

	LABORATORIOS INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA	CÓDIGO:	PO01-SC-LABS-F007
		VERSIÓN:	00
	PORTAFOLIO DE SERVICIOS	VIGENTE:	2021-05-06

1. DATOS DEL LABORATORIO

GRUPO LABORATORIO:	Productos Biológicos
CONTACTO:	Diana Lucia Mesa Lautero
UBICACIÓN:	Av. Calle 26 No. 51-20 Bloque E, Primer Piso, Bogotá D.C., - Sede C.A.N.
TELÉFONO:	PBX (601)7422121 Extensión 1220/1221/1222/1223
CORREO ELECTRÓNICO:	dmesal@invima.gov.co
WEB:	www.invima.gov.co
FECHA DE ACTUALIZACIÓN (año-mes-día)	2023-07-29

2. ALCANCE

Realizar las pruebas analíticas requeridas y/o la evaluación del protocolo resumido de producción a los productos biológicos producidos, distribuidos y/o comercializados en el país, con el fin de realizar el control de calidad para liberación de lote, renovación, modificación u obtención de registro sanitario, en el Laboratorio de Productos Biológicos, con base en los programas de inspección, vigilancia y control, requerimientos de las direcciones misionales del Invima y solicitudes de clientes externos.

3. SERVICIOS QUE PRESTA EL LABORATORIO

A continuación, se relacionan los ensayos que el grupo laboratorio está en la capacidad de realizar previa verificación de sus métodos y recursos para su correcta ejecución, con el fin de garantizar la validez de sus resultados:

ENSAYOS

SUSTANCIA, MATERIAL, ELEMENTO O PRODUCTO A ENSAYAR	ENSAYO	TÉCNICA	INTERVALO DE MEDICIÓN	DOCUMENTO NORMATIVO	TIEMPO DE RESPUESTA EN DIAS HÁBILES O DIAS CALENDARIOS (**)
Hemoderivados	*Prueba de Determinación de Potencia de Factor VIII	Cromogénico	0,95 UI/mL a 150 UI/mL	Ph. Eur Versión 10.0 (2020). Volumen I, 2.7.4 Assay of Human Coagulation Factor VIII y Volumen II 07/2013: 0275 Human Coagulation Factor VIII.	45 días hábiles

Hemoderivados	Prueba de Determinación de potencia de Factor IX en hemoderivados	Coagulométrico	80% - 125% de la potencia estimada y/o rango del productor	European Pharmacopoeia 10.0 (2020) Volume I. 2.7.11. Assay of Human Coagulation Factor IX. P. 281 European Pharmacopoeia 10.0 (2020) Volume II. 01/2011:1223 Human Coagulation Factor IX. 2846-2847	45 días hábiles
Hemoderivados	Prueba de Determinación de potencia de Factor von Willebrand en hemoderivados	Actividad Cofactor Ristocetina	Principio activo Factor von Willebrand: 80% - 120% de la potencia estimada y/o rango del productor Principio activo Factor VIII: 60%-140% de la potencia estimada y/o rango del productor.	European Pharmacopoeia 10.0 (2020) Volume II. 07/2013:2298 Human Von Willebrand Factor. P. 268 European Pharmacopoeia 10.0 (2020) Volume I. 2.7.21 Assay of Human Coagulation Von Willebrand Factor P. 290-291	45 días hábiles
Hemoderivados	Prueba de determinación de la concentración de fibrinógeno en hemoderivados por el método de Clauss	Método de Clauss	11-19 g/L	Según productor	45 días hábiles
Hemoderivados	Distribución por tamaño molecular por HPLC	Cromatografía líquida de exclusión por tamaño.	Administración subcutánea e intramuscular: Porcentaje de monómeros y dímeros ≥85% Polímeros y agregados ≤10% Administración intravenosa: Porcentaje de monómeros y dímeros ≥90% Polímeros y agregados ≤3%	European Pharmacopoeia 10.0 (2020). Vol 1 (2.2.30). P. 51 European Pharmacopoeia 10 Volume II. 2020. Monografías "Human Normal Immunoglobulin for intravenous administration", "Human Normal Immunoglobulin for Intramuscular administration",	45 días hábiles

