Asunción, de abril de 2022.

**VISTO:**

**CONSIDERANDO:**

Que, la Constitución de la Republica del Paraguay, en su Capítulo VI, De la salud, Artículo 72, Del control de calidad, establece: "*El Estado velará por el control de la calidad de los productos alimenticios, químicos, farmacéuticos y biológicos, en las etapas de producción, importación y comercialización*”.

Que, el Artículo 1º de la Ley N°1119/97 “*De productos para la salud y otros*” dispone: “*1. La presente ley y sus correspondientes reglamentos regulan la fabricación, elaboración, fraccionamiento, control de calidad, distribución, prescripción, dispensación, comercialización, representación, importación, exportación, almacenamiento, uso racional, régimen de precios, información, publicidad, y la evaluación, autorización y registro de los medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana*”.

Que, la Ley N°1119/97 en su Artículo 24 faculta a la Autoridad Sanitaria a regular el registro de los Medicamentos Especiales al establecer: “*Medicamentos Especiales. 1. La Autoridad Sanitaria Nacional reglamentara los requisitos para la autorización de los medicamentos considerados especiales por sus características particulares de origen, toxicidad o efectos secundarios. 2. A los efectos de la presente Ley, se consideran medicamentos especiales:…otros productos que determine la autoridad sanitaria nacional”.*

Que, el Artículo 2° de la Ley N°6788/2021 “*Que establece la competencia, atribuciones y estructura orgánica de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria*” establece*: “La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), establecida en el Artículo 1º de la presente Ley, se constituye como persona jurídica de derecho público, con autonomía administrativa, autarquía y patrimonio propio. La misma se regirá por las disposiciones de la presente Ley, las normas complementarias y sus reglamentos. Se relacionará con el Poder Ejecutivo, a través del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), tendrá plena capacidad jurídica para actuar en la esfera pública y privada en todo el territorio de la República del Paraguay.”*

Que, la misma Ley en su Artículo 3°, dispone: *“La Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISA), será considerada como la autoridad responsable en cuanto a las disposiciones relativas al ámbito de su competencia, a través de la ejecución de las políticas públicas diseñadas por el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, en su carácter de rector en la materia, el desarrollo de estrategias adecuadas, la regulación, control y fiscalización de los productos para la salud como medicamentos de uso humano, drogas, productos químicos, reactivos, dispositivos médicos y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana, así como los productos considerados como cosméticos, perfumes, domisanitarios y afines, y aquellos productos cuya regulación y control le sean asignados por Ley, así como el aseguramiento de su calidad, seguridad y eficacia, pudiendo sancionar las infracciones que se detecten.”*

Que, el Decreto N°6611/ 2016 «*Por el cual se reglamenta el Articulo 24 de la Ley N°1119/1997 “De productos para la Salud y otros” y establece los requisitos para la obtención del registro sanitario para los medicamentos biológicos*» refiere a Los productos alérgenos, en el inciso h) del Artículo 3°, expresando: Otros medicamentos biológicos que no se encuentren contemplados en lo anteriormente citado.

Que, es oportuno establecer un procedimiento reglado para el registro de productos alérgenos, siguiendo los lineamientos del vigente Decreto N°6611/2016, a los fines de instituir plazos y formas aprobadas para su uso.

Que, la Dirección General de Asuntos Legales de esta Dirección Nacional se ha expedido favorablemente a la firma de la presente Resolución, a través del Dictamen D.G.A.L. N°……

**Por tanto,** en uso de sus atribuciones legales;

**LA DIRECCIÓN NACIONAL DE VIGILANCIA SANITARIA**

**RESUELVE:**

Art. 1°.- Dispónese que, a los efectos de esta normativa, a mas de las definiciones expresamente establecidas en la Ley N°1119/1997 y el Decreto N°6611/2016, se entenderá por:

1. **PRODUCTO ALERGENICO DE USO IN VIVO:** son medicamentos utilizados en el diagnóstico, prevención y tratamiento de alergia y de enfermedades alérgicas, cuya finalidad es la de identificar o inducir una alteración específica y adquirida en la respuesta inmunológica a un agente alergizante, que contienen uno o una mezcla definida de alérgenos y que son administrados a seres humanos con fines diagnósticos "in vivo" o tratamiento. Se tratan de productos biológicos, que incluyen los extractos alergénicos y productos para pruebas de parche administrados al ser humano para el diagnóstico, prevención o tratamiento de la alergia o enfermedades alérgicas.
2. **VACUNA DE ALERGENO O ANTIALERGICA:** término adoptado para denominar a los Extractos Alergénicos en el WHO Position Paper: "Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allerfic diseases"- Ginebra- Enero 27-29/1997.
3. **EXTRACTO ALERGENICO:** producto alergénico (generalmente inyectable) obtenido por extracción de la sustancia biológicamente activa del material alergénico de partida, proceso luego del cual pueden ser tratados para su modificación a fin de reducir la actividad alergénica, o permanecer no modificados.
4. **MATERIAL ALERGENICO DE PARTIDA:** material que contiene la sustancia activa responsable de la respuesta alergénica (como por ejemplo pólenes, hongos, ácaros, epitelio animal, veneno de insectos, ciertos alimentos, entre otros) y que será utilizado en la elaboración de un producto alergénico. Se encuentran descriptos por su origen, naturaleza, método de recolección o producción y pretratamiento.
5. **EXTRACTOS ALERGENICOS NATIVOS O CRUDOS:** producto obtenido luego de la separación del material alergénico de partida mediante extracción.
6. **PRODUCTOS ALERGENICOS INTERMEDIOS O SEMIELABORADOS:** productos obtenidos por posterior procesamiento del extracto alergénico nativo o crudo o modificación del mismo. La modificación puede ser llevada a cabo mediante procesos químicos físicos o químicos a fin de aumentar su eficacia o seguridad. Los productos alergénicos intermedios pueden ser liofilizados.
7. **PREPARACIONES ALERGENICAS A GRANEL:** productos en solución o suspensión que no requieren mayor procesamiento o modificación y que se encuentran listos para su dilución o envasado en sus envases finales.
8. **VACUNAS MODIFICADAS Y DEPOT:** vacunas desarrolladas de manera tal de aumentar la eficacia de la inmunoterapia y reducir los efectos secundarios. El objetivo de su preparación es la de remover o reducir su alergenicidad, es decir la capacidad de inducir reacciones IgE mediadas, manteniendo al mismo tiempo o aumentando su inmunogenicidad, es decir la capacidad de modular el sistema inmune y mantener su eficacia clínica.
9. **MODIFICACION FISICA:** productos preparados como Vacunas Depot. Incluye la adsorción física de los alérgenos a diferentes carriers tales como el hidróxido de aluminio, fosfato de calcio o tirosina o la inclusión de los alérgenos en vehículos tales como liposomas o microesferas.
10. **MODIFICACION QUIMICA:** productos modificados químicamente por tratamiento con formaldehído, glutaraldehído y alginatos. Incluye a los denominados alergoides IHR.
11. **IHR- IN HOUSE REFERENCE**: Preparación Interna de Referencia consistente en un lote representativo de un extracto alergénico, obtenido en un proceso de elaboración definido, lo suficientemente estable, caracterizado y estandarizado para un determinado alérgeno, utilizada como punto de referencia, conjuntamente con los métodos empleados para su caracterización y estandarización, para la comprobación de la consistencia y homogeneidad de los sucesivos lotes que se elaboren. La composición cualitativa de los lotes producidos deberá ser semejante a la de la IHR.

**Art 2°**.- Establécense los siguientes requisitos generales para el registro sanitario de 'Medicamento Biológicos, los que deberán ser presentados en el orden siguiente:

1. Solicitud de Registro Sanitario firmado por el Representante Legal y Regente.

Las solicitudes de registro deberán indicar en el mismo que corresponde a un Producto Alérgeno Citando:

1 -Nombre Comercial

2- Denominación común internacional

3- Empresa solicitante del Registro.

