

**REAL DECRETO 288/1991, DE 8 DE MARZO, POR EL QUE SE REGULAN  
LOS MEDICAMENTOS INMUNOLOGICOS DE USO HUMANO**

*(BOE núm. 61, de 12 marzo [RCL 1991, 655])*

© Editorial Aranzadi S.A.

Derogado por disp. derog. única.c) de Real Decreto núm. 1345/2007, de 11 octubre .

Los medicamentos inmunológicos tienen una trascendencia sanitaria universalmente conocida, ya que no sólo se emplean en terapias curativas sino que también son ampliamente utilizados con fines preventivos y de diagnósticos y, por tanto, en población sana.

La complejidad técnica de estos medicamentos, las características especiales en cuanto a materias primas, productos intermedios y preparado acabado, y la necesidad de adoptar medidas para garantizar en todo caso su seguridad y eficacia, hace necesario dictar una regulación específica, armonizada con lo establecido en la Directiva Comunitaria 89/342/CEE, por la que se adoptan disposiciones complementarias sobre medicamentos inmunológicos consistentes en vacunas, toxinas, sueros y alérgenos («Diario Oficial de las Comunidades Europeas» de 25 de mayo de 1989).

El presente Real Decreto, dictado en base a las competencias en materia de legislación sobre productos farmacéuticos y régimen económico de la Seguridad Social que atribuyen al Estado el artículo 149.1.16 y 17 de la Constitución, así como el artículo 40.5 de la Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad, y artículo 39 de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, establece los requisitos necesarios para garantizar que se observen los criterios de seguridad, eficacia y calidad en la autorización, producción y control de los medicamentos inmunológicos, así como los criterios generales para su utilización con cargo a la prestación del Sistema Nacional de Salud.

En su virtud, a propuesta del Ministro de Sanidad y Consumo, oídos los sectores afectados, previo informe favorable del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión de 8 de marzo de 1991, dispongo:

*Artículo 1.*

1. A los efectos de este Real Decreto son medicamentos inmunológicos los sueros, las vacunas, las toxinas y los alérgenos incluidas las vacunas individualizadas para un paciente específico.

2. Se entenderá por:

Suero: Agente utilizado para producir una inmunidad pasiva.

Vacunas: Agentes empleados para provocar una inmunidad activa.

Toxinas: Agentes utilizados para diagnosticar el estado de inmunidad.

Alérgeno: Todo producto destinado a identificar o provocar una modificación específica y adquirida de la respuesta inmunológica a un agente alergizante.

Vacunas individualizadas: Son las preparadas con agentes inmunizantes, a concentración y dilución específica en base a la correspondiente prescripción facultativa para un paciente determinado.

#### *Artículo 2.*

1. Los medicamentos inmunológicos, fabricados industrialmente, tienen la consideración legal de especialidades farmacéuticas y por tanto están sometidos a autorización y registro en el Ministerio de Sanidad y Consumo y a las demás exigencias que la legislación vigente impone a esa clase de medicamentos, con las previsiones específicas que incorpora este Real Decreto o puedan incorporar las disposiciones que lo desarrollen.

2. Las vacunas individualizadas se registrarán por lo dispuesto en el artículo 8.º de este Real Decreto.

#### *Artículo 3.*

Para garantizar permanentemente la homogeneidad de los lotes y productos, los procesos y procedimientos empleados en la fabricación de los medicamentos inmunológicos, deben ser debidamente autorizados por el Ministerio de Sanidad y Consumo, y ajustados a las Normas de Correcta Fabricación que se incluyen en los anexos I y II de este Real Decreto.

#### *Artículo 4.*

1. Los fabricantes pondrán a disposición de las autoridades sanitarias con competencia de ejecución en materia de legislación de productos farmacéuticos, los protocolos de producción y control de los medicamentos inmunológicos cuando sean requeridos para ello. Asimismo, deberán proporcionar para su control las materias primas, productos intermedios o lotes finales, de los medicamentos inmunológicos cuando les sean solicitados.

2. El Ministerio de Sanidad y Consumo, por interés de la salud pública, podrá someter a autorización previa la comercialización de cada lote de los productos a granel o terminados de los medicamentos inmunológicos siguientes:

Vacunas vivas.

Medicamentos inmunológicos destinados a inmunización primaria de niños y otros grupos de especial riesgo.

Medicamentos inmunológicos utilizados en Campañas Sanitarias.

