

1. **OBJETIVO:** Establecer los requisitos para el Registro Sanitario, Renovación y trámites asociados de productos alergénicos de fabricación a nivel industrial, entendidos como productos alergénicos, aquellos tal y como se definen en la presente guía. No serán objeto de la guía, los alérgenos o extractos alergénicos de forma individual o mezclas en su denominación de especie, sino los productos alergénicos que los contienen.
2. **ALCANCE:** Dirigida a los solicitantes de Registro Sanitario de productos alergénicos nacionales e importados.
3. **RESPONSABILIDADES:** Esta guía es de obligatorio cumplimiento para los titulares de registros sanitarios de productos alergénicos. Debe ser conocida, aplicada y actualizada por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.
4. **OBSERVACIONES Y CONSIDERACIONES SOBRE LA EVALUACIÓN DE LA INFORMACIÓN TÉCNICA PARA PRODUCTOS ALERGÉNICOS.**

Los productos alergénicos se encuentran en la categoría V01AA y V04CL, conforme a la normativa de Clasificación Anatómo -Terapéutica y Química (ATC) para medicamentos.

Todo producto alergénico es capaz de provocar una alteración específica en el comportamiento de la respuesta inmunológica, lo cual resulta de gran utilidad en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de alergias. Los productos alergénicos se dividen en dos categorías principales:

- Productos alergénicos fabricados a nivel industrial que contienen una sustancia alergénica o una mezcla definida de las mismas, utilizados para el diagnóstico in vivo y/o para el tratamiento de enfermedades alérgicas, comercializados como productos farmacéuticos, los cuales son objeto de esta guía.
- Productos alergénicos preparados sobre la base de una prescripción individualizada, por personal médico capacitado y autorizado para ello. Esta categoría de productos se limita a productos de elaboración magistral que tampoco serán objeto de ésta guía.

5. DOCUMENTOS DE REFERENCIA:

- BRITISH PHARMACOPEIA 2014. Allergen products. Monografía. Vol I. Pág. 95 – 97.
- EMEA. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1. Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents.
- EMEA. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. CHMP/EWP/18504/2006. Guideline on the clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases.
- EMEA/CHMP/BWP/304831/2007. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. CHMP. Guideline on allergen products: Production and quality issues. London. 2008.
- EMEA. EUROPEAN PHARMACOPEIA 8.0. Allergen Products. Monografía 01/2012:1063. Vol I. Pág. 741 – 743.
- FARMACOPEAS OFICIALES EN COLOMBIA: USP Estados Unidos, BP Británica, DAB Alemana, WHO/Farmacopea Internacional y Codex Francés.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH Guidelines Q1A(R2) - Stability Testing of New Drug Substances and Products.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH Guidelines Q1D. Evaluation for Stability Data.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH Guidelines Q1E. Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH Guidelines Q1F. Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH Guidelines Q5C. Stability Testing of Biotechnological/Biological Products.
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH Guidelines Q5E. Comparability of Biotechnological/Biological products subject to changes in their manufacturing process
- INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION. ICH Guidelines Q6B. Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.

- INVIMA. Circular Externa DG-100-007-07. [En línea] http://www.invima.gov.co/images/pdf/medicamentos/circular-externa/circularexterna_DG-100-007-07.pdf [Recuperado el 2 de julio de 2013].
- INVIMA. Guía para la solicitud de concesión o renovación de registro sanitario para vacunas PM01-RS-G53.
- INVIMA. Normas farmacológicas vigentes y Actas de Comisión Revisora (Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos).
- IUIS. Allergen Nomenclature Sub-Committee. Nomenclatura de alérgenos. <http://www.allergen.org/treeview.php>
- MINISTERIO DE SALUD. Decreto 677 de 1995 (Todo lo citados en los artículos 20,21,22, 23, 24, 26, 31, 72, 73, 74, 75, 76, 78 y 79.)
- MINISTERIO DE SALUD. Decreto 162 de 2004.
- MINISTERIO DE SALUD. Decreto 549 de 2001.
- MINISTERIO DE SALUD. Resolución 2514 de julio de 1995
- MINISTERIO DE SALUD. Resolución No. 1400 de Agosto de 2001.
- MINISTERIO DE SALUD. Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de la OMS (Informe 32), acogido por la Resolución No. 3183 de 23 de agosto 1995.
- MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL Decreto 426 de 2009
- MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución No. 3028 de 13 de Agosto de 2008
- MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución No. 0255 de 2007.
- MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL. Resolución No. 1672 de 2004.
- OMS/WHO. Allergen immunotherapy: Therapeutic vaccines for allergic diseases. Geneva 27 - 29 January 1997.
- REAL FARMACOPEA ESPAÑOLA. 1era Edición. 1997. Productos alérgenos. Monografía 1997, 1063. Pág. 1499 – 1501.
- WHOCC. Clasificación Anátomo-Terapéutica y Química (ATC) de Productos alérgenos: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=V01AA&showdescription=yes

