



UNIVERSIDAD PARA LA COOPERACIÓN INTERNACIONAL DE
COSTA RICA

MAESTRÍA EN GERENCIA DE PROGRAMAS EN INOCUIDAD DE
ALIMENTOS

ESTUDIOS DE COMPROBACIÓN DE PERIODO DE RETIRO PARA GARANTIZAR
LA INOCUIDAD DE LOS ALIMENTOS DE ORIGEN ANIMAL EN COSTA RICA

Proyecto Final de Graduación

REALIZADO POR:

Flor Emilia Barquero Vargas

SAN JOSÉ, COSTA RICA

NOVIEMBRE, 2018

UNIVERSIDAD PARA LA COOPERACION INTERNACIONAL
(UCI)

Este Proyecto Final de Graduación fue aprobado por la Universidad como
Requisito parcial para optar al grado de
Master en Gerencia de Programas Sanitarios en Inocuidad de Alimentos

Dr. Félix Cañet Prades
DIRECTOR DEL PROGRAMA

MGGA. Laura Brenes Peralta
PROFESORA TUTORA

MIA. Ana Cecilia Segreda Rodríguez.
PROFESORA LECTORA

Flor Emilia Barquero Vargas
SUSTENTANTE

Dedicatoria

Este proyecto está dedicado a mis padres que me han dado la vida y el ejemplo para superarme y querer que sea una persona de bien.

A todas las personas que me han apoyado incondicionalmente, especialmente a mi esposo y a mi hija, para lograr esta meta.

Contenido

Acrónimos	6
Resumen Ejecutivo	8
1) Introducción	10
Objetivo General	12
Objetivos Específicos	12
2) Marco Teórico	13
2.1 Generalidades sobre los medicamentos veterinarios	13
2.2 Medicamentos Veterinarios en Costa Rica	16
2.3 Inocuidad de los Alimentos de origen animal	21
3) Marco metodológico	23
4) Resultados	25
4.1 Análisis de los estudios de comprobación del periodo de retiro realizados en Costa Rica	25
4.2 Comparación entre estudios de residuos y estudios de comprobación del periodo de retiro	33
4.3 Síntesis evaluativa de los estudios de comprobación del periodo de retiro de medicamentos similares o genéricos en Costa Rica	35
5) Conclusiones	37
6) Recomendaciones	38
7) Bibliografía	39
8) Anexos	42

Tabla de figuras

Figura 1: Total de estudios de comprobación de periodo de retiro efectuados en Costa Rica del 2014 al 2018	Página 26
Figura 2: Cantidad de ingredientes activos estudiados del 2014 al 2018	Página 27
Figura 3: Distribución en porcentaje por principio activo	Página 28
Figura 4: Cumplimiento del periodo de retiro según los estudios para productos genéricos o similares, respecto al periodo de retiro para productos originales.	Página 29
Figura 5: Total de estudios de ivermectina respecto al periodo de retiro para productos originales.	Página 30
Figura 6: Total de productos de doramectina que cumplen con el periodo de retiro con respecto a respecto al periodo de retiro para productos originales	Página 31
Figura 7: Total de productos de florfenicol que cumplen con el periodo de retiro con respecto a respecto al periodo de retiro para productos originales	Página 32
Figura 8: Cantidad de especies animales evaluadas	Página 33

Tabla de cuadros

Cuadro 1: Calendario para el aporte de estudios de comprobación de tiempos de retiro y/o descarte según ingredientes activos de mayor interés.	Página 21
Cuadro 2: Comparación entre los estudios de residuos completos contra los estudios de comprobación de periodo de retiro	Página 34

Acrónimos

BPM: Buenas prácticas de manufactura

Codex Alimentarius: Colección reconocida internacionalmente de estándares, códigos de prácticas, guías y otras recomendaciones relativas a los alimentos, su producción y seguridad alimentaria bajo el objetivo de la protección del consumidor.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (siglas en inglés)

DMV: Dirección de Medicamentos Veterinarios de SENASA, Costa Rica

FAO: Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (siglas en inglés)

FDA: Administración de Medicamentos y Alimentos (siglas en inglés) de Estados Unidos de América

JECFA: Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (siglas en inglés)

ICH: Conferencia Internacional sobre Armonización de los requisitos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos para uso Humano (siglas en inglés)

LMR: Límite máximo de residuos

IDA: Ingesta diaria admisible

OIE: Organización Mundial de Sanidad Animal, conocida originalmente como Oficina Internacional de Epizootias

OMS: Organización Mundial de la Salud

SENASA: Servicio Nacional de Salud Animal, Costa Rica.

VICH: Cooperación Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Productos Medicinales Veterinarios (siglas en inglés)

Resumen Ejecutivo

El presente trabajo es una evaluación y análisis de los estudios de comprobación del periodo de retiro realizados en Costa Rica, los cuales se aportan como parte del respaldo técnico, que deben presentar los fabricantes de medicamentos veterinarios, según la legislación vigente para asegurar a los consumidores de productos y subproductos de origen animal alimentos inocuos y de calidad, a pesar de haberse administrado medicamentos veterinarios a los animales de consumo; además, se realizó una comparación entre los estudios de residuos completos y los estudios de comprobación del tiempo de retiro.

Esta investigación es de tipo exploratoria y mixta con un enfoque cualitativo y cuantitativo (Sampieri, 2010). Se basó en la recopilación de los resultados de los estudios de comparación del periodo de retiro, realizado en Costa Rica desde el 2014 hasta setiembre del 2018, para un total de 39 estudios realizados entre bovinos, equinos y porcinos. Se recopiló y se elaboró mediante el programa de cómputo Excel®, tablas dinámicas y gráficas para la interpretación de los datos numéricos; además, se realizó una investigación documental de los estudios de comprobación del periodo de retiro y de los estudios de residuos completos.

Se recopilaron y compararon los resultados obtenidos de los diferentes estudios de comparación del periodo de retiro, realizados con medicamentos que contienen lactonas macrocíclicas (ivermectinas y doramectinas) y florfenicol en carne de bovinos, equinos y porcinos; de esta forma se comprobó que no todos los medicamentos similares y genéricos cumplen con el periodo de retiro indicado por el medicamento original (periodo de retiro de referencia), aun cuando se empleó la misma concentración del principio activo, fue aplicado por

la misma vía de administración, igual dosis y la misma especie animal, tal y como lo indica el fabricante del medicamento original.

Por lo tanto, esta evidencia hace que se justifique la necesidad de realizar los estudios de comparación de tiempo de retiro y asegurar que los productos y subproductos de origen animal no contengan residuos de medicamentos y sean inocuos y de calidad.

Los estudios de comprobación del periodo de retiro son una herramienta científica de respaldo y menos costosa, que pueden disponer los fabricantes de medicamentos similares para respaldar el periodo de retiro propuesto para sus medicamentos.

Por lo anterior, es importante mantener el requisito establecido en la normativa nacional, de aportar el respaldo técnico del periodo de retiro, ya sea mediante los resultados de un estudio de residuos completo o un estudio de comprobación del periodo de retiro, según sea el caso, pues ambos estudios son científicamente válidos para demostrar la seguridad de los medicamentos.

Además, se sugiere a la autoridad competente elaborar protocolos científicos para la determinación o comparación de periodo de retiro en otras actividades pecuarias como lo son acuicultura y apicultura. Y en los casos de los medicamentos similares que no presentaron residuos detectables mediante los respectivos análisis, evaluar la calidad y eficacia de estos medicamentos veterinarios.

1) Introducción

El presente trabajo se refiere a la evaluación de los estudios de comprobación del periodo de retiro realizados en Costa Rica, que se aportan como parte del respaldo técnico que deben presentar los fabricantes de medicamentos veterinarios, para asegurar a los consumidores de productos y subproductos de origen animal que son inocuos y de calidad, aunque los animales hayan sido tratados con medicamentos veterinarios.

