

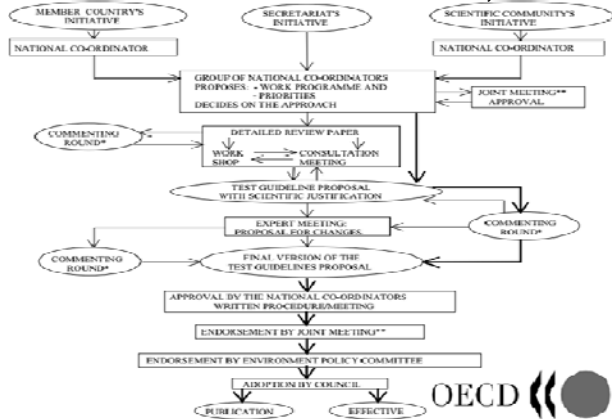
Estrategias de validación y criterios de selección de ensayos

Guillermo Repetto
 Área de Toxicología
 Universidad Pablo de Olavide. Sevilla

Presidente REMA
 grepkuh@upo.es



OECD TEST GUIDELINE DEVELOPMENT FLOW DIAGRAM GD1 Desarrollo de directrices OCDE 1993,5



Etapas en la evolución de ensayos

1.- Desarrollo del ensayo [Lab de origen]

- Definir Finalidad del ensayo, Utilidad del ensayo, Diseño del método,
- Aplicación de compuestos apropiados (estudio intralaboratorio)
- Consideración de su validación
- Preparación del protocolo

2.- Prevalidación: reproducibilidad

- Fase I: Refinamiento L1 "Laboratorio líder"
- Fase II: Transferencia L1 y 2
- Fase III: Funcionamiento L1, 2, y 3

3.- VALIDACIÓN científica (estudio definitivo interlab): relevancia

- 3.1.- Diseño del estudio, selección de los ensayos, los laboratorios y los compuestos [Equipo de dirección]
- 3.2.- Codificado y distribución de los compuestos [L independiente]
- 3.3.- Ensayo [L participantes]
- 3.4.- Recogida de los datos [L participantes]
- 3.5.- Análisis de los datos [Analista independiente]
- 3.6.- Evaluación del resultado [Equipo de dirección]



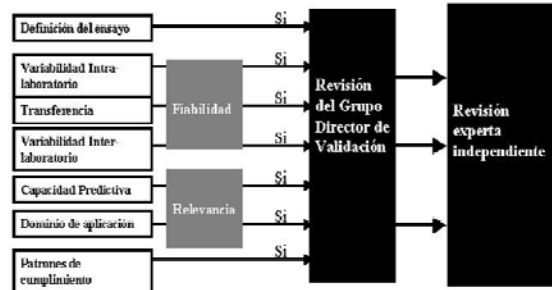
4.- Evaluación [Grupo de expertos independientes, EJ, ESAC]

5.- ACEPTACIÓN reguladora

[OECD, UE, organismos nacionales]
 (Balls et al., 1994; OCDE GD34 2005)



Aproximación modular a la validación



Un "si" indica que la información requerida para cada módulo es la solicitada para entrar en el proceso de revisión independiente. Los siete módulos tienen que estar satisfactoriamente cumplidos, según el criterio del Grupo Director de Validación, antes de que un módulo pueda entrar en el proceso de revisión independiente.

Traducción del original en inglés Hartung y col 2004

Medicamentos

- **ICH:** International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use:

2007 1ª reunión conjunta con
 ICCVAM, ECVAM, JaCVAM

- **VICH:** International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
- **Joint Expert Group on the Application of the 3Rs in Regulatory Testing of Medicinal Products (JEG 3Rs)**



Applicability of Animal Testing Alternatives in Regulatory Frameworks within ICCR Regions

Autoridades reguladoras de cosméticos de UE, EEUU, Canadá y Japón (2007)
ICCR-6 (2012) foro: +Australia, Brazil, China, Korea y Arabia Saudi