6. DEFINICIONES:

- **ACTIVIDAD ALERGÉNICA TOTAL:** Definida como la capacidad que tiene un alérgeno para unirse a anticuerpos IgE específicos.
- **AGENTE ALERGIZANTE O ALÉRGENO:** Sustancia que puede inducir una reacción de hipersensibilidad alérgica de tipo I mediada por anticuerpos IgE, en personas susceptibles que han tenido contacto previo con el mismo.
- **ALÉRGENOS RECOMBINANTES:** Componentes de naturaleza proteica obtenidos por tecnología de ADN recombinante, cuya codificación puede corresponder a la secuencia completa de los alérgenos individuales o sólo a fracciones de la misma. Éstos pueden tener una actividad alérgica comparable a la del alérgeno natural, aunque tales preparaciones pueden tener una baja capacidad de unión a IgE debido a la selección de variantes hipoalérgicas naturales o inducidas por alteraciones de la secuencia o modificaciones físico-químicas.
- **ALERGOIDE:** Alérgenos que han sido modificados químicamente con el fin de reducir la reactividad en la respuesta inmunológica.
- **EXTRACTO ALERGÉNICO:** Extracto que contiene la sustancia biológicamente activa, siendo ésta última obtenida mediante técnicas de separación con disolventes aplicados sobre el material de partida. Dicho extracto puede ser procesado para su modificación a fin de reducir la actividad alérgica de la sustancia biológicamente activa o permanecer inalterado.
- **EXTRACTO CONCENTRADO:** Es aquel extracto derivado del material alérgico de partida, utilizado en la fabricación de más de un lote de producto terminado y del cual se preparan directamente mezclas y diluciones finales.
- **GRUPO HOMÓLOGO DE ALÉRGENOS:** Extractos y productos terminados elaborados a partir de alérgenos de diferentes especies, géneros o familias, los cuales pueden agruparse con base en su composición, propiedades físico-químicas o propiedades biológicas similares, a partir del material de partida, homologías estructurales y/o de reactividad cruzada, similitudes en el proceso de obtención por extracción, entre otros.
- **MATERIAL ALERGÉNICO DE PARTIDA:** Todo aquel que contiene la sustancia activa responsable de la respuesta alérgica y que será utilizado en la elaboración de un producto alérgico. La

elaboración de dicho material se realizará conforme lineamientos de BPM y controles documentados para cada paso del proceso.

- **PREPARACIONES ALERGÉNICAS A GRANEL:** Productos en solución o suspensión que no requieren mayor procesamiento o modificación y que se encuentran listos para su dilución o distribución en sus envases finales.
- **PRODUCTO ALERGÉNICO:** Producto cuya finalidad es identificar o inducir una alteración específica y adquirida en la respuesta inmunológica a un agente que provoca la alergia y que contiene un determinado componente o una mezcla definida de alérgenos que son administrados a humanos con fines de diagnóstico "in vivo" o tratamiento. Dentro de estos se incluyen las vacunas alérgicas y aquellos extractos utilizados para pruebas de diagnóstico o tratamiento de las enfermedades alérgicas.
- **PRODUCTOS ALERGÉNICOS INTERMEDIOS O SEMIELABORADOS:** Aquellos obtenidos por posterior procesamiento del extracto alérgico nativo o crudo o mediante modificación del mismo. La modificación puede realizarse mediante procesos fisicoquímicos (Ej. Adsorción física sobre vectores (carriers) como hidróxido de aluminio, fosfato de calcio o tirosina) o químicos (Ej. Conjugación química) a fin de aumentar su eficacia o seguridad. Los productos alérgicos intermedios pueden ser liofilizados.
- **PRODUCTO ALERGÉNICO TERMINADO:** Se refiere a la forma de dosis, en su envase final o definitivo. El producto alérgico terminado puede contener un solo componente alérgico, mezclado con otros alérgenos, diluido, adsorbido o en forma liofilizada. Para los productos liofilizados, el diluyente se considera como parte del mismo.
- **PREPARACIÓN DE REFERENCIA INTERNA (PRI) o IN HOUSE REFERENCE PREPARATION (IHRP):** Preparación consistente en un lote representativo de un extracto alérgico, 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 por el fabricante deberá ser semejante a la de la IHR.
- **PRODUCTO ALERGÉNICO MODIFICADO Y DEPOT:** Productos desarrollados de manera tal que, la sustancia biológicamente activa ha sufrido modificaciones físicas y/o químicas con el propósito de aumentar la eficacia de la inmunoterapia y reducir los efectos secundarios.