Medicamentos inmunológicos fabricados con nuevas tecnologías, tecnologías modificadas o que presenten un carácter de novedad para un fabricante determinado, durante el plazo que se le imponga en la correspondiente autorización de comercialización.

3. La referida autorización previa implicará la revisión de los protocolos de producción y control y, en su caso, la realización de los ensayos analíticos que se consideren oportunos.

La precitada autorización será otorgada, cuando ante el Ministerio de Sanidad y Consumo se acredite documentalmente que el lote ha sido conformado por la autoridad competente de otro Estado miembro de la Comunidad Económica Europea.

4. El Instituto de Salud «Carlos III» deberá, en el plazo máximo de sesenta días naturales desde el momento de la recogida de muestras por los servicios de Inspección, informar a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la conformidad o no de los lotes sometidos a autorización previa.

Transcurrido dicho plazo sin pronunciamiento negativo, se entenderá conformado el lote para su comercialización.

#### *Artículo 5.*

En los expedientes que acompañan a la solicitud de autorización y registro de un medicamento inmunológico se tendrán en cuenta las siguientes consideraciones:

- a) La descripción cuantitativa de los medicamentos inmunológicos se expresará en masa, en unidades internacionales, en unidades de actividad biológica o, en la medida de lo posible, en contenido proteico según el tipo de producto de que se trate.
- b) En todo caso, la composición cualitativa y cuantitativa de los componentes activos se expresará en unidades de actividad biológica o en contenido proteico.

#### *Artículo 6.*

La marca o el nombre del medicamento irá acompañado siempre de la denominación común o científica de los componentes activos.

### *Artículo 7.*

La ficha técnica y el material de acondicionamiento de los medicamentos inmunológicos, además de las exigencias establecidas para las especialidades farmacéuticas, incluirán:

- a) La ficha técnica y prospecto, información suficiente sobre las precauciones que deben adoptar las personas que los manipulan o los administran, así como las que eventualmente deban observar los pacientes.
- b) En el cartonaje y etiqueta, los símbolos y frases que adviertan de la necesidad de su conservación en frío.

### *Artículo 8.*

1. La elaboración, distribución y dispensación de las vacunas individualizadas sean antialérgicas, bacterianas o autovacunas, obedecerá a una prescripción médica para un paciente determinado.
2. Las Entidades fabricantes de vacunas individualizadas deberán contar con autorización previa otorgada por la Administración Sanitaria del Estado o de las Comunidades Autónomas que ostenten competencias de ejecución de la legislación de productos farmacéuticos. Las autorizaciones que otorguen las Comunidades Autónomas serán comunicadas al Ministerio de Sanidad y Consumo.

Dicha autorización será otorgada cuando se verifique que la Entidad dispone de los medios mínimos, materiales, técnicos y de personal suficientes para su adecuada fabricación y control, establecidos por el Ministerio de Sanidad y Consumo y bajo la responsabilidad de un Técnico superior calificado de acuerdo con la normativa vigente.

3. Los procesos y procedimientos de fabricación y control se ajustarán a los criterios de las Normas de Correcta Fabricación y deberán ser validadas por los servicios correspondientes de inspección farmacéutica.

En todo caso los procesos y procedimientos de fabricación y control serán protocolizados.

4. Las vacunas antialérgicas individualizadas se elaborarán a partir de alérgenos fabricados industrialmente según lo establecido en el artículo 2.º de este Real Decreto.
5. La Entidad fabricante de estas preparaciones individualizadas adoptará las medidas adecuadas para identificar en cada preparación a la oficina de farmacia o servicio farmacéutico solicitante, al prescriptor, paciente, composición, proceso de fabricación y controles realizados.
6. El material de acondicionamiento identificará claramente como mínimo, al prescriptor, paciente y composición cuantitativa de la preparación, vía de

administración, número de referencia de fabricación y fecha de caducidad, así como a la Entidad fabricante y la necesidad de conservarse en frío.

Se acompañará un folleto explicativo con las instrucciones para su correcta administración y las precauciones que proceda adoptar.

#### *Artículo 9.*

En la fabricación, distribución y conservación de los medicamentos inmunológicos se observarán las condiciones particulares de temperatura necesarias para evitar cualquier alteración o deterioro.

*Primera.* A la entrada en vigor de este Real Decreto quedan sometidas a la autorización previa de lotes a la que hace referencia el artículo 4.º, 2, las siguientes vacunas y suspensiones:

Los concentrados de vacunas antipoliomielíticas atenuadas.

Las vacunas víricas.

Las vacunas frente al tétanos, difteria y tosferina tanto monovalentes como polivalentes.

