

INSTRUCTIVO PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Edición No: 0

Fecha de Aprobación: 14-12-2015

PROCESO: REGISTRO DE INSUMOS AGROPECUARIOS

SUBPROCESO: REGISTRO DE INSUMOS  
PECUARIOS

Requisito de la norma: 7.5

## INSTRUCTIVO PARA LA SOLICITUD DE REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Para la evaluación de las solicitudes para el registro de productos biológicos de uso veterinario, AGROCALIDAD después de la evaluación técnica, emitirá un informe el cual deberá ser respondido conforme a los tiempos establecidos en la normativa vigente.

### 1. NOMBRE COMERCIAL DEL PRODUCTO

- a. Verificar en la base de datos que el nombre comercial del expediente no se encuentre ya registrado.
- b. En el caso de productos importados incluya el nombre tal cual está descrito en el Certificado de Libre Venta, el Certificado de Exportabilidad y/o Carta de autorización.

### 2. CLASIFICACIÓN

La clasificación de los productos biológicos se realizará basado en lo siguiente:

1. Antígenos vivos o inactivados.
2. Conjugado proteicos, bacterinas, toxoides. Vacunas vivas o inactivadas o parte inactivada y parte viva.
4. Vacuna viral, bacteriana o combinada o recombinante.

### 3. SOLICITANTE

Se incluirá los datos completos del solicitante del registro, la dirección completa, el número de registro del establecimiento, y el(los) responsable(s) técnico(s).

En el caso de productos importados, la información deberá coincidir con el documento legal que indica el nombre del representante autorizado por el titular del registro.

**3.1 Nombre:**

**3.2 Domicilio:**

**3.3 Número de registro oficial:**

**3.4 Responsable técnico:**

**3.4.1 Profesión:**

**3.4.2 Número de Registro SENSCYT**

### 4. ESTABLECIMIENTO FABRICANTE O ELABORADOR POR CONTRATO

**4.1 Nombre:**

**4.2 Domicilio:**

**4.3 Número de registro oficial:**

**4.4 Responsable técnico:**

**4.4.1 Profesión:**



INSTRUCTIVO PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Edición No: 0

Fecha de Aprobación: 14-12-2015

PROCESO: REGISTRO DE INSUMOS AGROPECUARIOS

SUBPROCESO: REGISTRO DE INSUMOS  
PECUARIOS

Requisito de la norma: 7.5

Cuando el producto sea fabricado por terceros deberá incluir una copia del contrato de maquila en donde se incluya nombre del producto y presentaciones comerciales.

Para establecimientos en el exterior, se colocarán los mismos datos y estos deberán coincidir con los documentos legales presentados en la solicitud de registro.

## 5. DEFINICIÓN DE LA LÍNEA BIOLÓGICA

5.1. Identifique el agente e incluya si se trata de un producto vivo atenuado, inactivado, recombinante, subunidades, o cualquier otra denominación técnica de biotecnología o ingeniería genética utilizada en su obtención.

## 6. FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

6.1. La fórmula cuali-cuantitativa debe incluir todos los componentes o antígenos del producto y sus excipientes y/o adyuvantes de acuerdo a las farmacopeas o referencias internacionalmente reconocidas.

a. Para el caso de virus lo deberán cuantificar por DIC50% / ml,

b. Para bacterias UFC / ml,

c. Para toxinas deberán ser DL50% / ml o DLM / ml o L+ / ml, y en el caso de bacterias como *Leptospira* se debería cuantificar como bacterias / ml

6.2 Debe constar su denominación, identificación de la cepa o sueros, título por dosis o por ml cuando corresponda, o cantidad en  $\mu\text{g}/\text{dosis}$  o por ml, o concentración en UI u otra unidad. En el caso de productos inactivados se colocará el título o contenido antigénico expresado en las unidades correspondientes por dosis o por ml antes de la inactivación.

Se podrá considerar en algunos casos la cuantificación de acuerdo a los procesos de fabricación, especie destino de referencia y al tipo de prueba del biológico

6.3. Los excipientes, adyuvantes, conservadores, estabilizadores, emulsificantes u otras sustancias deben estar descritas en los excipientes. Se utilizará la denominación común o la denominación química de la sustancia, o alternativamente el nombre y número de CAS (Chemical Abstract Service).