7. DOCUMENTOS REQUERIDOS PARA LA SOLICITUD DEL REGISTRO SANITARIO

Decreto 677 de 1995, Decreto 426 de 2009 Decreto 162 de 2004, Decreto 549 de 2001.

I. REQUISITOS LEGALES

- Recibo de pago por la tarifa legal correspondiente.
- Diligenciar el formato único de medicamentos o solicitud expresa, suscrita por el representante legal de la empresa titular o un apoderado legalmente constituido.
- Poder debidamente otorgado a un abogado, si el titular actúa a través de apoderado.
- Documento suscrito por el director técnico, que avale la información técnica del producto.
- Autorización del fabricante al importador para importar, distribuir, comercializar y ser el titular del Registro Sanitario del producto en Colombia.
- Certificado de existencia y representación legal del titular, fabricante o del importador, según corresponda.
- Contrato de fabricación (Art. 24, Decreto 677 de 1995), cuando corresponda.
- Certificado de Producto Farmacéutico – CPP vigente expedido por una autoridad sanitaria del país de origen o un país de referencia.
- Certificado de Venta Libre – CVL vigente expedido por la autoridad sanitaria del país de origen en el cual conste que el producto esté autorizado para ser comercializado en el país de origen.
- BPM vigente expedida por el INVIMA o por una autoridad sanitaria de un país de referencia (Decreto 549 de 2001 y Decreto 162 de 2004).
- Certificado de marca emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio en el cual conste que la marca está registrada o en trámite, a nombre del titular del Registro Sanitario. Si la marca está registrada a nombre de un tercero, adicionalmente debe adjuntar autorización de uso de marca.

NOTA: Todos los documentos de carácter legal provenientes del exterior, deben venir con el sello de apostille o con el sello de consularización, con traducción oficial al idioma español.

II. REQUISITOS DE CALIDAD

- Descripción de la forma farmacéutica y presentación comercial.
- Composición cualitativa y cuantitativa del producto. (Nota: En un producto alergénico, la composición cualitativa hace referencia a la denominación de los extractos alergénicos que componen el producto de manera individual o mediante mezclas de estos. Por su parte, la composición cuantitativa hace referencia a la denominación “100%” del extracto alergénico, cuando se trata de productos con un único alergénico componente o al porcentaje correspondiente de cada extracto alergénico cuando se trata de mezclas. La composición cuantitativa también hace referencia a la composición expresa en forma de peso/volumen cuando ésta sea aplicable o a la potencia alergénica del producto en las unidades establecidas por el fabricante. Para el caso de los productos alergénicos para diagnóstico conformados a manera de “Kit”, por ejemplo: “Prick test para alimentos” y que se componen de varias unidades envasadas de extractos alergénicos separados de forma individual o en mezclas, pero como parte integrante del kit, se deberá describir igualmente la composición cuali-cuantitativa de cada unidad que sea susceptible de componerlo, explicando esta condición como “componente del kit.”)
- Identificación del o los Ingrediente(s) activo(s) contenido(s) en el material alergénico de partida.
- Fórmula y controles del Estándar internacional (SI) o de la Preparación de Referencia Interna (PRI) empleada con fines de estandarización de los lotes fabricados.
- Descripción detallada de la fabricación del producto alergénico con descripción de los controles realizados al mismo durante el proceso de fabricación.
- Metodología de análisis del producto terminado con su respectiva validación.
- Especificaciones de calidad y resultados de análisis completos para el material alergénico de partida que contiene la sustancia biológicamente activa, materias primas (excipientes, materiales de envase y empaque, productos intermedios o a granel, medios de disolución y/o reconstitución, Preparación interna de referencia (PRI) o Estándar internacional (SI).
- Descripción, especificaciones y resultados de los controles de calidad realizados al producto en proceso.
- Descripción, especificaciones y resultados de los controles de calidad para el producto terminado.
- Metodología estandarizada para la valoración del alérgeno.
- Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura del fabricante del ingrediente activo, producto terminado y solventes para reconstitución.
- Estudios de estabilidad que soporten el periodo de vida útil del producto alergénico terminado. De ser el caso, estudios de estabilidad para el diluyente y del producto terminado reconstituido.
- Artes de etiquetas para el material de envase y empaque del producto (ampliado y con pantones de color), que den cumplimiento a los literales 72, 74, 76 y 78 del Decreto 677 de 1995.