			En algunos casos según productor	"Human Normal Immunoglobulin for Subcutaneous administration" P. 2860 -2865.	
Hemoderivados	Determinación de proteínas por el método de Kjeldahl	Determinación del contenido de nitrógeno a través de la digestión con Ácido Sulfúrico. Método indirecto.	La concentración de proteínas depende de cada producto.	European Pharmacopoeia 10.0 Volume II. 2020. Monografías "Human Normal Immunoglobulin for intravenous administration", "Human Normal Immunoglobulin for Intramuscular administration", "Human Normal Immunoglobulin for Subcutaneous administration" P. 2860 -2865. European Pharmacopoeia 10.0 (2020) Volumen 2 "Human Coagulation Factor VIII" Volumen 1. P 2844 -2845. European Pharmacopoeia 10.0 (2020) Volumen 1: 2.5.33. Método 7. P 181 European Pharmacopoeia 10.0 (2020) Monografía "Human albumin solution" P. 6153-6154	45 días hábiles
Hemoderivados y Vacunas	Determinación del contenido de proteína por el método de Bradford	Método Colorimétrico	La concentración de proteínas depende de la especificación de cada producto.	European Pharmacopoeia, versión Vigente. Pharmacopoeia USP, versión vigente.	45 días hábiles
Hemoderivados y Vacunas	Determinación del contenido de proteína por el	Método Colorimétrico	La concentración de proteínas	European Pharmacopoeia, versión Vigente.	45 días hábiles

	método de Lowry modificado		depende de la especificación de cada producto.	Pharmacopeia USP, versión vigente.	
Vacunas, Sueros de Origen Animal	* Prueba de Inocuidad	Inoculación intraperitoneal de ratones y cobayos	Inocuo / No Inocuo	Code of Federal Regulations 21 610.11 (2015); USP NF 2021 Oficial desde 1-ago-2013 <88>	45 días hábiles
Vacunas, Sueros Antiofídicos y Hemoderivados	* Determinación de Osmolalidad	Medición del descenso del punto crioscópico	100 mOsmoL/kg a 2000 OsmoL/kg	USP NF 2021 Oficial desde 1-dic-2020 <785>; Ph. Eur Versión 10.0 (2020) Vol 1; 2.2.35.	45 días hábiles
Vacuna con principio activo de Hepatitis B obtenida por ADN recombinante	* Prueba de Identidad para la Vacuna de Hepatitis B	Electroforesis en Gel de Poliacrilamida con Dodecil Sulfato de Sodio (SDS-PAGE) en condiciones denaturantes.	14.4 kDa a 94 kDa.	PO04-DS-603-P005 Prueba de Identidad para la vacuna de Hepatitis B obtenida por ADN recombinante. Versión 09	45 días hábiles
Vacuna contra la Fiebre Amarilla	* Prueba de Potencia para la Vacuna contra la Fiebre Amarilla	Plaqueamiento	3.12 log ₁₀ UI/dosis a 4.84 log ₁₀ UI/dosis	World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization, 61° Informe, Serie de Informes Técnicos 978 (Anexo 5 Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated yellow fever vaccines). Ginebra, Suiza, 2013	45 días hábiles
Vacuna contra la Fiebre Amarilla	Prueba de Termoestabilidad de la Vacuna contra la Fiebre Amarilla	Plaqueamiento	≤ 1.0 Log ₁₀ UI	World Health Organization. WHO Expert Committee on Biological Standardization, 46° Informe, Serie de Informes Técnicos 872 (Anexo 2 Requirements for Yellow Fever Vaccine	45 días hábiles