6.4. No se aceptará como parte de los excipientes el término "vehículo c.s.p.". El vehículo debe estar descrito de acuerdo a las instrucciones del numeral 6.3.

6.5. Se debe incluir la función principal de los componentes o antígenos y excipientes en la fórmula. Para la presentación de la fórmula cuali-cuantitativa en la solicitud de registro se utilizará el siguiente esquema:

INSTRUCTIVO PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Edición No: 0

Fecha de Aprobación: 14-12-2015

PROCESO: REGISTRO DE INSUMOS AGROPECUARIOS

SUBPROCESO: REGISTRO DE INSUMOS  
PECUARIOS

Requisito de la norma: 7.5

Nombre	Cantidad	Función
Componente	Componente 1	Antígeno
	Componente 2	Antígeno
Excipientes	Excipiente 1	Estabilizador
	Excipiente 2	Adyuvante (fase acuosa)
	Excipiente 3	Adyuvante (fase oleosa)

6.6. En el caso que los productos contengan diluyentes, se deberá incluir la información de la composición del mismo y las presentaciones disponibles.

## 7. MODO DE FABRICACIÓN DEL BIOLÓGICO Y DIAGRAMA DE FLUJO

7.1. Debe incluir la fórmula de fabricación del producto, incluyendo las cantidades o porcentajes en el tamaño máximo permitido para la fabricación de un lote o partida en un ciclo de producción.

7.2. Se hará un resumen del modo de fabricación del producto desde la recepción de las materias primas, y todos los pasos secuenciales hasta la obtención del producto terminado, incluyendo el envasado y acondicionamiento.

7.3. En el caso de productos elaborados en huevos SPF se especificará los controles de los lotes de origen de las aves. Debe incluirse datos sobre recepción, condiciones de incubación y manejo durante la incubación. Se adjuntarán copias de los certificados de calidad de los huevos del proveedor donde conste la fecha y la firma del responsable por los controles.

7.4. En el caso de los antígenos, se deberá incluir la identificación, historia o referencia de la cepa o cepas utilizadas, su identificación, la metodología de producción completa indicando cuáles son los controles realizados. Así como las condiciones de almacenamiento y conservación.

7.5. En caso de productos obtenidos por recombinación (vacunas recombinantes o vectorizadas), se deberá incluir los datos completos de: gen, origen, aislamiento estrategia, y secuencia, en el caso de plásmido la caracterización molecular debe estar incluida (en el caso que las secuencias hayan sido incluidas o tomadas del GenBank se deberá incluir la identificación correspondiente). La información sobre la construcción del vector es imprescindible, incluyendo origen, función del promotor, replicador, amplificador, reguladores y datos de la inserción, delección o clonación.

- a. En el caso de clonación se incluirá la célula hospedero o microorganismo sin el vector, origen, características (fenotípicas y genotípicas) y los medios de cultivo. Se incluirá las informaciones sobre el gen y el análisis de la secuencia de nucleótidos del gen clonado, las regiones adyacentes y la estructura del vector de expresión. Informaciones sobre la caracterización hospedero-vector, promoción y control de la expresión.

INSTRUCTIVO PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Edición No: 0

Fecha de Aprobación: 14-12-2015

PROCESO: REGISTRO DE INSUMOS AGROPECUARIOS

SUBPROCESO: REGISTRO DE INSUMOS  
PECUARIOS

Requisito de la norma: 7.5

b. En todos los casos, inserción, delección o clonación, deberá demostrarse por metodología validada, la estabilidad genética, utilizando para ello el máximo pasaje utilizado en la producción.

**7.6.** En el caso de vacunas producidas a partir de microorganismos que sufrieron manipulación genética, se debe incluir los datos completos del gen, origen, y secuencia, en el caso de plásmido la caracterización molecular completa debe estar incluida (en el caso que las secuencias hayan sido incluidas o tomadas del GenBank se deberá incluir la identificación correspondiente). La inserción o delección deberá estar respaldada por los trabajos de estabilización genética de la cepa.