III. REQUISITOS FARMACOLÓGICOS

Propiedades farmacológicas y toxicológicas

- Composición del producto
- Indicaciones
- Contraindicaciones
- Advertencias y precauciones
- Uso en embarazo y lactancia
- Interacciones e incompatibilidades
- Reacciones adversas
- Intoxicación, síntomas, tratamiento de urgencia y antídotos.
- Posología y modo de uso

La información farmacológica debe soportarse en estudios no clínicos y clínicos:

Estudios no clínicos (Se presentarán cuando resulten aplicables):

1. Toxicidad aguda
2. Toxicidad subaguda

Estudios clínicos:

Los ensayos clínicos se diferenciarán por la indicación del alérgeno, ya sea con fines diagnóstico o terapéutico y están orientados a evaluar seguridad y eficacia del producto. El informe presentado debe incluir:

1. Características de la población estudiada.
2. Criterios diagnósticos, de inclusión, de exclusión.
3. Resultados en términos de eficacia, con mediciones objetivas, independientemente de los resultados de la evaluación clínica y biológica.
4. Resultados clínicos y biológicos relativos a la seguridad, con información sobre la naturaleza y frecuencia de las reacciones adversas.
5. Evaluación estadística de los resultados.
6. Presentación de los resultados clínicos y de laboratorio tabulados
7. Discusión y conclusiones.
8. Anexos.

Los estudios clínicos en las preparaciones de combinación de alérgenos o para los tratamientos combinados, deben demostrar el valor terapéutico de la combinación.

Los esquemas de dosis recomendados deberán ser avalados por los estudios realizados. En el caso de los niños, embarazadas y otras poblaciones especiales, se requiere de estudios en este tipo de pacientes.

Los ensayos clínicos con productos alergénicos para fines diagnósticos, demostrarán que los extractos alergénicos utilizados son capaces de diagnosticar la alergia hacia el alérgeno en cuestión, con una sensibilidad y especificidad adecuada. Las pruebas diagnósticas son utilizadas para confirmar o excluir la presencia de anticuerpos IgE específicos.

Durante la comercialización del producto, el titular del registro informará periódicamente al INVIMA sobre la aparición de reacciones adversas, asociados con la utilización misma en las indicaciones y regímenes posológicos aprobados y que pudieran implicar restricciones en su uso futuro. Debido a la naturaleza y características de este tipo de productos, el interesado deberá adjuntar el plan de manejo de riesgos.

En todo caso, para los productos alergénicos habrá condición de comercialización bajo prescripción y fórmula de un médico especialista en alergología, dermatología y/o inmunología clínica. Habrá restricción de uso y precaución especial, para que la utilización de estos productos sea únicamente por un médico especialista en alergología y/o inmunología clínica o personal de la salud debidamente entrenado y bajo supervisión directa de un médico especialista en alergología, dermatología y/o inmunología clínica.

ANEXO 1. ESPECIFICACIONES PARA LOS DIFERENTES TIPOS DE ALÉRGENOS

MATERIAL ALERGÉNICO DE PARTIDA

Los materiales alergénico de partida que contiene la sustancia activa responsable de la respuesta alérgica, provienen de fuentes de origen animal, vegetal y hongos, y de fuentes procesadas tales como sustancias de alimentos, textiles, sustancias químicas, entre otros. En general, dichos materiales deben cumplir con los siguientes requisitos:

- Indicaciones completas de los métodos de recolección, pretratamiento, purificación y almacenamiento. Se debe minimizar la contaminación con otros materiales extraños. Sólo se permitirá la presencia de un 1% de material extraño, salvo especificaciones especiales.
- Identificación y caracterización del material, indicando descripción macroscópica y microscópica cuando corresponda.
- Especificaciones que permitan asegurar la uniformidad en la composición cuali-cuantitativa del material.
- Se realizarán ensayos de potencia sobre el material alergénico de partida, utilizando procedimientos analíticos validados tales como Test de Radioalergoabsorbancia – RAST de IgE, ELISA, Isoelectrofoque - IEF, Electroforesis SDS-PAGE, Inmunobloting de IgE, Radioinmunolectroforesis cruzada – CRIE, Microscopía, Espectroscopía, Cromatografía, Titulación, Colorimetría, etc.
- Metodología utilizada para la verificación, identificación, grado de pureza y la composición antigénica.
- Las especificaciones de calidad y métodos de control aplicables a materias primas en general (excipientes), material de envase y empaque
- Información de las condiciones de conservación de material de partida y productos intermedios.
- Cada lote de material alergénico de partida debe ser ensayado previo a su uso.

INGREDIENTE ACTIVO Y MATERIAS PRIMAS

- La calidad de la sustancia resultante estará asegurada mediante métodos de análisis y controles en el proceso de producción.

- Se deberá suministrar una descripción clara del ingrediente activo y su nombre, incluyendo la fuente a partir de la cual se obtuvo: organismo, cepa o clon (para ingredientes activos obtenidos vía de ADN recombinante), nombre químico u otros.
- Si la fuente de obtención corresponde a ácaros, hongos, plantas o mamíferos, se indicará el nombre científico de la misma con género y especie.
- En los casos que se utilicen excipientes y auxiliares de formulación que no se encuentren en las monografías de las farmacopeas oficiales en el país, se deberán presentar soportes de los ensayos para el control de calidad de los mismos, incluyéndose los rangos de aceptación dentro del correspondiente certificado de análisis.