				Requirements for Biological Substances N° 3 revised 1995). Ginebra, Suiza, 1998.	
Vacuna contra Sarampión, Rubeola y Paperas (Triple Viral)	Prueba de Potencia para el virus de Sarampión	Por el método de cultivo celular, dosis infecciosa 50% (DICC ₅₀)	$\geq 3.0 \text{ Log}_{10} \text{ DICC}_{50}/\text{dosis}$	European Pharmacopeia 10.0 Volumen 1. 2020. Measles, Mumps and Rubella Vaccine (Live)	45 días hábiles
Vacuna contra Sarampión, Rubeola y Paperas (Triple Viral)	Prueba de Potencia para el virus de Parotiditis	Por el método de cultivo celular, dosis infecciosa 50% (DICC ₅₀)	$\geq 3.7 \text{ Log}_{10} \text{ DICC}_{50}/\text{dosis}$	European Pharmacopeia 10.0 Volumen 1. 2020. Measles, Mumps and Rubella Vaccine (Live)	45 días hábiles
<u>Vacuna contra Sarampión, Rubeola y Paperas (Triple Viral)</u>	<u>Prueba de Potencia para el virus de Rubeola</u>	<u>Por el método de cultivo celular, dosis infecciosa 50% (DICC₅₀)</u>	<u>$\geq 3.0 \text{ Log}_{10} \text{ DICC}_{50}/\text{dosis}$</u>	<u>European Pharmacopeia 10.0 Volumen 1. 2020. Measles, Mumps and Rubella Vaccine (Live)</u>	<u>45 días hábiles</u>
Vacuna B.C.G	Prueba de identidad para vacuna B.C.G	Coloración de Ziehl Neelsen	El rango de medición no aplica porque el criterio se observa morfológicamente	European Pharmacopoeia 9.0 Vol I. 2017. BCG Vaccine, Freeze-Dried P. 895 - 896. Pharmacopoeia USP 40 NF 35 (2017); Vol 2. BCG Vaccine P. 3238 - 3239 WHO Expert Committee on Biological Standardization 36 Report Technical Report Series 745. Annex 2 Requirements for dried BCG	45 días hábiles

				vaccine (Revised 1985). Serie de Informes Técnicos de la OMS, N° 771, 1988	
Vacunas con Principio activo Tetánico	Prueba de identidad por inmunodifusión doble para vacunas con principio activo tetánico	Inmunodifusión doble	No aplica (Prueba cualitativa)	European Pharmacopoeia. 9.0. 2017. 2.7.8. Assay of tetanus vaccine (adsorbed) 01/2008:20708. Immunochemical methods 2.7.1.	45 días hábiles
Sueros Antiofídicos líquidos o liofilizado	Electroforesis para Sueros Antiofídicos por SDS-PAGE	Electroforesis en Gel de Poliacrilamida con Sodio Dodecil Sulfato (SDS-PAGE) en condiciones denaturante.	El perfil electroforético depende de cada producto.	WHO Technical Report Series, No. 1004, Annex 5. Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulin s. Año 2018. Páginas 307-308.	45 días hábiles
Venenos Ofídicos	Determinación de la dosis letal cincuenta (DL50) de venenos de serpientes	Dosis Letal cincuenta (DL50)	No Aplica porque cada pool de veneno de las serpientes tiene una letalidad diferente	WHO Technical Report Series, No. 1004, Annex 5. Guidelines for the production, control and regulation of snake antivenom immunoglobulin s. Año 2018. Páginas 316-320.	45 días hábiles
Sueros Antiofídicos	*Determinación del Título Neutralizante de Suero Antiofídico	Dosis Efectiva cincuenta (DE50)	<i>Bothrops</i> : 1,0 mg/mL a 20 mg/mL <i>Crotalus</i> : 0,1 mg/mL a 10 mg/mL	PO04-DS-603-P003 Título Neutralizante de Suero Antiofídico. Versión 11.	45 días hábiles
Hemoderivados	Determinación de N-Acetil-triptófano por HPLC	Cromatografía líquida (HPLC)	1 milimol/L a 20 milimol/L	European Pharmacopoeia, versión Vigente. Pharmacopoeia USP, versión vigente.	45 días hábiles
Insulinas Recombinantes Humanas,	Determinación de impurezas con peso molecular	Cromatografía líquida (HPLC)	La concentración de impurezas	European Pharmacopoeia, versión Vigente.	45 días hábiles

Asparta, Bovina, Porcina y Glargina	superior que insulina		depende de la especificación de cada producto.	Pharmacopeia USP, versión vigente.	
Vacunas con Principio activo Hepatitis A	Prueba de Potencia para el virus de Hepatitis A	ELISA	La potencia depende de la especificación de cada producto.	European Pharmacopoeia, versión Vigente.	45 días hábiles
Hemoderivados	Determinación de proteína coagulable por el método de Kjeldahl	Método de Kjeldahl	10 – 115mg/mL	European Pharmacopoeia 10.0 (2020). Volumen I. 2.5.33 Total protein. Volumen II 01/2011:0027 Human fibrinogen	45 días hábiles