1. Listado de documentos requeridos
2. Copia autenticada del Certificado de Libre Venta o documentación que acredite la comercialización del medicamento emitido por la Autoridad Sanitaria de país de origen o procedencia (según corresponda).
3. Copia autenticada de la habilitación del fabricante del principio activo, del producto final y del acondicionador, emitida por la Autoridad Sanitaria competente del país de origen, en caso de no estar incluido en el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación y Control o en la Buenas Prácticas de Almacenamiento y Depósito.
4. Copia autenticada-del Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación y Control del fabricante del principio activo, del fabricante del producto final, del acondicionador, y del de almacenamiento, emitido por la Autoridad Sanitaria del país de origen o procedencia (según corresponda).
5. Copia del proceso de producción del principio activo hasta la obtención del producto final con descripción de dicho proceso y el conjunto de datos completos que describa el proceso de fabricación y control, hasta el almacenamiento final.
6. Las plantas elaboradoras de medicamentos biológicos que no se encuentren en los países incluidos en el Decreto 6611/2016 Artículo 4°, o certificadas por las autoridades de alta vigilancia de esos países, serán objeto de inspección de Buenas Prácticas de Fabricación y Control por parte de la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria para la aprobación correspondiente.
7. Copia autenticada del Certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento del solicitante y de la empresa encargada del almacenamiento del medicamento, emitida por la Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria.
8. Copia autenticada del documento en el cual conste la relación con terceros involucrados en los procesos para la obtención del producto final, desde el proceso de producción hasta el producto final, de darse la situación.
9. Copia autenticada del Contrato de Representación, o en su defecto del Contrato de Distribución, o Contrato de Fabricación, según corresponda.
10. Plan de gestión de riesgo.
11. Todo documento de origen extranjero deberá estar debidamente autenticado, consularizado o apostillado y legalizado, y en caso de que se encuentre redactado en un idioma distinto, acompañados de traducción a la Lengua Española por un traductor matriculado en la Corte Suprema de Justicia. Igualmente todos los documentos deben estar vigentes a la fecha de/ingreso de la solicitud.
12. Información técnico científica.

# Art 3°.- MATERIAS PRIMAS E INSUMOS

El elaborador establecerá especificaciones de calidad y procedimientos operativos adecuados para la recepción, manipuleo, muestreo y almacenamiento para materias primas, materiales alergénicos de partida e insumos en general incluyendo materiales de envase, empaque y rotulado.

Las especificaciones, conjuntamente con los métodos de control, criterios de aceptación y registros correspondientes,

Las materias primas, agentes antimicrobianos, estabilizantes, buffers, componentes utilizados para la elaboración de líquidos reconstituyentes o diluyentes y para todo otro material utilizado durante el proceso de manufactura tal como agentes desengrasantes, componentes de las soluciones de extracción, deberán cumplir con iguales requerimientos de calidad que los exigidos para la elaboración de medicamentos de uso humano.

**3.1. MATERIAL ALERGENICO DE PARTIDA:**

**3.1.2.** Sólo será utilizado material alergénico perfectamente identificado.

A fin de asegurar la uniformidad entre los diferentes lotes o partidas, las descripciones, especificaciones, métodos de control, límites y criterios de aceptación deberán encontrarse debidamente documentados.

**3.1.3.** Las especificaciones de los materiales alergénicos de partida deberán contener como mínimo la siguiente información:

* Descripción detallada del material. Para sustancias biológicas: género y especies, denominación o nombre común y características macroscópicas y microscópicas, cuando corresponda.
* Indicaciones concernientes a la recolección, pretratamiento y almacenamiento. Los métodos de recolección del material alergénico de partida deberán minimizar la contaminación con otros materiales extraños, especialmente en los casos de piel y anexos.
* Especificaciones que permitan asegurar la uniformidad de la composición cuali-cuantitativa del material.
* Controles y Métodos de control establecidos para la identificación, comprobación del grado de pureza y composición antigénica
* Sólo se permitirá la presencia de un 1% de material extraño en el material de partida salvo las excepciones específicamente detalladas.
* Condiciones de conservación antes de la elaboración o procesado.