**7.7.** En el caso de utilizarse preservantes o estabilizantes deberá indicarse en esta sección la descripción detallada. En caso de que estos componentes u otros utilizados durante la producción de los antígenos y anticuerpos, sean de origen animal, se deberá incluir las informaciones y certificaciones correspondientes de esos ingredientes en relación a las encefalopatías espongiformes transmisibles.

**7.8.** Se deberán incluir los procedimientos de controles realizados en la semilla maestra, semilla de trabajo y/o semilla de producción, incluyendo en el caso de vacunas los estudios de inmunogenicidad o potencia durante el desarrollo del producto. Las pruebas deberán ser realizadas de acuerdo con las normas internacionales o farmacopeas de referencia.

## **8. ESPECIFICACIONES Y CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

Se deben declarar los parámetros evaluados para el producto y las especificaciones para la aceptación del mismo.

**8.1.** El pH debe ser declarado para emulsiones y suspensiones debiendo expresarse en un rango de pH aceptable cuando corresponda.

**8.2.** La viscosidad debe ser declarada para emulsiones durante los controles en el producto terminado.

**8.3.** Se describirán brevemente las características de la pastilla en caso de liofilizados, especialmente lo referido a apariencia y valoración de la humedad residual.

**8.4.** Se debe describir la naturaleza del material de envase primario y/o secundario y sus características, así como las presentaciones a registrar, indicando si se comercializa en forma individual, en cajas o embalajes colectivos. Debe incluirse el manejo de los envases y el proceso de esterilización.

INSTRUCTIVO PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Edición No: 0

Fecha de Aprobación: 14-12-2015

PROCESO: REGISTRO DE INSUMOS AGROPECUARIOS

SUBPROCESO: REGISTRO DE INSUMOS  
PECUARIOS

Requisito de la norma: 7.5

**8.5.** Se deberá incluir información sobre las tapas y agrafes, el método de cierre y apertura o control de hermeticidad y sus especificaciones según la farmacopea o referencia apropiada, así como las condiciones de manejo y de esterilidad.

**8.6.** Deberá incluir la ficha técnica y la especificación de los envases.

## **9. CONTROLES SOBRE EL PRODUCTO VETERINARIO BIOLÓGICO TERMINADO**

Los métodos que se utilicen en el control deben estar descritos en documentos o en las farmacopeas, referencias internacionales, OIE-CAMEVET o legislación vigente de otros países. En caso de emplear metodologías con desarrollo propio, las mismas deberán ser validadas.

### **9.1. Control de calidad y pureza**

#### **9.1.1. Pruebas biológicas**

9.1.1.1. Identidad: En caso de utilizar microorganismos vivos o vivos atenuados se debe presentar la prueba de identidad para demostrar la pureza del agente contenido en el producto.

9.1.1.2. Esterilidad: debe emplearse pruebas microbiológicas adecuadas para demostrar la esterilidad del producto. No se aceptarán pruebas moleculares, salvo que esas pruebas hayan sido internacionalmente aceptadas y validadas para el control de calidad.

9.1.1.3. Cuando corresponda deberá sustentar la ausencia de Mycoplasmas para vacunas virales o combinadas con virus (excepto en vacunas en donde el agente inactivante sea para Mycoplasma). Se debe realizar a través de las pruebas microbiológicas de referencia. No se aceptarán pruebas moleculares, salvo que esas pruebas hayan sido internacionalmente aceptadas y validadas para el control de calidad.

9.1.1.4. Ausencia de agentes extraños, realizadas de acuerdo a las recomendaciones internacionales en los sustratos adecuados. En el caso de prueba para vacunas aviares se acepta además pruebas realizadas en aves SPF o huevos SPF embrionados.

#### **9.1.2. Pruebas físico-químicas**

##### **9.1.2.1. Apariencia**

9.1.2.2. Humedad residual (solamente para productos liofilizados). Pueden utilizarse métodos gravimétricos, el método de Karl Fischer, termogravimetría o equivalente o de referencia.