Procedimientos válidos en la evaluación de la seguridad de los ingredientes cosméticos:



- Los de **compuestos industriales: Reglamento nº 440/2008 (métodos REACH) / OCDE** 22.12.2009
- + alternativas “admitidas” para cosméticos por **Reglamento 1223/2009 (Productos cosméticos)**

LISTA DE MÉTODOS VALIDADOS ALTERNATIVOS A LOS ENSAYOS EN ANIMALES

En este anexo se ofrece la lista de métodos alternativos validados por el Centro Europeo para la Validación de Métodos Alternativos (CEVAM) del Centro Común de Investigación responsable para cumplir los requisitos del presente Reglamento y que no figuraran en el Reglamento (CE) nº 440/2008 de la Comisión, de 30 de mayo de 2008, por el que se establecen métodos de ensayo de acuerdo con el Reglamento (CE) nº 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH). Dado que los ensayos en animales no pueden ser sustituidos completamente por un método alternativo, en el anexo VIII debe mencionarse si el método alternativo sustituye en su totalidad o parcialmente a los ensayos en animales.

Número de relevancia	Método alternativo validado	Naturaleza de la sustitución total o parcial
A	B	C

Prohibición: 11 Marzo 2013. Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS)

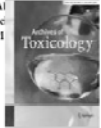
Arch. Toxicol. (2011) 33: 467–483
DOI 10.1007/s00204-011-0693-2



REVIEW ARTICLE

Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects—2010

Sarah Adler · David Basketter · Stuart Creton · Olavi Pelkonen · Jan van Benthem · Valérie Zuang · Klaus Ejner Andersen · Alexandre Angers-Loustau · Aynur Aptula · Anna Bal-Price · Emilio Benfenati · Ulrike Bernauer · Jos Bessens · Frederic Y. Bois · Alan Boobis · Esther Branson · Susanne Bremer · Thomas Brodhard · Silvia Casati · Sandra Coreck · Raffaella Corvi · Mark Cronin · George Daston · Wolfgang Dekant · Susan Felber · Elise Grignard · Ursula Gundert-Remy · Tuula Helenonen · Ian Kimber · Joo Kleitjanen · Hannu Koskitalo · Reinhard Kretting · Joachim Krueger · Sofia Marica-Laita · Corinne F. Martin · Gavin Maxwell · Paolo Mazzatorta · Sharon Munn · Stefan Pflüger · Pascal Phrakonkham · Al Albrecht Poth · Pilar Prieto · Guillermo Repetto · Vera Rogiers · Greet Schoeters · Michael Se Rosita Scrafimova · Hanna Tühti · Emanuela Testai · Joost van Deil · Henk van Loveren · M. Andrew Worth · José-Mammel Zaldivar



Received: 21 February 2011 / Accepted: 3 March 2011 / Published online: 1 May 2011
© Springer-Verlag 2011

Abstract The 7th amendment to the EU Cosmetics Directive prohibits to put animal-tested cosmetics on the market in Europe after 2013. In that context, the European

Commission invited stakeholder bodies (industry, non-governmental organisations, EU Member States, and the Commission's Scientific Committee on Consumer Safety) to identify scientific aspects in five toxicological areas, to

identify scientific aspects in five toxicological areas, to which methods, repeated dose toxicity, carcinogenicity, skin sensitisation, and reproductive toxicity for which the

Commission invited stakeholder bodies (industry, non-governmental organisations, EU Member States, and the Commission's Scientific Committee on Consumer Safety) to identify scientific aspects in five toxicological areas, to which methods, repeated dose toxicity, carcinogenicity, skin sensitisation, and reproductive toxicity for which the

DIRECTIVA 2010/63/UE DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 22 de septiembre de 2010 relativa a la protección de los animales utilizados para fines científicos



- Comité
- Comités nacionales para la protección de animales utilizados con fines científicos
- EM: desarrollo, promoción y validación de alternativas
- Laboratorio de Referencia de la Unión (alternativas)
- Laboratorios especializados de EM
- Punto único de contacto para proporcionar asesoramiento sobre la pertinencia normativa y la conveniencia de los planteamientos alternativos propuestos para su validación. Red.