**3.1.4.** En aquellos casos en los que el elaborador del Producto alergénico adquiera el material alergénico de partida a un proveedor externo, éste será preferentemente el elaborador del mismo y cumplirá con las recomendaciones de Buenas Prácticas de Fabricación y Control.

Cuando el material alergénico de partida provenga de un Proveedor externo, las especificaciones de calidad para dicho material deberán incluir además de lo ya indicado en el ítem 2.1.3:

* Nombre y domicilio del proveedor,
* Especificaciones y métodos de control llevados a cabo por el proveedor debiendo estar estos últimos documentados.
* Cada nuevo lote de material alergénico de partida, será provisto por el proveedor acompañado con las especificaciones y métodos de control relativos a su pureza e identidad.

**3.1.5.** Cuando el proceso productivo comience a partir de un extracto crudo o de otro producto intermedio, semielaborado o granel, serán aceptadas las especificaciones de identidad y calidad suministradas en forma de certificación por el proveedor de los mismos.

El certificado deberá definir la fuente del material alergénico de partida, el procedimiento de recolección, extracción, etc. tal como fuera descripto y deberá especificar la identidad y cantidad de los componentes alergénicos.

La documentación deberá incluir, además, los ensayos y la frecuencia de ensayos realizados por el elaborador.

**3.2. REQUERIMIENTOS ADICIONALES PARA CIERTOS MATERIALES ALERGENICOS DE PARTIDA:**

**3.2.1. Hongos:**

Estarán especificados:

a) La cepa o cepas de hongos utilizadas.

b) Método de cultivo, describiendo la composición del medio y condiciones de cultivo.

Deberán estar especificadas las características morfológicas del material (esporas y micelio, solo espora, solo micelio).

La identidad del cultivo siembra y límites y tipo de contaminantes admisibles estarán descriptos en las especificaciones.

Los límites habrán sido establecidos en base a los resultados obtenidos de los ensayos llevados a cabo por el elaborador en por lo menos tres lotes consecutivos del hongo cuya especie sea representativa del procedimiento.

## 3.2.2. Pólenes

En las especificaciones se encontrarán establecidos: el método de recolección de los pólenes y los ensayos utilizados para determinar el contenido de pólenes extraños, esporas, material vegetal extraño de la misma o de diferente especie y contaminación no relacionada.

El contenido de pólenes de otras especies, no debe superar el 1% para pólenes mixtos y 0.5% de un mismo polen, determinado por examinación microscópica.

El contenido de esporas no debe exceder el 1% y la contaminación con partículas de origen vegetal que no sean pólenes, no debe exceder el 10% en el recuento microscópico de partículas.

## 3.2.3. Ácaros

Los métodos de cultivo y la composición del medio de cultivo deben estar descriptos

La composición del material que será posteriormente procesado deberá estar definida (solo ácaros o todo el cultivo de ácaros).

## 3.2.4. Material de origen animal

Las especificaciones incluirán la especie animal a partir del cual se obtiene el material alergénico de partida y el método de recolección utilizado.

La composición del material deberá estar correctamente indicada (pelo, piel, saliva, fluido urinario).

La recolección de pelos deberá realizarse de forma tal de no producir injuria en la piel del animal, prefiriéndose los métodos de succión, cepillado o peinado.

## 3.2.5. Veneno de insectos

Deberán estar descriptos los métodos de recolección del veneno de los sacos de veneno de insectos debiendo ser tales que aseguren que el material obtenido sea de calidad apropiada.

## 3.2.6. Otros alérgenos

Si se utilizan materiales diferentes a los descriptos, tales como alimentos, harina de cereales u otros, las especificaciones de estos materiales tienen que encontrarse perfectamente definidas.

Las mismas deben establecer la composición del material a utilizar no debiendo contener más de un 1% de material extraño.