9.1.2.3. Presencia de vacío (solamente para productos liofilizados), se debe presentar el control que se lleva a cabo en los productos liofilizados para garantizar que existe presión negativa en el frasco, Se puede utilizar la “prueba de chispas” (spark tester) u otro control equivalente validado y de referencia.

(9.1.2.4. Estabilización de la emulsión (solamente para emulsiones), se debe verificar que después de agitar la emulsión por 30 segundos está no debe tener una separación mayor del 5% en 4 horas y no más del 10% después de 24 horas. Otras pruebas alternativas pueden ser utilizadas siempre que se incluya la referencia bibliográfica.



## 9.2. Control de inocuidad

### 9.2.1. Tipos de pruebas y especies

9.2.1.1. Seguridad o inocuidad a la administración de una dosis

9.2.1.2. Seguridad o inocuidad a la administración de una sobredosis.

9.2.1.3. Productos recomendados en animales reproductores, durante la lactancia, postura o hembras preñadas, deben incluir un estudio sobre la seguridad de uso en estas condiciones.

9.2.1.4. Para productos vivos deberá presentarse: estudios de reversión de virulencia, estudios de inmunosupresión (en caso se trate de agentes inmunosupresores), para microorganismos de los cuales se tenga experiencia en el país, se aceptarán referencias bibliográficas.

9.2.1.5. Para productos vivos conteniendo agentes potencialmente zoonóticos, o conteniendo sustancias adyuvantes, cuya inocuidad no haya sido determinada, y que sean utilizados en animales destinados al consumo humano, deberá adicionalmente presentarse estudios de diseminación, persistencia, transmisión horizontal y vertical de la cepa vacunal, y/o estudio de residuos de corresponder.

9.2.1.6. Estudios de campo en caso de que haya disponibles pueden ser adicionados, no siendo obligatorios para efectos del registro del producto.

## 9.3. Control de inactivación o modificación antigénica

9.3.1. Forma de inactivación: Describir la forma de inactivación de los productos, producto utilizado, y los procedimientos para el control de inactivación del antígeno cuando corresponda

9.3.2. Método de modificación antigénica: incluir los procedimientos de modificación antigénica para los agentes utilizados en la producción de la vacuna. Cualquier modificación o manipulación realizada en el agente para mejorar la respuesta inmune debe ser incluida cuando corresponda.

## 9.4. Control de eficacia inmunológica y potencia

9.4.1. Tipo de método y especie, se aceptarán especies alternativas.

9.4.1.1. Debe demostrarse la eficacia para la indicación propuesta, a la dosis y por cada una de las vías recomendadas de administración y para la especie de destino.

9.4.1.2. Estudios de protección deben haber sido realizados con el biológico.

9.4.1.3. Para vacunas que sean administradas en animales muy jóvenes donde la presencia de anticuerpos maternos puede interferir con la eficacia, se debe presentar el estudio correspondiente.

9.4.1.4. Para productos vivos que contengan más de una fracción antigénica, deberán presentarse estudios de eficacia inmunológica, para cada uno de los agentes utilizados.

9.4.1.5. Titulación, conteo bacteriano, número de oocistos u otras técnicas apropiadas debe incluirse, conforme las referencias internacionales o en el caso de métodos propios deberá adjuntarse los procedimientos detallados.



INSTRUCTIVO PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Edición No: 0

Fecha de Aprobación: 14-12-2015

PROCESO: REGISTRO DE INSUMOS AGROPECUARIOS

SUBPROCESO: REGISTRO DE INSUMOS  
PECUARIOS

Requisito de la norma: 7.5

9.4.1.6. Actividad bactericida o viricida: cuando una fracción inactivada líquida se utilice como diluyente para una fracción viva liofilizada, se debe presentar la información que garantice que no hay reducción de la viabilidad del agente vivo.

9.4.1.7. Estudios de campo, pueden ser adjuntados, no siendo obligatorios para efectos de registro del producto.

9.5. Control de adyuvantes

## 10. ESPECIES ANIMALES A LAS QUE SE DESTINA

Incluir la/s especie/s animal/es para la cual se destina el producto. En caso de más de una especie, deberá estar comprobado por los correspondientes estudios de seguridad y eficacia.

