

# Sistema de reconocimiento de pruebas clínicas para el registro de productos veterinarios: bases de armonización

F.S. Maliandi Jr

Profesor Titular, Cátedra de Epidemiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, Calle 60 y 118 (CP: 1900), La Plata, Argentina. Correo electrónico: fmaliandi@fcv.unlp.edu.ar.  
Co-Director Técnico Biogénesis Bagó. Correo electrónico: florestan.maliandi@biogenesisbago.com

Fecha de recepción: 22 de diciembre de 2004

Fecha de aceptación: 25 de julio de 2008

## Resumen

El incremento de relaciones comerciales entre los países en desarrollo requiere un sistema armonizado para aceptar los resultados de pruebas clínicas de productos veterinarios, semejante a aquellos existentes en los países desarrollados.

El presente trabajo tiene como objetivo proponer bases para la creación de un sistema que permita armonizar las pruebas clínicas para aprobar productos veterinarios, con vistas a su unificación en los distintos países, siguiendo criterios científicos, estándares internacionales, principios de objetividad, transparencia y confidencialidad. Se describen los requisitos básicos que deberían cumplir las instituciones privadas o públicas y los profesionales responsables, así como los procedimientos administrativos posibles y adaptables en cada país.

El autor concluye que el sistema es factible, como se ha demostrado en numerosas experiencias internacionales. Su aplicación permitirá obtener mayor eficacia en la aprobación de productos, reducción de costos, transparencia de los controles, mejoramiento de la confiabilidad del sistema sanitario y acortamiento de plazos, y contribuirá al bienestar animal, evitando que se repitan inútilmente los ensayos. También se reconocen las limitaciones culturales, tecnológicas y económicas, entre otras, que deberán superarse.

## Palabras clave

Armonización – Producto veterinario – Prueba clínica – Registro de productos veterinarios.

## Introducción

El incremento de las relaciones comerciales entre los países en desarrollo, requiere un sistema armonizado para aceptar los resultados de pruebas clínicas realizados en cualquiera de los países.

Existen experiencias al respecto. Los primeros intentos de armonización los desarrolló la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) (antiguo nombre: Oficina Internacional de Epizootias), desde sus principios y luego

más activamente a partir del Tratado de Roma por el que se fundó la Comunidad Europea en 1957 (41).

Recientemente se crearon la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) (25, 27, 28), la Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) (35) y la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) (6). Mediante los dos primeros órganos, la Unión Europea (UE), los Estados Unidos de América y Japón convinieron desde 1990

comenzar actividades en este sentido, no sólo para las pruebas clínicas sino para la armonización de métodos, técnicas y criterios para el registro de productos. Con la EMEA, la UE se dotó de un organismo descentralizado para los mismos fines. En todos ellos participan la industria, los equipos científicos especializados para cada caso y las autoridades sanitarias competentes.

En los países en desarrollo, suele ocurrir que ante la falta de normas, técnicas, criterios debidamente armonizados, el funcionario responsable decida discrecionalmente, prohibiendo o aprobando, sin un real criterio científico, el uso de un producto veterinario, con consecuencias de diferentes indoles y a diferentes niveles, ya sea empresarial, productivo o reglamentario.

Para evitar esto último, no sólo se deberán armonizar las pruebas clínicas en sus aspectos metodológicos de acuerdo con normas internacionales, y los criterios de aceptación/rechazo aplicables, sino también analizar las capacidades científicas y tecnológicas de los profesionales e instituciones privadas u oficiales responsables de llevar a cabo dichas pruebas.

Solamente razones de orden técnico deben priorizarse para justificar el rechazo de una prueba clínica. Excepcionalmente, determinados planes sanitarios podrían obligar a no reconocer las pruebas clínicas armonizadas, o cambiar los criterios que determinan los límites de aceptación o rechazo.

El presente trabajo tiene como objetivo proponer criterios para la creación de un sistema que permita armonizar pruebas clínicas para aprobar productos veterinarios, con vistas a su unificación en países que aún no cuentan con ello, bajo los cinco principios citados en el siguiente punto.

## Definiciones

Serán condiciones indispensables en todas las etapas de las pruebas clínicas el cumplimiento de los siguientes principios (21, 23, 25):

- objetividad,
- transparencia,
- confidencialidad,
- respeto de las normas de bienestar animal, procurando usar al reactor biológico únicamente cuando sea necesario, agotando previamente las pruebas indirectas que permitan predecir el comportamiento de un producto veterinario en la especie animal a la que se destina su uso (22, 27, 36),

- uso de normas de bioseguridad, tanto para los ejecutores de pruebas clínicas como para el medio ambiente en su sentido más amplio (41).

Para cumplir con los principios de transparencia y objetividad de los procedimientos de aplicación, y tratándose de una “armonización regional”, se propone la creación de una Comisión de Expertos que tendrá como responsabilidad, asesorar al organismo sanitario oficial de cada país, para acreditar, auditar y evaluar los aspectos relacionados con el Sistema Unificado de Pruebas Clínicas (SUPC) (diseño experimental, materiales y métodos, respuesta clínica del producto veterinario, protocolos de producción, control y evaluación, estudios de farmacocinética y farmacodinamia, estudios de toxicidad aguda y crónica, y todos aquellos estudios e información previamente armonizados y convenidos). Dicha Comisión estará integrada por:

- representantes de un organismo de referencia internacional, que actuará de árbitro en caso de diferendo. Se propone la OIE, por tratarse de un organismo reconocido;
- representantes del organismo sanitario del país cuya institución o profesional aspire a ser acreditado, que es el encargado natural de la aplicación de normas sanitarias y la legislación pertinente, con el conocimiento epidemiológico del territorio;
- representantes de un organismo de la industria veterinaria del país solicitante, en calidad de “observador”;
- un “asesor temporario”, cuando la Comisión de Expertos considere necesario solicitar su consulta.

En cuanto al principio de confidencialidad, las condiciones indispensables son:

- mantener estricta reserva de formulaciones, indicaciones, forma de administración y de presentación y cualquier otra información que se considere “original”, o que contractualmente la empresa solicitante haya considerado de interés;
- las instituciones y profesionales involucrados en las pruebas clínicas deberán cumplir con los principios éticos, observados naturalmente o especificados con carácter obligatorio en los respectivos convenios de pruebas clínicas entre las partes, pudiéndose establecer “niveles de confidencialidad”, a los efectos de limitar las responsabilidades de los integrantes del acuerdo;
- se propone que el incumplimiento de este principio conduzca al retiro de la acreditación de la institución o de los profesionales responsables (45);
- todo efecto favorable o adverso del producto veterinario demostrado bajo los principios científicos, deberá ponerse en conocimiento del patrocinador y del organismo oficial.

Con el objeto de buscar las coincidencias en la terminología, se definen los siguientes términos, extraídos o adaptados de documentación argentina o internacional (1, 2, 3, 5, 13, 21, 23, 25, 28, 34).

## Estudio preclínico

### Farmacología preclínica: Fase 0

En el desarrollo de un medicamento, son todos aquellos estudios que se realizan *in vitro* o en animales de experimentación, diseñados con la finalidad de obtener la información necesaria para decidir si se justifican estudios más amplios en los animales blanco (*target*), sin exponerlos a riesgos injustificados. Si bien muchos de los estudios preclínicos deben anteceder a los estudios clínicos, aquellos que requieren períodos prolongados para su ejecución o son estudios especiales, se pueden continuar durante las primeras fases de los estudios clínicos.