Los medicamentos veterinarios deben estar debidamente registrados y autorizados por los entes competentes de cada país, para asegurar la calidad, eficacia y seguridad de los mismos. Es el fabricante el responsable de realizar todos los estudios necesarios que demuestren que el medicamento es eficaz, seguro y de calidad. Y son las autoridades competentes, las que pueden retirar del mercado un medicamento que se ha comprobado que provoca efectos secundarios nocivos.

Entre los requisitos necesarios para el registro o renovación de los registros sanitarios, está el respaldo técnico del periodo de retiro. El periodo de retiro es necesario para darle tiempo a que el animal elimine el medicamento y sus metabolitos del organismo. Cuando no los elimina, los residuos pueden causar un efecto perjudicial en los consumidores de varias maneras como, por ejemplo: efectos adversos toxicológicos crónicos; efectos farmacológicos agudos, efectos adversos en la microflora del tubo digestivo, reacciones alérgicas, resistencia a los antimicrobianos entre otros.

Los residuos de medicamentos, además del riesgo que representan para la salud de los consumidores, también pueden afectar las exportaciones de productos, el comercio internacional, la imagen del país y la competitividad.

También se arriesga el cierre de mercados en caso de que sean detectados por los socios comerciales, en concentraciones que excedan las regulaciones de esos países.

En el mercado costarricense existen medicamentos pioneros u originales, genéricos y en mayor cantidad los medicamentos similares. El periodo de retiro indicado en el material de empaque de los medicamentos similares y genéricos se basa en el indicado por los medicamentos pioneros. Estos últimos realizan todos los estudios farmacocinéticos y farmacodinámicos de sus propios medicamentos y derivado de estos estudios, los medicamentos similares y genéricos toman los periodos de retiro de los productos pioneros sin hacer las pruebas ellos mismos, asignando el periodo de retiro de sus medicamentos utilizando como referencia el indicado por el medicamento pionero.

Los medicamentos similares, son medicamentos que pueden variar en uno o en varios de los excipientes o en cantidad de alguno de ellos; es decir que no tienen la misma fórmula cualicuantitativa que la del medicamento original; por lo tanto, el periodo de retiro no necesariamente es igual al indicado por el medicamento original, aunque la concentración del o los principios activos sean igual a la del medicamento original, se administre por la misma vía y tenga la misma forma farmacéutica.

En el caso de los medicamentos de tipo genéricos, estos deben comprobar que son equivalentes terapéuticos, mediante estudios de bioequivalencia farmacodinámicos, clínicos o in vitro (CODEX, 2018); de esa forma demuestran que, en el caso específico del periodo de retiro, es el mismo que el indicado por el medicamentos original.

Debido a lo anteriormente citado, es de vital importancia evaluar el periodo de retiro de los medicamentos similares o genéricos, al tenor de una revisión de

los estudios realizados en el país, y comprender las posibles implicaciones y recomendaciones que se puedan derivar de una evaluación de este tipo.

Objetivo General

-Evaluar los estudios de comprobación del periodo de retiro de medicamentos veterinarios similares o genéricos, realizados en Costa Rica.

Objetivos Específicos

1-Analizar los datos obtenidos en los estudios de comprobación del periodo de retiro realizados en Costa Rica.

2-Comparar las ventajas y desventajas entre los estudios de residuos y los estudios de comprobación del periodo de retiro.

2) Marco Teórico

2.1 Generalidades sobre los medicamentos veterinarios

Los medicamentos son compuestos químicos que se utilizan para curar, detener o prevenir enfermedades; para aliviar síntomas; o para ayudar a diagnosticar algunas enfermedades, por lo tanto, son elementos útiles para curar y salvar vidas tanto humanas como animales. Algunos se derivan de compuestos sintéticos y otros son de origen natural como plantas, hongos, o de ingeniería biológica, (Zavaleta, 2013).

Los medicamentos veterinarios son herramientas importantes para prevenir y controlar las enfermedades de los animales. Estos se refieren a cualquier sustancia aplicada o administrada a cualquier animal ya sean destinados a la producción de alimentos, como los que producen carne o leche, las aves de corral, peces o abejas, silvestres y a animales de compañía, (OIE, 2018). Por tanto, entiéndase como medicamento a toda sustancia o producto natural, sintético o semisintético y toda mezcla de esas sustancias o productos que se utilicen como profilácticos o de diagnóstico, prevención, fines terapéuticos, o para modificar las funciones fisiológicas o el comportamiento y alivio de las enfermedades o estados físicos anormales, o de los síntomas de estos y para el restablecimiento o modificación de funciones orgánicas en los animales. Se incluyen las vacunas y los agentes antimicrobianos. (Zavaleta, 2013).

Es sabido, que el uso de medicamentos veterinarios debe estar estrictamente legislado, pues de lo contrario, los riesgos por su uso imprudente podrían ocasionar más daños que beneficios, son esenciales para la salud pública como para la salud animal, por lo que deben ser de alta calidad, inocuos y eficaces.

Los medicamentos similares o equivalente farmacéutico son medicamentos cuya estructura química es similar al medicamento de referencia y cuyo perfil farmacológico y terapéutico no difiere significativamente de este. Generalmente el medicamento similar contiene el mismo núcleo químico que el medicamento de referencia, aun cuando difiere de alguno de sus excipientes; es decir, que dos productos veterinarios son equivalentes farmacéuticos si contienen la misma cantidad de 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 existen diferencias en los excipientes, en el proceso de elaboración, u otras características que pueden determinar disparidades en el comportamiento de los productos, como por ejemplo, pueden generar una disolución o absorción más rápida o más lenta, lo que puede determinar disparidades en el comportamiento de los productos.

Los medicamentos genéricos o medicamento de fuentes múltiples, son aquellos que ha demostrado su equivalencia terapéutica comparada con el medicamento innovador, pionero u original; es decir, que dos productos veterinarios son equivalentes terapéuticos cuando siendo alternativas o equivalentes farmacéuticos y después de la administración en la misma dosis molar sus efectos con respecto a la eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos, luego de estudios apropiados (bioequivalencia, farmacodinámicos, clínicos o in vitro), (CODEX, 2018).

Los medicamentos pioneros, originales, de referencia o innovadores son aquellos que se autorizaron primeramente para su comercialización con un nombre de fábrica en el primer país de origen como una droga patentada, con base en documentación de eficacia, seguridad y calidad establecida, según los

requerimientos establecidos y se utilizan como medicamentos de referencia. (Zavaleta, 2013).

Según datos de la OIE del año 2010, ha ocurrido una disminución de fabricación de nuevos medicamentos veterinarios, especialmente por el aumento de exigencias para autorizar nuevos fármacos o prolongar las autorizaciones de comercialización, provocando un aumento en los costos de desarrollo de un fármaco. Debido a este problema, es que entes internacionales como la OIE, insta a la producción de fármacos genéricos y similares para evitar un desabastecimiento de medicamentos y evitar un grave problema a nivel mundial; también, se insta a la actualización continua de las legislaciones con relación a estos, teniendo en cuenta que son las autoridades nacionales competentes las que deben encargarse de legislar en temas de aprobación de la comercialización de medicamentos veterinarios, realizando la debida evaluación de los expedientes, basándose en criterios científicos sólidos y en metodologías robustas y fiables, (OIE, 2010). Los Servicios Veterinarios Oficiales de cada país son los encargados de garantizar que el expediente de registro de estos medicamentos cuente con los estudios necesarios que den fe de que el producto es seguro, eficaz y de calidad. Además, se incluye en estos estudios, los estudios de periodo de retiro que deben ser aprobados por la autoridad competente e indicado en el etiquetado, para que sirva como instrucción a quienes adquieren el medicamento para usarlo en su actividad pecuaria (SENASA, 2018). De esta manera se busca que no representen un peligro para la salud pública veterinaria, la salud animal y el medio ambiente. (MAG, 2018).

El periodo de retiro se entiende como, el tiempo que transcurre entre la última administración de un medicamento y la recolección de tejidos comestibles o productos provenientes de un animal tratado, que asegura que el

contenido de residuos en los alimentos se ajusta al límite máximo de residuos aprobado para los medicamentos veterinarios, (Codex Alimentarius, 2018).