FABRICANTE PROVEEDOR DEL MATERIAL ALERGÉNICO DE PARTIDA.

En aquellos casos en los que el fabricante del producto alergénico adquiera el material alergénico de partida de un proveedor externo, éste debe igualmente cumplir con los lineamientos de Buenas Prácticas de Fabricación y Control.

El proveedor externo deberá señalar las especificaciones de calidad del material de partida.

Así mismo se debe establecer la razón social y domicilio del proveedor, especificaciones y métodos de control llevados a cabo, ensayos y frecuencia de ensayos, todos éstos con la debida documentación de soporte. Cada nuevo lote de material alergénico de partida, vendrá provisto de las especificaciones y métodos de control relativos a su pureza e identidad.

El certificado del proveedor deberá definir la fuente del material alergénico de partida, los métodos de recolección, extracción, etc., la identidad, pureza, composición y cantidad de componentes alergénicos. Cuando el proceso de fabricación inicie a partir de un extracto crudo o a partir de un producto intermedio, semielaborado o a granel, se aceptarán las especificaciones de identidad y calidad suministradas en el certificado del proveedor certificado de los mismos con los correspondientes controles realizados por el fabricante del producto terminado.

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO DE FABRICACIÓN

- El proceso de elaboración del ingrediente activo se indicará paso a paso (extracción, filtración, clarificación, concentración, fraccionamiento, purificación, esterilización, otros), incluyendo diagramas o esquemas, que señalen los pasos críticos del mismo.
- Se proporcionará información sobre la composición cuali-cuantitativa y tamaño del lote estándar de producción.
- En el protocolo de fabricación, el cual es individual para cada producto alergénico, estarán descritas las etapas e instrucciones e indicando cada uno de los materiales alergénicos de partida para la obtención de los ingredientes activos, materias primas (conservantes, estabilizantes, adsorbentes, vehículos, materiales de envase y empaque), equipos, condiciones de operación, especificaciones, controles, etc. involucradas en el proceso de fabricación.
- La estandarización de una preparación alergénica requiere del establecimiento de una preparación de referencia interna (PRI o IHR) estable, bien definida y caracterizada con la finalidad de asegurar la consistencia de mínimo 3 lotes consecutivos del producto. La PRI representará un prototipo que definirá la composición cualitativa y los límites en las especificaciones que deberán ser semejantes en los sucesivos lotes del extracto para el producto alergénico a granel y terminado.
- Los métodos de purificación del material de partida deberán preservar las propiedades biológicas de los componentes alergénicos y minimizar el contenido de componentes irritantes de bajo peso molecular u otros alérgenos.
- La caracterización de la PRI indicará su composición en cuanto a proteínas, carbohidratos, antígenos, alérgenos, etc. a través de métodos bioquímicos e inmunoquímicos reconocidos.
- Cuando se tengan como referencia preparaciones de Estándares Internacionales (SI) formuladas por el Subcomité de Estandarización de Alérgenos - IUIS, se deberán realizar estudios comparativos entre la PRI y el IS mediante métodos de análisis cualitativos y cuantitativos, adjuntando la documentación de los mismos.
- Se proporcionarán el protocolo resumido, controles y los criterios de aceptación, rechazo y reprocesamiento para cada etapa del proceso productivo.
- La estabilidad de la PRI estará garantizada mediante un muestreo y almacenamiento adecuado.
- Los estudios de estabilidad deberán incluir los ensayos de la actividad alergénica total, así como pruebas que permitan de detectar y estimar modificaciones en el contenido de los alérgenos relevantes.
- En los casos que se requiera como almacenamiento y transporte se proporcionarán informes que garanticen el mantenimiento de la cadena de frío.

MÉTODOS PARA DETERMINAR LA POTENCIA DE PRODUCTOS ALERGÉNICOS

Con el fin de medir los alérgenos mayoritarios o relevantes, se han elaborado preparaciones de estándares internos de referencia por programas tales como el de OMS/IUIS/IAACI y entidades como: CERB, CBS, ATCC, entre otras instituciones reconocidas internacionalmente.

