocia con farmacocinética lineal.
  - La composición de las formulaciones es cualitativamente idéntica.
  - La proporción entre principio activo y excipiente para las diferentes dosificaciones es esencialmente la misma o, en el caso de contenidos muy bajos de principio activo, la proporción entre los excipientes es la misma.
  - Las nuevas formulaciones son fabricadas por el mismo laboratorio productor, en el mismo sitio de manufactura y con los mismos procedimientos.
2. Cuando hay un cambio poco significativo en la formulación de un producto aprobado (o previo a la aprobación de un producto que ha sido sometido a ensayos clínicos extensivos) y se ha determinado que el cambio sólo precisa confirmación de la equivalencia *in vitro* con la formulación que fue sometida a los ensayos clínicos originales.
3. Asegurar la consistencia entre lotes de un producto.

### 2. DISEÑO DE ESTUDIOS DE EQUIVALENCIA *IN VITRO* DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL

Un producto medicinal de administración oral está compuesto de una o más sustancias farmacológicas, excipientes y la proporción entre ellos. El tipo de excipientes y el método de elaboración del producto final se eligen en base al contenido, las propiedades fisicoquímicas y las propiedades intrínsecas (*bulk properties*) del fármaco y sus propiedades de absorción. Tomadas en su conjunto, esto le confiere a cada producto ciertas características de disolución.

Durante el desarrollo de este tipo de producto medicinal, se emplea una prueba de disolución como herramienta para identificar factores de formulación que influyen y pueden tener efectos cruciales en la biodisponibilidad. Ni bien se definen la composición y el proceso de elaboración del fármaco, se utiliza una prueba de disolución en el control de calidad de los lotes de escalado y de los lotes de producción para



asegurar la congruencia de lote a lote y controlar que los perfiles de disolución sean similares a los lotes de laboratorio. Además, la prueba de disolución también puede emplearse para respaldar la biodisponibilidad de un nuevo producto farmacológico, la bioequivalencia de un producto esencialmente similar o sus variaciones.

Por eso, los estudios de disolución pueden servir para varios propósitos:

- Aseguramiento de la calidad
  - Obtener información sobre lotes de prueba utilizados en estudios de biodisponibilidad/ bioequivalencia y en ensayos clínicos para respaldar las especificaciones del producto.
  - Ser una herramienta para demostrar congruencia en la elaboración.
  - Obtener información sobre los productos de referencia utilizados en estudios de biodisponibilidad/ bioequivalencia y en ensayos clínicos.
- Inferencia indirecta de bioequivalencia
  - Para demostrar la similitud entre las distintas formulaciones de una sustancia activa y el producto medicinal de referencia. Entendiéndose por distintas formulaciones a variaciones de una formulación o nuevas formulaciones, incluso productos esencialmente similares.
  - Para recopilar información sobre la congruencia entre lotes de los productos (de prueba y de referencia) que se utilizarán como base para la selección de lotes apropiados para el estudio *in vivo*.

La metodología de la prueba debe estar de acuerdo con los requerimientos farmacopeicos, a menos que esos requerimientos demuestren ser insatisfactorios. Se puede considerar el uso de métodos alternativos cuando se justifique que éstos son discriminatorios y capaces de diferenciar entre lotes con desempeño aceptable y no aceptable del producto *in vivo*.

Si un ingrediente activo se considera altamente soluble, es razonable esperar que no cause problemas de biodisponibilidad si, además, el sistema de dosificación se disuelve rápidamente en el rango de pH fisiológico esperado después de la administración del producto. En esas situaciones, puede no ser necesario realizar un estudio de bioequivalencia en función de los antecedentes del caso y en la similitud de los perfiles de disolución, que se basan en pruebas de discriminación, que cumplan con 85% de disolución en 15 - 30 minutos <sup>1</sup>. La similitud debe justificarse por los perfiles de disolución, cubriendo al menos tres puntos temporales diferentes, que se logran con tres tampones (*buffers*) diferentes (normalmente rango de pH 1-6,8; en los casos en que se considera necesario el rango pH 1-8).

### **3. DISEÑO DE ESTUDIOS DE FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL**

#### **3.1 Principios básicos**

La prueba *in vitro* debe ser un factor de predicción validado de la disolución *in vivo* del producto, es decir, las condiciones de prueba *in vitro* deben haber estado relacionadas previamente a condiciones *in vivo*. No se puede emplear una prueba *in vitro* cuando el tiempo medio de disolución es mayor al tiempo medio de

absorción. Además, cuanto más largo sea el tiempo de disolución, más difícil será la extrapolación entre condiciones *in vitro* e *in vivo*. Por eso, no se recomienda realizar pruebas *in vitro* cuando el tiempo de disolución es muy largo.

### **3.2 Condiciones experimentales**

Las condiciones para realizar estudios de equivalencia *in vitro* deben estar definidas claramente, (por ej., pH, temperatura, medio de disolución, agitación, etc.) Se indica el uso de por lo menos tres condiciones de pH a fin de brindar cierta confianza a la extrapolación de las condiciones *in vitro* a las condiciones *in vivo*. Si se considera que no hacen falta estudios a diferentes pH, deberá justificarse. Las especificaciones del equipamiento empleado para un estudio de equivalencia *in vitro* deberán estar definidas por organismos de referencia internacional. Se deberá utilizar un método analítico validado para analizar el nivel de sustancia activa liberada.

### **3.3 Toma de muestras**

Las muestras tomadas para ensayos *in vitro* son comprimidos, cantidades definidas de una pasta o polvo en un envase especificado. Esas muestras se toman siguiendo un plan previamente establecido en el protocolo y basado en un procedimiento de aleatorización. El plan debe tener en cuenta los factores incluidos en el diseño experimental (p. ej., lotes del producto). El procedimiento de muestreo debe ser el mismo tanto para la formulación de referencia como para la de prueba. Cuando fuera posible, el conjunto final de muestras de cada formulación debe ser representativo de toda la población: p. ej., la cantidad de lotes de los que se obtienen las muestras para la prueba *in vitro* debe estar relacionada con la variabilidad esperada entre los lotes.