2.2 Medicamentos Veterinarios en Costa Rica.

En Costa Rica el Servicio Nacional de Salud Animal (SENASA) es el ente competente de legislar con relación al tema de los medicamentos veterinarios, según lo indica la Ley General del Servicio Nacional de Salud Animal N° 8495 en su artículo 2 inciso g), la cual cita textualmente como su función el: *“Registrar, regular y supervisar los medicamentos veterinarios y los alimentos para consumo animal, de manera que no representen un peligro para la salud pública veterinaria, la salud animal y el medio ambiente”*, específicamente mediante la Dirección de Medicamentos Veterinarios, (MAG,2018).

Además, en concordancia con el tema específico en la legislación costarricense de los estudios de comparación del periodo de retiro, se debe tener en cuenta lo indicado en el decreto N° 36605-COMEX-MEIC-MAG y sus modificaciones (Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 65.05.51:08 Medicamentos Veterinarios y Productos Afines. Requisitos de Registro Sanitario y Control) y la resolución 360-2014 del 04 de diciembre del 2014, de los cuales se extrae lo indicado en:

-Apéndice I del Anexo C: “Criterios para la Comprobación del Período de Retiro y/o Descarte de Medicamentos Veterinarios”

-Apéndice II del Anexo C: “ Procedimiento para ejecutar la Guía del Protocolo para la Comprobación del Período de Retiro y/o Descarte de Medicamentos Veterinarios”

-Apéndice III del Anexo C: “Guía del Protocolo para la Comprobación del Período de Retiro y/o Descarte de Medicamentos Veterinarios utilizados en animales productores de alimentos para consumo humano en/os Estados Parte”, (Scij, 2018).

En Costa Rica se autorizan y comercializan medicamentos veterinarios, tanto originales o pioneros, como genéricos y similares, siendo los últimos los que se encuentran en mayores cantidades registrados y comercializados, (SENASA, 2018).

Anteriormente se creía que estos tres “tipos” de medicamentos tenían el mismo periodo de retiro que el medicamento pionero; sin embargo, se ha evidenciado que existen diferencias entre ellos, por lo que surge la duda de que existan diferentes tiempos de retiro para cada uno, (VICH, 2015).

Los estudios de comprobación de periodo de retiro, que utilizan un punto de medición para la asignación de periodo de retiro, son para determinar el periodo de retiro de un medicamento veterinario, en los cuales se utilizan metodologías internacionales aceptadas. El momento de medición deberá ser no menos al último día del periodo de retiro asignado al medicamento original o pionero con estudios completos, (OIE, 2018). El estudio de comprobación debe realizarse en el órgano diana u órgano blanco, en todas las especies productivas que solicita para su aplicación, siendo el órgano diana cualquiera de los órganos que forman el cuerpo donde se alcanzan concentraciones locales elevadas, este órgano reacciona ante cualquier estímulo ya sea interno o externo, y es aquél en el cual se presenta el mayor daño, y dependiendo del tóxico puede haber uno o más órganos blancos, (Codex Alimentarius, 2018). Es de vital importancia realizar estudios de comprobación del periodo de retiro en alimentos como huevos, leche y miel.

El medicamento utilizado en el estudio de comprobación del periodo de retiro, debe estar debidamente registrado, ser de la misma forma farmacéutica y administrado por la misma vía de administración del medicamento pionero. Este tipo de estudio, será válido únicamente si los resultados indican que todos los valores están por debajo del límite máximo de residuos del ingrediente activo del producto a registrar o renovar su registro, aprobados por organismos de referencia que procede, según indica el artículo 17 del RTCA 65.05.51:08 citado anteriormente. El estudio se invalida por cualquier valor por encima de los LMR permitidos, o si el registrante del producto “similar” solicita un tiempo de retiro menor que el de su homólogo de marca (original), deberá realizar el estudio de eliminación de residuos completo, (SENASA, 2018).

La prueba en un único punto de comprobación, es una prueba especial que tiene validez técnica pero circunscrita a la comparación de los resultados de la eliminación de residuos con un medicamento veterinario ampliamente conocido y utilizado en la práctica veterinaria y del cual han sido previamente registradas formulaciones semejantes en el país donde se presenta. En este estudio se utilizan menos animales que en el estudio completo, en el caso de estudios con rumiantes, equinos y porcinos se utilizan seis animales, 12 aves y 10 animales en el caso de estudios en leche y el resultado solo indica si puede aplicarse la misma restricción de uso o no. Esta prueba hace sólo una cosa: indica si los residuos están iguales o por debajo del LMR permitido en el punto (en el tiempo) que se ha seleccionado para la prueba. No calcula el periodo de retiro, pero confirma un periodo específico de retiro comparado con el del medicamento veterinario ya conocido, (OIE, 2018).

Los estudios de residuos completos o estudios de eliminación de residuos, son realizados basados en guías internacionalmente aceptadas tales como la guía VICH GL 48 Marker Residue Depletion Studies o EMEA/CVMP/036/95-

Final (January 1997). Approach Towards Harmonization of Withdrawal Periods, los cuales consisten en una serie de lineamientos específicos indicados en los protocolos. En el caso de estudios de residuos en carne, deben tener datos de un mínimo de 16 animales: 4 animales sacrificados en 4 intervalos de tiempo apropiadamente distribuidos, se recomienda que sea la mitad de cada sexo. Para estudios de residuos en leche se debe utilizar como mínimo de 20 animales. En el caso de aves se debe utilizar un número suficiente de aves para por lo menos 6 muestras, en cada tiempo de faena y para los estudios de residuos en huevos, se debe emplear un número suficiente de aves para recolectar, al menos, 10 o más huevos en cada punto del intervalo de tiempo.

En el caso de las muestras analizar para los estudios completos se debe recolectar hígado, riñón, músculo y piel y grasa, leche y huevos según sea el caso y si se trata de un medicamento inyectable, se recomienda tomar muestra del sitio de inyección, (OIE, 2018).

Para ambos tipos de estudios, los métodos de análisis de los residuos deben estar validados y deben realizarse de acuerdo con los principios aplicables de las Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP) y Buenas Prácticas Clínicas (BPC). (OIE, 2018.)

Debido a lo anterior y según la legislación nacional vigente, cualquier producto que contenga como principio activo del grupo farmacológico de las lactonas macrocíclicas, específicamente avermectinas (ivermectina, doramectina, eprinomectina, abamectina) y milbemicinas (Milbemicina Oxima y moxidectina), que se registre o renueve su registro sanitario en Costa Rica deberá, aportar como respaldo científico, el estudio completo de residuos o el estudio de comprobación de periodo de residuos, (SENASA, 2018). También, los medicamentos que se registren o renueven su registro sanitario, deberá cumplir con los requisitos indicados según la legislación nacional y aportar un estudio

de comprobación o completo según sea el caso, tal y como se estableció en el “Acuerdo del Calendario homologado de implementación gradual de sustancias del listado de medicamentos” indicado en el mismo decreto; de tal forma que para el año 2018 los medicamentos que contengan enrofloxacinas y florfenicol deberán cumplir con el requisito, (SCIJ, 2018), ver cuadro 1.

Cuadro 1: Calendario para el aporte de estudios de comprobación de tiempos de retiro y/o descarte según ingredientes activos de mayor interés.

Año en que inicia a regir la presentación del estudio correspondiente	Medicamentos Veterinarios con el principio activo
2018	Enrofloxacina y florfenicol
2019	β lactámicos y amidinas
2020	Sulfónamidas y organofosforados
2021	Bencimidazoles
2022	Oxitetraciclinas
2023	Antibióticos de grupos diferentes a los anteriormente incluidos
2024	Antiparasitarios internos y externos diferentes a anteriormente incluidos
2025	Analgésicos, hormonales y otros fármacos

Fuente: SCIJ, 2018.

2.3 Inocuidad de los Alimentos de origen animal.

La inocuidad de los alimentos es un elemento fundamental de la salud pública y el logro de un suministro inocuo de alimentos presenta grandes desafíos para los funcionarios nacionales encargados de la inocuidad de los alimentos y para todos los participantes a lo largo de la cadena alimentaria desde “la finca a la mesa”. Entendiéndose como un alimento inocuo, aquel que no constituye riesgo para la salud, es decir, es un alimento sano, que no contiene agentes físicos, químicos o biológicos que puedan causar daño a la salud de los consumidores, (Codex, 2018).