## 3.2.7. Sustancias químicas

La descripción de las mismas debe incluir la estructura química, peso molecular, fórmula molecular, nombre establecido en Farmacopeas, nombre químico común, características físicas incluyendo tamaño de partícula y el componente alergénico activos (de conocerlo)

## 3.3. Envases

Se dispondrá de especificaciones, métodos de control e inspección, en particular para aquellos que deban ser estériles.

## 3.4. Agua

El agua utilizada en la elaboración de productos alergénicos incluyendo el lavado final de los envases y tapas debe cumplir con las especificaciones de agua para inyección según farmacopea internacionales.

# Art. 4°.- PRODUCCION

**4.1.** Los procesos de Fabricación estarán claramente definidos y sustentados con las correspondientes referencias bibliográficas, tanto para los extractos alergénicos, productos alergénicos para prueba de parches y

**4.2 Elaboración** de vacunas de alérgenos o antialérgicas individualizadas: La elaboración, distribución y dispensación de las vacunas individualizadas será realizada bajo una prescripción médica para un paciente determinado.

Las vacunas individualizadas sólo podrán ser elaboradas a partir de Productos alergénicos elaborados industrialmente

**4.4. Se** dispondrá de un diagrama de flujo de producción donde estén descriptas cada una de las operaciones que integran el proceso productivo indicando los principios del proceso junto a un texto explicativo.

Los diferentes pasos del proceso de producción tales como trituración, extracción, clarificación, filtración, diálisis, concentración, fraccionamiento, esterilización, liofilización y otros deben estar definidos claramente detallando las condiciones en que se lleven a cabo.

**4.4.1.** Para Extractos alergénicos se incluirá como mínimo la siguiente información:

- Extracción: cada etapa de la extracción debe estar descripta incluyendo, pero no limitándose a: materias primas, relación del material de partida/ buffer, temperatura y tiempos límites, condiciones de almacenamiento previo a la clarificación.

- Clarificación: cada etapa de la clarificación, temperatura, tiempos límites características del equipo filtrante, tamaño del poro, condiciones de almacenamiento si corresponde.

- Filtración esterilizante: descripción del proceso de filtración, incluyendo temperatura y tiempos límites, características del equipo filtrante y tamaño de poro.

Llenado y rotulado: el proceso de llenado debe estar perfectamente descripto incluyendo temperatura, límites de tiempo, equipamiento utilizado y condiciones de almacenamiento.

**4.4.2.** Para productos utilizados en pruebas de parche: descripción de proceso utilizado para la producción de la sustancia activa incluyendo micronización o pulverización, mezclado, controles de temperatura, etc.

El diagrama de flujo incluirá además la descripción de los equipos más importantes utilizados, una breve descripción de las instalaciones, incluyendo la clasificación de la calidad del aire, precauciones para control de la contaminación y todos los controles y pruebas realizadas en cada paso durante el proceso sobre el producto.

# Art 5°. - ESPECIFICACIONES Y METODOS ANALITICOS

A fin de asegurar la conformidad de todos los materiales con los estándares de identidad, potencia, calidad y pureza y la consistencia entre lotes, el elaborador establecerá especificaciones de calidad, estándares, planes de muestreo, métodos de control, procedimientos de ensayo, y todo otro mecanismo de control de laboratorio.

Los mismos se encontrarán revisados y aprobados por Aseguramiento de Calidad, incluyendo cualquier modificación realizada sobre los mismos.

Control de calidad debe demostrar la consistencia de producción mediante la utilización de pruebas apropiadas y revisión de los registros históricos.

## 5.1. Especificaciones y Ensayos

El elaborador establecerá especificaciones de calidad que incluyan todos los requerimientos, los métodos de control y límites y criterios de aceptación que permitan asegurar la seguridad, identidad, pureza, potencia y la consistencia entre lotes para:

* Materias primas
* Producto intermedio
* Producto terminado

Las especificaciones incluirán criterios de identidad, potencia y pureza, como así también las propiedades farmacéuticas y técnicas de la preparación y envases.