### **3.4 Diseño experimental**

El diseño experimental debe tener en cuenta las principales fuentes de variación, que probablemente influyan el resultado final: lote del producto, tiempo de conservación, equipamiento utilizado en la prueba (p. ej., un recipiente en una prueba de disolución). Se deben tomar precauciones para evitar el sesgo, como una distribución equitativa de unidades de cada formulación en cada prueba analítica. Cuando sea pertinente, se deben realizar réplicas de las determinaciones, a fin de tomar en consideración la variación inherente al método analítico.

#### **3.4.1 Tamaño de la muestra**

En el caso de que sea relevante utilizar un diseño similar al estudio de bioequivalencia *in vivo*, se debe determinar el tamaño de la muestra para suministrar suficiente potencia en la demostración de la equivalencia. El coeficiente de variación empleado en el cálculo del tamaño de la muestra debe obtenerse de estudios piloto o estimarse a partir de la variabilidad del método analítico. Estos puntos deben estar documentados en el protocolo.

#### **3.4.2 Análisis estadístico para estudios de disolución *in vitro***

Los parámetros deben seleccionarse *a priori* y deben estar justificados con respecto a la correlación con la farmacocinética. Puede bastar con discutir la relación entre el tiempo de disolución y la tasa de absorción para los productos comparados (eso es, cuando el proceso de disolución no es el paso limitante de la velocidad y la magnitud de absorción). La equivalencia *in vitro* puede ser demostrada mediante la comparación de los perfiles de disolución luego del ajuste a un modelo matemático o mediante la comparación de parámetros como tiempo de disolución del 50%, tiempo de disolución del 90% y área bajo la curva (ABC). El análisis estadístico puede ser similar al utilizado en un estudio de

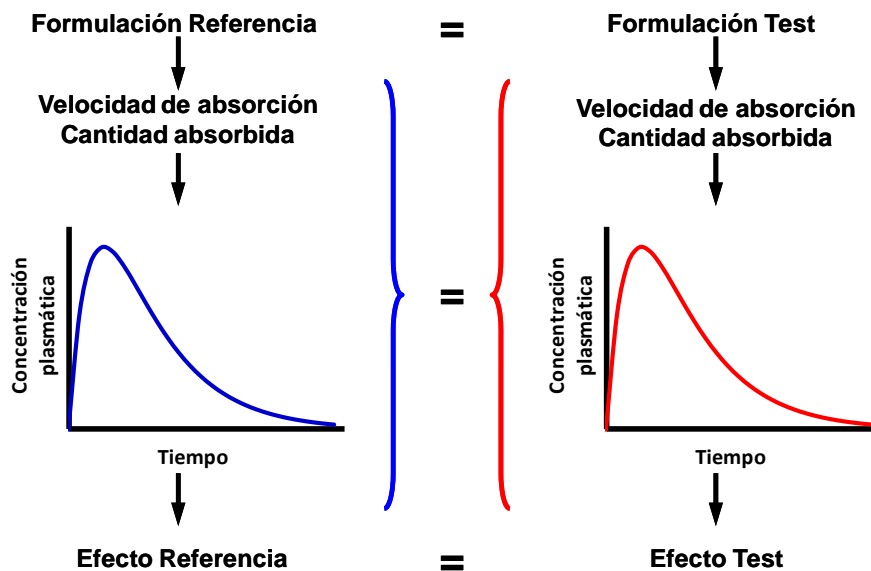
bioequivalencia. Sin embargo, el intervalo de equivalencia predeterminado debe estar justificado cuidadosamente. Hay que recordar que la exención de estudios *in vivo* sólo es posible cuando los resultados de los estudios *in vitro* llevan a deducir un comportamiento farmacocinético similar entre los dos productos comparados.

---

<sup>1</sup> Pharmaceutical Research. Vol 15, No. 1, 1998 – Review “Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms” Jennifer Dressman, Gordon Amidon, Christos Reppas and Vinod Shah.

ANEXO DE LA GUÍA PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIOS DE BIOEQUIVALENCIA  
PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS: GRÁFICOS Y TABLAS.

**Figura 1.** Representación esquemática del fundamento de un estudio para demostrar bioequivalencia entre una formulación de Referencia y una formulación Test. Si ambas formulaciones son equivalentes farmacéuticos y sus biodisponibilidades (velocidad y cantidad absorbida del principio activo) luego de su administración a la misma dosis molar son similares dentro de límites pre-establecidos, se asume que sus efectos en lo que respecta a eficacia y seguridad son los mismos.



**Figura 2.** Representación esquemática diseño experimental cruzado de dos secuencias (TR/RT), dos períodos (Período 1/Período 2), dos tratamientos (Referencia y Test), aleatorizado, con una dosis única en cada período, no replicado y balanceado.

|                  |                               |                               |
|------------------|-------------------------------|-------------------------------|
|                  | <b>Secuencia 1 (TR)</b>       | <b>Secuencia 2 (RT)</b>       |
| <b>Período 1</b> | <b>Testigo<sub>1</sub></b>    | <b>Referencia<sub>1</sub></b> |
| <b>Período 2</b> | <b>Referencia<sub>2</sub></b> | <b>Testigo<sub>2</sub></b>    |

**Figura 3.** Representación esquemática de un diseño experimental paralelo. En este diseño participan dos grupos (grupo 1 y grupo 2), con idéntico número de animales cada uno donde un grupo recibe solo una única dosis de un producto distinto del asignado al otro grupo.

|                |                   |
|----------------|-------------------|
| <b>Grupo 1</b> | <b>Grupo 2</b>    |
| <b>Testigo</b> | <b>Referencia</b> |