Directiva 2010/63/UE. Artículo 49 Comité nacional para la protección de animales utilizados con fines científicos



- 1. Cada Estado miembro establecerá un **comité nacional para la protección de animales utilizados con fines científicos**, encargado de asesorar a las autoridades competentes y a los órganos encargados del bienestar de los animales, en cuestiones relacionadas con la adquisición, cría, alojamiento, cuidado y utilización de animales en procedimientos, así como de garantizar que se comparten las mejores prácticas.
- 2. Los comités nacionales a que se refiere el apartado 1 **intercambiarán información** sobre el funcionamiento de los órganos encargados del bienestar de los animales y la evaluación de proyectos y compartirán las mejores prácticas en la Unión.

Directiva 2010/63/UE Art 48+Anexo VII. Laboratorio de Referencia de la Unión



1. Es el **Centro Común de Investigación** de la Comisión responsable de:
- a) **coordinar** y promover uso de alternativas en investigación **básica y aplicada y reglamentaria**;
 - b) **coordinar la validación**
 - c) Punto central de **intercambio** de información sobre el desarrollo de alternativas;
 - d) **bases de datos** sobre alternativas;
 - e) promover el diálogo entre los legisladores, los reguladores, y todas las partes interesadas, en particular la industria, los científicos biomédicos, las organizaciones de consumidores y los grupos de bienestar animal con vistas al **desarrollo, la validación, el reconocimiento internacional y la solicitud de planteamientos alternativos.**

<http://bookshop.europa.eu/en/the-ecvam-search-guide-pbLBNA24391/>



NETVAL : red Europea de laboratorios de validación



- Convocatoria de EURL-ECVAM
- 38 solicitudes de laboratorios europeos respondieron
- criterios de selección, teniendo en cuenta los sistemas de calidad acordados por los puntos nacionales de contacto y DGENV
- Al parecer la Comisión Europea confía en que los Estados Miembros financien a los laboratorios seleccionados.

PARERE: Red Europea de Evaluación Preliminar de la Relevancia Reguladora, de la Comisión Europea (2011)

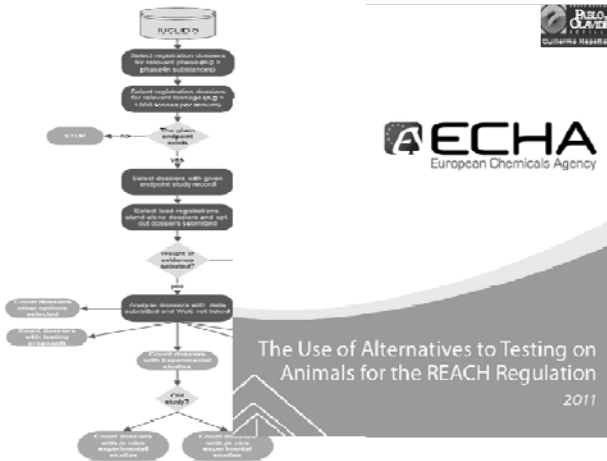


Ayuda a la Comisión a priorizar los estudios de pre-validación

Punto Contacto España: DG de Recursos Agrícolas y Ganaderos



1ª y 2ª Reunión de los Puntos de Contacto Nacionales sobre Alternativas a la Experimentación animal
JRC, Ispra, Italia, 2011 y 2012



Alimentos

European Food Safety Authority *The EFSA Journal* (2009) 10:52, 1-77

Scientific Opinion of the Scientific Committee

"Existing approaches incorporating replacement, reduction and refinement of animal testing: applicability in food and feed risk assessment"

