

360. ENSAYO DE TOXICIDAD ANORMAL

1 El siguiente ensayo se emplea para determinar
2 una reactividad biológica inaceptable o inesperada
3 en productos farmacéuticos. Para productos de
4 origen biológico realizar el ensayo según se indica
5 en *Productos biológicos, biotecnológicos y sus*
6 *derivados*.

7 *Procedimiento* - Seleccionar cinco ratones sanos
8 que pesen 20 ± 3 g y que no hayan sido empleados
9 en ningún ensayo previo.

10 Preparar la solución muestra según se especifica
11 en la monografía correspondiente o preparar la
12 máxima dosis clínica recomendable, e inyectar a
13 cada ratón no más de 0,5 mL de la misma por vía
14 intravenosa u otra vía en función de la vía de
15 administración en humanos y las propiedades
16 físicoquímicas de la muestra.

17 Observar los animales durante las 48 horas
18 posteriores a la inyección. Si al cabo de 48 horas
19 todos los animales sobreviven y no más de uno
20 presenta signos externos de una reacción inesperada
21 para el nivel de toxicidad del producto, el mismo
22 cumple con los requisitos del ensayo. Si uno de los
23 animales muere o si más de uno presenta signos de
24 toxicidad anormal, repetir el ensayo empleando al
25 menos diez ratones similares a los del ensayo
26 original que pesen 20 ± 1 g. El producto cumple
27 con los requisitos del ensayo si a las 48 horas todos
28 los ratones sobreviven y no presentan signos de
29 toxicidad anormal.

30 *Productos biológicos, biotecnológicos y sus*
31 *derivados* -

32 [NOTA: este ensayo no está indicado para
33 productos como sangre entera, glóbulos rojos,
34 plaquetas o plasma].

35 *Animales* - Seleccionar no menos de dos
36 cobayos que pesen 400 ± 40 g y no menos de dos
37 ratones que pesen 22 ± 2 g, que no hayan sido
38 empleados en ningún ensayo previo.

39 *Procedimiento* - La duración del ensayo será de
40 7 días para cada especie, a menos que se
41 especifique un período más largo en la monografía
42 correspondiente. Cada animal debe ser pesado
43 antes de la primera inyección y al finalizar el
44 ensayo, registrando los pesos individualmente. La
45 observación de los animales debe realizarse
46 diariamente.

47 Los productos deben ser administrados como se
48 detalla a continuación:

49 *Productos líquidos o liofilizados a ser*
50 *reconstituidos según se indica en el rótulo* -

51 Inyectar por vía intraperitoneal 0,5 mL del producto
52 en cada ratón y 5 mL del producto en cada cobayo.

53 *Productos liofilizados sin indicación de volumen*
54 *de reconstitución en el rótulo y productos sólidos*
55 *no liofilizados* - Inyectar por vía intraperitoneal una
56 Dosis Humana que no supere 1 mL a los ratones y
57 5 mL a los cobayos.

58 *Interpretación de los resultados* - El producto
59 cumple con los requisitos si todos los animales
60 sobreviven al ensayo, no presentan respuestas
61 inesperadas al producto y el peso de los animales al
62 finalizar el período de ensayo no es menor al que
63 tenían al comienzo del mismo.

64 Si el producto no cumple con los requisitos del
65 ensayo, repetir según se indica en *Procedimiento*
66 empleando las especies de animales en las cuales no
67 se cumplieron los requisitos originales. El producto
68 cumple con los requisitos del ensayo si los animales
69 satisfacen el criterio especificado para el ensayo
70 original. Si el producto no cumple con los requisitos
71 y si han sobrevivido al menos el 50 % de los
72 animales (incluyendo el ensayo original y la
73 repetición), repetir nuevamente con el doble de
74 animales de las especies que no cumplieron los
75 requisitos. El producto cumple los requisitos del
76 ensayo si los animales satisfacen el criterio
77 especificado en el ensayo original.

78
79 NOTA: la Dosis Humana corresponde a la dosis
80 máxima diaria en humanos (corregida por peso -
81 adulto normal de 70 kg-) considerando el factor de
82 corrección por especie. Se exceptuarán aquellos
83 casos donde la dosis a administrar supere la DL₅₀ de
84 la especie utilizada.