**Figura 4.** Representación esquemática de un diseño experimental replicado de dos secuencias y cuatro períodos.

|           |           | Secuencia 1 (TRTR)      | Secuencia 2 (RTRT)      |
|-----------|-----------|-------------------------|-------------------------|
| Período 1 | Replica 1 | Testigo <sub>1</sub>    | Referencia <sub>1</sub> |
| Período 2 |           | Referencia <sub>2</sub> | Testigo <sub>2</sub>    |
| Período 3 | Replica 2 | Testigo <sub>1</sub>    | Referencia <sub>1</sub> |
| Período 4 |           | Referencia <sub>2</sub> | Testigo <sub>2</sub>    |

**Ecuación 1.** Algoritmo propuesto por D. Hauschke & col. (1992) para estimar el número de individuos necesarios para realizar un estudio de bioequivalencia promedio.

$$Si 1 < \mu_T/\mu_R < \Theta_S, entonces N \geq \left[ t_{2N-2}^{1-\alpha} + t_{2N-2}^{1-\beta} \right]^2 \left[ \frac{CV}{\ln\Theta_S - \ln(\mu_T/\mu_R)} \right]^2$$

$$Si \Theta_I < \mu_T/\mu_R < 1, entonces N \geq \left[ t_{2N-2}^{1-\alpha} + t_{2N-2}^{1-\beta} \right]^2 \left[ \frac{CV}{\ln\Theta_I - \ln(\mu_T/\mu_R)} \right]^2$$

donde,  $\mu_R$  y  $\mu_T$  son las medias geométricas de los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones Referencia y Test respectivamente,  $\ln\Theta_S$  y  $\ln\Theta_I$  son los logaritmos naturales de los límites superior e inferior para demostrar bioequivalencia, CV es el coeficiente de variación interindividual,  $t$  es el estadístico del test unilateral de  $t$ ,  $\alpha$  (0,05) y  $\beta$  (0,20) son los errores de consumidor (5%) y de la industria farmacéutica (20%),  $2N-2$  es grado de libertad para un diseño experimental cruzado clásico, este valor en un diseño paralelo debe ser reemplazado por  $N-1$ .

**Tabla 1.** Tamaños de muestra (número de individuos) para obtener una potencia estadística del 70%, 80% y 90% y varios valores de coeficientes de variación interindividual (CV%) cuando se aplica un modelo multiplicativo para demostrar bioequivalencia donde;  $\alpha = 0,05$  (5%),  $\Theta_1 = 0,8$  y  $\Theta_s = 1,25$ . Los valores no enteros fueron redondeados a su valor inmediato superior y se presentan en itálica.