Los estudios de comprobación del periodo de retiro o los estudios de residuos completos, son un parámetro técnico de inocuidad de vital importancia, para asegurar la ausencia de residuos de un medicamento o sus metabolitos en los alimentos de origen animal, provenientes de animales tratados, para lo cual es necesario el periodo de retiro, siendo el tiempo necesario para que el animal elimine el medicamento y sus metabolitos del organismo. Cuando no los elimina, los residuos pueden causar un efecto perjudicial en los consumidores de varias maneras como, por ejemplo: efectos adversos toxicológicos crónicos; efectos farmacológicos agudos, efectos adversos en la microflora del tubo digestivo, reacciones alérgicas, resistencia a los antimicrobianos entre otros, (SENASA, 2018).

El uso incorrecto de medicamentos en el tratamiento de los animales puede dar como resultado la contaminación del producto comestible con niveles de medicamentos por encima de los permitidos por la legislación vigente, que lo harán no apto para el consumo humano. Una acción de un manejo inadecuado es no descartar el producto (ej. leche) durante un tiempo suficiente (tiempo de retiro), para permitir que los residuos de medicamentos en el producto

disminuyan hasta alcanzar un nivel inocuo ajustado al límite máximo de residuos (LMR). Otra situación es el envío de animales a la planta de faena o sacrificio, sin respetar el periodo de retiro del animal, para permitir que los residuos de medicamentos en los tejidos disminuyan hasta alcanzar un nivel inocuo, (SENASA, 2018).

Para prevenir que se presenten residuos de medicamentos en los productos y subproductos de origen animal, depende en la mayoría de las veces, de los sectores de producción, por ejemplo, en la carne de las canales de animales de consumo humano, en la leche, huevos, miel entre otros. Esta actividad recae principalmente sobre el productor, que controla la administración de medicamentos al ganado, y de manera especial sobre el médico veterinario, zootecnista o técnico agropecuario, en su rol de asesor de la explotación y del personal de la finca.

Mediante los estudios de eliminación de residuos, se establecen los periodos de retiro de los productos, los cuales son necesarios para registrar los medicamentos veterinarios en los entes competentes de cada país, así como lo indican organismos internacionales rectores en la materia, como la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), la Comisión del Codex Alimentarius, la administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA por sus siglas en inglés), (SENASA, 2018).

El papel de la autoridad competente es garantizar que los medicamentos a los que el público tenga acceso, cumplan con la indicación en el etiquetado de los tiempos de retiro y esto sea una guía para todos aquellos que utilizan el medicamento para el cumplimiento de las buenas prácticas de uso de los medicamentos veterinarios.

Por lo tanto, la realización de estudios de comprobación del periodo de retiro, sirven de respaldo científico para asegurar el tiempo indicado por el fabricante, de esta manera, se asegura que los productos y subproductos para consumo humano, como por ejemplo la leche, huevos, miel, carne de los animales de producción, entre otros, tratados con medicamentos veterinarios, no contengan residuos de los medicamentos administrados a los animales o se encuentran dentro de los límites máximos de residuos (LMR) permitidos, y de esta forma contribuir a la salud pública en la disponibilidad de alimentos inocuos para la población, (FAO, 2018).

3) Marco metodológico

Esta investigación es de tipo exploratoria y mixta con un enfoque cualitativo y cuantitativo (Sampieri, 2010), basado en la recopilación de los resultados de los estudios de comparación del periodo de retiro realizado en Costa Rica desde el 2014 hasta setiembre del 2018, los cuales han sido realizados por diferentes empresas especializadas en llevar a cabo dichos estudios, con supervisión de médicos veterinarios oficiales del SENASA.

Estos estudios han sido realizados en diferentes explotaciones pecuarias ubicadas en lugares como Guápiles, Pérez Zeledón, Upala y Esterillos. Los animales utilizados en estos estudios fueron sacrificados en mataderos debidamente autorizados por SENASA y los análisis de laboratorio que se realizan para los principios activos analizados (ivermectinas, doramectinas, florfenicol) se encuentran validados y son realizados por el LANASEVE, el cual se ubica en las oficinas centrales de SENASA en Lagunilla de Heredia.

Los resultados de los estudios realizados se obtuvieron mediante la consulta a la DMV; además, los datos de los resultados de las concentraciones de los residuos en el órgano diana, se obtuvieron por consulta directa al sistema informático SOLTIC, el cual es empleado por el personal de LANASEVE para registrar los análisis anualmente. Estos datos se recopilaban mediante programas de cómputo diseñados como Excel®, con el que se realizó una tabla dinámica para poder visualizar las diferentes variables y los resultados de los estudios, de esta forma se compararon los datos obtenidos para determinar si existen diferencias significativas entre los diferentes estudios realizados con el mismo principio activo, a la misma concentración, dosis, misma especie animal y administrado por la misma vía de administración.

Este estudio es de tipo descriptivo longitudinal, para lo cual se obtuvo el total de los estudios realizados desde el año 2014 hasta el 2018.

Se realizó un análisis comparativo de los datos obtenidos de los estudios realizados en busca de evidenciar diferencias significativas entre los resultados de los medicamentos evaluados contra el tiempo establecido por el medicamento pionero.

También, se realizó una investigación documental de protocolos de estudios de comprobación del periodo de retiro de entes internacionales de referencia, legislación nacional vigente y las guías internacionales de realización de estudios completos de residuos como las guías VICH, específicamente la que tiene el número 48. (VICH, 2018), para realizar una comparación entre la cantidad de animales requeridos, órganos requeridos para la determinación del órgano diana, cantidad de resultados y el tipo de estadística entre los estudios de comparación de periodo de retiro y los estudios de residuos completos.

4) Resultados

4.1 Análisis de los estudios de comprobación del periodo de retiro realizados en Costa Rica

Luego de recopilar los datos de los estudios de comparación del periodo de retiro realizados en Costa Rica, se determina que se han realizado 39 estudios desde el 2014 hasta setiembre del 2018 de solamente medicamentos del tipo similar.

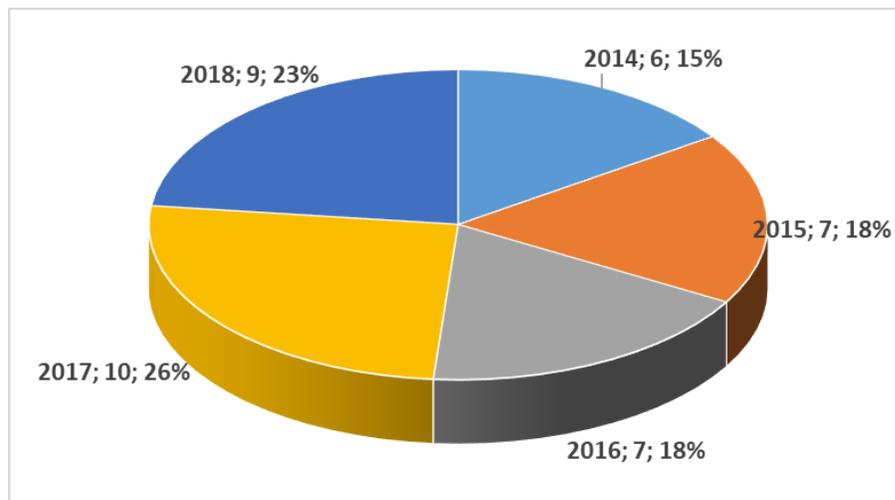


Figura 1. Total de estudios de comprobación de periodo de retiro efectuados en Costa Rica del 2014 al 2018

Fuente: DMV, 2018.

Se observa un aumento en la cantidad de estudios de comprobación del tiempo de retiro conforme han pasado los años, debido a que, según la legislación nacional vigente, se debe renovar el registro sanitario de los medicamentos veterinarios cada cinco años, por lo que los medicamentos que se encuentren cercanos a vencer el registro deben aportar los requisitos legales al igual que los medicamentos en proceso de nuevo registro, (SENASA, 2018), ver figura 1.