## Estudio clínico

Es un estudio sistemático, siguiendo en un todo las pautas del método científico en individuos, sanos o enfermos, realizado con medicamentos o especialidades medicinales con el objeto de descubrir o verificar los efectos o identificar reacciones adversas del producto en investigación o estudiar la absorción, distribución, metabolismo (biotransformación) y excreción de los principios activos con el propósito de establecer su eficacia y seguridad.

Los estudios clínicos son clasificados en fases (fases I, II, III y IV), como sintéticamente se explica a continuación.

### Fase I

Es el primer estudio en individuos de un nuevo principio activo o nueva formulación. En estos estudios se propone establecer una evaluación preliminar de la seguridad y del perfil farmacocinético, y cuando sea posible, un perfil farmacodinámico. Salvo excepciones debidamente fundamentadas, se llevan a cabo en pequeños grupos de individuos.

### Fase II: Estudio terapéutico piloto

Los objetivos del estudio terapéutico piloto son demostrar la actividad y establecer la seguridad a corto plazo del principio activo en individuos afectados por una determinada enfermedad o condición patológica. Los estudios se realizan en un reducido número de individuos y frecuentemente, son seguidos de un estudio comparativo.

En esta fase también se determinan los rangos apropiados de dosis y los regímenes de administración. De ser posible,

también, se establecen las relaciones dosis-respuesta, con el objeto de obtener sólidos antecedentes para el diseño de estudios terapéuticos ampliados (Fase III).

### Fase III: Estudio terapéutico ampliado

Son estudios realizados en grandes y variados grupos de enfermos, con el objeto de determinar:

- el balance riesgo/beneficio a corto y largo plazo de las formulaciones del principio activo,
- de manera general, el valor terapéutico relativo.

Se exploran en esta fase el tipo y perfil de las reacciones adversas más frecuentes, así como características especiales del medicamento o especialidad medicinal (por ejemplo, interacciones clínicamente relevantes, principales factores modificatorios del efecto tales como la edad, etc.). El diseño de los estudios será preferentemente de tipo aleatorio y doble ciego, pero también son aceptables otros diseños, por ejemplo los de seguridad a largo plazo. Generalmente estos estudios se realizan teniendo en cuenta las condiciones consideradas normales de utilización del medicamento o especialidad medicinal.

### Fase IV: Estudios post-comercialización

Son estudios llevados a cabo luego de comercializado el producto veterinario. Estos estudios son ejecutados sobre la base de las características con que fue autorizado el medicamento o especialidad medicinal. Generalmente estos estudios se realizan para establecer el valor terapéutico, la aparición de nuevas reacciones adversas, la frecuencia de aparición de las reacciones ya conocidas y las estrategias de tratamiento. Se deben seguir las mismas pautas éticas y científicas aplicadas a los estudios de fases anteriores.

En esta fase se llevan a cabo también los estudios específicos de fármaco-epidemiología, farmacovigilancia y bioequivalencia.

Es necesario advertir que aunque un medicamento o especialidad medicinal hubiera sido comercializado, a partir del momento en que se agregan al producto nuevas indicaciones o métodos de administración, o nuevas combinaciones (asociaciones), etc., se debe considerar como un medicamento nuevo o especialidad medicinal nueva, y deberá someterse a nuevos estudios clínicos (3).

### Estudio clínico controlado

Estudio clínico en el curso del cual se compara el resultado terapéutico de un tratamiento con respecto a un tratamiento de referencia o a un placebo. Un estudio de este tipo necesita el empleo de un grupo control.

### Estudio clínico cruzado

Estudio realizado para la evaluación de dos o más tratamientos, en el cual todos los animales reciben, en forma consecutiva, cada uno de los tratamientos.

### Estudio clínico multicéntrico

Estudio clínico conducido de acuerdo con un protocolo único en varios centros de investigación y por lo tanto, realizado por más de un investigador principal, pero siguiendo los mismos procedimientos.

### Buenas prácticas de investigación

Las buenas prácticas de investigación constituyen un modelo de diseño, conducción, monitoreo, registro, auditoría, análisis y comunicación de estudios clínicos. El modelo garantiza que los datos y la comunicación de los resultados son completos, correctos y seguros, que el bienestar animal de los animales bajo estudio y la seguridad del personal involucrado en el estudio están asegurados y que el medio ambiente y la cadena alimentaria humana y animal están protegidos (31).

## Componentes del Sistema Unificado de Pruebas Clínicas

Reiterando los cinco principios enunciados precedentemente y de acuerdo con las normativas nacionales e internacionales (1, 2, 5, 7, 20, 21, 23, 31), los componentes del SUPC son los siguientes:

- las pruebas clínicas,
- el servicio sanitario oficial de cada país,
- las empresas o instituciones solicitantes de la prueba clínica,
- las instituciones responsables de la realización de la prueba clínica,
- los profesionales responsables de la ejecución de la prueba clínica,
- las instituciones o profesionales encargados de la evaluación de la prueba clínica.

### Pruebas clínicas

– Deberán ser pruebas y diseños experimentales reconocidos internacionalmente y armonizados por los países integrantes del SUPC. Si dichas pruebas no existieran, deberán desarrollarse, consensuarse con

expertos y cumplir con las respectivas validaciones. Deberán avalarse los límites de aceptación/rechazo en normas o conceptos internacionalmente reconocidos, basándose en las políticas sanitarias de los países o de las regiones. Serán motivo de excepción programas sanitarios que requieran exigencias especiales debidamente avaladas, debido a situaciones epidemiológicas particulares del lugar o país, que puedan exigir que el producto veterinario tenga mayor eficacia, o que se autorice un aumento en la dosificación del mismo, aunque implique mayor riesgo de toxicidad de su uso;

aunque implique mayor riesgo de toxicidad de su uso;

– en caso de diferencias en las pautas mencionadas, será requisito indispensable, solicitar la intervención de organismos de reconocida trayectoria en el tema para dirimir diferencias y evitar así que se interpreten como barreras para arancelarias;

– deberán realizarse tratando de preservar el bienestar de los animales, debiendo agotarse todas las alternativas posibles en cuanto a métodos indirectos se refiere, tal como lo recomiendan la OIE (40, 42, 43) y el Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA) (36), entre otros;

– las pruebas indirectas que se emplearán deberán ser reconocidas internacionalmente, o en caso de adaptación o creación de una prueba, deberán ser aceptadas por los países integrantes del SUPC, al igual que los límites de aceptación/rechazo;

– deberán preservar tanto a los ejecutantes como al medio ambiente.

### Servicio sanitario oficial de cada país

El servicio sanitario oficial de cada país será el responsable de aprobar cada propuesta de pruebas clínicas. Por lo tanto:

– será el encargado de recibir las solicitudes de pruebas clínicas, en el marco del cumplimiento de normas establecidas para el registro de un producto veterinario;

– determinará los requisitos que deberán cumplir las instituciones y profesionales para ser acreditados (19);

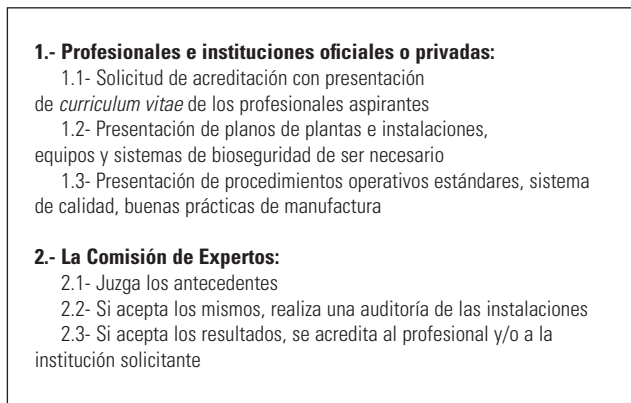
– creará un listado actualizado de “instituciones y profesionales acreditados” para diferentes pruebas clínicas, en los organismos de sanidad de cada país, a disposición de las empresas que lo soliciten;

– participará activamente en el seguimiento de la prueba clínica, de acuerdo con el protocolo establecido y condiciones generales;

– coordinará las acciones de las comisiones de expertos encargadas de las auditorías, acreditaciones y evaluaciones;

– realizará el dictamen final para la aprobación de la prueba clínica siguiendo las normas vigentes en cada país.