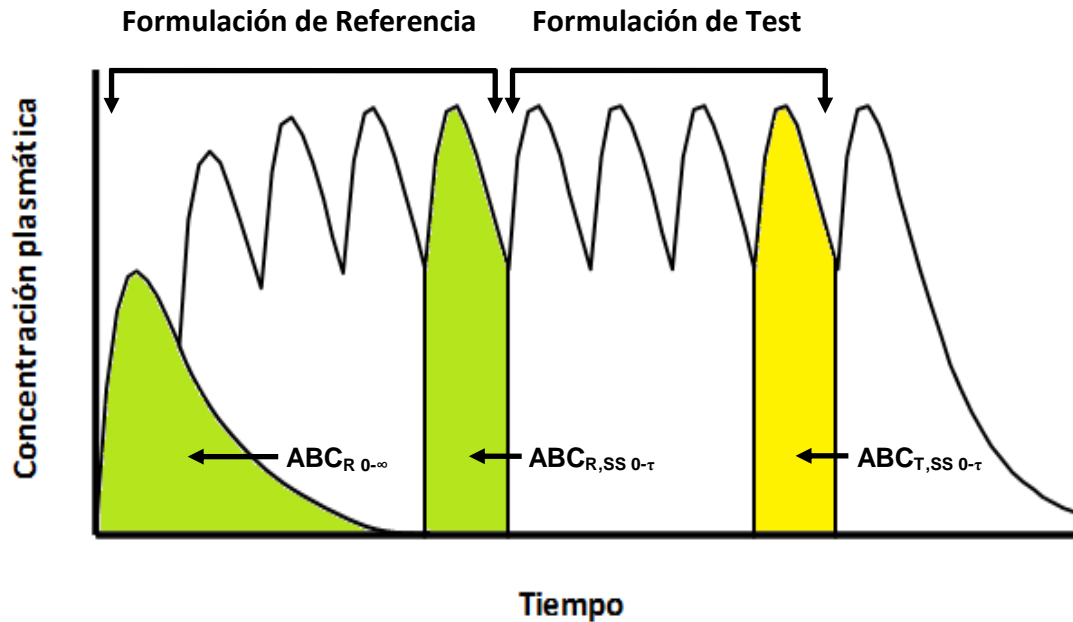
| CV (%) | Potencia (%) | $\mu_T/\mu_R$ |           |           |           |           |            |            |            |
|--------|--------------|---------------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|------------|
|        |              | 0.85          | 0.90      | 0.95      | 1.00      | 1.05      | 1.10       | 1.15       | 1.20       |
| 5.0    | 70           | <i>10</i>     | <i>6</i>  | <i>4</i>  | <i>4</i>  | <i>4</i>  | <i>4</i>   | <i>6</i>   | <i>16</i>  |
| 7.5    |              | <i>16</i>     | <i>6</i>  | <i>6</i>  | <i>4</i>  | <i>6</i>  | <i>6</i>   | <i>10</i>  | <i>34</i>  |
| 10.0   |              | <i>28</i>     | <i>10</i> | <i>6</i>  | <i>6</i>  | <i>6</i>  | <i>8</i>   | <i>16</i>  | <i>58</i>  |
| 12.5   |              | <i>42</i>     | <i>14</i> | <i>8</i>  | <i>8</i>  | <i>8</i>  | <i>12</i>  | <i>24</i>  | <i>90</i>  |
| 15.0   |              | <i>60</i>     | <i>18</i> | <i>10</i> | <i>10</i> | <i>10</i> | <i>16</i>  | <i>32</i>  | <i>128</i> |
| 17.5   |              | <i>80</i>     | <i>22</i> | <i>12</i> | <i>12</i> | <i>12</i> | <i>20</i>  | <i>44</i>  | <i>172</i> |
| 20.0   |              | <i>102</i>    | <i>30</i> | <i>16</i> | <i>14</i> | <i>16</i> | <i>26</i>  | <i>56</i>  | <i>224</i> |
| 22.5   |              | <i>128</i>    | <i>36</i> | <i>20</i> | <i>16</i> | <i>20</i> | <i>30</i>  | <i>70</i>  | <i>282</i> |
| 25.0   |              | <i>158</i>    | <i>44</i> | <i>24</i> | <i>20</i> | <i>22</i> | <i>38</i>  | <i>84</i>  | <i>344</i> |
| 27.5   |              | <i>190</i>    | <i>52</i> | <i>28</i> | <i>24</i> | <i>26</i> | <i>44</i>  | <i>102</i> | <i>414</i> |
| 30.0   | <i>224</i>   | <i>60</i>     | <i>32</i> | <i>28</i> | <i>32</i> | <i>52</i> | <i>120</i> | <i>490</i> |            |
| 5.0    | 80           | <i>12</i>     | <i>6</i>  | <i>4</i>  | <i>4</i>  | <i>4</i>  | <i>6</i>   | <i>8</i>   | <i>22</i>  |
| 7.5    |              | <i>22</i>     | <i>8</i>  | <i>6</i>  | <i>6</i>  | <i>6</i>  | <i>8</i>   | <i>12</i>  | <i>44</i>  |
| 10.0   |              | <i>36</i>     | <i>12</i> | <i>8</i>  | <i>6</i>  | <i>8</i>  | <i>10</i>  | <i>20</i>  | <i>76</i>  |
| 12.5   |              | <i>54</i>     | <i>16</i> | <i>10</i> | <i>8</i>  | <i>10</i> | <i>14</i>  | <i>30</i>  | <i>118</i> |
| 15.0   |              | <i>78</i>     | <i>22</i> | <i>12</i> | <i>10</i> | <i>12</i> | <i>20</i>  | <i>42</i>  | <i>168</i> |
| 17.5   |              | <i>104</i>    | <i>30</i> | <i>16</i> | <i>14</i> | <i>16</i> | <i>26</i>  | <i>56</i>  | <i>226</i> |
| 20.0   |              | <i>134</i>    | <i>38</i> | <i>20</i> | <i>16</i> | <i>18</i> | <i>32</i>  | <i>72</i>  | <i>294</i> |
| 22.5   |              | <i>168</i>    | <i>46</i> | <i>24</i> | <i>20</i> | <i>24</i> | <i>40</i>  | <i>90</i>  | <i>368</i> |
| 25.0   |              | <i>206</i>    | <i>56</i> | <i>28</i> | <i>24</i> | <i>28</i> | <i>48</i>  | <i>110</i> | <i>452</i> |
| 27.5   |              | <i>248</i>    | <i>68</i> | <i>34</i> | <i>28</i> | <i>34</i> | <i>58</i>  | <i>132</i> | <i>544</i> |
| 30.0   | <i>292</i>   | <i>80</i>     | <i>40</i> | <i>32</i> | <i>38</i> | <i>68</i> | <i>156</i> | <i>642</i> |            |
| 5.0    | 90           | <i>14</i>     | <i>6</i>  | <i>4</i>  | <i>4</i>  | <i>4</i>  | <i>6</i>   | <i>8</i>   | <i>28</i>  |
| 7.5    |              | <i>28</i>     | <i>10</i> | <i>6</i>  | <i>6</i>  | <i>6</i>  | <i>8</i>   | <i>16</i>  | <i>60</i>  |
| 10.0   |              | <i>48</i>     | <i>14</i> | <i>8</i>  | <i>8</i>  | <i>8</i>  | <i>14</i>  | <i>26</i>  | <i>104</i> |
| 12.5   |              | <i>74</i>     | <i>22</i> | <i>12</i> | <i>10</i> | <i>12</i> | <i>18</i>  | <i>40</i>  | <i>162</i> |
| 15.0   |              | <i>106</i>    | <i>30</i> | <i>16</i> | <i>12</i> | <i>16</i> | <i>26</i>  | <i>58</i>  | <i>232</i> |
| 17.5   |              | <i>142</i>    | <i>40</i> | <i>20</i> | <i>16</i> | <i>20</i> | <i>34</i>  | <i>76</i>  | <i>312</i> |
| 20.0   |              | <i>186</i>    | <i>50</i> | <i>26</i> | <i>20</i> | <i>24</i> | <i>44</i>  | <i>100</i> | <i>406</i> |
| 22.5   |              | <i>232</i>    | <i>64</i> | <i>32</i> | <i>24</i> | <i>30</i> | <i>54</i>  | <i>124</i> | <i>510</i> |
| 25.0   |              | <i>284</i>    | <i>78</i> | <i>38</i> | <i>28</i> | <i>36</i> | <i>66</i>  | <i>152</i> | <i>626</i> |
| 27.5   |              | <i>342</i>    | <i>92</i> | <i>44</i> | <i>34</i> | <i>44</i> | <i>78</i>  | <i>182</i> | <i>752</i> |
| 30.0   | <i>404</i>   | <i>108</i>    | <i>52</i> | <i>40</i> | <i>52</i> | <i>92</i> | <i>214</i> | <i>888</i> |            |