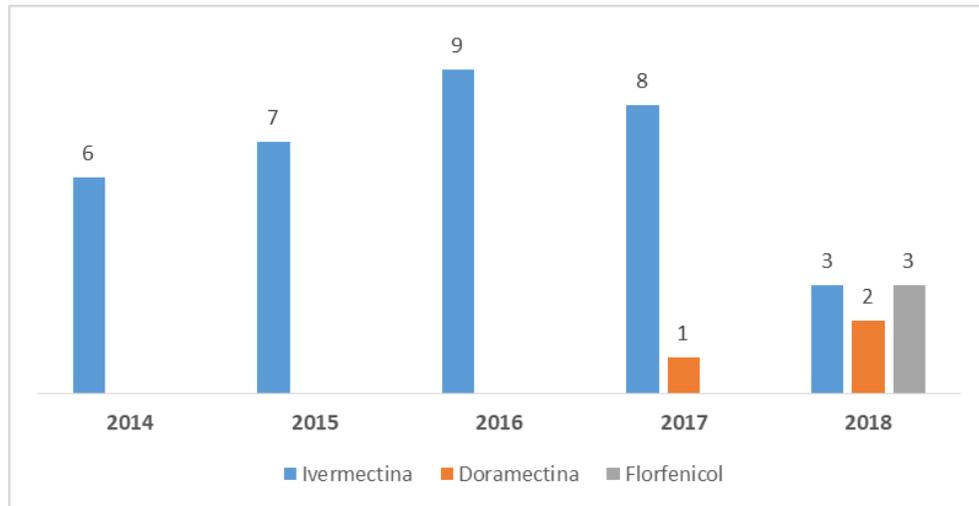


Figura 2. Cantidad de ingredientes activos estudiados del 2014 al 2018

Fuente: DMV, 2018.

La figura 2 muestra que debido a la legislación vigente desde el año 2014, solamente los medicamentos que contenían del grupo de lactonas macrocíclicas (ivermectina, doramectina, etc.) debían aportar los estudios de residuos o el estudio de comparación de tiempo de retiro. En este mismo gráfico se observa que solo fueron evaluados medicamentos con ivermectinas entre los años 2014, 2015 y 2016, pero en el año 2017 se evaluaron medicamentos no solo con ivermectina como principio activo, sino también medicamentos con doramectinas. En el año 2018, no solo se evaluaron medicamentos que contenían lactonas macrocíclicas, sino también se inició con medicamentos que contienen florfenicol y enrofloxacinas, (ver cuadro # 1) tal y como se dispuso en el cronograma aprobado en RTCA 65.05.51:08.

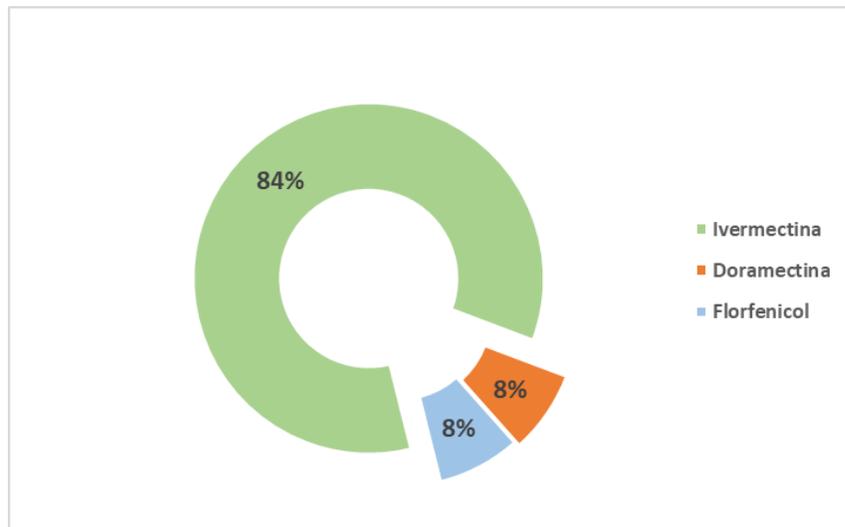


Figura 3. Distribución en porcentaje por principio activo

Fuente: DMV, 2018.

En la figura 3, se observa que del total de medicamentos evaluados hasta setiembre del 2018, el 84% de medicamentos corresponde a ivermectinas, el 8% a doramectinas y el 8% de medicamentos con principio activo de florfenicol, siendo los medicamentos con ivermectina como principio activo, la mayoría en ser evaluados. Hasta la fecha no se han realizado estudios de medicamentos con enrofloxacin como principio activo

Ahora bien, de los estudios realizados en el periodo en cuestión, se muestra a continuación el resultado respecto al cumplimiento del periodo de retiro consignado.

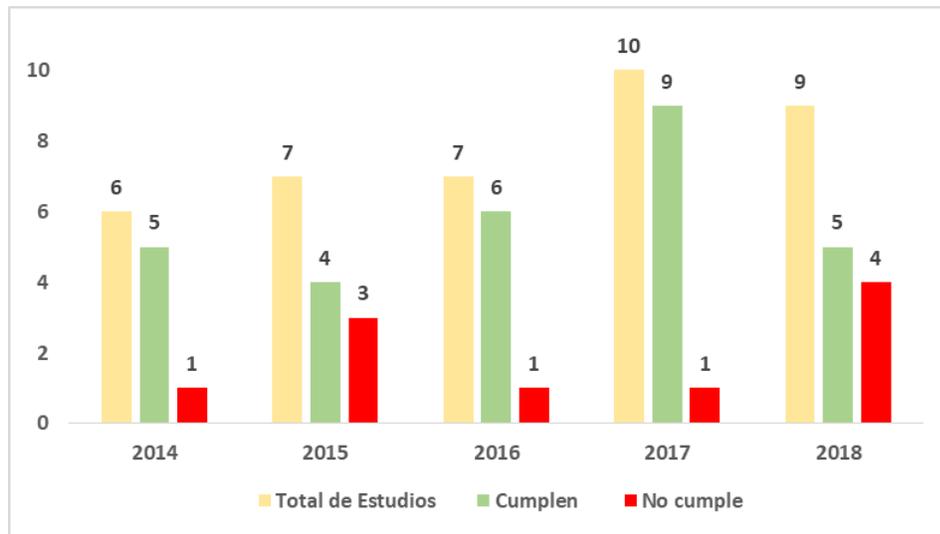


Figura 4. Cumplimiento del periodo de retiro según los estudios para productos genéricos o similares, respecto al periodo de retiro para productos originales.

Fuente: DMV, 2018.

Según el análisis que se hizo a partir de los datos obtenidos, se puede observar que en todos los años en los que se ha realizado los estudios de comprobación del periodo de retiro, se evidencia que el periodo de retiro propuesto por el laboratorio fabricante de los medicamentos similares, no siempre cumple con el periodo de retiro indicado por el medicamento pionero u original. La siguiente figura explica el caso de las ivermectinas.

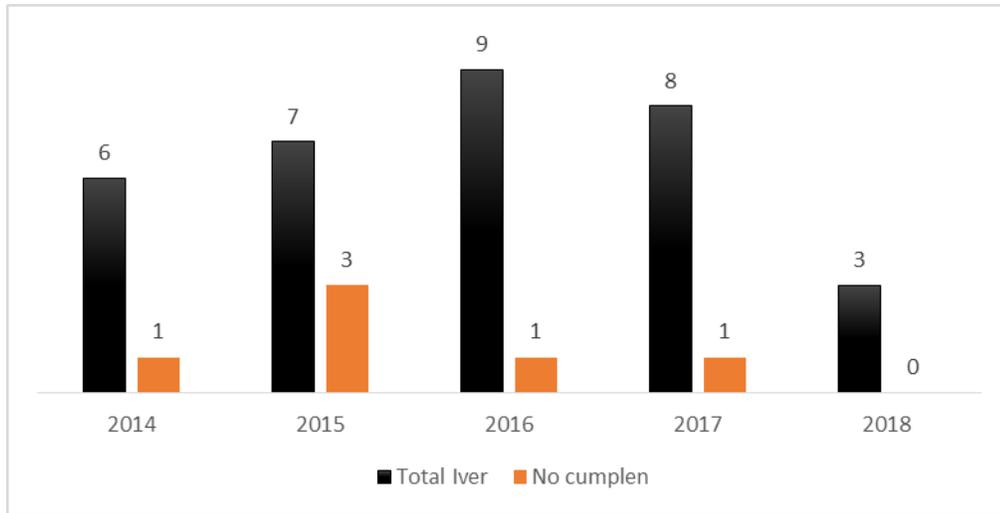


Figura 5. Total de estudios de ivermectina respecto al periodo de retiro para productos originales.