El proceso de acreditación se describe en la Figura 1.



**Fig. 1**

**Procedimiento de acreditación de profesionales e instituciones oficiales o privadas**

## Empresas o instituciones solicitantes de la prueba clínica

Las empresas o instituciones que solicitan la prueba clínica:

– solicitarán la autorización para el inicio de la prueba clínica, previa presentación de la “información primaria” sobre el producto veterinario (ver anexo), acompañada de los correspondientes estudios preclínicos, a efectos de análisis del riesgo ambiental, humano y animal, proponiendo la institución y el “profesional acreditado” que la llevarían a cabo. Aceptados ambos, el citado profesional será el responsable del diseño del protocolo de trabajo. Éste deberá cumplir con los siguientes requisitos mínimos: objetivos, materiales y métodos con su diseño experimental, resultados, evaluación con los métodos estadísticos que se han de emplear, discusión y conclusiones, además del lugar, nombre del establecimiento, cronograma de prueba, y las fechas previstas para facilitar la presencia de los auditores oficiales de la prueba clínica;

– presentarán el convenio entre la empresa y el establecimiento o poseedor del animal que va a ser sometido a la prueba clínica, donde constará: dirección, responsable administrativo y técnico cuando se trate de un establecimiento productor, descripción del tipo de producción y todo dato que se considere que pueda influir sobre la prueba clínica, compromiso por parte del representante del establecimiento de mantener los animales durante el período de prueba y evaluación de la misma, y sistema de resarcimiento entre las partes en caso que corresponda;

– brindarán toda la información necesaria para tomar las decisiones técnicas adecuadas que contribuyan a dar objetividad y transparencia a la prueba clínica;

– presentarán los procedimientos operativos estándares de fabricación, como de control de calidad, describiendo métodos y técnicas empleadas en cada caso, validadas, siguiendo normas de buenas prácticas de fabricación (BPF) (22, 24);

– financiarán la prueba clínica;

– nombrarán un “monitor” que actuará de nexo entre el solicitante y los responsables de la ejecución y evaluación de la prueba clínica.

## Instituciones responsables de la ejecución de la prueba clínica

Las instituciones responsables de la ejecución de la prueba clínica:

– poseerán comprobable experiencia en la prueba clínica por realizar;

– poseerán instalaciones adecuadas;

– tendrán equipos conformes a la metodología que se ha de emplear;

– solicitarán la inscripción ante el organismo oficial para integrar el listado de las instituciones “acreditadas”;

– pondrán en práctica un sistema de calidad certificado y de buenas prácticas de fabricación, en la medida de lo posible. Mientras no se logre esto, se podrán acreditar temporalmente, siguiendo pautas mínimas fijadas por la Comisión de Expertos.

## Los profesionales responsables de la ejecución de la prueba clínica

Los profesionales encargados de realizar la prueba clínica:

– poseerán la capacitación y experiencia comprobables que los acrediten para la realización de la prueba clínica;

– demostrarán que los recursos humanos que integren el equipo de trabajo poseen el nivel necesario, en función de la responsabilidad que desempeñarán;

– solicitarán la inscripción ante el organismo oficial para integrar el listado de los profesionales “acreditados” (19).

## Las instituciones y/o profesionales encargados de la evaluación de la prueba clínica

Las instituciones y/o profesionales encargados de evaluar la prueba clínica serán profesionales idóneos de las

instituciones sanitarias oficiales o profesionales reconocidos designados por esa institución en su defecto, sin ningún vínculo con los solicitantes de la prueba clínica. Podrá crearse el cargo de “evaluador externo”, que deberá demostrar poseer experiencia sobre el tema; los honorarios de este profesional estarán incluidos en el costo de la prueba (16).

## Procedimiento para la realización de prueba clínica

La inclusión de este aspecto está sustentada en la experiencia que algunos países no disponen o creen no disponer de las herramientas para su aplicación, lo que puede constituir una barrera grave para el desarrollo del SUPC.

Por ello se propone el siguiente procedimiento, inspirado en diferentes normas de los organismos sanitarios de los países, con el objeto de facilitar trámites y disminuir la burocracia, aspecto que atenta contra la agilidad del SUPC (5, 7, 16, 17, 30):

- el laboratorio solicitará, previa presentación de la “información primaria” sobre el producto (ver el anexo), la autorización para realizar la prueba clínica, proponiendo la institución y el profesional que la llevarían a cabo, y el protocolo de trabajo que deberá contener los siguientes requisitos mínimos: objetivos, materiales y métodos con su diseño experimental, resultados, evaluación con los métodos estadísticos utilizados, discusión y conclusiones, además del lugar, nombre del establecimiento, cronograma de prueba, y las fechas previstas para facilitar la presencia de los auditores oficiales de la prueba clínica si se estima conveniente. Indicará la fecha de producción del lote de fabricación del producto veterinario;

- las autoridades sanitarias del país, una vez analizado el criterio para determinar qué productos han de ser sometidos a una prueba clínica, dictaminarán si se han cumplido todos los pasos como para efectuar la prueba clínica y propondrán la fecha para presentar el lote de producción sometido a la prueba clínica y retirar la muestra del producto que se someterá a estudio, debidamente lacrada con las contramuestras que se consideren necesarias en las mismas condiciones para realizar los ensayos necesarios;

- cumplidas y aprobadas las actuaciones y las pruebas que se consideren para cada producto, las autoridades sanitarias del país autorizarán la prueba clínica;

- los profesionales de la autoridad sanitaria o la Comisión de Expertos, podrán auditar la prueba en el momento que lo crean oportuno;

- finalizada la prueba clínica, el laboratorio solicitante presentará la documentación al respecto;

- el organismo sanitario oficial procederá a estudiar las actuaciones y evaluar si la prueba clínica demostró las indicaciones y propiedades del producto en estudio;

- si existieran observaciones se comunicarán al laboratorio solicitante;

- el laboratorio solicitante podrá pedir el arbitraje de la Comisión de Expertos.

## Criterios para determinar la necesidad de realizar una prueba clínica

Es importante destacar que el criterio para decidir qué productos veterinarios van a ser sometidos a una prueba clínica, dependerá de la línea de medicamento veterinario que se trate (Fig. 2).