**Tabla 2.** Tamaños de muestra (número de individuos) para obtener una potencia estadística del 70%, 80% y 90% y varios valores de coeficientes de variación interindividual (CV%) cuando se aplica un modelo multiplicativo para demostrar bioequivalencia donde;  $\alpha = 0,05$  (5%),  $\Theta_I = 0,7$  y  $\Theta_S = 1,43$ . Los valores no enteros fueron redondeados a su valor inmediato superior y se presentan en *itálica*.

| CV (%) | Potencia (%) | $\mu_T/\mu_R$ |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
|--------|--------------|---------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|        |              | 0.75          | 0.80 | 0.85 | 0.90 | 0.95 | 1.00 | 1.05 | 1.10 | 1.15 | 1.20 | 1.25 | 1.30 | 1.35 |
| 15.0   | 70           | 46            | 14   | 8    | 6    | 6    | 6    | 6    | 6    | 8    | 10   | 14   | 26   | 68   |
| 20.0   |              | 80            | 24   | 12   | 8    | 8    | 8    | 8    | 8    | 10   | 14   | 24   | 44   | 118  |
| 25.0   |              | 122           | 34   | 18   | 12   | 10   | 10   | 10   | 12   | 14   | 22   | 34   | 66   | 180  |
| 30.0   |              | 172           | 48   | 24   | 16   | 12   | 12   | 12   | 14   | 20   | 30   | 48   | 94   | 256  |
| 35.0   |              | 230           | 64   | 32   | 20   | 16   | 16   | 16   | 20   | 26   | 38   | 64   | 124  | 342  |
| 40.0   |              | 296           | 80   | 40   | 26   | 20   | 20   | 20   | 24   | 32   | 48   | 80   | 160  | 438  |
| 45.0   |              | 366           | 100  | 48   | 30   | 24   | 24   | 24   | 28   | 40   | 60   | 100  | 198  | 544  |
| 50.0   |              | 444           | 120  | 58   | 36   | 30   | 28   | 30   | 34   | 48   | 72   | 120  | 238  | 658  |
| 55.0   |              | 524           | 142  | 68   | 42   | 34   | 32   | 34   | 40   | 56   | 84   | 142  | 282  | 780  |
| 60.0   |              | 610           | 164  | 80   | 50   | 40   | 38   | 40   | 46   | 64   | 98   | 164  | 328  | 906  |
| 15.0   | 80           | 60            | 18   | 10   | 8    | 6    | 6    | 6    | 8    | 8    | 12   | 18   | 34   | 88   |
| 20.0   |              | 104           | 30   | 16   | 10   | 8    | 8    | 8    | 10   | 12   | 18   | 30   | 56   | 154  |
| 25.0   |              | 160           | 44   | 22   | 14   | 12   | 10   | 12   | 14   | 18   | 28   | 44   | 86   | 236  |
| 30.0   |              | 226           | 62   | 30   | 20   | 16   | 14   | 16   | 18   | 26   | 38   | 62   | 122  | 336  |
| 35.0   |              | 302           | 82   | 40   | 26   | 20   | 18   | 20   | 24   | 32   | 50   | 82   | 162  | 448  |
| 40.0   |              | 388           | 106  | 52   | 32   | 24   | 22   | 24   | 30   | 42   | 62   | 106  | 208  | 576  |
| 45.0   |              | 482           | 130  | 62   | 38   | 30   | 28   | 30   | 36   | 50   | 78   | 130  | 258  | 714  |
| 50.0   |              | 582           | 158  | 76   | 46   | 36   | 32   | 34   | 44   | 62   | 94   | 158  | 312  | 864  |
| 55.0   |              | 688           | 186  | 90   | 54   | 42   | 38   | 40   | 50   | 72   | 110  | 186  | 370  | 1022 |
| 60.0   |              | 802           | 216  | 104  | 62   | 48   | 44   | 46   | 58   | 84   | 128  | 216  | 430  | 1190 |
| 15.0   | 90           | 82            | 24   | 12   | 8    | 8    | 6    | 8    | 8    | 10   | 16   | 24   | 46   | 122  |
| 20.0   |              | 144           | 40   | 20   | 14   | 10   | 10   | 10   | 12   | 16   | 24   | 40   | 78   | 212  |
| 25.0   |              | 220           | 60   | 30   | 18   | 14   | 12   | 14   | 18   | 24   | 36   | 60   | 120  | 326  |
| 30.0   |              | 312           | 86   | 42   | 26   | 18   | 18   | 18   | 24   | 34   | 50   | 86   | 168  | 464  |
| 35.0   |              | 418           | 114  | 54   | 34   | 24   | 22   | 24   | 32   | 44   | 68   | 114  | 224  | 620  |
| 40.0   |              | 536           | 144  | 70   | 42   | 30   | 28   | 30   | 40   | 56   | 86   | 144  | 288  | 796  |
| 45.0   |              | 666           | 180  | 86   | 52   | 38   | 34   | 38   | 48   | 70   | 106  | 180  | 358  | 988  |
| 50.0   |              | 806           | 216  | 104  | 62   | 46   | 40   | 44   | 58   | 84   | 128  | 216  | 432  | 1196 |
| 55.0   |              | 954           | 256  | 122  | 74   | 52   | 48   | 52   | 68   | 98   | 152  | 256  | 512  | 1416 |
| 60.0   |              | 1108          | 298  | 142  | 86   | 62   | 54   | 60   | 80   | 114  | 176  | 298  | 594  | 1646 |

de

**Figura 5.** Diseño experimental para demostrar bioequivalencia mediante condiciones de estado de equilibrio estacionario.



donde  $ABC_{R,0-\infty}$  es el área bajo la curva del producto referencia si este hubiese sido administrado en una única dosis,  $ABC_{R,SS,0-\tau}$  y  $ABC_{T,SS,0-\tau}$  son las áreas bajo la curva de los productos Referencia y Test estimadas durante los intervalos entre administraciones ( $0-\tau$ ), luego de alcanzarse para uno y otro el estado de equilibrio estacionario.