Los métodos para la determinación de potencia se basan en la generación de anticuerpos IgE que surgen en respuesta a los alérgenos detectados a través de métodos *in vitro* (HPLC, immunoblotting, IEF, CRIE, SDS-PAGE, etc.) e *in vivo* (Equivalente de histamina por Prick test y Eritema intradérmico). Estos métodos permiten cuantificar los alérgenos específicos dentro de una formulación y aseguran que los alérgenos esenciales se encuentran dentro de una composición y potencia constante. Para las pruebas cutáneas *in vivo*, la potencia está definida en unidades biológicas que se determinan a partir del número de pacientes alérgicos disponibles para la prueba y de los criterios de selección utilizados en la metodología, por lo cual, a nivel práctico se manejan distintas unidades para medir la potencia de los productos alérgicos.

Con el propósito de establecer la metodología de estandarización y las unidades de potencia para las pruebas realizadas *in vivo* de un producto alérgico, es preciso que el método se definan:

- La descripción clara de la prueba *in vivo* para la determinación de la potencia del extracto alérgico del producto.
- El número y las características de los pacientes utilizados para la prueba (edad, género, tipo y grado de alergia que presentan los pacientes)
- Número de dosis suministradas en el ensayo.
- Descripción del extracto alérgico a ensayar en las pruebas (origen, composición cualitativa y cuantitativa, vía de administración del extracto, etc.)
- Sustancia utilizada como patrón de referencia para las pruebas *in vivo* (Histamina u otros estándares de referencia validados)
- Tipo de reacción alérgica producida y modo en que se mide dicha reacción (diámetro o área del eritema o pápula) con fines de comparación de la reacción ocasionada entre la sustancia que sirve como patrón de referencia en la prueba y la dilución del extracto alérgico a ensayar.
- Definición de las Unidades de Potencia Biológica para el extracto alérgico.
- Cálculos, gráficos, curvas de calibración, análisis estadístico, entre otros que permitan establecer la potencia del extracto alérgico a ensayar.

PRODUCTO TERMINADO

En el certificado de análisis estarán incluidos todas las especificaciones y resultados de las pruebas de control de calidad efectuadas al producto terminado, justificándose en aquellas situaciones en que por las características propias del producto, no se dispone de un método de ensayo oficial y deba emplearse un método alternativo de análisis.

Como referencia, se exigirán las pruebas mínimas establecidas para productos alérgicos establecidas en las Farmacopeas oficiales del país. Dentro de las mismas se habrá de considerar lo siguiente:

- La potencia estimada, derivada del ensayo de actividad alérgica total, deberá ser no menor del 50% y no mayor del 150% de la potencia declarada.
- Se incluirá al menos una prueba de identidad o composición en comparación con la PRI, mediante la determinación del perfil de proteínas o antígenos por métodos de análisis *in vitro*.
- Para vacunas modificadas, la prueba de potencia será realizada preferiblemente, antes y después de efectuar la modificación del alérgeno.
- Para los productos adsorbidos, se especificará, además, la actividad alérgica residual libre.
- La potencia alérgica determinada por métodos *in vivo* en BU/mL o BAU/mL, podrá suplir el ensayo de contenido de proteínas totales establecido en las Farmacopeas Británica y Europea.
- Los ensayos de control deberán corresponder con los requerimientos de las farmacopeas vigentes para cada forma farmacéutica en la que se presenta el producto terminado para su comercialización, demostrando su adecuada calidad y seguridad.
- Las metodologías analíticas empleadas deberán estar validadas. Los datos obtenidos en la validación de un método aplicado a un producto, deberán estar lo suficientemente sustentada y documentada.

ESTABILIDAD

- La estabilidad de las preparaciones de alérgenos siempre habrán de demostrarse mediante estudios de estabilidad natural, empleando con fines de comparación de especificaciones, un estándar de referencia apropiado.