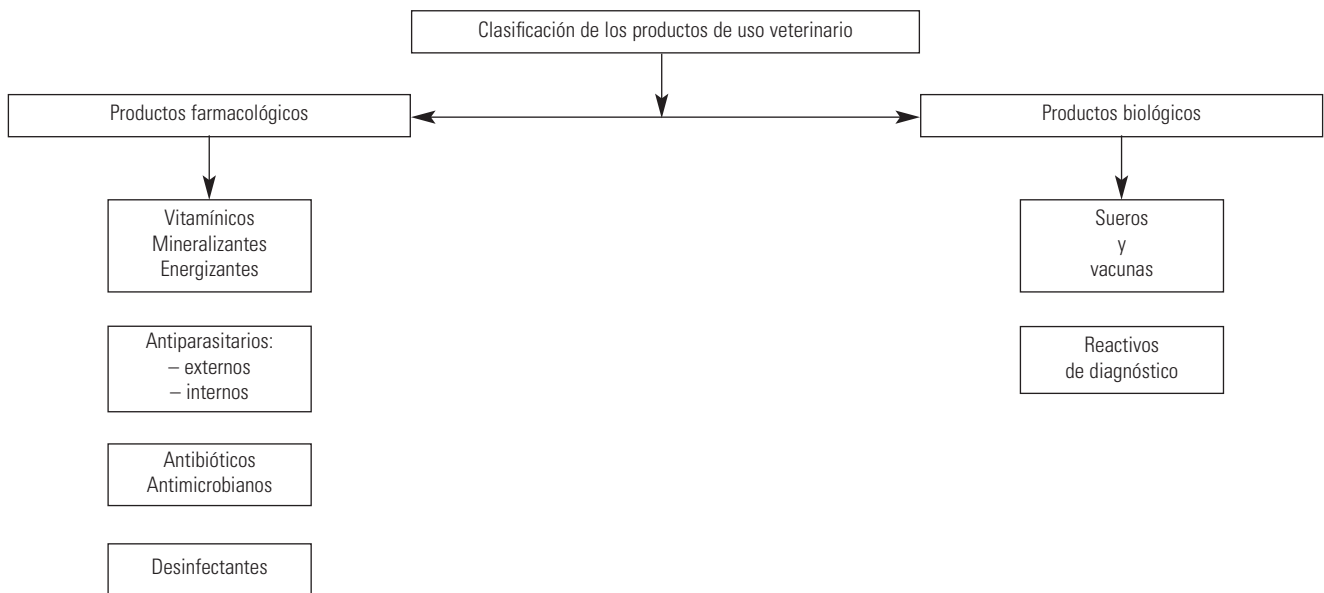
Ante la imposibilidad de realizar una prueba clínica, los procedimientos de fabricación, procedimientos operativos estándares (POE; en inglés, SOP: *standard operating procedures*), sus registros y el respeto a las buenas prácticas de manufactura (BPM), entre otros, podrán reemplazar las pruebas clínicas (1, 7, 8, 12, 14, 17, 22, 30). La farmacovigilancia será un instrumento idóneo para realizar el seguimiento del producto (32, 33, 34).

a) Si el producto es de amplio uso en la práctica veterinaria, con drogas o antígenos conocidos, con formulaciones y excipientes o adyuvantes conocidos y usados para ese producto y en las concentraciones habituales, o sea con fórmulas cualitativas y cuantitativas iguales, no se recomienda usar pruebas clínicas. Se considerará que existe suficiente información práctica sobre el comportamiento del producto.

b) Si a pesar de las características anteriores, se desea agregar otras indicaciones o atribuir otras propiedades al producto, fuera de las habituales, se recomienda realizar la o las pruebas clínicas, ya que se están ampliando propiedades que pueden producir efectos colaterales, modificar la estabilidad del producto veterinario, etc.

c) No se aceptará para pruebas clínicas, ningún medicamento cuyos principios activos no estén correctamente identificados (1).

d) La información preclínica será la adecuada para justificar la naturaleza, escala y duración de la prueba clínica (1).



**Fig. 2**  
**Clasificación de los productos de uso veterinario**

e) Se debe evaluar si el producto es de alto, mediano o bajo riesgo para:

- el animal,
- el operador,
- el medio ambiente,
- el consumidor.

Estos criterios deberán consensuarse en cada caso particular. Los conceptos que se vierten a continuación constituyen una propuesta para su discusión.

Se entiende que la primera evaluación consistirá en las pruebas de eficacia que correspondan en cada caso, y que en su gran mayoría están descritas en normas internacionalmente reconocidas, como las mencionadas en el presente trabajo.

Los criterios de riesgo podrán fijarse de la manera que se propone a continuación (7, 18).

**Riesgos para los animales**

*Criterios de riesgo alto*

Los criterios de riesgo alto son los siguientes:

- un índice terapéutico (IT) del producto muy estrecho, o sea una diferencia entre la dosis terapéutica y la dosis tóxica menor de tres veces la dosis de uso. Se toma el límite de tres veces la dosis de uso, dado que en condiciones de campo, de acuerdo con la experiencia del autor, en los países en desarrollo donde las instalaciones son muy precarias, puede repetirse por error la revacunación del mismo animal en no más de tres veces, o bien por error en el cálculo de la dosis en relación con el peso del animal o por falta de balanza. Si el producto tiene un IT menor, no

debería utilizarse dado su alto riesgo. Pueden existir excepciones a esta regla cuando se trata de mitigar un problema grave cuya única solución consiste en emplear el producto, y que se opta por el daño menor;

- efectos directos o colaterales del producto que producen la muerte del animal o la inhabilitación permanente de su función productiva;
- alta frecuencia de fenómenos de toxicidad aguda o crónica. Podrá considerarse como “alta frecuencia” la que aparece cuando los estudios de farmacovigilancia revelan que más del 1% de los animales presenta alguno de los fenómenos mencionados o cuando éstos afectan a la descendencia (genotoxicidad, mutagenicidad, cancerogenicidad);
- riesgos para la vida del animal provocados por la administración, en sí misma.

*Criterios de riesgo mediano*

Son los siguientes:

- IT del producto mayor de tres y hasta seis veces la dosis de uso;
- efectos directos o colaterales que se pueden neutralizar con acción terapéutica o que desaparecen naturalmente sin riesgo para la vida del animal;
- inhabilitación temporal de la función productiva del animal. Se considerará “inhabilitación temporaria”, la interrupción de la función productiva de manera tal que la ecuación costo/beneficio resulte negativa;

- riesgo bajo de fenómenos de toxicidad aguda o crónica, genotoxicidad o mutagenicidad, cancerogenicidad. Se toma el criterio anteriormente mencionado para este punto. Una frecuencia baja es la menor al 1%;
- riesgos provocados por la administración en sí misma, que no comprometen la vida del animal.

#### *Criterios de riesgo bajo*

Estos criterios son los siguientes:

- un IT mayor a seis veces la dosis de uso;
- manifestaciones indeseables excepcionales, excluyéndose los fenómenos de idiosincrasia (hipersensibilidad, alergias).

### **Riesgos para el operador**

#### *Criterios de riesgo alto*

Los criterios de riesgo alto para el operador son los siguientes:

- producto absorbible por el organismo en cantidad y velocidad tales que produzca efectos colaterales, toxicidad aguda o crónica con peligro de muerte;
- producto no absorbible pero que produce daño local importante;
- riesgo de transmisión de alguna enfermedad por inoculación accidental.

#### *Criterios de riesgo mediano*

Los criterios de riesgo mediano son:

- producto absorbible por el organismo y que produce efectos colaterales, toxicidad aguda o crónica, sin peligro para la vida del operador;
- producto no absorbible que produce daño local de mediana intensidad;
- ausencia de riesgo de transmisión de enfermedad por inoculación accidental.

#### *Criterios de riesgo bajo*

Los criterios de riesgo bajo son:

- producción excepcional de algún efecto colateral, excepto por condiciones de idiosincrasia, de carácter transitorio, desapareciendo en poco tiempo en forma natural;
- ausencia de riesgo de transmisión de enfermedad por inoculación accidental.

