

ANEXO B

Instructivo para el registro de biológicos

1. Nombre comercial del producto

- 1.1. Verificar en la base de datos que el nombre comercial del producto no se encuentre registrado.
- 1.2. El nombre comercial no debe describir efectos o propiedades que el producto no posea o que no puedan demostrarse.
- 1.3. En el caso de productos importados verificar el nombre del producto en el Certificado de Libre Venta (CLV), certificado de exportabilidad y/o carta de autorización del fabricante.

2. Clasificación

- 2.1. Vacunas bacterianas vivas o atenuadas
- 2.2. Vacunas bacterianas inactivadas: bacterinas, toxoides, fracciones de bacterias
- 2.3. Vacunas virus vivo o atenuado
- 2.4. Vacunas virus inactivado
- 2.5. Vacunas recombinantes
- 2.6. Vacunas anticoccidiales
- 2.7. Sueros Terapéuticos: Inmunoglobulinas, Interferón y otros inmunógenos.

Se puede consultar la clasificación por tipo de molécula o ingrediente activo descrita en el Anexo 8 del presente manual.

En caso de existir principios activos, moléculas, sustancias o productos terminados que no consten en la clasificación descrita en el presente manual, dichas sustancias o productos serán clasificados de acuerdo al tipo y/o subtipo que más relación o concordancia tenga, sin descartar que pertenezcan a un nuevo grupo dentro de las categorías ya determinadas por la Agencia.

3. Clasificación arancelaria

- 3.1. El titular de registro debe declarar la clasificación arancelaria (partidas arancelarias, subpartidas arancelarias y códigos complementarios y suplementarios) conforme lo determine la Administración Aduanera (SENAE).
- 3.2. La clasificación arancelaria declarada en la solicitud de registro del producto es de absoluta responsabilidad del titular de registro y solo podrá ser modificada cumpliendo con el procedimiento y requisitos descritos en el presente manual.
- 3.3. Este requisito solo aplica para productos importados.

4. Solicitante

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

- 4.1. Nombre:
- 4.2. RUC/RISE:
- 4.3. Dirección:
- 4.4. Información de sitios y áreas registradas ante la Agencia:
- 4.5. Información del representante legal:
- 4.6. Información del responsable técnico:

5. Establecimiento fabricante o elaborador por contrato

- 5.1. Nombre:
- 5.2. RUC/RISE: aplica para fabricantes nacionales
- 5.3. País de origen:
- 5.4. Dirección:
- 5.5. Información de sitios y áreas registradas ante la Agencia: aplica para fabricantes nacionales.
- 5.6. Información del responsable técnico: aplica para fabricantes nacionales.

Para productos de fabricación nacional, en caso que la empresa solicitante no cuente en su registro como empresa de la autorización para una actividad (Ej.: fabricante, formulador) y/o tipo de producto (Ej.: farmacológico, biológico, etc.), podrá presentar la copia del contrato con una empresa registrada ante la Agencia que tenga autorizada la actividad y/o tipo de producto, relacionados con el producto veterinario que desea registrar. En estos casos, es obligación de la empresa solicitante realizar la actualización del elaborador por contrato (maquilador) en su registro como empresa previa o posteriormente a realizar la solicitud de registro del producto.

Para productos importados, la empresa solicitante debe contar en su registro como empresa de la autorización para la actividad (Ej.: importador, distribuidor, etc.), tipo de producto (Ej.: farmacológico, biológico, etc.) y/o proveedores (fabricantes en el exterior), relacionados con el producto veterinario que desea registrar. En estos casos, es obligación de la empresa solicitante realizar la actualización de su registro como empresa previamente a realizar la solicitud de registro del producto.

6. Forma farmacéutica

- 6.1. Se deben utilizar los términos establecidos en las farmacopeas o referencias internacionales.
- 6.2. En caso que el producto no se presente en su forma farmacéutica final, por ejemplo “polvo para reconstituir”, ésta debe ser incluida.
- 6.3. Se autoriza una sola forma farmacéutica por producto.

7. Composición del producto

- 6.1. La composición del producto debe describir lo siguiente:
 - a. **Base** sobre la cual se describe la concentración de cada componente (Ej.: “Cada dosis de 2 ml contienen:”)

- b. **Ingredientes activos o principios activos:** nombre y concentración de los antígenos (Ag), anticuerpos (Ac) o sustancias con acción biológica o inmunitaria.
- c. **Ingredientes no activos:** nombre y concentración de los excipientes, vehículos, diluyentes, adyuvantes (acuosos y oleosos), conservantes o sustancias que no tienen acción biológica o inmunitaria.