Fuente: DMV, 2018.

En la figura 5, se observa el total de estudios de comprobación del periodo de retiro, realizados de medicamentos que contienen ivermectina. En todos los años al menos uno de los estudios, arrojó como resultado que las concentraciones del principio activo en el producto genérico o similar estuvieron por encima del LMR establecido y, por lo tanto, no cumplen con el periodo de retiro que indica el medicamento original o pionero.

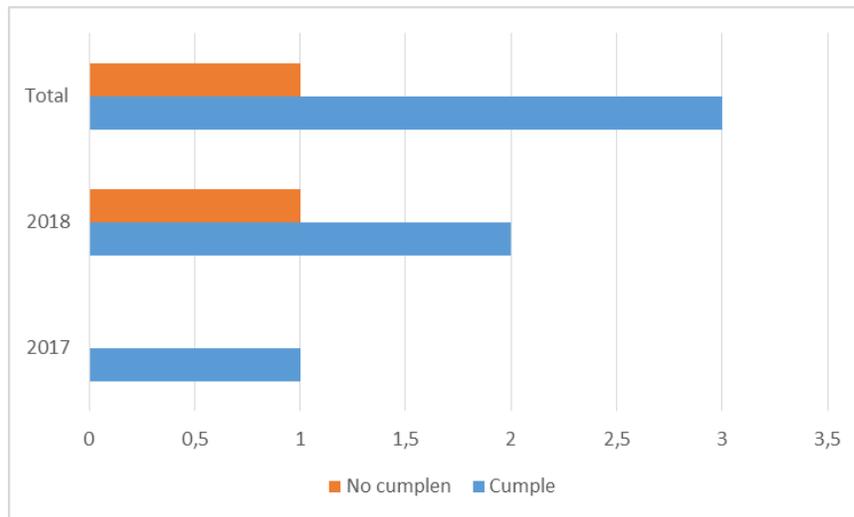


Figura 6. Total, de productos de doramectina que cumplen con el periodo de retiro con respecto a respecto al periodo de retiro para productos originales

Fuente: DMV, 2018.

Para el caso de los productos que fueron evaluados y que contienen como principio activo doramectina se puede observar que los tres medicamentos evaluados, uno de ellos no cumplió con lo establecido. Esto se visualiza en la figura 6.

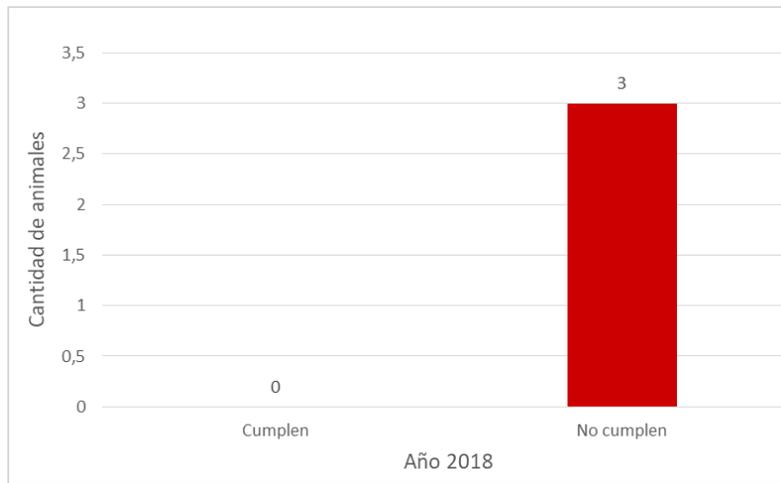


Figura 7. Total de productos de florfenicol que cumplen con el periodo de retiro con respecto a respecto al periodo de retiro para productos originales

Fuente: DMV, 2018.

Por último, en el caso de la figura 7, se observa que los tres productos evaluados que contenían como principio activo florfenicol, ninguno de los productos cumplió con las concentraciones establecidas por el LMR y por lo tanto no cumplen con el tiempo de retiro.

Es importante destacar que los estudios de comprobación del periodo de retiro realizados, han sido realizados en tres diferentes especies animales, las cuales fueron bovinos, porcinos y equinos.

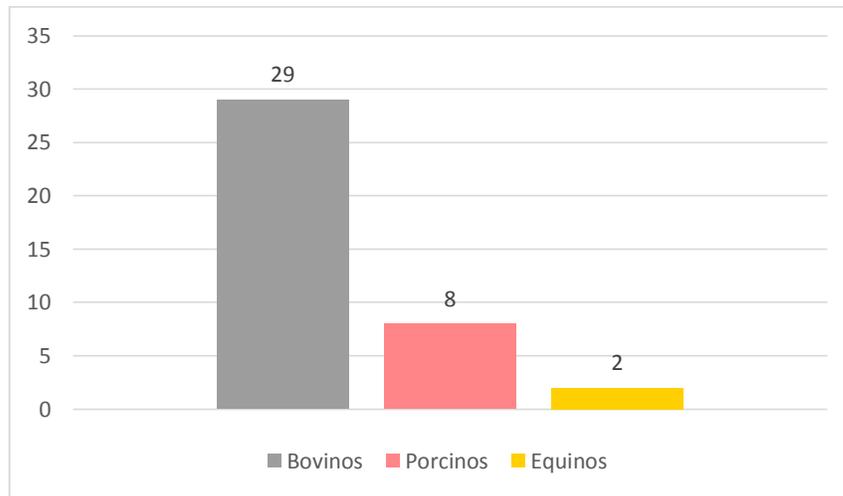


Figura 8. Cantidad de especies animales evaluadas

Fuente: DMV, 2018.

Se extrae de la figura 8 que 29 estudios fueron realizados en bovinos, ocho en porcinos y dos estudios en equinos. Además, los medicamentos veterinarios evaluados hasta este momento tienen tres diferentes formas farmacéuticas, las cuales son: soluciones inyectables, pre mezclas y pastas orales y fueron administrados por vía oral y por vía parenteral, tal y como lo indica el medicamento pionero para cada caso.

Se observó además en la información recopilada que, según los diferentes estudios realizados en las diferentes especies animales, y en el caso específico de los medicamentos veterinarios que contienen como principio activo ivermectina, varían el periodo de retiro debido a la especie evaluada y a la concentración en los diferentes medicamentos del principio activo. Por ejemplo, en el caso de soluciones parenterales a una concentración de 1% el tiempo indicado y aprobado en bovinos es de 28 días. Sin embargo, en algunos casos el laboratorio fabricante de los medicamentos veterinarios similares solicitó 35

días de periodo de retiro. Para el caso de los porcinos en esta misma concentración el periodo de retiro aprobado es 18 días; sin embargo, algunos fabricantes de medicamentos similares solicitaron 28 días (DMV, 2018). En el caso de los medicamentos veterinarios que poseen una concentración de 3,15% del mismo principio activo, el periodo de retiro aprobado es de 122 días para ambas especies. En ambos casos se observó que algunos medicamentos presentaron concentraciones de los medicamentos que no fueron cuantificadas ni detectadas, según lo declarado en los certificados de análisis de LANASEVE, LANASEVE, 2018.