### **Riesgos para el medio ambiente**

#### *Criterios de riesgo alto*

Se considera riesgo alto para el medio ambiente la posibilidad que el proceso de fabricación, uso, depósito o eliminación pudiera generar o constituir:

- un impacto negativo alto para cualquier componente del ecosistema, evaluado por la amplitud o intensidad del daño;
- un impacto negativo alto e irreversible;
- un impacto negativo alto muy difícil de controlar.

#### *Criterios de riesgo mediano*

Se considera riesgo mediano para el medio ambiente que el proceso de fabricación, su uso, depósito o eliminación constituyan un riesgo para el ecosistema, evaluado por su amplitud o intensidad del daño en forma reversible, cuando existen métodos para controlarlo.

#### *Criterios de riesgo bajo*

Se considera riesgo bajo para el medio ambiente que el proceso de fabricación, su uso, depósito o eliminación constituyan un riesgo moderado para el ecosistema, evaluado por su amplitud o intensidad del daño de escaso impacto ambiental, y fácilmente controlable.

La evaluación del impacto ambiental puede ser cualitativa o cuantitativa y su estudio deberá hacerse para cada producto tal como lo recomienda el VICH, empleando las fórmulas que se describen para estudios de ecotoxicidad, como concentración predictiva del ambiente (sigla inglesa: PEC), factor de biomagnificación (sigla inglesa: BMF), entre otras, haciendo el balance entre el riesgo y el beneficio (normas GL 6 y GL 38 del VICH) (15). Entre los criterios expresados en la norma VICH, se deberá tener en cuenta el modo de vida de los animales a los que se destina el producto veterinario (estabulados o en vida libre), la degradación de los principios activos y metabolitos que se originan, el destino de los animales a los que se administra el producto veterinario (animales de compañía, lo que supone un uso restringido, o animales para alimentación humana), el grado de eliminación del producto (en gran cantidad o no), la frecuencia de su aplicación, las vías de eliminación, el manejo del producto, etc., razón por la cual no podemos en este trabajo fijar valores precisos para clasificar el riesgo ambiental (15).

### **Riesgos para el consumidor**

Se exponen a continuación los criterios de riesgo para el consumidor de un producto o subproducto proveniente de un animal tratado con un producto terapéutico veterinario.



**Criterios de riesgo alto**

Es criterio de riesgo alto para el consumidor que el consumo de un producto o subproducto animal pueda generar:

- fácilmente fenómenos de resistencia microbiana,
- frecuentes manifestaciones de toxicidad aguda o crónica,
- alta probabilidad de transmisión de enfermedades,
- potencial alteración en la descendencia.

**Criterios de riesgo mediano**

Se considera criterio de riesgo mediano que el consumo de un producto o subproducto animal pueda generar:

- excepcionales fenómenos de resistencia microbiana,
- esporádicas manifestaciones de toxicidad aguda o crónica,
- excepcional capacidad para transmitir enfermedades,
- excepcional alteración en la descendencia.

**Criterios de riesgo bajo**

Se considera indicativo de un riesgo bajo, el hecho que el consumo de un producto o subproducto animal no pueda generar:

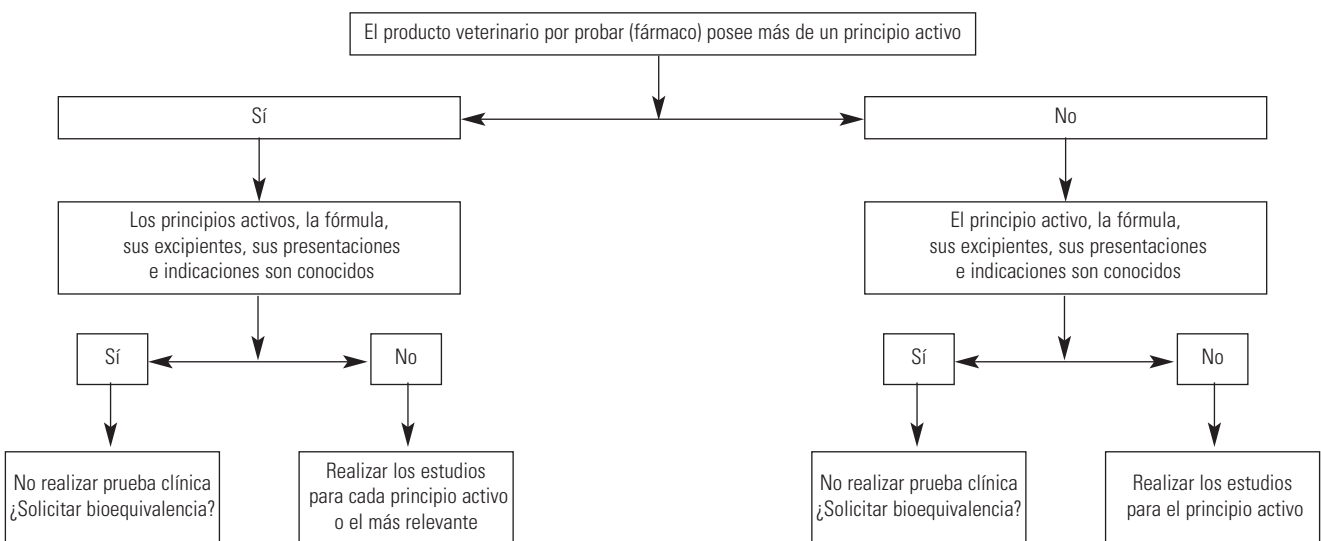
- fenómenos de resistencia microbiana,
- diferentes manifestaciones de toxicidad aguda o crónica,
- transmisión de enfermedades,
- alteraciones en la descendencia.

## Criterios aplicables a productos que contienen más de un principio activo

Cuando el producto objeto de la solicitud contiene más de un principio activo, se sugieren los siguientes criterios:

- si el producto contiene dos o más principios activos conocidos, con formulaciones de uso habitual en concentraciones habituales, y si se ha demostrado su bioequivalencia, no se recomienda realizar pruebas clínicas;
- si el producto contiene un principio activo conocido y uno nuevo, y si no existen datos científicos sobre la posible interacción de un principio activo sobre otro, se recomienda hacer los estudios de pruebas clínicas;
- si un producto posee los mismos principios activos pero diferentes excipientes, se recomienda hacer la prueba clínica, ya que los excipientes pueden producir cambios en el comportamiento del producto;
- si todos los principios activos que contiene el producto son novedosos, se deben realizar todas las pruebas clínicas que se consideren necesarias;
- cuando se desee demostrar la equivalencia de productos, deberá realizarse la prueba de equivalencia y de bioequivalencia.

En la Figura 3 se resume lo mencionado en los párrafos precedentes.



**Fig. 3**  
**Criterio para la realización de pruebas clínicas**

En todos los casos, podrá realizarse una prueba de seguridad en la especie blanco.

Con el objeto de unificar criterios en los términos de bioequivalencia y equivalencia, se tomarán las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (38), mencionadas en numerosos documentos (1, 2, 3, 4, 5, 10).

### Bioequivalencia

Dos “especialidades medicinales” son bioequivalentes cuando siendo equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas, sus biodisponibilidades, después de la administración en la misma dosis molar, resultan semejantes en tal grado que pueda esperarse que sus efectos sean esencialmente los mismos (38).

### Equivalencia

Dos productos farmacéuticos son equivalentes cuando son farmacéuticamente equivalentes y después de administrados en la misma dosis molar sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, son esencialmente los mismos (37).