- Las pruebas de esterilidad serán aplicables a todas las preparaciones de alérgenos unidos que sean administradas por vía parenteral, ocular, preparaciones para inhalación o preparados destinados para las pruebas cutáneas.
- Para productos alergénicos multidosis que utilicen conservantes, se requerirá la prueba de eficacia del preservante antimicrobiana establecida en las Farmacopeas oficiales.
- Los productos que no sean estériles (Ej, Productos alergénicos por vía oral) deberán cumplir con los requisitos definidos para las pruebas de calidad microbiológica de preparaciones farmacéuticas definidas en las farmacopeas oficiales.
- Para productos alergénicos que contengan un grupo homólogo de alérgenos (Ej. Pertenecientes a un mismo género), el conjunto completo de datos de estabilidad será proporcionado a partir del alérgeno más representativo. En varias ocasiones, por la falta de representatividad de algunos alérgenos será posible extrapolar los datos de estabilidad a partir del alérgeno que se considere como "representativo" de la muestra. La elección del número de parámetros o pruebas indicadoras de estabilidad deberá estar debidamente soportada y documentada.
- La extrapolación no podrá ser posible para todos los productos formulados con mezcla de diferentes alérgenos, debido a que:
 1. Los alérgenos no relacionados pueden presentar diferencias en sus actividades enzimáticas, causando que las enzimas de un tipo de alérgeno deterioren o degraden a otros alérgenos afectando su potencia.
 2. Las diluciones excesivas pueden dar lugar a dosis subóptimas de cada alérgeno por separado.
 3. La potencia de los alérgenos puede deteriorarse con mayor rapidez con sucesivas diluciones o cuando se mezclan con otras vacunas alergénicas. Por lo tanto, debe considerarse muy bien el alérgeno representativo entre el resto, al momento de considerar si es relevante para la estabilidad del producto.
- Si los datos para la estabilidad de otros alérgenos no se encontraran disponibles en el momento de la autorización para comercialización del producto, el fabricante establecerá el compromiso de continuar los estudios de estabilidad para los alérgenos no representativos después de la aprobación del producto. Bajo ninguna circunstancia se otorgará Registro Sanitario a productos alergénicos sin previa presentación de éstos estudios.
- Si el producto terminado consiste en una mezcla de extractos de alérgenos que no pertenecen a un mismo grupo homólogo, los estudios de estabilidad se deberán realizar para la mezcla, tomando cada sustancia activa como individual.
- Para extractos individuales en mezcla que pertenecen a un mismo grupo homólogo y por tanto, la reactividad cruzada se produce entre los alérgenos relevantes, no se hace exigible determinar la actividad de las sustancias activas individuales, siempre y cuando se sustente adecuadamente. En estos casos (Ej. Mezcla de extractos de polen de pasto), la potencia podrá determinarse a través de una prueba de unión a IgE competitiva a nivel global para la mezcla.
- Para los productos alergénicos modificados, la estabilidad del alérgeno con la modificación física o química deberá establecerse hasta el tiempo propuesto de vida útil mediante pruebas de cantidad total de proteína soluble en el sobrenadante, determinación de la presencia de componentes de unión a IgE en el sobrenadante o mediante otros métodos pertinentes.
- De no ser posible llevar a cabo pruebas de potencia, en el caso particular de materiales alergénicos modificados, se podrán desarrollar pruebas de inmunogenicidad in vivo o ensayos alternativos in vitro validados con fines de estabilidad, en tiempos inicial, intermedio y final del período de vida útil propuesto, para proporcionar la evidencia global de la estabilidad del producto terminado.
- La normatividad y lineamientos vigentes en temas de estabilidad como por ejemplo la resolución 2514 de 1995.

INFORMACION EN ETIQUETAS Y RÓTULOS DE PRODUCTOS ALERGÉNICOS

- Nombre de marca del producto.
- El número de unidades, dosis, la potencia o volumen contenido en el envase, según aplique.
- Composición cualitativa y cuantitativa del producto, indicando el género y la especie para cada uno de los alérgenos que componen el producto.

- La potencia del producto expresada en el sistema Internacional de Unidades (siempre que sea posible), u otras unidades que resulten aplicables (Ej.: Unidades de actividad biológica).
- La naturaleza y cantidad del adyuvante, preservante y cualquier otra sustancia agregada que pueda ser susceptible de causar reacciones adversas.
- Las condiciones de almacenamiento para el producto terminado y reconstituido (si aplica éste último).
- Se debe declarar si el producto alergénico es modificado o no.
- Vía de administración del fármaco: Subcutánea, intradérmica, oral, etc.
- Todas lo demás dispuesto y que resulte aplicable, conforme lo establecido en los artículos 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78 y 79 del Decreto 677 de 1995.

ANEXO 2. ESPECIFICACIONES SEGÚN EL ORIGEN DEL MATERIAL ALERGÉNICO DE PARTIDA.

ALÉRGENOS DE ORIGEN ANIMAL

- La recolección del material que deberá ser supervisada por personal especializado en veterinaria y se realizará de forma tal de que no se produzca injuria en la piel del animal, mediante métodos de succión, cepillado o peinado.
- Cuando el material provenga de animales muertos, se deberá recolectar el mismo en el menor tiempo posible y se establecerán las condiciones de conservación que aseguren que el proceso de descomposición no afecta el epitelio o la estructura de interés.
- La especie y género a partir del cual se obtiene el material alergénico de partida.
- La estructura (fanera) o fluido a partir del cual se obtuvo dicho material: Pelo, uñas, piel, saliva, orina, etc.)
- El material que solo podrá provenir de animales en buen estado de salud, libre de patologías e infecciones presentes en el momento de la recolección. Por tanto, deberá disponerse de una certificación que acredite el estado de salud del animal.
- Debe siempre evitarse el uso de material de partida ante cualquier sospecha de zoonosis o infección del animal (Ej. Ántrax, tétano, anemia equina, gangrena, encefalomiелitis, encefalopatía espongiiforme bovina - BSE, etc.) y la misma deberá comunicarse ante la Autoridad Sanitaria.
- Si bien los animales empleados deben recibir tratamiento e inmunizaciones para mantener su buen estado de salud, no se empleará material de partida de animales que hayan sido tratados con antibióticos, antiparasitarios u otros medicamentos hasta que no haya transcurrido el tiempo necesario para que dicho producto y sus metabolitos se hayan eliminado totalmente de su organismo, lo cual debe aparecer reportado en el certificado.