El cumplimiento de las especificaciones se verificará aplicando métodos analíticos validados.

Se encontrarán establecidos y documentados la exactitud, sensibilidad, especificidad y reproducibilidad de los métodos de ensayo utilizados.

Cuando un ensayo no constituya un método analítico en sí, tal como por ejemplo la determinación microscópica para pureza e identidad de pólenes, deberá establecerse las especificaciones y límites de aceptación.

El elaborador especificará la frecuencia de ensayo indicada para los productos intermedio o terminados.

## 5.1.1. MATERIA PRIMA y MATERIAL ALERGENICO DE PARTIDA

Cada lote de materia prima y de material alergénico de partida debe ser ensayado previo a su uso.

Se realizarán ensayos de identidad, pureza y potencia sobre el material alergénico de partida, utilizando procedimientos analíticos validados tales como RAST, ELISA, IEF, RID, SDS-PAGE, Inmunobloting, Microscopía, Espectroscopía, Cromatografía, Métodos tritimétricos, Colorimetría, etc.

Los resultados de la validación deben incluir estudios que establezcan los parámetros de linealidad, precisión intra-ensayo, inter-ensayo y total, recuperación entre otros.

Las especificaciones de calidad métodos de control aplicables a materias primas en general, sustancias no activas y envases seguirá los lineamientos establecidos para medicamentos en general.

## 5.1.2. PRODUCTO TERMINADO

Las especificaciones deberán definir los componentes alergénicos de la preparación y el contenido relativo de aquellos considerados más importantes respecto del contenido de los mismos en el IHR.

Estará establecido el requerimiento para la actividad alergénica total para todos los lotes cuando corresponda.

Se encontrarán descriptas las características de la IHR utilizada en el control de cada lote para la identificación del/de los componente/s antígeno/alérgeno y la determinación de potencia.

La reproducibilidad de la composición del producto deberá ser demostrada mediante los datos obtenidos en por lo menos dos lotes del mismo.

Los requisitos de calidad establecidos en las especificaciones deberán permanecer durante todo el período de vida útil del producto.

Todo ensayo que no pueda ser realizado sobre el producto terminado por limitaciones técnicas, deberá justificarse.

## 5.1.2.1. Determinación de la composición del producto terminado

Deberá determinarse la composición química de los productos alérgenos y de las soluciones diluyentes y reconstituyentes.

Los componentes antigénicos/alergénicos serán identificados y estimados en el producto final. La composición constante del producto puede ser establecida mediante la aplicación de diferentes métodos de separación y posterior comparación con la composición del IHR, como por ejemplo: Inmunoelectroforesis, (CIE, CRIE) o por combinación de diferentes métodos electroforéticos y técnicas de inmunobloting. La preparación y especificidad de los anticuerpos utilizados en los ensayos estarán perfectamente especificados.

La composición proteica constante del producto alergénica será demostrada mediante la utilización de métodos electroforéticos, como por ejemplo electroforesis en gel de poliacrilamida, isoelectroenfoque (IEF) PACE-SDS en medios reductores o no reductores.

En los productos alergénicos adsorbidos en gel de hidróxido de aluminio, debe comprobarse que la cantidad de aluminio se encuentre dentro de los límites permitidos.

Se determinará cuantitativamente los agentes antimicrobianos u otros conservantes utilizados para preservar a esterilidad de la preparación.

## 5.1.2.2. Determinación de la Actividad alergénica total

La estandarización de la actividad alergénica total se realizará según

## 5.1.2.2.1. Alérgenos estandarizados biológicamente

Se realizará la estandarización de la actividad alergénica total de cada lote individual de un extracto alergénico utilizando preferentemente alguno de los siguientes métodos de RAST Inhibición, RAST Directo, ELISA, o ensayo de liberación de histamina por leucocitos aislados de pacientes sensibilizados.