*Certificado de Acreditación 13-LAB-034 expedido por el Organismo Nacional de Acreditación de Colombia las cuales pueden ser consultadas también en su página web: <https://onac.org.co/certificados/13-LAB-034.pdf>

** Los tiempos acá estipulados no incluyen los tiempos de correspondencia.

Los laboratorios del Invima **no** emiten Informes de Resultados parciales por lo que una vez se cuente con la totalidad de los resultados de las pruebas se realizará un único informe. (Salvo previo acuerdo con el cliente)

Los tiempos dependerán de factores tales como: estado de los equipos, del personal, acondicionamiento de la muestra (cuando aplique) que permitan el funcionamiento óptimo en los laboratorios.

El grupo laboratorio ha establecido el uso del documento PO05-ER-603-G002, en el cual se describe cómo se toma en cuenta la incertidumbre de medición, cuando se declara conformidad frente a un requisito especificado.

4. LIBERACIÓN DE LOTE (aplica para el grupo de Laboratorio de Productos Biológicos)

Para el caso de liberación de lote se tienen en cuenta los lineamientos definidos en:

* Resolución 2010022392 de Julio de 2010 “Por la cual se reglamenta la toma de muestras para pre-comercialización de productos biológicos”

* Resolución 00001606 de 2014 “Por la cual se establecen lineamientos técnicos para la presentación de información en el control de vacunas”

*Decreto 1782 de 2014 “Por el cual se establecen los requisitos y el procedimiento para las Evaluaciones Farmacológica y Farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario” en su Artículo 25, de tal manera que se ha establecido a nivel nacional evaluar cada lote de vacuna, suero de origen animal o medicamento derivado de sangre o plasma humano antes de que pueda ser comercializado.

*Guía de Liberación de Lotes de Vacunas, Hemoderivados y Sueros de Origen Animal: <https://www.invima.gov.co/documents/20143/347195/Guia+Liberacion+de+Lote+LPB+2021-03-26.pdf>

*Mesa del concepto emitido por la Primera Mesa de Unificación de Criterios 2021. Apostilla y legalización de documentos de origen extranjero en su “artículo 251 del Código General del Proceso, reza en su tenor: [...] ARTÍCULO 251. DOCUMENTOS EN IDIOMA EXTRANJERO Y OTORGADOS EN EL EXTRANJERO.

* Lineamiento sobre el uso adecuado de los documentos en actuaciones administrativas, emitido por la Agencia Nacional de Defensa Jurídica del Estado, el 15 de marzo de 2022.

- En cuanto a los tiempos de liberación de lote:
 - Cuando la liberación del lote se realice por documentación, el Laboratorio tiene un plazo de veintitrés (23) días hábiles para emitir el certificado de liberación de lote.
 - Cuando la liberación de lote involucre la realización de análisis, el Laboratorio tiene un plazo de cuarenta y cinco (45) días hábiles para emitir el certificado de liberación de lote cuando aplique, o en su defecto el informe de análisis al área que lo solicita.
 - Cuando la liberación de lote se realice por documentación y sea una importación adicional, el Laboratorio tiene un plazo de diez (10) días hábiles para emitir el certificado de liberación de lote.
 - Cuando la liberación se realice por vía simplificada o rápida, el laboratorio tiene un plazo de cinco (5) días hábiles para emitir el certificado de liberación de lote

Quando el Laboratorio haga un requerimiento a un productor o comercializador sobre un producto (vacuna, sueros de origen animal, hemoderivados) sometido a liberación de lote y/o emisión de concepto de calidad, requerirá al interesado, quien, contará con un término de un (1) mes contado a partir de la fecha de comunicación del requerimiento para que allegue la información faltante. Si dentro de este plazo, el interesado no allega la información, se entenderá que desiste de la solicitud ante lo cual el Invima o la autoridad delegada, procederá a declarar el desistimiento de la petición y el archivo del trámite de liberación de lote o según corresponda (Ley 1437 de 2011 Artículo 17)

Quando se dé respuesta al requerimiento, esta información debe venir acompañada de un oficio, dando alcance al radicado inicial. Para este caso, el tiempo para la liberación de lote (numeral 4) rige desde el momento en que se alleguen los documentos faltantes y los requerimientos sean subsanados satisfactoriamente.