### Equivalente farmacéutico

Dos “especialidades medicinales” son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de principio activo, en la misma forma farmacéutica, están destinadas a ser administradas por la misma vía y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables. Sin embargo, la equivalencia farmacéutica no necesariamente implica equivalencia terapéutica, puesto que diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración, u otras, pueden determinar disparidades en el comportamiento de los productos (38).

## Criterios aplicables a los productos biológicos

Dada la extensión del tema, no se abordarán en este trabajo y sólo se harán unos cuantos comentarios al respecto.

### Vacunas

Las pruebas de inocuidad, esterilidad, seguridad, eficacia, entre otras, aplicables a numerosas vacunas están descritas en estándares nacionales como el *Code of Federal Regulation* (CFR) de Estados Unidos, en el *Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres*

publicado por la OIE (39), y las distintas farmacopeas (9, 16, 28).

### Reactivos de diagnóstico

Deberán verificarse las condiciones esenciales que deben reunir los reactivos biológicos (29, 44), a saber: especificidad, sensibilidad, precisión, exactitud, robustez (*ruggedness*) y reproducibilidad.

Conviene aplicar pruebas estadísticas basadas en un adecuado diseño experimental, para lo cual existe una amplia documentación (11, 18, 26).

## Limitantes en las pruebas clínicas veterinarias

a) Es importante comprender el fenómeno de la globalización y los cambios profundos que provoca, tanto en los aspectos individuales como comunitarios: uno de los cambios es la necesidad de armonizar sistemas que nos permitan acceder a nuevos mercados en forma ágil, preservando los criterios de objetividad, transparencia y confidencialidad en la aprobación de productos veterinarios y asegurando la calidad de los mismos.

b) Al carecer de comunicación directa con nuestro paciente, el animal, respecto a su estado clínico, debemos deducir este estado y traducirlo mediante una semiología muy compleja que hasta puede ser impracticable, por lo cual deben considerarse otros parámetros objetivos y medibles para disminuir la subjetividad del evaluador.

c) Lograr que un animal de compañía vuelva al consultorio veterinario, para realizar el seguimiento de una prueba clínica, dependerá del propietario del animal, debiéndose imponer, como en medicina humana, un sistema de recompensa de gastos, u otro tipo de beneficio.

d) Se puede contemplar la posibilidad de diseñar estudios multicéntricos, facilitando así mayor caudal de información.

e) Conviene buscar el “consentimiento informado”, consistente en que el dueño del animal o establecimiento, conozca sus derechos y obligaciones cuando se realiza una prueba clínica y los acepte de acuerdo con la legislación del país.

f) Se debe contar con instalaciones especiales, como una zona de bioseguridad, personal capacitado para operarlas, sistemas de mantenimiento permanente, lo que representa altos costos que hacen dificultosa su realización. En este caso, pruebas indirectas pueden orientar sobre el comportamiento del producto veterinario.

g) Existe la posibilidad de reproducir experimentalmente algunas enfermedades y de establecer modelos. No obstante, son muchas las enfermedades que no se pueden reproducir tan fácilmente para demostrar la eficacia de un producto. Se debe esperar que la enfermedad ocurra espontáneamente y esto puede necesitar períodos muy largos.

h) Se debe contar con pruebas clínicas bien definidas y protocolizadas, armonizadas por los países para diferentes enfermedades y productos. Muchas de ellas están descritas en los manuales de organismos nacionales e internacionales: OIE, Food and Drug Administration (FDA), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), EMEA, VICH y Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos (CEVMA), entre otros.

i) Necesidad de demostrar la eficacia en la especie de uso: en numerosas pruebas clínicas, existen ensayos de laboratorio que permiten predecir el posible comportamiento de la enfermedad en el campo, ya que es difícil demostrar la eficacia en la especie blanco. Lo único que se debe recomendar es realizar la etapa que corresponde a las Fases III y IV de pruebas clínicas, o sea observar el comportamiento del producto veterinario, en la etapa de pruebas de campo, en el mayor número de animales posible, y en la de post-comercialización, realizando un estudio de farmacovigilancia o farmacoepidemiología. En estos casos los testigos serían animales no vacunados. Una prueba ampliada con animales sin vacunar es muy difícil de realizar, no sólo porque se debe pagar al productor los animales que se afecten al estudio sino también porque existe el riesgo de diseminar agentes y de provocar daños poblacionales de importancia, en algunos casos con riesgo de zoonosis.

j) Considerar la relación costo/beneficio: existen productos veterinarios que dado su baja rentabilidad no justifican fuertes inversiones en pruebas clínicas, por lo que cada caso deberá estudiarse evaluándose la relación costo/beneficio de su uso.

k) Se debe tomar conciencia del bienestar animal, impidiendo el desarrollo de pruebas que ocasionan un gran sufrimiento en el animal; en muchos casos, las

pruebas indirectas permiten adoptar criterios y modelos que indicarán con alta probabilidad de acierto el comportamiento de un producto.

l) Los criterios de quienes de una u otra forma integran el sistema, constituyen muchas veces limitantes que nos llevan a paralizar decisiones, perdiendo de vista los beneficios de una determinación acorde con la lógica y el sentido común.

## Conclusiones

Los cinco principios planteados, a saber, objetividad, transparencia, confidencialidad, respeto a la normas de bienestar animal, uso de normas de bioseguridad, tanto para los actores que intervienen en las pruebas clínicas como para el medio ambiente en su contexto más amplio (41), permiten desarrollar el SUPC en los países.

La armonización del SUPC es una excelente herramienta para facilitar el intercambio de productos veterinarios entre países.

Existen antecedentes internacionales que permiten afirmar que la implementación del SUPC es posible.

El SUPC constituye una excelente ayuda para el desarrollo de diferentes regiones del mundo, para mejorar la sanidad, incrementar la producción animal, mejorar las economías de los países, asegurar la salud pública y preservar el medio ambiente.

## Agradecimiento

El autor desea agradecer el invaluable aporte de ideas y sugerencias y las correcciones realizadas por el Dr. Jorge Augusto Lasta.



## Anexo

### Información primaria de producto farmacológico y biológico

1. Fórmula cualitativa y cuantitativa de principios activos y componentes del excipiente
2. Modo de elaboración
3. Indicaciones de uso
4. Preparación de producto para su correcto uso
5. Duración máxima de uso después de su reconstitución
6. Dosificación
7. Farmacocinética del producto – Biodisponibilidad
8. Farmacodinamia
9. Efectos colaterales posibles (locales o generales)
10. Incompatibilidades y antagonismos farmacológicos
11. Intoxicación y sobredosis en los animales
12. Intoxicación en el hombre
13. Efectos biológicos no deseados
  - a) Carcinógenos
  - b) Teratógenos
  - c) Mutágenos
  - d) Resistencia en agentes patógenos
  - e) Discrasias sanguíneas
  - f) Neurotoxicidad
  - g) Hipersensibilidad
  - h) Sobre la reproducción
  - i) Sobre la flora normal
14. Controles sobre residuos medicamentosos:
  - Ingesta diaria admisible (IDA) y límite máximo de residuos (LMR) en tejidos (músculo, hígado, riñón, grasa, leche, huevos y miel)
  - Periodo de espera (*withdrawal time*): tiempo que debe transcurrir entre el último día del tratamiento y el sacrificio del animal para consumo humano
  - Destino de la leche o huevos, o miel para consumo humano (con o sin manufactura previa)
  - Tratándose de asociaciones medicamentosas, el tiempo de suspensión que se declare corresponderá al del principio activo cuyo período de restricción sea mayor
15. Precauciones generales
16. Forma y método de eliminación de los envases cuando constituyen un factor de riesgo
17. Riesgo para la salud pública durante su manipulación
18. Causas que pueden hacer variar la calidad del producto
19. Vencimiento (periodo de validez)
20. Límite máximo y mínimo de temperatura para su correcta conservación
21. Etiquetas y folletos
22. Trabajos científicos y/o monografías