## 11. DOSIFICACIÓN Y USO

11.1. La dosis debe estar expresada en (mililitros) o en el volumen del producto biológico, en el caso de productos aplicados en el agua de bebida, por gota ocular o nasal, se colocará “cada animal debe recibir una dosis del producto”.

11.2. La frecuencia o intervalo de utilización del producto debe ser expresado en el tiempo en días o semanas según corresponda, de acuerdo a la recomendación del fabricante basado en los estudios de eficacia correspondientes.

11.3. Se indicará también la edad mínima para la administración para cada especie.

11.4. Indicar el momento adecuado para administrar el producto: por ejemplo último tercio de la gestación, seis semanas antes del pico de postura, etc.

11.5. Se debe indicar en este numeral: “para estimular la inmunidad activa contra determinado agente”, “para estimular la inmunidad y proporcionar inmunidad pasiva a la progenie”, “para proporcionar inmunidad pasiva contra determinado agente”, “para prevenir la colonización de los órganos y reducir la excreción del determinado agente” u otra según corresponda. Esta indicación debe tener documentación de soporte en los estudios de eficacia.

## 12. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN Y FORMA DE APLICACIÓN

Deben incluirse todas las vías de administración para cada especie, y la forma adecuada de aplicación del producto por esa vía.

## 13. PREPARACIÓN DEL PRODUCTO PARA SU USO CORRECTO

En el caso de productos administrados en el agua de bebida, será necesaria la presentación de un estudio de estabilidad del producto reconstituido. Se deberá incluir el tiempo máximo del consumo de agua mezclado con el producto y los procedimientos previos con los animales para que el agua medicada se consuma como máximo en el periodo estipulado.

INSTRUCTIVO PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Edición No: 0

Fecha de Aprobación: 14-12-2015

PROCESO: REGISTRO DE INSUMOS AGROPECUARIOS

SUBPROCESO: REGISTRO DE INSUMOS  
PECUARIOS

Requisito de la norma: 7.5

## 14. TIEMPO NECESARIO PARA CONFERIR INMUNIDAD Y DURACIÓN DE LA MISMA

14.1. En relación al tiempo necesario para conferir inmunidad, por concepto de inmunología básica, los animales tienen una respuesta inmune a los productos administrados durante dos o tres semanas después de la administración del biológico. No son necesarios documentos comprobatorios ni material bibliográfico de respaldo. Si el tiempo para conferir inmunidad es mayor o menor deberá adjuntar los documentos de respaldo.

## 15. EFECTOS COLATERALES (locales y generales) POSIBLES. INCOMPATIBILIDADES Y ANTAGONISMOS.

15.1. Si existen datos disponibles sobre limitaciones o contraindicaciones incluirlas en esta sección. Por ejemplo: “no administrar en animales reproductores”, “no administrar en hembras preñadas”, “no usar en aves durante el periodo de postura, u otras según corresponda. Estas informaciones deben tener material técnico o bibliográfico de soporte. Si existen datos de interacción o antagonismos debe describirse estos efectos en esta sección, de manera específica, cuando no haya estudios específicos debe incluirse “no usar junto con otros productos farmacológicos, biológicos o alimentos medicados”.

15.2. Debe describirse la forma de asegurar el uso eficaz y seguro del producto en la especie de destino, y si existe alguna precaución respecto al manipulador del producto. Debe incluirse en esta sección, en caso de productos con agentes potencialmente zoonóticos las precauciones para el manipulador, el medio ambiente, y los procedimientos para minimizar los riesgos.

## 16. LIMITE MÁXIMO Y MÍNIMO DE TEMPERATURA PARA SU CONSERVACIÓN

Indicar si los productos deben conservarse en refrigeración o en nitrógeno líquido según corresponda.

## 17. PERIODO DE VALIDEZ

Adjuntar el estudio de estabilidad completo en donde consten las conclusiones del mismo y se indique el periodo de validez del producto.

## 18. TIEMPO DE RETIRO DE CORRESPONDER

18.1 En caso de productos biológicos que son utilizados en especies que no están destinadas al consumo humano incluir: “no se requiere”.