- En cuanto a la liberación de lote por análisis:
 - Los lotes de hemoderivados a analizar por los Laboratorios del Invima corresponderán aproximadamente al 20% de los lotes proyectados a importar y/o comercializar en el año por el distribuidor y/o comercializador, en caso tal que el producto biológico se importe y/o comercialice por primera vez, se someterá a liberación por análisis los tres (3) primeros lotes que se importen y/o comercialicen en el año, de tal manera que a partir del cuarto lote regirá la liberación del 20% de los lotes proyectados. De la siguiente forma:

LOTES DE HEMODERIVADOS A COMERCIALIZAR Y/O IMPORTAR POR AÑO	LOTES QUE DEBEN SER SOMETIDOS A ANÁLISIS
1-5	1
6-10	2
11-15	3
16-20	4
21-25	5
Y así sucesivamente...	

- Los lotes de vacunas a analizar por los Laboratorios del Invima corresponderán al análisis de Índice de Riesgos de Vacuna – IRV establecido por el Invima para cada producto, con

base en la programación de vacunas a importar y/o comercializar por año (Según la programación enviada por los distribuidores y/o comercializadores). Luego del estudio de riesgo realizado por el Invima, se le informará vía e-mail al distribuidor y/o comercializador la cantidad y el orden de los lotes que deben someter a liberación por análisis.

- Los lotes de sueros de origen animal para analizar por los Laboratorios del Invima serán todos los producidos y/o comercializados en el país.
- El Laboratorio de Productos Biológicos, teniendo en cuenta:
 - ✓ Decreto Ley 2106 de 2019 en su **ARTICULO 95. Metodología de análisis de producto terminado de medicamentos. El artículo 129 del Decreto Ley 019 de 2012 quedará así: "ARTÍCULO 129. Metodología de análisis de producto terminado de medicamentos. En la evaluación farmacéutica, se entenderá que las farmacopeas oficialmente aceptadas en el país corresponden siempre a la última edición vigente de la farmacopea respectiva."**
 - ✓ Decreto 677 en su Artículo 22, PARAGRAFO 1o. Las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia son las siguientes: Estados Unidos de Norteamérica (UPS), Británica (BP), Codex Francés, Alemana (DAB), Europea e Internacional (OMS) o la que en su momento rija para la Unión Europea. En todos los casos se aplicarán las técnicas establecidas en la edición vigente de la farmacopea respectiva.

Definen los ensayos que se realizan encada una de las muestras recibidas, garantizando la utilización de metodologías vigentes, estandarizadas, verificadas y/o validadas, de acuerdo con los siguientes criterios:

- ✓ Metodologías propias validadas del productor o fabricante y aprobadas por registros sanitarios del Invima.
- ✓ Las metodologías Farmacopéicas a las que se acoja el fabricante o titular, métodos normalizados y los reconocidos por la comunidad científica (OPS/OMS) validados o verificados
- Dentro de la competencia de los Laboratorios del Invima, no se encuentra analizar muestras forenses o de origen biológico, hacer pruebas de toxicidad, pruebas de teratogenicidad o emitir conceptos farmacológicos, solamente los Laboratorios del Invima están diseñados para verificar la calidad de los productos de su competencia. Así mismo, el Invima no subcontrata, terceriza o utiliza proveedores externos para la realización de los ensayos
- No se realizan análisis ni se emite concepto en cuanto a la originalidad de productos porque el Invima no cuenta con información para verificar su autenticidad, este tipo de análisis es realizado por los fabricantes y/o titulares del producto, teniendo en cuenta que ellos son quienes conocen las características específicas por lote, del rótulo y el envase de sus productos.
- La exención de liberación de lotes aplica a los productos biológicos, vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados que no deben ser sometidos al proceso de liberación de lote, de acuerdo con lo referenciado en la Guía de Liberación de Lotes de Vacunas, Hemoderivados y Sueros de Origen Animal:
<https://www.invima.gov.co/documents/20143/347195/Guia+Liberacion+de+Lote+LPB+2021-03-26.pdf>