4.2 Comparación entre estudios de residuos y estudios de comprobación del periodo de retiro

Cuadro 2. Comparación entre los estudios de residuos completos contra los estudios de comprobación de periodo de retiro

	Estudios completos de residuos	Estudios de comparación del periodo de retiro
Cantidad de animales por estudio	Para determinación de periodo de retiro en carne es necesario mínimo 16. En el caso de leche es necesario 20. En el caso de carne de aves es necesario mínimo 24 aves. En el caso de huevos es necesario 40.	Para determinación de periodo de retiro en carne es necesario mínimo seis. En el caso de leche es necesario 10. En el caso de carne de aves es necesario mínimo 12 aves. En el caso de huevos es necesario 20.
Cantidad animales para el sacrificio	Intervalos de cuatro animales por tiempo de sacrificio	Únicamente los indicados anteriormente.
Número de tiempos de sacrificio	Mínimo cuatro tiempos de sacrificio	Un solo tiempo
Órganos de muestreo	Hígado, riñón, piel y grasa, músculo y en algunas ocasiones punto de inyección.	Únicamente el órgano diana
Costo aproximado del estudio	\$ 50 000-250 000	\$ 10 000-15 000
Los animales utilizados en el estudio es apto para consumo humano	Generalmente los animales sacrificados en el primer punto no son aptos para consumo	Generalmente todos los animales son aptos para consumo humano

	humano	
Tipo de medición del metabolito	Demuestran la eliminación del residuo marcador luego del haber terminado del tratamiento farmacológico hasta alcanzar el nivel de seguridad permitido.	Sólo indica si los residuos están iguales o por debajo del LMR permitido en el punto (en el tiempo) que se ha seleccionado para la prueba
Lugar del estudio	Instalaciones bajo condiciones controladas (alimento, agua, temperatura, corrales específicos)	Condiciones naturales de la producción, según el tipo de especie animal
Es necesario para su realización el tiempo definido por un estudio de un principio activo como referencia	No	Si
Métodos de análisis	Los mismos deben estar validados por el laboratorio que los realiza bajo el principio de buenas prácticas de laboratorio.	Los mismos deben estar validados por el laboratorio que los realiza bajo el principio de buenas prácticas de laboratorio.
Garantía de la inocuidad de los alimentos	Si	Si

Los estudios de residuos completos se realizan a productos innovadores como a productos similares y genéricos y son aceptados ante la autoridad competente como respaldo técnico de los periodo de retiro indicados por el laboratorio fabricante, pues calcula el periodo de retiro mediante el cálculo de IDA y la determinación del LMR. Al igual que los estudios de residuos completos los estudios de comprobación son aceptados por las autoridades competentes siempre y cuando cumplan con los requisitos establecidos; sin embargo, los estudios de comprobación sólo indica si los residuos están iguales o por debajo del LMR permitido en el punto (en el tiempo) que se ha seleccionado para la prueba. No calcula el periodo de retiro, pero confirma un periodo específico de retiro comparado con el del medicamento veterinario ya conocido, (OIE, 2018).

4.3 Síntesis evaluativa de los estudios de comprobación del periodo de retiro de medicamentos similares o genéricos en Costa Rica

En el mercado costarricense se comercializan más medicamentos veterinarios de tipo similar que, de tipo genérico o medicamentos originales. En países como Costa Rica son de suma importancia este tipo de medicamentos, los cuales son más accesibles económicamente para los productores de alimentos de origen animal, de esta forma ayudan con la productividad y a proteger el patrimonio pecuario. Sin embargo, los fabricantes de estos medicamentos deben asegurar que sean seguros, eficaces y de calidad.

Los estudios de comparación del periodo de retiro, son una herramienta económica para que los laboratorios fabricantes, respalden técnicamente el periodo de retiro e indicarlo en el material de empaque como una guía para el usuario.

Al comparar los datos de los estudios de comparación del periodo de retiro realizados en Costa Rica, se observa que no todos los medicamentos veterinarios de tipo similar y genérico tiene el mismo periodo de retiro que el medicamento pionero, evidenciando la necesidad de que los entes reguladores soliciten a los fabricantes de medicamentos similares y genéricos, demostrar el periodo de retiro de sus propios productos, siguiendo protocolos científicos que cumplan con el bienestar de los animales del estudio. Esto debido a que la mayoría de fabricantes no realizan estudios de su propio producto.

Es importante indicar que en algunos de los estudios realizados se observa que, al tiempo del sacrificio de los animales, no había residuos detectables del medicamento mediante la metodología de análisis validada, por lo que es probable que el tiempo de retiro indicado por el laboratorio fabricante, sea menor al indicado por el fabricante del medicamento original.

Una limitante de los estudios de comparación del periodo de retiro es que sólo indica si los residuos están iguales o por debajo del LMR permitido en el punto (en el tiempo) que se ha seleccionado para la prueba y confirma un periodo específico de retiro comparado con el del medicamento veterinario original o pionero; por lo que se hace necesario que el fabricante realice un estudio completo de residuos para respaldar el periodo de retiro de su propio producto. Ambos estudios son una herramienta científica que ayudan a respaldar técnicamente el periodo de retiro de los medicamentos veterinarios, de esta forma el ente competente puede evaluar los resultados y aprobar o no el periodo de retiro indicado en los medicamentos de tipo original, similar y genérico.

Se ha demostrado que es de vital importancia para asegurar la inocuidad de los alimentos, que los entes científicos de referencia internacionales promuevan protocolos de estudios de residuos en productos relacionados con productos como acuicultura y apicultura, pues hasta este momento no se cuenta con ninguno.

Por lo tanto, los estudios de comprobación del periodo de retiro dan garantía de la inocuidad de los alimentos de origen animal.

5) Conclusiones

Al evaluar los estudios de comprobación del periodo de retiro de medicamentos veterinarios similares o genéricos, realizados en Costa Rica, se determina que no hay protocolos científicos para la realización de estudios de comparación de tiempo de retiro para los medicamentos usados en todas las especies animales productoras de alimentos.

Además, al analizar los datos obtenidos en los estudios de comprobación del periodo de retiro realizados en Costa Rica, se comprueba que en algunos casos los tiempos de retiro indicados por el laboratorio fabricante de medicamentos similares y genéricos no es el mismo que el indicado por el fabricante de medicamentos originales, pudiendo ser más tiempo o en algunos casos un tiempo de retiro menor.

Al comparar los estudios de residuos completos y los estudios de comprobación del periodo de retiro, se demuestra que ambos estudios son garantía de seguridad e inocuidad para el consumidor de alimentos de origen animal.

6) Recomendaciones

Como parte de este estudio se recomienda a los entes reguladores continuar con la solicitud a los laboratorios fabricantes de aportar los resultados de estos estudios como requisito importante para la seguridad a la población que consume alimentos de origen animal, a su vez, continuar con el análisis de los datos que se generan debido al aporte de estudios de comprobación del periodo de retiro.

Otra recomendación es promover la elaboración de protocolos científicos para determinar el periodo de retiro de los medicamentos similares y genéricos, de uso en especies animales productivas.

En el caso de los medicamentos similares que no presentaron residuos detectables según el método de análisis, es conveniente evaluar la calidad y eficacia de estos medicamentos veterinarios.

7) Bibliografía

-Codex Alimentarius, 2018. Ginebra, CH.

Recuperado de <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/es/>

-FDA, 2018, New Hampshire, USA.

Recuperado de <https://www.fda.gov/AnimalVeterinary/GuidanceComplianceEnforcement/GuidanceforIndustry/ucm171646.htm>

-Hernández Sampieri, Roberto; et al. Metodología de la Investigación. 2ª. Ed. McGraw-Hill. México, D.F., 2006.

-Ministerio de Agricultura y Ganadería, 2018, San José, CR.

Recuperado de <http://www.mag.go.cr/legislacion/2006/ley-8495.pdf>

-OIE, 2018, Francia, FRA.

Recuperado de http://www.oie.int/fileadmin/Home/esp/Publications_%26_Documentation/docs/pd/bulletin/Bull_2010-1-ESP.pdf

-OIE, 2018, Francia, FRA.

