



CONTAMINACIÓN CRUZADA DE MUESTRAS CONTROL POR PRODUCTO DE ENSAYO EN ESTUDIOS CON ANIMALES

DOCUMENTO Nº 11

Octubre 2010

Este documento ha sido aprobado por el Comité Técnico de Inspección (CTI), integrado por representantes de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y de las Comunidades Autónomas.



SUMARIO

- 1.- Introducción.
- 2.- Definición de términos.
- 3.- Funciones y responsabilidades.
- 4.- Detección de la contaminación cruzada y repercusión en BPL.
- 5.- Aspectos a considerar durante la inspección de una contaminación cruzada.
 - 5.1. Verificación de estudio.
 - 5.2. Procedimiento de investigación del laboratorio.
 - 5.3. Informe de inspección.



1.- INTRODUCCIÓN.

La finalidad de esta guía es dar una orientación a los inspectores de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) sobre cómo actuar cuando se detecta una contaminación cruzada en especímenes biológicos del grupo control. Esta guía también debería ser utilizada por la dirección del laboratorio y garantía de calidad para evaluar la gravedad del problema.

En los estudios con animales existe el riesgo de errores en la dosificación y/o contaminación cruzada con el producto de ensayo. Estos problemas se detectan normalmente por la presencia de producto de ensayo y/o sus metabolitos en plasma o en otras muestras biológicas procedentes de los animales control. La contaminación con producto de ensayo en animales control se ha observado en estudios por cualquier vía de administración, sin embargo, se presenta con mayor incidencia y niveles superiores de contaminación en estudios de administración del producto de ensayo por vía tópica, inhalación o mediante la dieta.

La exposición de los animales control al producto de ensayo puede comprometer o invalidar el estudio desde un punto de vista científico.

Este tipo de problemas son detectados por el director de estudio o por el investigador principal en estudios multicéntricos.

2.- DEFINICION DE TERMINOS.

Error de administración: es aquel que ocurre cuando los animales han recibido el producto de ensayo equivocado o una concentración errónea de la formulación del producto de ensayo.

Contaminación cruzada: presencia de producto de ensayo o de referencia en especímenes biológicos del grupo control. Dicha contaminación se puede producir *in vivo* cuando es debida a un error de administración, o *ex vivo*



cuando los especímenes biológicos han quedado expuestos al producto de ensayo o de referencia durante o después de la obtención de los mismos.

3.- FUNCIONES Y RESPONSABILIDADES.

Director de estudio. El director de estudio es responsable de garantizar que el estudio ha sido realizado de acuerdo con el protocolo y los Principios de las BPL. Si muestras procedentes de los animales control contienen producto de ensayo o sus metabolitos, este hecho debe documentarse e incluirse en el informe final del estudio y evaluarse el impacto de esta desviación sobre la calidad e integridad del estudio.

Investigador principal. En estudios multicéntricos, el investigador principal es responsable de garantizar que las fases delegadas del estudio han sido realizadas de acuerdo con los principios aplicables de las BPL. Si muestras procedentes de animales control contienen producto de ensayo o sus metabolitos, esta desviación debe ser comunicada rápidamente al director de estudio e investigarse la causa de los resultados inesperados.

Garantía de calidad. Garantía de calidad tiene la responsabilidad de garantizar a la dirección del laboratorio que el informe final del estudio es un exacto y fiel reflejo de los datos primarios y que las desviaciones del protocolo están documentadas adecuadamente. Es también responsabilidad de garantía de calidad evaluar si las desviaciones identificadas son de naturaleza sistemática o esporádica. Debido a su independencia, es útil que garantía de calidad esté involucrada en cualquier investigación relacionada con contaminación cruzada.

Dirección del laboratorio. La dirección del laboratorio es responsable de garantizar que se aplican acciones preventivas y/o correctivas adecuadas en donde se precisa con una visión global del centro, para así prevenir la reaparición de problemas detectados.

Inspector. El inspector tiene la responsabilidad de determinar el alcance del cumplimiento de los principios de las BPL. En particular, el inspector debería establecer si la contaminación cruzada está limitada a un estudio específico o si es un problema sistemático.



4-. DETECCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN CRUZADA Y REPERCUSIÓN EN BPL.

Para detectar si se ha producido una contaminación cruzada hay que examinar si los resultados de las muestras biológicas procedentes de los animales control contienen producto de ensayo y/o su(s) metabolito(s).

En los estudios toxicológicos se obtienen especímenes biológicos y se analiza el contenido de producto de ensayo y/o de sus metabolito(s) en muestras biológicas para así monitorizar la exposición de los animales al tratamiento, generar datos farmacocinéticos y verificar que los animales han sido dosificados adecuadamente en base a las indicaciones del protocolo del estudio. La monitorización toxicocinética se realiza normalmente en los estudios toxicológicos tales como dosis repetidas, toxicidad sobre la reproducción y carcinogenicidad. El procedimiento estándar para medir la adecuada exposición sistémica de los animales es la obtención de las muestras de sangre/plasma a diferentes tiempos durante el estudio.