Respecto a los biológicos sometidos a evaluación documental como exentos de liberación de lote por Vital no Disponible, deben encontrarse en el listado de Vitales no Disponibles, siendo necesario que alleguen la autorización de importación de los biológicos emitida por la Dirección de Operaciones Sanitarias, donde se encuentre descrito el lote y las dosis autorizadas para ingresar al país cumpliendo lo establecido en el Decreto 481 de 2004 y no cancelan la tarifa.

Por el contrario, si el producto ingresó al País amparado en Registro Sanitario ante el Grupo de Autorizaciones y Licencias para importación y exportación, deberán someter cada lote a liberación cumpliendo con lo establecido en el Decreto 1782 de 2014 y en la Guía de Liberación de Lote publicada en la página del Invima.

En caso de no cumplir con lo establecido en la norma no podrán comercializar y/o distribuir el lote en Colombia, so pena de las sanciones a que haya lugar.

5. RADICACIÓN DE PROTOCOLOS Y MUESTRAS

El oficio remitido se debe dirigir al Jefe de la Oficina de Laboratorios y Control de Calidad del Invima o al Coordinador del Grupo Laboratorio de Productos Biológicos y debe incluir: Descripción detallada de la muestra (Nombre comercial, presentación, concentración, contenido, principio activo, número de lote, unidades producidas, fecha de vencimiento, registro sanitario, fabricante, dosis a importar, dosis producidas, etc.) y en el asunto debe referenciarse si es liberación por análisis y/o por documentación o si es una importación de unidades adicionales.

La radicación de la documentación y/o las muestras se debe realizar por parte del cliente en los canales de comunicación dispuestos por el Invima, de la siguiente manera:

- ✓ **Liberación documental:** Protocolo resumido de producción según lo establecido en la GUIA DE LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS, HEMODERIVADOS Y SUEROS DE ORIGEN ANIMAL, publicada en la página del Invima, recibo de cancelación de la tarifa correspondiente y/o pago PSE y el oficio remitido.

El fabricante y/o distribuidor debe garantizar que la vida útil del producto biológico sometido a liberación documental esté vigente, teniendo en cuenta los tiempos de evaluación del laboratorio, de acuerdo al numeral 4.

- ✓ **Liberación por análisis de muestras:** Protocolo resumido de producción según lo establecido en la GUIA DE LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS, HEMODERIVADOS Y SUEROS DE ORIGEN ANIMAL, publicada en la página del Invima, recibo de cancelación correspondiente y/o pago PSE y el oficio. Una vez radicado, entregar las muestras en el Grupo Laboratorio de Productos Biológicos, en la siguiente dirección Calle 26 No. 51-20 Bloque E, Primer Piso Bogotá, en el horario de lunes a viernes 8:00 a.m. – 3:30 p.m. jornada continua. En casos excepcionales los horarios y días pueden variar.
- ✓ Las muestras de productos biológicos allegadas al laboratorio para análisis de control de calidad, deben tener como mínimo seis (6) meses de vida útil

5.1 Clientes Internos

- Una vez al año, o cada vez que se actualice el portafolio o se validen nuevos métodos deben diligenciar y entregar el formato PO01-SC-LABS-F008 Declaración de entendimiento cliente interno anualmente. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/laboratorios-y-control-de-calidad> en la sección de formatos de Medicamentos, productos biológicos y cosméticos.
- Oficio remitido dirigido al Jefe de la Oficina de Laboratorios y Control de Calidad o al Coordinador del Grupo Laboratorio de Productos Biológicos en el que se indique la descripción detallada de la muestra (Nombre comercial, presentación, concentración, contenido, principio activo, número de lote, cantidad, fecha de vencimiento, registro sanitario y fabricante, etc.) y formato de toma de muestra, IVC-INS-FM112, cuando aplique.