La vacuna antitífica atenuada.

*Segunda.* 1. Los medicamentos inmunológicos autorizados como especialidades farmacéuticas para su utilización con cargo a los fondos de la Seguridad Social seguirán para su aceptación a la oferta y demás condiciones de la prestación, el régimen general establecido para aquéllas.

2. Las vacunas individualizadas para su financiación por los fondos de la Seguridad Social seguirán el siguiente régimen:

a) Serán ofrecidas en las condiciones que reglamentariamente se determinen para la Administración del Estado.

Las condiciones y trámites para su inclusión en la oferta de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social serán establecidos de acuerdo con los criterios marcados por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud.

b) Irán dotadas en su envase de una etiqueta identificativa en la que figurarán los datos que se consideren necesarios para el control de la dispensación con cargo a la Seguridad Social y que deberá ser adherida en la receta en el momento de ser entregados al beneficiario por el Farmacéutico que las dispense.

- c) El precio será determinado específicamente.
- d) Transcurrido un año desde la inclusión de las vacunas individualizadas en la oferta de la prestación farmacéutica de la Seguridad Social se revisarán las concesiones de dicha oferta con los criterios marcados en la legislación vigente. A partir de esta revisión, las revisiones periódicas se efectuarán cada cinco años.

#### *DISPOSICIONES TRANSITORIAS.*

*Primera.* En el plazo de un año contado desde la entrada en vigor de este Real Decreto, las actuales Entidades de fabricantes de vacunas individualizadas adecuarán sus actividades a las previsiones del mismo.

*Segunda.* No obstante lo anterior, los actuales fabricantes de vacunas individualizadas comunicarán su funcionamiento en el plazo de tres meses desde la entrada en vigor de este Real Decreto a la Administración Sanitaria del Estado o de las Comunidades Autónomas competentes para la ejecución de la legislación de productos farmacéuticos. Estas últimas comunicarán dicha información al Ministerio de Sanidad y Consumo.

*Tercera.* En el mismo plazo de tres meses los fabricantes autorizados actualmente para la fabricación de vacunas individualizadas, formularán la oferta para su admisión a la financiación con cargo a los fondos de la Seguridad Social.

*Cuarta.* En el plazo de un año, contado desde la entrada en vigor de este Real Decreto, los laboratorios que fabriquen industrialmente medicamentos inmunológicos adecuarán sus actividades a las previsiones del mismo.

#### *DISPOSICION FINAL.*

Se faculta al Ministro de Sanidad y Consumo para modificar por Orden las normas de correcta fabricación de los medicamentos inmunológicos para adaptarlas a los avances y exigencias materiales, tecnológicas o científicas.

### **ANEXO I NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE LAS VACUNAS DE USO HUMANO**

Estas normas facilitan el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación y Control de Calidad de Medicamentos, aprobadas por Orden de 19 de abril de 1985 («Boletín Oficial del Estado» del 30), en su adaptación específica a la elaboración y control de vacunas de uso en humanos.

## 1. Consideraciones generales

1.1 Todas las cepas que se utilicen en la fabricación de vacunas deberán corresponder a las autorizadas y declaradas para la producción de las vacunas de que se trate.

1.2 Cualquier producto objeto de esta norma deberá estar adecuadamente identificado con una clave de lote, que se consignará en todos los envases de producto que correspondan a ese lote.

La clave de identificación de lote constará preceptivamente en los protocolos de producción y su significado se reflejará en la «guía patrón» de fabricación.

## 2. Definiciones

A los efectos que se prevén en estas normas, se entenderá por:

2.1 Semilla: Cepa original del germen de la que se parte para la obtención de la vacuna.

2.2 Siembra: Producto obtenido por el cultivo de la semilla en un medio adecuado.

2.3 Lote de siembra: Producto homogéneo obtenido en cada procedimiento de cultivo.

2.4 Suspensiones a granel: Producto resultante de la suspensión de vacuna en líquidos o fluidos apropiados.

2.5 Producto final: Vacuna totalmente elaborada, dosificada y envasada que precisa de un posterior acondicionamiento para su distribución y venta.

2.6 Producto final acabado: Producto final acondicionado para su distribución y venta.

## 3. Fabricación

3.1 Todos los procesos de fabricación serán debidamente protocolizados de acuerdo con las normas establecidas en el número 7 de la Orden de 19 de abril de 1985.

3.2 La «Guía Patrón» de fabricación y control incluirá, como mínimo, los siguientes datos y documentos que deberán constar en la documentación de Registro:

Pruebas de identidad de las cepas.