Recuperado de <http://www.rr-americas.oie.int/wp-content/uploads/2017/10/xv.-CON-001-ESTUDIOS-DE-ELIMINACION-DE-RESIDUOS-PARA-ESTABLECER-PERDIDOS-DE-RETIRO-DEL-MEDICAMENTO-VETERINARIO.pdf>

-Servicio Nacional de Salud Animal, 2018. Heredia, CR.

Recuperado de <http://www.senasa.go.cr/senasa/sitio/files/081014083017.pdf>

-Servicio Nacional de Salud Animal, 2018. Heredia, CR.

Recuperado de <http://www.senasa.go.cr/>

-Servicio Nacional de Salud Animal, 2018. Heredia, CR.

Recuperado de <http://www.senasa.go.cr/tramites-y-servicios/guias-al-usuario>

-Servicio Nacional de Salud Animal, 2018. Heredia, CR.

Recuperado de <http://www.senasa.go.cr/informacion/legislacion-y-normativa/resoluciones>

-Servicio Nacional de Salud Animal, 2018. Heredia, CR.

Recuperado de <http://www.senasa.go.cr/senasa/sitio/files/081014083017.pdf>

-Sistema costarricense de información jurídica, 2018. San José, CR.

Recuperado de

http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=80904&nValor3=102897&strTipM=TC

-Sistema costarricense de información jurídica, 2018. San José, CR.

Recuperado de

http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=70451&nValor3=102905&strTipM=TC

-Universidad para la Cooperación Internacional, 2018, San José, CR.

Recuperado de http://www.ucipfg.com/Repositorio/MATI/MATI-12/Unidad-01/lecturas/FG_MATI%2020REV.pdf

-VICH, 2018. Amsterdam, NL.

Recuperado de https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/vich-gl48-studies-evaluate-metabolism-residue-kinetics-veterinary-drugs-food-producing-animals_en.pdf

-Zavaleta Mora, Gabriela, Glosario de Ciencias farmacéuticas. -1. Ed.-San José, CR.: Edit. UCR, 2013.

8) Anexos

8.1) Chárter

Información principal y autorización del PFG	
Fecha 14 de mayo del 2018.	Nombre del proyecto: Importancia de la realización de los estudios de comprobación del periodo de retiro en animales para consumo humano.
Fecha de inicio del proyecto: 01 de junio del 2018.	Fecha tentativa de finalización: 30 de setiembre del 2018.
Tipo de PFG: (tesina / artículo) tesina	
Objetivo general: -Evaluar la importancia de la realización de los estudios de comprobación del periodo de retiro para medicamentos veterinarios similares o genéricos, aplicados en animales productores de alimentos para consumo humano en Costa Rica, asegurando a los consumidores que los productos y subproductos de origen animal que consume, son inocuos y de calidad.	
Objetivos específicos: 1. Analizar que los medicamentos genéricos y similares no siempre tienen el mismo comportamiento residual que el producto de referencia, mediante los datos obtenidos en los estudios de comprobación del periodo de retiro realizados en Costa Rica para que los productos y subproductos de éstos, sean inocuos, seguros y de calidad para el consumo humano.	

2. Comparar ventajas y desventajas entre la realización de un estudio de residuos completo contra un estudio de comprobación del tiempo de retiro.

Descripción del producto:

La realización de estudios de comparación del periodo de retiro, son importantes para la comprobación del tiempo de retiro o carencia indicado por el fabricante, el cual es indicado en el material de empaque por el fabricante, generalmente utilizando como referencia el tiempo de retiro indicado por el laboratorio fabricante del producto original, el cual está basado en estudios científicos de residuos completos de su propio producto.

Al realizar los estudios de comparación del periodo de retiro, se asegura que los productos o subproductos de origen animal para consumo humano, no contengan residuos de medicamentos veterinarios o se encuentran dentro de los límites máximos de residuos (LMR) permitidos, según lo indicado por los entes internacionales de referencia. Recuperado de <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/es/>. Además, este tipo de estudio es una herramienta científica, que ayuda a asegurar que los productos y subproductos de origen animal sean inocuos y seguros.

En Costa Rica, se autorizan y comercializan medicamentos veterinarios, tanto originales como genéricos, siendo estos últimos los que se encuentran en mayores cantidades registrados y comercializados. Recuperado de <http://www.senasa.go.cr/>

Este tipo de medicamentos, contienen la misma concentración del principio activo del medicamento original, pero varía en los demás componentes llamados excipientes, tanto en concentración como en variabilidad de los mismos.

Los excipientes, son sustancias libres de acción farmacológica a la concentración utilizada, determina o modifica la consistencia, forma, volumen y propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de los productos farmacéuticos. Un excipiente puede tener uno o más funciones, tales como preservar el producto, servir como vehículo del principio activo, entre otros; por lo tanto, esa característica hace que los productos genéricos en algunas ocasiones no posean el mismo periodo de retiro que el producto original. Zavaleta, G. (2013). Glosario de Ciencias Farmacéuticas. San José, CR: Edit. UCR.

De esta manera, los estudios de comprobación del periodo de retiro son una herramienta para asegurar que el fabricante indique en el material de empaque el periodo de retiro aprobado por la autoridad competente y que a su vez se asegure a los consumidores que los productos y subproductos de origen animal, sean inocuos y seguros para los consumidores.

Necesidad del proyecto:

En Costa Rica, se comercializan en su mayoría productos veterinarios genéricos; por lo tanto, mediante la verificación de resultados de los estudios de comparación de tiempo de retiro, se evidencia la necesidad de la realización de los estudios de comparación del periodo de retiro; de esta manera, la autoridad competente tomará las acciones correspondientes, en relación a la aprobación del periodo de retiro para cada producto, según su propia formulación y de esta forma asegurar a los consumidores alimentos inocuos y de calidad.

Justificación de impacto del proyecto:

Debido a los resultados obtenidos de los diferentes estudios de comparación del periodo de retiro, realizados con medicamentos que contienen ivermectina en carne de bovinos y porcinos; se evidencia que existen diferencias entre los

datos obtenidos de los estudios realizados hasta este momento, a pesar de que la concentración del principio activo en los diferentes productos veterinarios sea la misma, aplicado por la misma vía de administración, administrando la misma dosis y aplicado a la misma especie animal india indicada por el fabricante del producto original; por lo tanto, este estudio evidencia la necesidad de realizar los estudios de comparación de tiempo de retiro y asegurar que los productos y subproductos de origen animal sean inocuos y de calidad para la población.

Restricciones:

- Que la cantidad de estudios realizados en Costa Rica, no sean significativos estadísticamente.
- Que los estudios de comparación de tiempo de retiro, se hallan realizado solamente para productos con ivermectina y no para otros principios activos.
- Que los estudios de comparación del periodo de retiro, no se hayan realizado en diferentes especies productoras de alimento.
- Que los estudios de comparación del periodo de retiro, no se hayan realizado en diferentes productos o subproductos de origen animal.
- Que no exista legislación internacional sobre el tema.
- Que no existan protocolos científicos, aprobados internacionalmente para comparar el protocolo científico propuesto por Costa Rica.

Entregables:

- Entrega de avances al tutor (a) durante los tres meses de proceso, con aprobación de esta primera etapa, enviar documento a lector (a) para su revisión. Revisión y aprobación del documento final por tribunal evaluador, para posterior calificación del PFG.

<p>Identificación de grupos de interés:</p> <p>Cliente(s) directo(s):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Entes gubernamentales reguladores de la salud pública. -Comerciantes de medicamentos veterinarios. -Fabricantes de medicamentos veterinarios. <p>Cliente(s) indirecto(s):</p> <p>Proveedores de productos y subproductos veterinarios.</p>	
<p>Aprobado por Director MIA:</p> <p>Félix Modesto Cañet Prades</p>	<p>Firma:</p>
<p>Aprobado por profesora Seminario Graduación:</p> <p>MIA. Ana Cecilia Segreda Rodríguez</p>	<p>Firma:</p>
<p>Estudiante:</p> <p>Flor Emilia Barquero Vargas</p>	<p>Firma</p>