Clasificación de los Componente componentes	
Ingredientes o principios activos	Antígeno 1
	Antígeno 2
Ingredientes no activos	Adyuvante 1
	Diluyente 1

- 6.2. El nombre, naturaleza y concentración de los ingredientes activos o principios activos declarados para cada producto no podrá modificarse una vez registrados
- 6.3. La composición declarada en la solicitud de registro debe respaldarse en un análisis de composición cuali-cuantitativa.
- 6.4. Para productos importados la composición debe estar acorde a lo declarado en el Certificado de Libre Venta (CLV), certificado de Exportabilidad y/o carta de autorización.
- 6.5. La composición 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 se debe cuantificar por DIC50% / ml,
 - b. Para bacterias por UFC / ml,
 - c. Para toxinas por DL50% / ml, DLM / ml o L+ / ml, y en caso de bacterias como Leptospira se debe cuantificar como bacterias / ml.
- 6.6. En la composición cuali-cuantitativa debe constar la denominación, identificación de la cepa o sueros, título por dosis o por ml cuando corresponda, o cantidad en µg/dosis o por ml, o concentración en UI o cualquier 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.
- 6.7. Las cepas de microorganismos se pueden agrupar según sus características comunes:
 - a. biovar o biotipo, que son aquellas cepas que tienen características bioquímicas y fisiológicas especiales.
 - b. serovar o serotipo, que son aquellas cepas con características antigénicas específicas.
- 6.8. 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.
- 6.9. No es un requisito la descripción
- 6.10. Los adyuvantes, conservadores (antibióticos), 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 del CAS (Chemical Abstract Service).

- 6.11. No se aceptará como parte de los excipientes el término “vehículo c.s.p.”. El vehículo debe estar descrito de acuerdo a la denominación común o la denominación química de la sustancia, o alternativamente el nombre y número del CAS (Chemical Abstract Service).
- 6.12. En el caso que los productos contengan diluyentes, se deberá incluir la información de la composición del mismo y las presentaciones disponibles.

7. Definición de la línea biológica

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.

8. Modo de fabricación o elaboración del producto

- 8.1. Se hará un resumen y diagrama de flujo 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.
- 8.2. En el caso de productos elaborados en huevos libres de patógenos específicos (LPE o SPF por sus siglas en inglés) 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 de los controles.
- 8.3. 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.
- 8.4. 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.
- 8.5. 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.
- 8.6. 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.
- 8.7. 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.

- 8.8. 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.
- 8.9. 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.

9. Especificaciones y características del producto

Describir las siguientes características físicas y químicas del producto:

- 9.1. El pH debe ser declarado para emulsiones y suspensiones.
- 9.2. La viscosidad debe ser declarada para emulsiones.
- 9.3. Se describirán brevemente en caso de liofilizados, lo referido a apariencia y valoración de la humedad residual.

10. Presentaciones comerciales

- 10.1. Se debe describir la naturaleza del material de envase y sus características tanto para el empaque primario y secundario y las presentaciones de los envases.
- 10.2. Se deberá incluir informaciones sobre las tapas y agrafes, el método de cierre y apertura, y el sistema de inviolabilidad.
- 10.3. Se debe adjuntar la ficha técnica de los envases primarios y/o secundarios.
- 10.4. Describir el número de dosis, su volumen y el contenido neto del producto en unidades del Sistema Internacional (Ej.: frasco de 10 ml contiene 10 dosis de 1 ml).
- 10.5. Describir las presentaciones comerciales del diluyente.

11. 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.

12. Control de calidad y pureza

12.1. Pruebas biológicas

- a. 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.
- b. 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.
- c. Cuando corresponda deberá sustentar la ausencia de Mycoplasma para vacunas virales o combinadas con virus (excepto en vacunas en donde el agente inactivante sea 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.
- d. 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.

12.2. Pruebas físico-químicas

- a. Apariencia
- b. Humedad residual (solamente para productos liofilizados). Pueden utilizarse métodos gravimétricos, el método de Karl Fischer, termogravimetría o equivalente o de referencia.
- c. 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.
- d. 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.

12.3. Control de inocuidad

Se deben incluir informaciones detalladas sobre toxicidad a dosis única y repetida, en la especie de destino y condiciones productivas u otras que se estén recomendado en el producto a registrar. Los datos deben estar relacionados y ser concordantes con el periodo de retiro del producto.

12.3.1. Tipos de pruebas y especies

- a. Seguridad o inocuidad a la administración de una dosis
- b. Seguridad o inocuidad a la administración de una sobredosis.

- c. Productos recomendados en animales reproductores, durante la lactancia, postura o hembras preñadas, deben incluir un estudio sobre la seguridad de uso en estas condiciones.
- d. 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.
- e. 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.
- f. Estudios de campo en caso que haya disponibles pueden ser adicionados, no siendo obligatorios para efectos del registro del producto.

12.4. Control de inactivación o modificación antigénica

- 12.4.1. 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
- 12.4.2. 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.

12.5. Control de eficacia inmunológica y potencia

- 12.5.1. Tipo de método y especie, se aceptarán especies alternativas.
 - a. 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.
 - b. Estudios de protección deben haber sido realizados con el biológico.
 - c. 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.
 - d. Para productos vivos que contengan más de una fracción antigénica, deberán presentarse estudios de eficacia inmunológica, para cada uno de los agentes utilizados.
 - e. Titulación, contaje 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
 - f. 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.