Pruebas de inocuidad de los sustratos.

Protocolo de fabricación y control de calidad del producto de partida.

Sistema de producción y controles del proceso.

Protocolos analíticos que incluyan las especificaciones de aceptación del producto y los resultados obtenidos en cada una de las pruebas realizadas con expresión del método empleado.

3.3 Los envases que contengan cualquiera de los productos objeto de esta norma estarán clara y exactamente rotulados con los datos que permitan, de forma inequívoca, conocer su naturaleza.

3.4 Los laboratorios que produzcan el producto final a partir de suspensiones a granel, elaboradas por otros laboratorios, deberán incorporar en su documentación los protocolos de producción de dichas suspensiones y la autorización de las Autoridades de Control del país en que se produzcan.

3.5 Los laboratorios que produzcan el producto final acabado, a partir del producto final elaborado por otros laboratorios, deberán incorporar en su documentación los protocolos de producción de dicho producto final acabado y la autorización de las Autoridades de Control del país en que se produzcan.

#### 4. Control de calidad

Para cada fase de producción, el laboratorio productor efectuará los controles a que esté obligado, de acuerdo con lo establecido en el Registro de la especialidad.

#### 5. Inspección y control por la Administración Sanitaria

5.1 Inspecciones y toma de muestras.

5.1.1 Por los Servicios de Inspección Farmacéutica se verificará que la producción y el control se realiza de acuerdo con la «Guía Patrón» de Fabricación y Control y se cumplimentan y archivan de forma adecuada los protocolos de cada lote.

5.1.2 En circunstancias excepcionales y previo levantamiento del acta reglamentaria, se procederá a la obtención de muestras de semillas o lotes de siembra, por parte de la Inspección Farmacéutica, para su remisión y estudio en el Instituto de Salud «Carlos III». El proceso de producción podrá continuarse sin esperar el resultado de los controles efectuados.

5.1.3 La Inspección Farmacéutica, previo levantamiento del acta reglamentaria, tomará muestras de las suspensiones a granel producidas o importadas, para su remisión y dictamen por el Instituto de Salud «Carlos III», acompañadas de los protocolos de producción. El proceso de producción podrá continuarse sin esperar el resultado de los controles efectuados.

5.1.4 Finalizada la fase de elaboración o recepción de producto final, el laboratorio productor solicitará de los Servicios de Inspección Farmacéutica la recogida de los protocolos de producción, muestras del producto final acabado, en número estadísticamente representativo del tamaño del lote. Dichas muestras y documentación serán enviadas al Instituto de Salud «Carlos III».



En el caso de la vacuna antigripal y debido a las circunstancias excepcionales de su comercialización los laboratorios productores podrán solicitar la recogida de las muestras del producto final antes de terminar los controles de producción correspondientes, pudiendo enviar dichos protocolos posteriormente.

5.1.5 En el acta levantada en la toma de muestras se reflejará la existencia en los casos que proceda, de la certificación expedida por la Autoridad Sanitaria del país de origen respecto de la conformidad de los lotes de materias que se importan.

5.2 Control en el comercio exterior.

5.2.1 La importación o exportación de cualquier producto o preparado afectado por este Real Decreto, requerirá de acuerdo con lo establecido en el artículo 1.º 1, d), y el artículo 3.º de la Orden de 7 de mayo de 1985 («Boletín Oficial del Estado» del 20), la autorización sanitaria otorgada por la Subdirección General de Evaluación de Medicamentos.

5.2.2 En las operaciones de importación, la Inspección Sanitaria de Géneros Medicinales, además de las verificaciones e informes previstos en la Orden de 7 de mayo de 1985, procederá al precintado de la mercancía para su traslado al laboratorio importador y comunicará inmediatamente a la Subdirección General de Control Farmacéutico y Servicios Periféricos correspondientes, dichas circunstancias para la realización de actuaciones posteriores.

5.2.3 Los Servicios de Inspección Farmacéuticos desprecintarán la mercancía y procederán a la toma de muestras que se prevén en el punto 5.1.

5.2.4 Cuando la importación afecte a una especialidad farmacéutica totalmente terminada y dispuesta para su venta al público, las actuaciones a realizar por la Inspección Sanitaria de Géneros Medicinales serán las establecidas en este apartado con excepción del precintado de la mercancía.

## 6. Distribución y comercialización

6.1 La autorización de los lotes de producto final acabado implicará la autorización de los productos previos de los que se parte.