18.2 En el caso de productos vivos que no constituyen riesgo de zoonosis, o de productos en los cuales no hay datos referentes a residuos de adyuvantes y lesiones, deberá incluirse el periodo de retiro: “cero días”.

18.3 En los productos inmunológicos inactivados, con datos que muestren evidencias o grados de lesión en la especie de destino, los periodos de retiro serán establecidos conforme a los estudios o referencias bibliográficas.

INSTRUCTIVO PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Edición No: 0

Fecha de Aprobación: 14-12-2015

PROCESO: REGISTRO DE INSUMOS AGROPECUARIOS

SUBPROCESO: REGISTRO DE INSUMOS  
PECUARIOS

Requisito de la norma: 7.5

**18.4** Cuando los productos biológicos sean utilizados en animales destinados al consumo humano y contengan una sustancia activa potencialmente zoonótica o se haya detectado la presencia de adyuvantes cuya inocuidad no haya sido determinada, colocar: “retirar el producto 21 días antes del sacrificio”.

## 19. PRECAUCIONES GENERALES

**19.1.** Forma y método de eliminación de los envases: incluir la forma y método de eliminación de los envases en caso se recomiende algunos

**19.2.** Riesgo para la salud Pública y el ambiente: en el caso de productos con agentes potencialmente zoonóticos deben incluirse todas las informaciones relativas a la salud pública y el medio ambiente, para minimizar los riesgos de contaminación.

## 20. ROTULADO

El rotulado del producto deberá cumplir con las disposiciones del presente manual técnico.

## 21. TRABAJOS CIENTÍFICOS Y MONOGRAFÍAS

- a. Los trabajos científicos adjuntos al expediente de registro deben cumplir con las disposiciones del artículo 33 de la Decisión 483 de la CAN.
- b. Tratándose de monografías de tesis, y otros estudios desarrollados por la propia empresa durante el proceso del desarrollo del producto, las informaciones pueden estar en cualquier idioma, siempre que los resúmenes y conclusiones estén en español.

INSTRUCTIVO PARA EL REGISTRO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Edición No: 0

Fecha de Aprobación: 14-12-2015

PROCESO: REGISTRO DE INSUMOS AGROPECUARIOS

SUBPROCESO: REGISTRO DE INSUMOS  
PECUARIOS

Requisito de la norma: 7.5

## GLOSARIO

**AGENTE BIOLÓGICO:** Un agente biológico o bioagente es un organismo, como una bacteria, un virus, un parásito, un hongo, etc., una toxina u otro material biológico con la capacidad de afectar de manera adversa la salud de los humanos en diversos modos. (Instituto Sindical de Trabajo, Ambiente y Salud. Consultado el 14 de enero de 2016.)

**EXPORTABILIDAD:** La calidad o estado de ser apto para la exportación. Para aumentar la exportación de las mercancías de origen. (JP Peters.)

**ENCEFALOPATIA ESPONGIFORME:** Enfermedad de carácter mortal que afecta a ovinos, caprinos y bovinos, caracterizada por un largo período de incubación y síntomas nerviosos sensitivos y motores y que se transmite esencialmente por vía oral. (JP Peters).

**MICOPLASMA:** Los micoplasmas (*Mycoplasma*) son bacterias que carecen de pared celular. (Ryan KJ, Ray CG (editors) (2004).

**TERMOGRAVIMETRÍA:** Es un método de análisis en el que el producto es un registro continuo de las variaciones de masa de una muestra, en una atmósfera controlada y en función de la temperatura o de tiempo. (IUPAC Libro de Oro).

**SISTEMA INMUNITARIO:** El sistema inmunitario, sistema inmune o sistema inmunológico es aquel conjunto de estructuras y procesos biológicos en el interior de un organismo que le permiten mantener la homeostasis o equilibrio interno frente a agresiones externas, ya sean de naturaleza biológica (agentes patógenos) o físico-química (como contaminantes o radiaciones), e internas (por ejemplo, células cancerosas). (F. Lozano Soto 2012.)

### CONTROL DE CAMBIOS:

Fecha anterior	Cambios o modificaciones	Fecha del cambio	Autor