### Bibliografía:

D. Hauschke & coll. (1992). Sample size determination for bioequivalence assessment using a multiplicative model. *J. Pharmacokin. Biopharm.* 20:557-561.

Diletti E, Hauschke D, Steinijans VW. (1992) Sample size determination for bioequivalence assessment by means of confidence intervals. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*; (30), Supplement N°1. pp S51-58.





**Anexo VI**

**CAMEVET**

**Código:**

**TRÁMITE: V**

**Fecha de vigencia: 29 de  
abril de 2017**

**GUÍA DE BUENAS PRÁCTICAS DE ALMACENAMIENTO, TRANSPORTE Y  
DISTRIBUCIÓN  
DE PRODUCTOS DE USO VETERINARIO**

Guía de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Transporte y Distribución de Productos de Uso Veterinario.

## 1. INTRODUCCIÓN

1.1 Los productos de uso veterinario serán almacenados, transportados y distribuidos según lo establecido en esta guía y en las legislaciones pertinentes. Los establecimientos que comercialicen y almacenen tendrán que tener autorización del organismo oficial, según la legislación de cada país.

1.2 Para fines de aplicación de este Reglamento se utilizará la terminología del GLOSARIO, conforme el anexo I.

## 2. OBJETOS Y ALCANCE

2.1 Establecer los requisitos generales para almacenamiento, transporte y distribución de productos de uso veterinario.

2.2 El presente documento se aplica a todas las personas físicas o jurídicas que se dediquen al almacenamiento, transporte y distribución de productos de uso veterinario.

2.3 Todos los establecimientos que almacenen productos veterinarios deberán estar habilitados por los organismos competentes de acuerdo a la legislación de cada país

2.4 Deberá estar claramente definidos que tipo de producto veterinario se va a almacenar, conforme a la legislación de cada país.

## 3. PROCEDIMIENTO

### 3.1 ORGANIZACIÓN Y RECURSOS HUMANOS

3.1.1 En cada establecimiento de almacenamiento o almacén existirá un documento actualizado indicando claramente los puestos de trabajo, funciones y respectivas descripciones.

3.1.2 Los lugares de almacenamiento y/o comercialización deben tener un técnico (o profesional) responsable por la calidad de los productos almacenados y/o comercializados.

3.1.3 Las personas que actúen en el movimiento de los productos, deberán recibir entrenamiento y capacitación, según la actividad que realiza, el cual será actualizado, por lo menos, una vez al año.

3.1.4 Las personas que mueven productos en el stock deben contar con **hojas de seguridad** que orienten para la prevención de riesgos físicos, químicos y biológicos en el caso de accidentes.

## 3.2 DOCUMENTACIÓN

3.2.1 Todo procedimiento debe ser escrito de forma objetiva, clara y precisa, sin subjetividades, estando al alcance de la persona que ejecutará la actividad.

3.2.2 Se debe asegurar que todos los procedimientos sean conocidos, entendidos y aplicados por todas las personas involucradas. Siempre que ocurra alguna alteración los procedimientos deben ser reescritos donde corresponda e identificar la última versión del documento.

3.2.3 Todos los lugares de almacenamiento deben contar con los siguientes procedimientos, como también los respectivos registros de cumplimiento de las siguientes acciones:

- Organigrama, descripción de las funciones.
- capacitación del personal y descripción de funciones;
- limpieza, desinfección y control de plagas
- control de temperatura y humedad;
- criterios para recepción, almacenamiento, traslado despacho y/o venta de los productos veterinarios;
- liberación de lotes en caso de importadores.
- productos devueltos del mercado
- reclamaciones y/o fallas en el sistema;
- mantenimiento de las instalaciones y equipos;
- transporte interno (movimiento de carga).
- Manejo de derrames
- Destrucción de lotes

3.2.4 En todos los locales de almacenamiento estarán disponibles las siguientes informaciones:

- inventario de los productos veterinarios disponibles para comercialización;
- inventario de los productos destinados a la devolución; y su destino final
- registro de temperatura de la heladera o cámara (datalogger u otro sistema de registro).
- registro de la humedad relativa (cuando los productos almacenados lo requieran).

3.2.5 Almacenes de los distribuidores y mayoristas deben disponer de archivos con información de cada lote de producto acabado que facilite en su caso, la retirada del producto del mercado. Tal

información deben contener, como mínimo, el nombre del producto, número de la partida (lote) y fecha del vencimiento, cantidad, fecha de entrada en el stock y fecha de la expedición, nombre y dirección del comprador, incluyendo en el caso de productos con control especial los datos exigidos por la reglamentación específica de cada país.

Las informaciones deben estar disponibles en base de datos por un período que supere en dos años la fecha de vencimiento del lote

Debe existir trazabilidad del producto a través de la cadena de fabricación, almacenamiento y distribución. Esta es una responsabilidad compartida entre todas las partes involucradas. Deben existir procedimientos para asegurar la trazabilidad documental de los productos recibidos por el mayorista y distribuidos por el mismo para facilitar el retiro del mercado en caso necesario y facilitar investigaciones en caso de sospecha de falsificación u otra razón que defina la Autoridad Competente.