6.2 Los laboratorios fabricantes de vacunas podrán proceder a su distribución y comercialización en base a los plazos establecidos en el artículo 4.º, punto 4, del Real Decreto. En el caso de las vacunas antigripales este plazo será de treinta días.

6.3 El laboratorio tendrá constancia documental de la distribución que realiza de las vacunas.

## **ANEXO II**

### **NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE ALÉRGENOS Y VACUNAS ANTIALÉRGICAS INDIVIDUALIZADAS**

#### 1. Consideraciones generales

Estas Normas facilitan el cumplimiento de las Normas de Correcta Fabricación y Control de calidad de Medicamentos, aprobadas por Orden de 19 de abril de 1985 («Boletín Oficial del Estado» del 30), en su adaptación específica a la elaboración y control de alérgenos y vacunas antialérgicas individualizadas.

## 2. Material de partida

2.1 Materias primas.-Para cada materia prima, en el laboratorio deberán existir las correspondientes especificaciones escritas.

El objetivo de estas especificaciones es mantener la mayor uniformidad posible en la calidad de los distintos lotes. Por ello es conveniente que en las especificaciones figuren los siguientes apartados:

- a) Descripción de la materia prima.
- b) Indicaciones sobre obtención, tratamiento y condiciones de almacenamiento.
- c) Métodos de control a aplicar por el fabricante de los productos alergénicos para proceder cuando sea posible, a su identificación, comprobar su grado de pureza y determinar su composición alergénica.
- d) Requisitos mínimos que debe cumplir la materia prima para ser aceptada por el fabricante.
- e) Condiciones de almacenamiento antes de su elaboración o procesado.

Los datos referentes a materias primas deben figurar en las guías de fabricación.

2.1.1 Pólenes.-Debe consignarse la forma de obtención de los pólenes, incluyendo las pruebas empleadas para la detección de pólenes extraños, esporas, restos de plantas, y todo tipo de posibles materiales extraños presentes.

La recolección del polen debe ser supervisada por personal con experiencia en Botánica.

Los requisitos mínimos que deben cumplir los pólenes para poder ser aceptados como materia prima son:

Contenido máximo permitido de esporas, 1 por 100; contenido máximo permitido de otras contaminaciones (partículas de la misma o diferente especie y restos de plantas), 10 por 100. El contenido de pólenes de otras especies no debe ser superior al 1 por 100.

Si alguna de estas especificaciones no puede cumplirse deben indicarse los motivos.

2.1.2 Hongos.-Deben describirse las condiciones de cultivo, así como las características morfológicas de la materia prima (micelio y esporas, sólo esporas, sólo micelio), y su contenido en medio de cultivo.

El cultivo de hongos destinados a la preparación de alérgenos debe ser supervisada por personal con la adecuada experiencia.

En casos específicos se hará un control de micotoxinas.

2.1.3 Acaros.-Deben describirse las condiciones de cultivo, las características de la materia así como su contenido en ácaros y en medio de cultivo.

El cultivo de ácaros destinados a la preparación de alérgenos, debe ser supervisado por personal con la adecuada experiencia.

2.1.4 Derivados epidérmicos.-Debe especificarse la especie animal empleada, incluyendo datos sobre la salud de los animales de los que se obtiene el material alérgico.

Si se emplean animales muertos o partes de estos animales muertos, deben especificarse los métodos de conservación que se han empleado antes de la recolección de la materia prima.

Debe describirse el método utilizado para la recolección de la materia prima.

Los derivados epidérmicos deben provenir únicamente de animales sanos, que no sufran ningún tipo de infección, y que no hayan recibido ningún tratamiento antiparasitario ni ningún medicamento, hasta el tiempo de espera impuesto para ese medicamento o tratamiento.

La recolección de pelo se realizará según métodos que no dañen al animal vivo (cepillado, peinado, succión).

Si se emplean animales muertos, el método de conservación debe asegurar que los procesos de descomposición no afectan a los epitelios recolectados.

2.1.5 Veneno de insectos.-Debe describirse el método de obtención del veneno.

Para poder ser utilizado en la preparación de alérgenos, el veneno debe extraerse de las bolsas de veneno de los insectos mediante métodos que aseguren la calidad adecuada de la materia prima.

Para la preparación de extractos pueden también utilizarse los cuerpos enteros de los insectos. En este caso debe reflejarse así en la guía de fabricación.

La recogida de veneno de insectos debe ser supervisada por personal con la adecuada experiencia en Entomología.