- Información completa del remitente (Grupo de trabajo y/o Dirección Seccional, nombre de la persona a contactar en caso de requerir información adicional, dirección, ciudad, teléfono fijo y celular, correo electrónico).
- Cadena de custodia, cuando aplique y toda la documentación complementaria de la muestra de análisis.
- El distribuidor y/o comercializador debe garantizar que las muestras a analizar cumplan con la cadena de frío, y las condiciones de transporte establecidas por el fabricante y/o aprobadas por registros sanitarios. Así mismo, deben allegar el número de unidades establecidas en el presente documento.

Nota: Se requiere que los productos liofilizados vengan con el diluyente correspondiente.

5.2 Clientes Externos

- Una vez al año, o cada vez que se actualice el portafolio o se validen nuevos métodos deben diligenciar y entregar el formato PO01-SC-LABS-F009 Declaración de entendimiento cliente externo. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/laboratorios-y-control-de-calidad> en la sección de formatos de Medicamentos, productos biológicos y cosméticos

- El oficio remisorio debe venir dirigido al Jefe de la Oficina de Laboratorios y Control de Calidad o al Coordinador del Grupo Laboratorio de Productos Biológicos y debe incluir: Descripción detallada de la muestra (Nombre comercial, presentación, concentración, contenido, principio activo, número de lote, cantidad, fecha de vencimiento, registro sanitario, fabricante, dosis a importar, dosis producidas, etc.) y en el asunto debe referenciarse si es Liberación por análisis y/o por documentación, si es análisis para obtención, modificación o renovación de registro sanitario, si es evaluación documental por vital no disponible, donación o emergencia sanitaria.

Así mismo debe incluir la información completa del remitente (Nombre importador y/o comercializador, nombre de la persona a contactar en caso de requerir información adicional, dirección, ciudad, teléfono fijo y celular, correo electrónico).

Es importante referenciar en el oficio el correo actualizado del cliente al cual deben remitirse los resultados, ya que estos serán enviados automáticamente por la plataforma del Invima.

- Para la liberación documental, el protocolo con el oficio remisorio debe radicarse en los canales de comunicación dispuestos por el Invima, junto con el recibo de cancelación y/o pago PSE de la tarifa correspondiente.
- Para la liberación por análisis, deben radicar el oficio remisorio junto con el protocolo, acompañadas de una copia del oficio radicado y el recibo de cancelación y/o pago PSE de la tarifa correspondiente, en los canales de comunicación dispuestos por el Invima, y el cliente debe dirigirse con las muestras al Laboratorio de Productos Biológicos a la Avenida Calle 26 No. 51-20 Bloque E Primer Piso en Bogotá de lunes a viernes de 8:00 a.m. – 3:30 p.m. jornada continua. En casos excepcionales los horarios y días pueden variar.
 - ✓ Cadena de custodia cuando aplique y toda la documentación complementaria de la muestra de análisis.
 - ✓ El distribuidor y/o comercializador debe garantizar que las muestras a analizar cumplan con la cadena de frío, y las condiciones de transporte establecidas por el

fabricante y/o aprobadas por registros sanitarios. Así mismo, deben allegar el número de unidades establecidas en el presente documento.

Nota: Se requiere que los productos liofilizados vengan con el diluyente correspondiente

6. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA Y CONDICIONES REQUERIDAS PARA LA REALIZACIÓN DE LOS ANÁLISIS

Todas las solicitudes de análisis son sometidas a una revisión previa, con el fin de asegurar que cumplen con los requisitos mínimos para la ejecución de los ensayos solicitados. En caso de no cumplir con algún requisito las muestras serán devueltas al fabricante y/o distribuidor.

De las muestras recibidas por el Laboratorio de Productos Biológicos se seleccionan las necesarias para los análisis biológicos y análisis fisicoquímicos/ microbiológicos de acuerdo con lo establecido en el documento interno PO03-RM-603-G003 "Guía Manejo del Ítem de Ensayo del Laboratorio de Productos Biológicos", donde se identifica el tamaño de muestra según la presentación de las mismas (cuando aplique):

	PRESENTACIÓN	TOTAL DE MUESTRAS*
VACUNAS	0.1 ml	200
	0.25 ml	110
	0.5 ml	100
	1 ml	80
	2 ml	60
	2.5 ml	60
	5 ml	50
	10 ml	40
SUEROS DE ORIGEN ANIMAL	10 ml	Mínimo 37
FACTORES DE COAGULACIÓN, INMUNOGLOBULINAS Y ALBÚMINAS (con esterilidad)**	TODOS	28
FACTORES DE COAGULACIÓN, INMUNOGLOBULINAS Y ALBÚMINAS (sin esterilidad)***	TODOS	9

* En caso de que se requiera realizar un re-ensayo se solicita al distribuidor y/o comercializador un número determinado de viales adicionales para la ejecución de la prueba.