Todos los métodos deben encontrarse perfectamente descriptos, validados y disponer de información sobre la estandarización interna del método y de los reactivos, así también como de los criterios aplicables a los sueros reactivos (criterio de inclusión del paciente, tamaño del pool, especificidad) requerimientos para establecer el paralelismo entre los estándares y las muestras, datos de precisión, exactitud, linealidad, etc.

Cada nuevo lote de alérgeno debe ser ensayado contra la IHR estandarizada biológicamente. La potencia de cada lote puede entonces ser expresada en unidades biológicas.

Cuando se haya establecido una correspondencia entre la composición cualitativa del IHR y Estándar Internacional, podrá expresarse la potencia de cada lote en Unidades internacionales.

Cuando un producto consista de uno o varios componentes alergénicos bien caracterizados, la estandarización puede ser llevada a cabo ensayando cada componente/s individual mediante técnicas relevantes tales como Inmunodifusión radial, Inmunoelectroforesis cuantitativa u otras técnicas cuantitativas.

En estos casos también el estándar utilizado deberá estar calibrado biológicamente.

## 5.1.2.2.2. Alérgenos no estandarizados biológicamente

Cuando un producto no se encuentre estandarizado biológicamente, la uniformidad de la producción deberá ser mantenida en base a la estandarización de la cantidad inicial del material extraído o la valoración química del contenido proteico del extracto obtenido utilizando métodos que aseguren la uniformidad de los lotes en cuanto a su concentración.

Los siguientes métodos, si bien no aseguran una uniformidad en cuanto a la actividad alergénica de los productos, continúan siendo utilizados:

* Relación peso/volumen: expresión dada por la relación entre el peso seco de la materia empleada y el volumen de líquido de extracción utilizado en su elaboración.
* Nitrógeno proteico: siendo que las cantidades de proteínas extraídas para una misma relación peso/volumen no son siempre iguales, se ha establecido la determinación del nitrógeno proteico de los mismos como método de estandarización.

La Unidad de Nitrógeno Proteico (PNU) se define como la cantidad de extracto que contiene 10 mg de nitrógeno de origen proteico, precipitado con ácido fosfotúngstico y valorado aplicando el método de Kjedahl.

La utilización de otros métodos químicos o inmunoquímicos capaces de determinar la concentración de extractos alergénicos deberá estar validada.

- Alérgenos purificados por tratarse de alérgenos bien definidos y purificados la actividad específica debe determinarse como actividad por unidad de masa.

**5.1.2.3. Otros ensayos:** ensayos de inocuidad, esterilidad, control higiénico, humedad residual (para productos liofilizados) y otros, según corresponda.

**5.1.2.3.1. Ensayo de Inocuidad:** Cuando corresponda deberán realizarse:

1. **Ensayo de toxicidad excesiva.** Con la finalidad de detectar contaminantes tóxicos, el ensayo será realizado sobre una muestra representativa del producto terminado en su envase final. Siguiendo las especificaciones de Farmacopea Nacional o Internacionales
2. **Ensayo de irritación inespecífica:** el mismo será realizado mediante las pruebas subcutáneas en ratones, ratas o cobayos, irritación de la conjuntiva en conejos, u otros. Podrá obtenerse información adicional mediante el estudio de los pesos moleculares de los componentes de la preparación.

Para las preparaciones destinadas a pruebas cutáneas de tipo prick test, los ensayos toxicológicos podrán limitarse al estudio de la capacidad irritante no específica.

Para las preparaciones destinadas a tratamientos sensibilizantes, no será requerido el ensayo de inocuidad siempre que se haya realizado previamente en los lotes de extractos y diluyentes utilizados para su elaboración.

Cuando el producto sea sometido a procesos posteriores a su embasamiento tales como liofilización, esterilización etc., los ensayos serán realizados sobre muestras provenientes de cada ciclo de esterilización, liofilización, etc.

##### **5.1.2.3.2. Ensayo de esterilidad**

Los ensayos de esterilidad deberán ser llevados según especificaciones de Farmacopea Nacional o Internacionales.