2.1.6 Otros alérgenos.-Si para la obtención de preparados alérgicos se utilizan materiales distintos de los hasta aquí descritos, como pueden ser: Alimentos, maderas, harinas de cereales, polvo doméstico, etcétera. Las materias primas utilizadas deben describirse lo más detalladamente posible.

Las especificaciones de cada materia prima deben establecer la composición del material a utilizar.

2.2 Otros ingredientes.-Los ingredientes tales como: Soluciones salinas, tampones, conservadores, estabilizantes, etc., y los utilizados como auxiliares en el proceso de fabricación como: Agentes desengrasantes, soluciones de extracción, etc., deben presentar un nivel de calidad equiparable al exigido a ingredientes descritos en la Farmacopea.

Igual nivel de calidad deben presentar las soluciones que acompañan al producto alergénico acabado para ser utilizadas como disolvente o diluyente del mismo.

En la preparación de alérgenos debe evitarse el uso de ingredientes que presenten acción inmunogénica o alergénica.

### 3. Fabricación y control

3.1 Documentación general.-El proceso completo seguido en la producción debe estar descrito, paso a paso, detalladamente.

Cada una de las operaciones que integran el proceso de fabricación: Por ejemplo, molturación, extracción, clarificación, filtración, diálisis, etcétera, deben definirse claramente, detallando las condiciones en que se llevan a cabo, y a partir de qué punto se opera en condiciones asépticas.

Los productos intermedios deben figurar, debidamente identificados, en el protocolo del proceso:

Deben aparecer detallados los controles realizados en proceso, y los puntos del mismo donde se deben efectuar las tomas de muestras para su realización.

Es aconsejable que en el proceso de producción se incluya un método de purificación para eliminar los componentes con peso molecular inferior a 10.000 Daltons ya que normalmente no son inmunógenos. Sin embargo, en algunos casos particulares en que estos componentes no han demostrado ser perjudiciales y pueden ser esenciales para la actividad del producto, esta purificación puede omitirse.

Si el alérgeno es purificado o fraccionado deben citarse los principios en que se basa la purificación o el fraccionamiento, y describirse detalladamente los métodos utilizados y su aplicación.

3.2 Documentación química básica.-La documentación debe contener información acerca del desarrollo del producto y la caracterización química y/o inmunológica de la preparación.

En la medida de lo posible, debe reunirse información que demuestre que el alérgeno es representativo del material de partida. Esta información es particularmente importante en el caso de preparaciones alergénicas altamente purificadas.

Los métodos de fabricación utilizados deben conservarse por escrito, lo más detallados posible, y con las correspondientes referencias bibliográficas.

Los métodos y propiedades deben incluirse en las especificaciones de calidad (punto 4.3).

3.2.1 Caracterización química/inmunoquímica.-Cuando se considere de interés, se harán figurar datos sobre el contenido en proteínas y carbohidratos.

En el caso de preparaciones alergénicas altamente purificadas y concentradas, se recomienda hacer figurar la relación de actividad existente entre la del alérgeno purificado y concentrado y la del alérgeno crudo.

Durante el desarrollo del proceso de fabricación deben determinarse las propiedades del producto referidas a su contenido proteico, aplicando, en cada caso, los métodos que se consideren más adecuados. A título de ejemplo, los métodos aplicados pueden ser: «micro-kjedhal», inmunodifusión radial, inmunoelectroforesis cruzada (CIE), isoelectroenfoque (IEF), electroforesis en gel de poliacrilamida con sodio dodecilsulfat (PAGESDS), gel filtración en capa fina (TLGF), etc.

3.2.2 Actividad alergénica.-En este apartado se definen los principios en los que se basa la estandarización de los alérgenos y el establecimiento de muestras de referencia destinadas a la estandarización de la producción.

Los métodos utilizados deben describirse en detalle, adjuntando pruebas de su especificidad y precisión. Sobre la base de estos ensayos se definirán las unidades en las que se valora la potencia de los lotes producidos.

3.2.2.1 Alérgenos estandarizados biológicamente.-Existen diferentes métodos para determinar la potencia biológica de un alérgeno, siendo su característica común la elaboración previa de un alérgeno de referencia perfectamente caracterizado y valorado «in vivo» mediante pruebas cutáneas. Los sucesivos lotes de producción son valorados, comparativamente con el alérgeno de referencia, mediante técnicas «in vitro» de forma que se asegura la uniformidad de los lotes en cuanto a su actividad alergénica.