ÁCAROS E INSECTOS:

- Los cultivos de ácaros estarán supervisados por personal calificado y con adecuada experiencia en entomología.
- Los métodos de cultivo y la composición del medio de cultivo deben estar descritos y documentados.
- La composición del material que será posteriormente procesado deberá estar definida (solo ácaros o el cultivo total de ácaros).
- En el caso particular de los insectos, los métodos de recolección del veneno de los sacos de veneno deben describirse y asegurarse que el material obtenido sea de la calidad apropiada.
- A fin de prevenir reacciones secundarias del producto terminado, se evitará la utilización de proteínas, productos de origen animal u otros materiales potencialmente alergénicos en los medios de cultivo. En caso de no ser posible, su uso se encontrará debidamente justificado y el método de recolección deberá estar claramente definido.
- El material proveniente de animales será tratado con el fin de inactivar o eliminar agentes contaminantes o potencialmente infecciosos.
- Los métodos de eliminación o inactivación deben estar perfectamente definidos, controlados y validados, con el fin de demostrar la ausencia en el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas.

ALÉRGENOS DE ORIGEN VEGETAL. PÓLENES.

Los requerimientos para este tipo de material deberán incluir:

- La recolección será supervisada por personal con experiencia en botánica.
- Se debe establecer el método de recolección de los pólenes y las pruebas utilizadas para determinar el contenido de material vegetal extraño: Pólenes, esporas, material vegetal perteneciente a otras especies y contaminación no relacionada.
- El contenido de pólenes de otras especies, no deberá superar el 1% para pólenes mixtos y 0.5% para un mismo tipo de polen, determinado por examen microscópico.

- 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.

ALÉRGENOS PROVENIENTES DE HONGOS.

- La elaboración de productos alergénicos a partir de hongos deberá estar supervisada por una persona experta en micología.
- Se deberá especificar: La cepa o cepas de hongos utilizadas, el método de cultivo, describiendo la composición del medio y condiciones de cultivo.
- La identidad del cultivo, límites y tipo de contaminantes máximos permitidos deberán indicarse dentro de las especificaciones. Dichos límites en las especificaciones estarán establecidos con base en los resultados obtenidos de las pruebas realizadas por el fabricante en al menos tres lotes consecutivos del hongo cuya especie sea representativa del procedimiento.
- Preferiblemente se utilizarán medios de cultivo sintéticos, libre de sustancias potencialmente alergénicas, excepto aquellas estrictamente necesarias y que se encuentren justificadas para el crecimiento de los microorganismos.
- Las características morfológicas del material recolectado deben estar perfectamente descritas: Esporas y micelio, sólo espora o solo micelio.
- Toda operación que involucre manipulación o procesamiento de hongos será realizada siguiendo los procedimientos operativos aprobados y supervisados por personal calificado y de adecuada experiencia.
- La documentación debe constatar que el cultivo no promueve el desarrollo de cepas productoras de micotoxinas u ocratoxinas. Cuando se requiera, el material alergénico de partida será sometido a pruebas de toxicidad aguda para micotoxinas y de mutagenicidad antes de su procesado. Si tales ensayos resultaran positivos, éstos deberán repetirse en el producto semielaborado.

SUSTANCIAS QUÍMICAS SIMPLES Y COMPLEJAS.

- La descripción debe incluir la estructura química, peso molecular, fórmula molecular, nombre establecido en alguna de las Farmacopeas oficiales, nombre químico común, características físicas incluyendo tamaño de partícula y el componente alergénico activo de la sustancia, en caso de conocerlo.
- Se deberá disponer de información referente al origen, procesamiento y especificaciones y métodos de identificación que permitan demostrar la consistencia entre los diferentes lotes (mínimo tres lotes).

OTROS ALÉRGENOS.

- Si en el material de partida se han de utilizar otros diferentes a los antes mencionados, tales aquellos provenientes de alimentos, harina de cereales u otros, deben igualmente estar definidas y establecidas las especificaciones de los mismos.
- La composición del material a utilizar no deberá contener más de un 1% de material extraño.
- No se utilizarán alimentos procesados. Cuando el alimento sea adquirido en el comercio, la etiqueta o rótulo del envase del alimento formará parte del Registro de lote. De no existir, se incluirá en el mismo el nombre y domicilio del comercio donde fue adquirido.