### 3.3 INSTALACIONES DE ALMACENAMIENTO

3.3.1 Los lugares de almacenamiento de productos dispondrán de las siguientes condiciones:

- ventilación, iluminación, humedad y temperatura adecuada para garantizar la conservación de las distintas categorías de productos
- Para lo cual se sugiere realizar un estudio de las condiciones ambientales (mapeo), en las diferentes estaciones del año, el cual pretende localizar los puntos críticos de fluctuación de temperatura y humedad relativa (la más alta y la más baja) dentro del área de almacenamiento
- Protección o contención de productos inflamables o peligrosos.
- Área destinada a cuarentena.
- Los equipos de refrigeración y/o congelación (cámaras y/o heladeras) deben tener capacidad suficiente para la cantidad de productos a almacenar. Deben contar con registros de temperatura.
- protección contra polvo, lluvia, insectos y luz solar directa;
- señalización de acceso a pasillos cuando sea necesario, incluyéndose señalizaciones de seguridad;
- paredes, repisas, techos y pisos deben ser lisos y de material lavable que puedan ser mantenidos limpios y en buenas condiciones de uso y se debe asegurar que se puedan manejar correctamente los posibles derrames.

Las áreas de descanso, alimentación y limpieza; los vestuarios, lavatorios y servicios sanitarios deben ser suficientes según el número de usuarios. Estas áreas deben estar sin comunicación directa con las áreas de almacenamiento

- Los locales donde se almacenen medicamentos veterinarios, deberán cumplir con lo establecido en el presente documento y con las normas vigentes en cada estado miembro.

3.3.2 Las instalaciones de almacenamiento deben disponer de lo siguiente:

- señalización restrictiva, tales como: no fumar, no comer, usar equipo de protección;
- botiquín de primeros auxilios;
- refrigeración o temperatura controlada cuando el producto así lo exija;
- recipientes adecuados para residuos, según normativa de cada país.
- área para productos en cuarentena rechazados, vencidos, devueltos, destinados a destrucción.
- Área de productos que requieran controles especiales (psicotrópicos) los cuales deben almacenarse en áreas de acceso restringido, seguro y con llave.

3.3.3 El lugar de preparación de pedidos y despacho de productos veterinarios debe ser proyectado con instalaciones, espacio e iluminación que permita ejecutar el trabajo con eficiencia y seguridad.

3.3.4 La construcción y ubicación de las repisas (estantes) deben atender las siguientes características:

- contar con un sistema de ubicación de cada producto;
- distancia del suelo y de las paredes que permita fácil limpieza, control de vectores y la manipulación de los productos veterinarios y adecuada circulación de aire.
- Deberá tener una altura máxima de estibaje para evitar temperatura excesiva, sobre todo en verano cuando los techos no estén debidamente aislados

3.3.5. Los productos veterinarios almacenados no deben estar ubicados en el piso, sino sobre pallets o estructuras similares, que permitan una fácil limpieza.

## 3.4 RECEPCIÓN, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCIÓN

Los distribuidores al por mayor, debe aplicar procedimientos de adquisición y despacho que aseguren que los productos proceden de proveedores legalmente establecidos y son despachados a distribuidores al por menor (farmacias veterinarias) debidamente autorizadas por la Autoridad Competente

3.4.1 Solamente deben ser recibidos y almacenados productos veterinarios acabados y registrados que estén dentro del plazo de validez;

3.4.2 Los productos con fecha de validez vencida, los devueltos y los recogidos deben quedar almacenados en áreas segregadas e identificadas, hasta que tengan destinación adecuada, evitándose que sean despachados equivocadamente.

3.4.3 Mantener en área de acceso restringido los productos sujetos a control especial, de modo en atender la legislación específica;

3.4.4 Los productos deben ser incorporados al stock solamente tras la inspección y conciliación con la orden de compra y el documento fiscal respectivo.

El área de almacenamiento de productos veterinarios deberá ser exclusiva y no se podrán almacenar en esa área otro tipo de productos. Tampoco podrán estar almacenados productos no autorizados o que carezcan de registro, si éste fuera obligatorio.

3.4.5 El ordenamiento de los productos en el lugar de almacenamiento debe permitir la correcta rotación según la fecha de validez, evitándose que se mezclen productos con fechas de validez diferentes; el primero que vence siempre es el primero que sale del stock (FIFO).

3.4.6 Durante todo el período de almacenamiento los productos deben ser mantenidos en el embalaje original inviolable y conservados en la temperatura, humedad e iluminación apropiadas; tales condiciones deben ser controladas y los registros actualizados.

3.4.7 Los productos biológicos o que también requieran temperatura controlada tendrán especificadas las condiciones de conservación, transporte y entrega en los rótulos y estas serán respetadas.

3.4.8 La preparación de pedidos y despacho deben hacerse por personal calificado y entrenado para evitar envíos equivocados, devoluciones de productos y manipulación inadecuada, que pueda comprometer la calidad.

3.4.9 El embalaje de transporte debe garantizar la protección del producto en el momento de la manipulación y transporte.

### 3.5 TRANSPORTE

El distribuidor de productos, debe demostrar documentalmente que el medio de transporte utilizado garantiza las condiciones de almacenamiento requeridas.

3.5.1 El medio de transporte debe garantizar que el producto veterinario mantenga su integridad y calidad según las condiciones de temperatura de almacenamiento indicadas en su etiquetado hasta el destino final cumpliendo con la legislación local o internacional, según corresponda, referida al transporte de medicamentos veterinarios.

3.5.2 Además del nombre del conductor y de quien hará el cargamento y descargado deberá constar la fecha y el lugar de entrega en el manifiesto de carga. En el manifiesto de carga, o documento equivalente de acuerdo a la legislación local, deberán constar el nombre del conductor, la identificación de los responsables de carga y descarga, la fecha y el lugar de entrega. Toda carga peligrosa deberá ser acompañada de la hoja de seguridad (MSDS) y, de acuerdo a la legislación local, de una ficha de emergencia.

3.5.3 Para el transporte de producto que requiera temperatura controlada, el medio de transporte debe ser refrigerado o disponer de cajas isotérmicas que garanticen la temperatura adecuada. La

ruta de transporte debe estar validada o debe controlarse y registrarse la temperatura al momento de la entrega.