El ensayo «in vitro» utilizado con más frecuencia consiste en la aplicación de la técnica de «RAST», basada en la medida de la fijación del alérgeno a la IgE específica del suero de pacientes sensibles.

Otro de los ensayos «in vitro» usados consiste en la determinación de la cantidad de histamina liberada por leucocitos aislados de pacientes sensibilizados.

La utilización de otros métodos bioquímicos e inmunoquímicos podrá ser válida, siempre que se demuestre su fiabilidad y precisión en la determinación de la actividad alergénica de los alérgenos.

3.2.2.2 Alérgenos no estandarizados biológicamente.-En algunos casos no es posible la valoración biológica de los alérgenos por carecer de los reactivos adecuados, o por imposibilidad técnica. En estos casos, la uniformidad de la producción debe ser mantenida en base, únicamente, a una estandarización de la producción (cantidad inicial del material extraído) o a una valoración química del contenido proteico del extracto obtenido, mediante métodos que aseguran la uniformidad de los lotes en cuanto a su concentración. Estos métodos se han venido utilizando hasta la aparición de técnicas

bioquímicas y biológicas más sofisticadas y, a pesar de que no aseguran una uniformidad en cuanto a la actividad alergénica de los productos, siguen siendo útiles en aquellos casos en los que no existe un método biológico apropiado.

a) Relación peso/volumen.–Es el método más simple de expresión de la potencia de un preparado alergénico. Viene dado por la relación entre el peso seco de la materia empleada y el volumen de líquido de extracción utilizado en su elaboración.

b) Nitrógeno proteico.–Las cantidades de proteínas extraídas para una misma relación peso/volumen no son siempre iguales. Para evitar esas diferencias en los extractos, 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 miligramos de nitrógeno de origen proteico, precipitado con ácido fosfotúngstico y valorado aplicando el método de Kjeldahl.

c) Otros métodos.–Existen otros métodos químicos o inmunoquímicos capaces de determinar la concentración de los extractos alergénicos y su utilización será factible siempre que su fiabilidad haya sido demostrada.

3.2.2.3 Alérgenos purificados.–Las indicaciones precedentes no son de aplicación para alérgenos bien definidos y purificados, ya que en estos casos, la actividad específica debe determinarse como actividad por unidad de masa.

3.3 Especificaciones.–Las especificaciones de calidad deben incluir:

a) Especificaciones de materias primas (punto 3.1).

b) Especificaciones de control de proceso.

c) Especificaciones de producto intermedio.

d) Especificaciones de producto terminado.

Estas especificaciones tomadas en conjunto, deben establecer: La identidad, potencia y pureza de los productos, así como las características técnicas y farmacéuticas de las preparaciones y de los envases.

Los requerimientos indicados en las especificaciones de calidad, deben mantenerse a lo largo del período de vigencia de la preparación.

Deben describirse los requerimientos especiales aplicables en la fecha de fabricación.

El cumplimiento de las especificaciones de calidad se verificará aplicando distintos métodos de control. Los métodos de control deben describirse aparte y con el suficiente grado de detalle que permita su reproductibilidad.

Los métodos de control seleccionados deben permitir la caracterización de las preparaciones y minimizar la variabilidad entre diferentes lotes.

En los casos de formulaciones especiales de preparaciones alergénicas (extractos alergénicos modificados o polimerizados, extractos absorbidos en gel y mezclas de diferentes extractos), en las que las pruebas de identidad y potencia no puedan ser directamente aplicadas sobre los productos finales, los controles de calidad y estandarización deben realizarse sobre los productos intermedios apropiados.

3.4 Determinación de la composición del producto final.-En los casos en que se disponga de la información adecuada y de los reactivos apropiados, la composición alergénica de los extractos podrá determinarse mediante la aplicación de distintas técnicas, como: Inmunolectroforesis, (CIE), (CRIE), isoelectroenfoque, (IEF), electrotransferencia e inmunodetección («immunoblotting»), electroforesis en poliacrilamida-SDS (PAGE-SDS), inmunodifusión radial (IDR), electroinmunoanálisis, etc.

Debe quedar determinada la composición química de los alérgenos y de las soluciones diluyentes y reconstituyentes.

En los casos de alérgenos absorbidos en gel de hidróxido de aluminio, debe comprobarse que la cantidad de aluminio que contienen es inferior al máximo permitido.

Asimismo, deben determinarse cuantitativamente los agentes antimicrobianos utilizados para preservar la esterilidad de la preparación.

