

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.
- 2.8. Bacteriófagos: son virus que infectan exclusivamente a las bacterias.
- 2.9. Agentes de control biológico: organismos vivos utilizados para controlar plagas (Ej.: pulgas, garrapatas, etc.) que atacan directamente al animal. No se clasifican dentro de esta categoría los agentes de control biológico que se aplican en superficies inanimadas, medios de transporte o el medio ambiente.

Se puede consultar la clasificación por tipo de molécula o ingrediente activo descrita en el anexo 6 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.
- 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/RIMPE:
- 4.3. Dirección:
- 4.4. Información del representante legal:

5. Establecimiento fabricante o elaborador por contrato

- 5.1. Nombre:
- 5.2. RUC/RIMPE: aplica para fabricantes nacionales
- 5.3. País de origen:
- 5.4. Dirección:
- 5.5. Tipos de productos autorizados

Para productos importados, el solicitante debe presentar la carta de autorización de la empresa fabricante en el exterior indicando que se encuentra autorizado para realizar todos los trámites ante la Agencia de Regulación y Control Fito y Zoosanitario relacionados al registro, importación, distribución y comercialización del o los productos de uso veterinario a registrar.

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

- 7.1. 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 activos o Antígeno 1
principios activos

Antígeno 2

Ingredientes no activos Adyuvante 1

Diluyente 1

- 7.2. Los componentes deben declararse siempre por sus nombres específicos y con una concentración expresada con valores mínimos y/o máximos según sea el caso (Ej.: Antígeno 1...mayor o igual 10 UFC).
- 7.3. Se debe declarar una sola vez el nombre de cada componente del producto.
- 7.4. El nombre o descripción de cada componente debe realizarse en idioma español, salvo aquellos componentes que pertenezcan a una marca comercial, su denominación tenga que respetar el idioma de origen, o el nombre del componente no tenga una traducción definida al idioma español.
- 7.5. El nombre, naturaleza y concentración de los antígenos (Ag), anticuerpos (Ac) o sustancias con acción biológica o inmunitaria. declarados para cada producto no podrá modificarse una vez registrados
- 7.6. La composición declarada en la solicitud de registro debe respaldarse en un análisis de composición cuali-cuantitativa.
- 7.7. El análisis de composición solo debe realizarse para la determinación y cuantificación de todos los antígenos (Ag), anticuerpos (Ac) o sustancias con acción biológica o inmunitaria que forman parte de la composición del producto.
- 7.8. La Agencia considerará como cepa nueva a una cepa vacunal, biovar o biotipo, serovar o serotipo que no conste en el listado de cepas autorizadas por la Agencia o no forme parte de la composición de un producto previamente registrado ante la Agencia. En este caso, y si la nueva cepa vacunal corresponde a una enfermedad que se encuentre en el Catálogo de enfermedades de notificación o declaración obligatoria, así como de las enfermedades de control oficial, el solicitante debe, previo al registro del producto, presentar ante la Coordinación General de Sanidad Animal una solicitud de análisis de ingreso al país de la nueva cepa vacunal.
- 7.9. La concentración de antígenos en el producto terminado debe respetar las disposiciones y normativas emitidas por la Coordinación General de Sanidad Animal.
- 7.10. 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. Es requisito que la descripción de todos los ingredientes conste en dichos documentos.
- 7.11. 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.
- 7.12. 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

$\mu\text{g/dosis}$ 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.

- 7.13. Las cepas de microorganismos se pueden agrupar según sus características comunes:
- biovar o biotipo, que son aquellas cepas que tienen características bioquímicas y fisiológicas especiales.
 - serovar o serotipo, que son aquellas cepas con características antigénicas específicas.
- 7.14. 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.
- 7.15. 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).
- 7.16. 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).
- 7.17. Cuando un ingrediente sea a su vez producto de dos o más ingredientes, dicho ingrediente compuesto podrá declararse como tal en la lista de ingredientes, siempre que vaya acompañado inmediatamente de una lista entre paréntesis de sus ingredientes por orden decreciente de proporciones (% m/m).
- 7.18. En el caso que los productos contengan diluyentes, se deberá incluir la información de la composición del mismo y las presentaciones disponibles.
- 7.19. La composición descrita en la solicitud de registro debe coincidir exactamente con la información declarada en la etiqueta. No se aceptan aproximaciones o interpretaciones.

8. 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.

9. Especificaciones y características del producto

Describir las siguientes características físicas y químicas del producto:

- El pH debe ser declarado para emulsiones y suspensiones.
- La viscosidad debe ser declarada para emulsiones.
- 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. 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).
- 10.3. Describir las presentaciones comerciales del diluyente.