REGLAMENTO (UE) Nº 15/2011 DE LA COMISIÓN de 10 de enero de 2011

por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 2074/2005 en lo relativo a los métodos de análisis reconocidos para la detección de biotoxinas marinas en moluscos bivalvos vivos

El bioensayo en roedores para la detección de toxinas lipofílicas debe sustituirse por el método LC-MS/MS o similares antes del 31-12-2014

- toxinas del grupo del ácido ocaídoico: AO, DTX1, DTX2, DTX3 incluidos sus ésteres,
- toxinas del grupo de las pectenotoxinas: PTX1 y PTX2,
- toxinas del grupo de las yesotoxinas: YTX, 45 OH YTX, Homo YTX y 45 OH Homo YTX,
- toxinas del grupo de los azaspirácidos: AZA1, AZA2 y AZA3

Alternativas en Toxicología Reguladora



ACEPTADOS:

- **Sustitución:**
 - ◆ Corrosividad Dérmica
 - ◆ Irritación dérmica
 - ◆ Irritación severa / corrosividad ocular
 - ◆ Fototoxicidad
 - ◆ Mutagénesis (10)*
 - ◆ Absorción Dérmica
 - ◆ Pirogenicidad
 - ◆ Vacunas
 - ◆ Toxinas marinas
- **Refinamiento / Reducción:**
 - ◆ Toxicidad Aguda oral
 - ◆ Sensibiliz. Dérmica

- **Complementaridad:**
 - Disrupción endocrina

- **EN VALIDACIÓN:**
 - Toxicidad oral aguda (cribado y selección de dosis in vitro)
 - Cribado in vitro de teratógenos
 - Cribado de carcinógenos

- **NO DISPONIBLES:**
 - Dosis repetidas
 - Carcinogenicidad
 - Reproducción
 - Toxicocinética



Red Española para el Desarrollo de Métodos Alternativos a la Experimentación Animal
www.remanet.net

INICIO REVA ENTIDADES NOTICIAS CURSOS ACTIVIDADES ENLACES

¿POR QUÉ EXISTE?

ENTIDADES Y SOCIEDADES ADESIONALES

<http://www.remanet.net/>

Gracias!!!!

Contacto Web
Coordinador: Guillermo Repetto, Pello, Jorge Padua

Referencias bibliográficas



- Alternative (Non-Animal) Methods For Cosmetics Testing: Current Status And Future Prospects. Adler et al., Arch Toxicol. 2011
- Toxicología Fundamental. 4ª ed. Repetto M y Repetto G. Editorial Díaz de Santos. Madrid. 2009.
- Métodos alternativos. Generalidades. Castaño A, Repetto G. Capítulo 25 En Ciencia y Tecnología en protección y experimentación animal, Martín Zúñiga J, Nora S, Universidad de Alcalá, 2009.
- Balls M, Blaauboer BJ, Fentem JH, Bruner L, Combes RD, Ekwall B, Fielder RJ, Guillouzo A, Lewis RW, Lowel DP, Reinhardt CA, Repetto G, Sladowski D, Spielman H, Zucco F. Practical aspects of the validation of toxicity tests procedures. The report and recommendations of ECVAM Workshop 5. Altern to Lab Anim 1995; 23: 129-147.
- Repetto et al Utilización Práctica de Recursos Informáticos en la Aplicación de las 3Rs: Consulta Bibliográfica y Uso de Bases de datos. REMA (2005) CD-ROM.
- Repetto G, del Peso A, Salguero M, Repetto M. Inventory of the Spanish Institutions and Scientists Involved in Alternatives to the use of Laboratory Animals (Refinement, Reduction or Replacement) Revista de Toxicología 1999; 16: 50-127
- Rogiers, V. Pauwels, M. 2010 Safety Assessment of Cosmetics in Europe. Current Problems in Dermatology, Vol. 36
- <http://busca-tox.com/> <http://buscaalternativas.com/> <http://www.remanet.net/>