3.5 Determinación de la actividad del producto final.-La estandarización de los distintos lotes de un mismo producto, debe realizarse conforme a lo descrito en el punto 4.2.2 y de acuerdo con las bases descritas.

Las preparaciones de referencia deben obtenerse y almacenarse en condiciones que garanticen su estabilidad. Una preparación liofilizada, conservada a 4 C, puede considerarse estable.

Cuando existan preparaciones de referencia bien caracterizadas, nacionales o internacionales, deberán ser utilizadas para la calibración de los patrones propios.

3.6 Otros ensayos.-Además de los descritos, otros ensayos a realizar en el producto determinado son: Pérdida por secado, prueba de esterilidad, ensayo de pirógenos (si procede), ensayo de toxicidad.

#### 4. Estabilidad y fecha de caducidad

La estabilidad de los productos debe ser documentada convenientemente.

La citación de referencias bibliográficas sobre la estabilidad de los productos alergénicos se considera documentación suficiente para cumplimentar este apartado.

La estabilidad de los alérgenos, mantenidos en las condiciones de almacenamiento prefijadas durante el período de validez, debe estar asegurada. Los productos reconstituidos o las diluciones realizadas a partir de las preparaciones alergénicas, así

como los líquidos de reconstitución y de dilución, deben tener fijada una fecha de caducidad de acuerdo con su estabilidad.

#### 5. Etiquetado de las vacunas antialérgicas individualizadas

En el etiquetado de las vacunas antialérgicas individualizadas deberán figurar siempre que sea técnicamente posible los datos siguientes:

Nombre y composición del preparado.

Vía de administración.

Nombre del enfermo al que va destinado.

Nombre y dirección del laboratorio preparador.

Fecha de caducidad.

Médico prescriptor.

Farmacia dispensadora.

Clave de identificación o número de referencia del laboratorio.

Las Entidades preparadoras de alérgenos y vacunas antialérgicas individualizadas deberán establecer un sistema idóneo de autocontrol que permita detectar con facilidad cualquier error en el etiquetado de los mismos.

#### 6. Muestras de referencia de las vacunas antialérgicas individualizadas

Aunque la conservación de muestras de referencia de las vacunas antialérgicas no es factible por tratarse de formulaciones individualizadas, se hace necesario sin embargo conservar muestras de referencia representativas del extracto madre o de la última dilución que permitan, en caso necesario, la trazabilidad y reproductibilidad de la vacuna anti-alérgica en cuestión. El número de estas muestras será el representativo de dos tratamientos.

#### 7. Inocuidad de los alérgenos

La determinación de la inocuidad de los alérgenos se realizará mediante estudios de toxicidad anormal y pruebas de capacidad irritante no específica.

7.1 Estudios de toxicidad anormal.-Estos ensayos deben llevarse a cabo en dos especies de animales (ratones y cobayas o ratas) a los que se inyectará con dosis entre 300 y 3.000 veces superior a la mayor dosis previsible para uso clínico, pero sin sobrepasar los volúmenes de 1 mililitro para los ratones ni 5 mililitros para las cobayas. Los animales se tienen en observación durante una semana.



Al final del período de observación ningún animal debe presentar pérdida de peso. Una vez sacrificados, los animales deben ser sometidos a un análisis macroscópico anatomopatológico postmortem.

7.2 Ensayo de capacidad irritante no específica.—Para la realización de estos ensayos (test subcutáneo en ratones, ratas o cobayas, irritación de la conjuntiva en conejos, etc.), se recomienda la utilización de los pertinentes animales de laboratorio, aunque se podrá obtener información adicional mediante el estudio de los pesos moleculares de los componentes de la preparación.

Para las preparaciones destinadas a pruebas cutáneas de tipo «pricktest», los datos toxicológicos podrán reducirse al estudio de la capacidad irritante no específica.

Para las preparaciones determinadas destinadas a tratamientos sensibilizantes, no será requerida la realización del test de inocuidad siempre que se haya realizado previamente en los lotes de los extractos y diluyentes utilizados en su confección.

En los preparados alergénicos obtenidos a partir de hongos o polvo de casa, podrán llevarse a cabo ensayos toxicológicos adicionales.

## 8. Bibliografía

Es aconsejable recopilar la mayor documentación bibliográfica posible en apoyo de los procesos y métodos empleados en la elaboración y control de calidad de cada uno de los alérgenos y vacunas antialérgicas individualizadas preparadas.

### **Afectado-por:**

- Derogado por disp. derog. única c) de Real Decreto núm. 1345/2007, de 11 octubre