La presencia de producto de ensayo en muestras biológicas en animales de grupo control indica que se ha producido una desviación del diseño experimental establecido en el protocolo. Desde el punto de vista de BPL debe investigarse y documentarse el motivo y la magnitud de la contaminación para determinar el alcance del problema y garantizar que se adoptan las acciones correctivas y preventivas necesarias.

5-. ASPECTOS A CONSIDERAR DURANTE LA INSPECCIÓN DE UNA CONTAMINACIÓN CRUZADA

5.1. Verificación de estudio

La presencia de producto de ensayo en muestras biológicas procedentes de animales control puede ser debida a diversas razones. El director del estudio debe documentar la presencia de producto de ensayo como una desviación. Garantía de calidad deberá comprobar durante la auditoría del informe final del estudio que la contaminación se ha descrito adecuadamente. El director del



estudio y la dirección del laboratorio deben realizar una investigación para determinar las causas de la presencia de producto de ensayo en las muestras biológicas procedentes de los animales control.

La dirección del laboratorio también debe determinar si la contaminación afecta sólo a un estudio particular o si ha afectado a otros estudios. Garantía de calidad puede ayudar en estas investigaciones.

El papel de los organismos de control es dar soporte a las autoridades reguladoras realizando una verificación de estudio/inspección para establecer el grado de cumplimiento de los principios de BPL. Debe realizarse una investigación detallada y completa de todos los aspectos que pueden haber causado una posible contaminación cruzada. Hay dos tipos de problemas que deben ser investigados por el inspector., Para las autoridades reguladoras es necesario determinar si el origen de la contaminación es *in vivo* o *ex vivo*. Si el resultado de la investigación demuestra inequívocamente que los animales control no fueron expuestos y que es otra la causa de los resultados anómalos, ello supone todavía una desviación grave y el estudio puede no cumplir con las BPL. En esta situación la decisión de validez científica de dicho estudio es competencia de las autoridades reguladoras.

Para conocer cuando se produjo la contaminación se deberán revisar todos los factores del estudio:

- Organización: existencia de un procedimiento documentado para investigar una contaminación cruzada.
- Garantía de calidad: investigación llevada a cabo y documentada en caso de producirse una contaminación cruzada incluyendo una evaluación del impacto sobre la integridad y calidad de los datos.
- Caracterización: caracterización adecuada del producto de ensayo asegurando que se realiza correctamente la recepción, almacenamiento y manejo del mismo.



- Formulación/administración: análisis de muestras procedentes de la formulación; control de los materiales que intervienen en la formulación; medidas para separar el producto de ensayo de la sustancia control; etiquetado/codificado.
- Administración del producto de ensayo a los animales: existencia de procedimientos documentados sobre el manejo, separación, etc.
- Cuidado de los animales: existencia de procedimientos documentados para informar y gestionar incidencias en aspectos tales como errores en la manipulación de la comida, animales remanentes, separación de los grupos de tratamiento, etc.
- Obtención de especímenes: existencia de procedimientos documentados sobre higiene, medidas para evitar contaminación, logística del muestreo, etiquetado.
- Preparación de las muestras: existencia de procedimientos documentados sobre manejo, etiquetado, almacenamiento y envío de muestras. Equipos y procedimientos apropiados en función de las características físico-químicas del producto de ensayo, p. ej, compuestos hidrófobos pegajosos, etc.
- Análisis: si el producto de ensayo es metabolizado in vivo y no se detecta la presencia de metabolitos en las muestras biológicas de los animales control, este resultado es una buena indicación de que los animales no han sido expuestos al producto de ensayo.
- Limpieza y organización de los estudios en curso: existe una adecuada separación entre los estudios en curso respecto a las instalaciones, equipos y personal, condiciones ambientales adecuadas tales como la ventilación y se monitoriza la limpieza de las jaulas de los animales. Se han llevado a cabo operaciones de limpieza adecuadas entre estudios. El protocolo de estudios de administración vía tópica debe contemplar procedimientos para prevenir la contaminación cruzada.



- Carga de trabajo: la lista de estudios programados muestra una sobrecarga de trabajo para algunas personas. Existen problemas similares que se repiten en otros estudios.

Una exposición in vivo puede ser debida, con bastante probabilidad, a un error de administración. Si tal error no puede excluirse, el inspector debería continuar la investigación.

5.2. Investigación al laboratorio

Cuando se han identificado problemas de contaminación en un estudio, se espera que el inspector amplíe la inspección a otros estudios para verificar si tienen los mismos problemas. Si este fuera el caso, será necesaria una inspección en profundidad del laboratorio para establecer el grado de cumplimiento de las BPL.

5.3. Informe de inspección

En el informe de inspección se deberán documentar las observaciones del inspector y su conclusión sobre el impacto de las mismas en el cumplimiento de BPL del estudio y/o laboratorio inspeccionado.

- En las verificaciones de estudio/ inspecciones no rutinarias, el inspector deberá describir en detalle el procedimiento de investigación y los resultados de la misma.
- En inspecciones rutinarias, el informe deberá valorar la extensión del problema, y prever las posibles inspecciones de seguimiento.

Las autoridades reguladoras deben ser informadas de los problemas sistemáticos que se detecten.