11. Análisis de calidad y pureza

Para evaluar la calidad y pureza del producto terminado se debe presentar el resultado del análisis realizado, junto con el nombre del método utilizado para realizar dicho análisis. No es necesario presentar la metodología analítica completa de cada análisis.

En caso que los métodos de control sean modificados posterior al registro, se deberá notificar dicho cambio ante la Agencia.

11.1. Análisis biológico

- 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 (del inglés "Specific Pathogen Free" o libres de patógenos específicos).

11.2. Análisis físico-químico

- 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.

11.3. Pruebas de inocuidad

- 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.

11.4. Control de inactivación o modificación antigénica

- 11.4.1. 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
- 11.4.2. 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.

11.5. Control de eficacia inmunológica y potencia

- 11.5.1. Describir el tipo de método y la 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.

11.6. Control de adyuvantes y diluyentes.

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.

12. Indicaciones de uso

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

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

Para insumos compatibles con la producción orgánica debe adjuntar la respuesta emitida por la Coordinación General de Inocuidad de los Alimentos, en la cual se apruebe que el producto es compatible para la producción orgánica y donde se describa claramente los logotipos o marca comercial autorizados en el etiquetado y que estén relacionados con la producción orgánica.

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

Describir las especies animales a las que se destina el producto terminado.

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

14. 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.

15. 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.

16. Duración máxima después de su preparación y reconstitución

Para productos que lo necesiten deberá incluir el tiempo máximo del uso del producto reconstituido o preparado y los procedimientos para que el producto se use en el periodo estipulado.

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

Describir el tiempo necesario, después de la administración del biológico, para que las diferentes especies de destino desarrollen una respuesta inmunológica medible.

18. 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.

19. 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.

20. Efectos biológicos no deseados

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

21. Advertencias y precauciones

Describir las restricciones de uso que deben aplicarse a todos los animales independientemente de su estado de salud o productivo, a fin de minimizar el riesgo de la aplicación del producto.

22. Conservación del producto

Las recomendaciones para conservación del producto deben ser declaradas conforme las condiciones bajo las cuales se llevó a cabo el estudio de estabilidad, para la cual se debe utilizar la siguiente tabla:

Condiciones bajo las cuales se llevó a cabo el estudio de estabilidad	Recomendaciones para conservación y etiquetado	Frases adicionales si fueran relevantes
30°C/65%, 75% HR (largo plazo/ tiempo real)	-No almacenar/ No conservar por encima de 30°C	No exponer a temperaturas de refrigeración. No
40°C/75% HR (acelerado)	-Conservar a temperatura	

	ambiente. -Conservar en un lugar fresco y seco.	congelar
5°C ± 3 °C (largo plazo/ tiempo real) 25° ± 2 °C, 60% ± 5% HR (acelerado)	Almacenar/ Conservar refrigerado (entre 2 a 8°C)	No congelar
-20°C ± 5°C	Almacenar/ Conservar congelado (entre -15°C y -25°C)	

Incluir información en caso de productos fotosensibles, higroscópicos, u otros, y cualquier situación relevante para la conservación del producto.

23. 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.

Los estudios de estabilidad deben cumplir con los parámetros descritos en el presente manual.

24. Rotulado

El rotulado del producto deberá cumplir con descrito en el artículo 77 y 81 de la Decisión 483 de la CAN, de fecha 8 de junio de 2000, y los requisitos del presente manual.

24.1. 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.

24.2. Composición

En el rotulado la composición debe describir lo siguiente:

- Base sobre la cual se describe la concentración de cada componente (Ej.: "Cada dosis de 2 ml contienen:")
- Nombre y concentración de todos los ingredientes activos:
- 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.

La composición declarada en el etiquetado debe coincidir exactamente con la composición declarada en la solicitud de registro o revaluación.

Para productos biológicos no se acepta que las concentraciones de los componentes declarados en el etiquetado sean aproximaciones o interpretaciones de la composición del producto en proceso de registro o revaluación.

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.

24.3. Presentaciones comerciales

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)

24.4. Condiciones de almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento en el etiquetado deben coincidir con lo descrito en el apartado “conservación del producto” de este anexo, para lo cual se deben utilizar las siguientes frases o similares:

- No almacenar/ No conservar por encima de 30°C
- Conservar a temperatura ambiente.
- Conservar en un lugar fresco y seco.
- Almacenar/ Conservar refrigerado (entre 2 a 8°C)
- Almacenar/ Conservar congelado (entre -15°C y -25°C)

25. Declaración de venta

Debe declarar el tipo de venta de acuerdo a la determinado en el anexo 6 del presente manual.

26. 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.

Solo se debe presentar sustento bibliográfico de la información declarada en la solicitud de registro o revaluación en caso que un numeral o requisito así lo determine.

27. 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).