##### **5.1.2.3.3. Control Higiénico**

Los productos para pruebas de parche utilizados para uso tópico son no obligatoriamente estériles. Se encontrarán establecidos los límites para el número de microorganismos por dosis o volumen y especificada la ausencia de microorganismos patógenos específicos.

##### **5.1.3. Controles sobre los productos intermedios:**

##### 

Estarán definidos los controles que se llevarán a cabo sobre productos intermedios.

En aquellas formulaciones en los que no resulte posible realizar los controles, pruebas de identidad y potencia sobre el producto terminado (como por ejemplo en preparaciones alergénicas modificadas, polimerizadas, precipitadas o adsorbidas en geles, etc.), las especificaciones de calidad estarán definidas para el producto intermedio justo antes de su modificación, dilución, etc., realizándose la estandarización y los controles sobre dicho producto intermedio.

La estandarización de las preparaciones alergénicas modificadas puede realizarse mediante la determinación proteica antes y después de la modificación y la determinación de la actividad alergénica total antes de la modificación.

##### **5.2. Perfil de impurezas**

Se encontrarán descriptos los perfiles de impurezas con sus correspondientes límites de aceptación y documentación que los avale, incluyendo los perfiles de variantes de la sustancia activa o productos derivados por interacción de mezclas de componentes así también como impurezas no relacionadas.

## 5.3. Controles en proceso

Los controles realizados en el proceso para asegurar la identidad, pureza y potencia de la sustancia activa, deberán estar bien descriptos, así como los procedimientos de muestreo.

Se encontrarán definidos los criterios para aceptar o rechazar un lote durante el proceso para los controles realizados en etapas críticas del mismo.

Validación del proceso: se dispondrá del protocolo y resultados sobre los estudios de validación de cada proceso crítico o factor que afecte a la sustancia activa remoción de químicos, ensayo de integridad del filtro, operaciones de ensamblado aséptico, etc.) Los registros de validación deben tener documentado con rigor estadístico la variabilidad observada en cada proceso y su correlación las especificaciones y la calidad final

Integridad de la sustancia activa: los resultados de estudios de validación deberán demostrar que la sustancia activa permanece libre de contaminantes extraños durante el período de almacenamiento previo a su llenado final. Se encontrarán establecidos la carga microbiana, tiempo y temperatura de almacenamiento.

# Art 6°. - ESTABILIDAD

Se encontrará definido el criterio para determinar la fecha de elaboración a partir de la cual se fijará el período de vida útil de producto y su fecha de vencimiento. En el caso de productos liofilizados la fecha de vencimiento deberá establecerse para el producto antes y después de su reconstitución.

Se llevarán a cabo estudios de estabilidad sobre los componentes activos y sobre el producto terminado.

En caso de productos alergénicos adsorbidos, modificados o no modificados, los estudios de estabilidad podrán realizarse sobre el producto antes de su modificación.

Para productos destinados a pruebas de parche, se dispondrá de una descripción de las condiciones de almacenamiento del producto, protocolos de estudio y resultados que avalen el período de vida útil asignado, incluyendo datos sobre ensayos destinados al monitoreo de la actividad biológica, productos de degradación (ej.: formas oxidadas).

Se indicará información sobre la estabilidad de aquellos productos intermedios que deban ser almacenados previo a su posterior procesamiento.

Los Protocolos de estabilidad deberán incluir, pero no estarán limitado a:

* Condiciones de almacenamiento: temperatura, tamaño de los viales, posiciones de los viales.
* Ensayos: potencia, esterilidad (o límite microbiano), ensayos de integridad.
* Humedad residual (para productos liofilizados)
* Proteínas totales
* Conservantes y estabilizantes
* Identidad
* Frecuencia de ensayo
* Detalles estadísticos del plan para la interpretación de los resultados

Datos de Estabilidad: Se dispondrá de un resumen de los resultados que avalen el período de vida útil del producto bajo las condiciones recomendadas en su envase final y sistema de cierre.

y no resulte necesario una nueva investigación.

En el registro deberá constar la investigación realizada y la conclusión de la misma, comunicando esta última al reclamante cualquiera fuera el resultado.