#### 4. REFERENCIAS

4.1. Resolución n° 50 / 2008/Reglamento de Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución de Productos Veterinarios/IMV, La Habana, Cuba, 2008.

4.2 Resolución N° 1167, del 25 de marzo de 2010, ICA – Instituto Colombiano Agropecuario “Requisitos para el registro y control de personas que se dediquen a la comercialización de insumos agropecuarios y/o semillas para siembra a través de establecimientos de comercio”.

4.3 Boletín divulgativo Instituto Colombiano Agropecuario – ICA.

4.4 Buenas prácticas de almacenamiento y transporte en la industria farmacéutica /Lauro D. Moretto, Jair Calixto. – São Paulo, Brasil: SINDUSFARMA, 2009.

4.5 Logística Farmacéutica Comentada/Saulo de Carvalho Junior, Sonja Helena Madeira Macedo. Librería y Editora Medfarma, São Paulo, Brasil, 1ª edición, 2010.

4.6 Buenas Prácticas de Almacenamiento y Distribución de Medicamentos / Gustavo Franco de Godoy. Sincamesp, Inforprint Price Editora, São Paulo, Brasil, 2008.

#### AUTORES

##### Grupo de Trabajo

Coordinador Actual: Dr. Carlos A. Rufrano (Clamevet – Argentina)

Coordinador inicial: Dr. Milson da Silva Pereira (Sindan Brasil)

##### Integrantes:

Dr. Nestor Guerrero Lozano (Colombia Oficial)

Dr. Emigdio Lemes Anaya (Cuba Oficial)

Dra. Berta Chelle Chetrit (Uruguay Oficial)

Dr. Henrique Uchio Tada (Alanac Brasil)

Dr. Carlos Francia (Caprove Argentina)

Dra. Mercedes Etcheverry CEV Uruguay)

Dra. Milena Martín Zárata (Fenalco Colombia)

Lic. Rocío Alexandra Luna Orta (Infarvet México)

#### Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Bruno Forti por su colaboración en la traducción al inglés.

Agradecemos al Dr. Javier Carracedo y a Alanac por su colaboración en la traducción al portugués.

#### NIVEL DE APROBACIÓN

Quién aprobó y cuándo

#### PERIODICIDAD

Tiempo en que el documento debe ser revisado

## ANEXO I - GLOSARIO

Almacén – Lugar donde se guarda (almacenamiento) en condiciones apropiadas y reglamentadas, de los productos veterinarios acabados, para su distribución o comercialización. Comprenden los grandes y pequeños almacenes, desde el de las industrias, operadores logísticos, distribuidores, mayoristas hasta los minoristas.

Almacenamiento - Almacenamiento, movimiento y conservación seguras de los productos de uso veterinario acabados.

Mayorista – empresa que vende a otra empresa minorista o directamente al consumidor, según la legislación de cada país.. La venta en cantidades reducidas atiende las posibilidades financieras y de almacenamiento físico del minorista. También posibilita al minorista hacer compras de productos diferentes de un mismo proveedor.

BPATD - Buenas Prácticas de Almacenamiento, Transporte y Distribución. Comprende las actividades planificadas y reguladas a través de procedimientos escritos para garantizar que la calidad de los productos de uso veterinario se mantenga en el almacenamiento y transporte.

Comercialización – Cualquier forma de introducción de productos de uso veterinario en el mercado. Venta.

Distribuidor – Empresa que hace la distribución de productos veterinarios pudiendo abastecer mayoristas, minoristas y usuarios.

Condiciones de almacenamiento: Son las recomendadas por el fabricante y declaradas en el etiquetado, basadas en estudios de estabilidad, que garantizan el mantenimiento de la calidad, la seguridad y eficacia, a través de toda la vida útil del producto.

Cuarentena: El estado de los productos veterinarios aislados físicamente o por otros medios efectivos, mientras se espera una decisión sobre su liberación o rechazo.

Manifiesto de carga/ Relación de carga - Documento que contiene anotaciones de documentos fiscales relacionados a los productos transportados.

MSDS: Hoja de Seguridad (material security data sheet)

Producto Acabado - Producto que pasó por todas las etapas de producción, incluyendo rotulación y embalaje final.

Producto Devuelto - Producto acabado comercializado y posteriormente devuelto al fabricante, puede presentar o no un defecto de calidad

Productos Psicotrópicos - producto acabado que contenga sustancia que pueda producir dependencia química y/o psíquica y que, por ello, deben tener almacenamiento y transporte sometidos a control reglamentado.



Retiro: Procedimiento voluntario o por exigencia de la Autoridad Competente mediante el cual un lote producto se retira del mercado.

Transporte – Consiste en la elección de los medios para hacer llegar el producto de uso veterinario al mayorista, minorista o consumidor final, con la garantía de que sus características físico-químicas y biológicas estén preservadas hasta su entrega al destinatario.

Transporte de productos con temperatura controlada – Son productos veterinarios que deben obligatoriamente ser mantenidos en temperatura apropiada (cadena de frío). Instrucciones específicas para productos con temperatura controlada deben estar incluidas en el procedimiento de almacenamiento y transporte. Registros y monitoreo de temperatura deben ser revisados y firmados. Todas las desviaciones de temperatura deben ser investigadas y evaluadas.

Trazabilidad o rastreabilidad: Capacidad para reproducir el historial de movimientos y localizaciones de un lote de producto mediante un sistema documental de seguimiento.

Minoristas – empresa que provee (vende) el producto veterinario al consumidor final (usuario). Canales de distribución de mercado al por menor: (Retail distribution channels) los minoristas representan el final del canal (de la cadena) de distribución por atender directamente a los consumidores. Ejemplos: revendedores (tiendas de productos agropecuarios), pet shops (*tiendas para mascotas*), farmacias, clínicas y hospitales veterinarios.