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

12.5.2. Control de adyuvantes.

Deberá incluir los controles microbiológicos, físicos y químicos que se realizan sobre el diluyente.

En caso de utilizar parámetros o métodos de control diferentes a los descritos en este Manual deberá presentar el sustento bibliográfico respectivo.

13. Indicaciones de uso

Se debe incluir las indicaciones del producto basado en los resultados de los estudios de eficacia o la literatura científica que respalde la indicación de uso del producto formulado.

Esquema de vacunación: Número de vacunas, dosis y refuerzos establecidos que debe recibir el animal para adquirir inmunidad.

14. Especies de destino, vía de administración y forma de aplicación

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

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

15. Dosificación

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”.

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.

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

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

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.

16. Preparación del producto para su uso correcto

Para productos que necesitan de una preparación especial antes de su utilización indicarlo claramente en esta sección.

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.

17. Duración máxima después de su preparación y reconstitución

Cuando la duración máxima excede las 48 horas deberá incluir el tiempo máximo del consumo del producto reconstituido o preparado y los procedimientos previos con los animales para que el alimento o agua medicada se consuma en el periodo estipulado.

18. Tiempo necesario para conferir inmunidad y duración de la misma

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.

19. Efectos colaterales locales o generales, incompatibilidades, antagonismos y contraindicaciones

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”.

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.

20. Toxicidad

Ecotoxicidad: adjuntar los estudios o datos generados para estudiar y evaluar los efectos nocivos asociados a la administración del producto sobre el medio ambiente, cursos de agua, mar, suelo, aire, estimar el riesgo y definir las medidas que sean necesarias para reducirlo o minimizarlo. Para los productos que sean potencialmente tóxicos para el medio ambiente, se deberá adjuntar los estudios de ecotoxicidad del producto, o el material de soporte en caso que se haya demostrado la bioequivalencia, o las referencias bibliográficas de soporte.

21. Efectos biológicos no deseados

Declarar los efectos biológicos no deseados del producto, según corresponda.

22. Precauciones generales

Forma y método de eliminación de los envases: incluir la forma y método de eliminación de los envases

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.

23. Causas que puedan hacer variar la calidad del producto

Incluir información en caso de productos fotosensibles, higroscópicos, u otros y cualquier situación que pueda alterar la calidad del producto.

24. Conservación del producto

Se debe incluir los rangos de temperatura y las recomendaciones de acuerdo a los resultados y conclusiones de los estudios de estabilidad.

25. Periodo de validez (periodo de vida útil o vencimiento)

El periodo de vida útil será determinado de acuerdo a los resultados y conclusiones de los estudios de estabilidad.

26. Rotulado

El rotulado del producto deberá cumplir con descrito en el artículo 77 de la Decisión 483 de la CAN, de fecha 8 de junio de 2000, y los requisitos del presente manual.

26.1. Nombre

Las palabras o frases que forman el nombre del producto podrán aparecer en diferentes sitios de la etiqueta siempre que esto no induzca al error o confusión.

26.2. Composición

En el rotulado la composición debe describir lo siguiente:

- a. Base sobre la cual se describe la concentración de cada componente (Ej.: “Cada dosis de 2 ml contienen:”)
- b. Nombre y concentración de todos los ingredientes activos:
- c. Excipientes c.s.p. (cantidad suficiente para) o Excipientes c.b.p. (cantidad bastante para), que expresa los ingredientes no activos que se utilizan para alcanzar el volumen o peso final de la fórmula.

El nombre los antígenos elaborados a partir de virus o bacterias no deben contener nombre o identificación del Lote Semilla Maestro (LSM) y Lote Semilla Trabajo (LST) a partir del cual fueron elaborados.

El nombre o identificación de la cepa vacunal, sus biovares, biotipos, serovares o serotipos, pueden estar ausentes del etiquetado siempre cuando esta información conste en la solicitud y/o certificado de registro el producto.

En el rotulado se debe describir la cantidad de dosis por frasco o unidad de medida (Ej.: frasco con 10 dosis de 2 ml, frasco de 10 ml x 20 dosis)

27. Declaración de venta

Debe declarar el tipo de venta de acuerdo a la determinado en el Anexo 8 del presente manual.

28. Trabajos científicos y monografías

Los trabajos científicos adjuntos al expediente de registro deben cumplir con las disposiciones del artículo 33 de la Decisión 483 de la CAN, de fecha 8 de junio de 2000.

Tratándose de monografías, tesis y otros estudios, los mismos pueden ser desarrollados por la propia empresa durante el proceso del desarrollo del producto o pertenecer a autores independientes.

La información presentada puede estar en cualquier idioma, siempre que los resúmenes y conclusiones estén en idioma español o sean acompañados con su traducción.

29. 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.)

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).