### Productos biológicos

Además de lo solicitado *ut supra* se agregará:

Controles sobre el biológico terminado:

1. Control de calidad y pureza
  - a) pruebas biológicas (indicación de cepa)
  - b) pruebas físico-químicas
2. Control de inocuidad
  - a) tipo de pruebas y especie
3. Control de inactivación o modificación antigénica
  - a) forma de inactivación
  - b) método de modificación antigénica
4. Control de eficacia inmunológica y potencia
  - a) tipo de método y especies
5. Control de adyuvantes
  - a) métodos químicos
  - b) métodos físico-químicos
  - c) métodos biológicos

Tiempo necesario para conferir inmunidad y duración de la misma

*Nota:* este documento tiene carácter de declaración jurada; deben firmarlo el apoderado de la empresa y el director técnico de la misma

## Developing a harmonised system for the recognition of clinical trials for veterinary product registration

F.S. Maliandi Jr

### Summary

The increase of commerce between developing countries requires a harmonised system for accepting the results of clinical trials (CT) of veterinary products, similar to those that exist in developed countries.

The objective of this paper is to propose a basis for the creation of a system that harmonises CTs for approving veterinary products (VP) for registration. Such a system would be a step towards unifying the CTs of different countries, while maintaining country-specific variations that are compatible with the scientific method, international standards, and the principles of objectivity, transparency and confidentiality. Basic requirements to be fulfilled by both private institutions and public offices are described, as are professional responsibilities and possible administrative procedures that could be adapted in each country.

The conclusion reached is that a harmonised system is feasible, as has been demonstrated in numerous countries throughout the world. A harmonised system will result in a more efficient product approval process, a reduction in costs, greater transparency in controls, an improvement in the reliability of the health system, and a reduction in the time the process takes. It will also contribute to animal welfare by avoiding the need to repeat trials.

The author acknowledges that there are cultural, technological and economic limitations and that these problems, and others, have yet to be overcome.

### Keywords

Clinical trial – Harmonisation – Registration of veterinary products – Veterinary product.



## Système de validation des épreuves cliniques pour l'enregistrement des produits vétérinaires : les bases d'une harmonisation

F.S. Maliandi Jr

### Résumé

Du fait de l'intensification des échanges commerciaux entre pays en développement, il est devenu nécessaire que ces pays se dotent d'un système harmonisé pour valider les résultats des épreuves cliniques réalisées lors de l'enregistrement des produits vétérinaires, comme cela est le cas dans les pays développés.

L'auteur présente les aspects essentiels de l'établissement d'un système permettant d'harmoniser les épreuves cliniques utilisées pour la validation des produits vétérinaires, afin de procéder à cette harmonisation dans les différents pays en respectant les critères scientifiques, les normes internationales et les principes d'objectivité, de transparence et de confidentialité. Il décrit également

les exigences de base que les institutions publiques ou privées et les professionnels responsables de la validation doivent prendre en compte, ainsi que les différentes procédures administratives possibles et adaptables dans chaque pays.

L'auteur conclut à la faisabilité du système, confirmée par plusieurs expériences internationales. Les bénéfices que l'on peut en attendre sont une meilleure efficacité de la validation des produits, une réduction des coûts, une meilleure transparence des contrôles et une plus grande fiabilité et rapidité du système de santé animale ; en outre, le bien-être animal y gagnera également puisque certaines épreuves n'auront plus à être répétées inutilement. L'auteur aborde également les contraintes, notamment culturelles, technologiques et économiques, qu'il conviendra de surmonter.

#### **Mots-clés**

Enregistrement des produits vétérinaires – Épreuve clinique – Harmonisation – Produit vétérinaire.



## Bibliografía

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (1996). – Régimen de buenas prácticas de investigación en estudios de farmacología clínica. Disposición N° 4854/96. Argentina. Página Web: [http://www.anmat.gov.ar/normativas\\_medicamentos\\_cuerpo.asp](http://www.anmat.gov.ar/normativas_medicamentos_cuerpo.asp) (fecha de consulta: 7 de octubre de 2008).
2. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (1997). – Nuevo texto ordenado del Régimen de buenas prácticas de investigación en estudios de farmacología clínica. Modificación de la Disposición N° 4854/96. Disposición N° 5330/97. Argentina. Página Web: [http://www.anmat.gov.ar/normativas\\_medicamentos\\_cuerpo.asp](http://www.anmat.gov.ar/normativas_medicamentos_cuerpo.asp) (fecha de consulta: 7 de octubre de 2008).
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (1999). – Aprobación de las recomendaciones técnicas contenidas en el documento "Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo". Disposición N° 3185/99. Argentina. Página Web: [http://www.anmat.gov.ar/normativas\\_medicamentos\\_cuerpo.asp](http://www.anmat.gov.ar/normativas_medicamentos_cuerpo.asp) (fecha de consulta: 7 de octubre de 2008).
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) (2002). – Formas farmacéuticas que no requieren estudios de equivalencia. Disposición N° 2814/02. Argentina. Página Web: [http://www.anmat.gov.ar/normativas\\_medicamentos\\_cuerpo.asp](http://www.anmat.gov.ar/normativas_medicamentos_cuerpo.asp) (fecha de consulta: 7 de octubre de 2008).
5. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) (1995). – ICH Topic E 6 (R1). Guideline for Good Clinical Practice. Step 5. Note for Guidance on Good Clinical Practice. Documento CPMP/ICH/135/95. EMA, Londres.
6. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) (2007). – About EMA. Structure. Página Web: <http://www.emea.europa.eu/htmls/aboutus/emeaoverview.htm> (fecha de consulta: 7 de mayo de 2007).
7. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) (1996). – Final Guideline on Pharmacovigilance for Veterinary Medicinal Products – Guidance on Procedures for Marketing Authorization Holders. Documento EMA/CVMP/183/96. EMA, Londres.

8. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) (1999). – Guidelines for the Conduct of Pharmacokinetic Studies in Target Animal Species. Documento EMA/CVMP/133/99-Final. EMA, Londres.
9. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) (1999). – Note for Guidance Field Trials with Veterinary Vaccines. Documento EMA/CVMP/852/99-Final. EMA, Londres.
10. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) (2000). – Guidelines for the Conduct of Bioequivalence Studies for Veterinary Medicinal Products. Documento EMA/CVMP/016/00-corr-Final. EMA, Londres.
11. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) (2000). – Guideline on Statistical Principles for Veterinary Clinical Trials. Documento EMA/CVMP/816/00-Final. EMA, Londres.
12. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) (2000). – Consultation on the Committee for Veterinary Medicinal Products Guideline on Pharmacovigilance for Veterinary Medicinal Products: Management of Adverse Event Reports (AERs). VICH Topic GL 24. Documento EMA/CVMP/VICH/547/00. EMA, Londres.
13. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) (2001). – Guideline for the Demonstration on Efficacy for Veterinary Medicinal Products Containing Antimicrobial Substances. Documento EMA/CVMP/627/01-Final. EMA, Londres.
14. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP). (2004). – Consultation. Concept Paper on the revision of the Guideline for Fixed Combination Products (Pharmaceuticals). Documento EMA/CVMP/384/04. EMA, Londres.
15. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) (2005). – Consultation. Guideline on Environmental Impact Assessment for Veterinary Medicinal Products in support of the VICH guidelines GL6 and GL38. Documento EMA/CVMP/ERA/418282/2005. EMA, Londres.
16. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) (2007). – Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Rules of Procedure. Documento EMA/CVMP/422/04 Rev 1, EMA/MB/47098/2007. EMA, Londres.
17. Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA)/Comité de Medicamentos de Uso Veterinario (CVMP) (2007). – Consultation. Guideline on Procedures for Re-examination of CVMP Opinions. Documento EMA/CVMP/2128/2007. EMA, Londres.
18. Álvarez Cáceres R. (2005). – Ensayos clínicos. Diseño, análisis e interpretación. Editorial Diaz de Santos, Madrid, 93-110.
19. Animal and Plant Health Inspection Service, Department of Agriculture (2003). – Requirements and standards for accredited veterinarians and suspensions or revocations of such accreditation. Code of Federal Regulations, Title 9, Volume 1, 9 CFR 161. Página Web: [http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_03/9cfr161\\_03.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_03/9cfr161_03.html) (fecha de consulta: 7 de octubre de 2008).
20. Animal and Plant Health Inspection Service, Department of Agriculture (2003). – Standard Requirements. Code of Federal Regulations, Title 9, Volume 1, 9 CFR 113. Página Web: [http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx\\_03/9cfr113\\_03.html](http://www.access.gpo.gov/nara/cfr/waisidx_03/9cfr113_03.html) (fecha de consulta: 7 de octubre de 2008).
21. Comunidades Europeas (1981). – Directiva 81/852/CEE del Consejo, del 28 de septiembre de 1981, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados Miembros sobre las normas y protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos y clínicos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios. *Diario ofic. Comunidades Eur.*, **L 317**, 06.11.1981, 16-28.
22. Comunidades Europeas (1991). – Directiva 91/412/EEC de la Comisión del 23 de julio de 1991 por la que se establecen los principios y directrices de las prácticas correctas de fabricación de los medicamentos veterinarios. *Diario ofic. Comunidades Eur.*, **L 228**, 17.8.1991, 70-73.
23. Comunidades Europeas (1991). – Good Clinical Practice for the Conduct of Clinical Trials on Veterinary Medicinal Products in the European Union. Directive 81/852/EEC as amended. In Scientific guidelines for medicinal products for veterinary use, Volumen 7a, General, efficacy, environmental risk assessment. Página Web: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-7/a/7ae1a.pdf> (fecha de consulta: 7 de octubre de 2008).
24. Comunidades Europeas (1999). – Normas y protocolos en materia de pruebas de medicamentos veterinarios. Directiva de la Comisión 1999/104 del 22 de diciembre de 1999. *Diario ofic. Comunidades Eur.*, **L 3**, 6.1.2000, 18.
25. Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) (1996). – ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. ICH, Ginebra.
26. Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) (1998). – ICH Harmonized Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trial – E9. ICH, Ginebra.

27. Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH) (2007). – Information Brochure. Página Web: [http://www.ich.org/cache/compo/MediaServer.jsr?@\\_id=410&@\\_type=multimedia&@\\_template=616&@\\_mode=glb](http://www.ich.org/cache/compo/MediaServer.jsr?@_id=410&@_type=multimedia&@_template=616&@_mode=glb) (consultado el 4 de marzo de 2007). ICH Global Cooperation Group, Ginebra.
28. Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH), U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) & Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) (1996). – Guidance for Industry. E6 Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. CDER, Rockville.
29. Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) (1998). – Validation of Analytical Procedures: Definition and Terminology. VICH GL1. Página Web: <http://www.vichsec.org/en/guidelines2.htm> (fecha de consulta: 7 de octubre de 2008).
30. Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) (1999). – Press Release. VICH1 participants applaud impressive progress in international harmonisation. Documento VICH/99/120, 19 de noviembre. Página Web: <http://www.fda.gov/cvm/Guidance/99120.doc> (fecha de consulta: 7 de octubre de 2008).
31. Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) (2000). – Guideline on Good Clinical Practices. VICH Topic GL 9. Step 7. Consensus Guideline. Documento CVMP/VICH 595/98-Final. EMEA, Londres.
32. Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) (2000). – Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Management of Adverse Event Reports (AERs). VICH GL 24, Consultation. Secretaría VICH, Bruselas.
33. Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) (2001). – Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Management of Periodic Summary Update Reports (PSOs). GL 29, Consultation. Secretaría VICH, Bruselas.
34. Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH) (2001). – Pharmacovigilance of Veterinary Medicinal Products: Controlled List of Terms. VICH GL 30, Consultation. Secretaría VICH, Bruselas.
35. Cooperación Internacional para la Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH). (2007) – What is VICH? Página Web: <http://www.vichsec.org/en/what-is.htm> (fecha de consulta: 7 de mayo de 2007).
36. De la Sota M.D. (2004). – Manual de Procedimientos en Bienestar Animal. Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria (SENASA). Dirección de Sanidad Animal. SENASA, Buenos Aires.
37. MERCOSUR (1995). – Requisitos para el registro de productos farmacéuticos registrados y elaborados en un estado parte productor, similares a productos registrados en el estado parte receptor. Página Web: [http://www.mercosur.int/msweb/Normas/normas\\_web/Resoluciones/es/gmc\\_1995\\_res\\_023\\_es\\_Prod\\_Farmace.pdf](http://www.mercosur.int/msweb/Normas/normas_web/Resoluciones/es/gmc_1995_res_023_es_Prod_Farmace.pdf) (fecha de consulta: 7 de octubre de 2008).
38. Organización Mundial de la Salud (OMS) (1996). – Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las Preparaciones Farmacéuticas, 34o informe. OMS, Ginebra, Serie de Informes Técnicos, N° 863, 221 págs.
39. Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) (2004). – Manual de las Pruebas de Diagnóstico y de las Vacunas para los Animales Terrestres. OIE, París.
40. Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) (2007). – Logros y objetivos de la OIE en el ámbito del bienestar animal. Página Web: [http://www.oie.int/esp/bien\\_etre/es\\_introduction.htm](http://www.oie.int/esp/bien_etre/es_introduction.htm) (fecha de consulta: 30 de marzo de 2007).
41. Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) (2007). – Breve historia de la OIE. Página Web: [http://www.oie.int/esp/OIE/es\\_histoire.htm](http://www.oie.int/esp/OIE/es_histoire.htm) (fecha de consulta: 7 de mayo de 2007).
42. Rojas H., Stuardo L. & Benavides D. (2005). – Políticas y prácticas de bienestar animal en los países de América: estudio preliminar. In Bienestar de los animales: planteamientos mundiales, tendencias y desafíos (A.C.D. Bayvel, S.A. Rahman & A. Gavinelli, coord.). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **24** (2), 549-565.
43. Thiermann A.B. & Babcock S. (2005). – Animal welfare and international trade. In Bienestar de los animales: planteamientos mundiales, tendencias y desafíos (A.C.D. Bayvel, S.A. Rahman & A. Gavinelli, coord.). *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.*, **24** (2), 747-755.
44. Thrusfield M. (1990). – Epidemiología veterinaria. Editorial Acribia, Zaragoza, España.
45. Veterinary Council of New Zealand (2004). – Code of Professional Conduct for Veterinarians. Veterinary Council of New Zealand, Wellington, Nueva Zelanda.