** La prueba de esterilidad se realizará una vez al año para cada producto biológico con registro sanitario como parte del control microbiológico. Para los productos biológicos que no tienen registro sanitario se acordará con el Laboratorio que lotes se analizarían. Para realizar la prueba de esterilidad deben allegar las unidades que hayan sido aprobadas en la metodología del fabricante en el momento del otorgamiento, renovación y/o modificación del registro sanitario para los hemoderivados y sueros de origen animal según Farmacopea. En tal caso, de acuerdo al tamaño del lote las unidades para la realización de la prueba de esterilidad serán: Menor de 100 = 10% o 4 unidades; De 100 a 500= 10 Unidades; Mayor de 500= 2% del lote o 20 unidades lo que resulte menor (10 Unidades para soluciones parenterales de gran volumen).

*** Para los hemoderivados que hayan cumplido con la realización de la prueba de esterilidad anual, enviarán para análisis únicamente 9 unidades del lote para la realización de los ensayos correspondientes.

Aunque los laboratorios planifiquen sus actividades a través del Plan Operativo Anual y gestionen a través de lineamientos institucionales los recursos para la prestación de los servicios de análisis, requieren realizar la revisión de cada solicitud de servicio en particular para determinar la disponibilidad de los métodos de ensayo implementados, así como de recursos específicos para el tratamiento de algún tipo particular de muestra. Cuando en desarrollo de los programas adelantados con el área de vigilancia y control o como parte de los servicios de apoyo a entidades gubernamentales, se reciban solicitudes de servicios para las cuales los laboratorios no cuenten con los recursos, los métodos y/o personal, se procederá a emitir la respectiva respuesta oficial con la justificación técnica por la cual no se puede prestar el servicio de análisis, de igual forma, cuando las muestras no cumplan con las especificaciones requeridas que garanticen el resultado del análisis.

7. ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA Y CONTRAMUESTRA

Muestras para Análisis: Son almacenadas según el año del vencimiento y el tipo de producto, es decir hemoderivado, vacuna o suero de origen animal, en equipos de refrigeración o congelación, controlados metrológicamente o conservadas a temperatura ambiente cumpliendo con los requerimientos de cada producto.

Cuando las muestras han sido analizadas, el Laboratorio de Productos Biológicos no las almacena, en razón a que los métodos utilizados en los ensayos son análisis destructivos, por lo cual el remanente de la muestra es descartado siguiendo los lineamientos descritos en el procedimiento PA05-GF-603-P004 Manejo y Disposición Final de Residuos en el Laboratorio de Productos Biológicos.

Muestras de Retención: Se registran en el formato PO03-RM-603-F001 Control de Muestras de Retención y se almacenan según el año de vencimiento y tipo de producto, es decir, hemoderivado, vacuna o suero de origen animal; a la temperatura indicada en el empaque del producto, en equipos de refrigeración o congelación, controlados metrológicamente o conservadas a temperatura ambiente hasta el año siguiente a su año de vencimiento y luego pasan a ser muestras para disposición final, cuyo manejo se realiza según procedimiento PA05-GF-603-P004 Manejo y Disposición Final de Residuos en el Laboratorio de Productos Biológicos

Protocolos: Son almacenados en carpetas según el Acuerdo No. 002 de 2014 artículo 27, en orden consecutivo del número asignado por la base de datos o según lo estipulado por la entidad para el archivo de documentación y lo determinado en las tablas de retención documental. Así mismo, los protocolos radicados a través de la plataforma digital del Invima son archivados en el servidor de la entidad

Todo protocolo almacenado en el Laboratorio de Productos Biológicos, cuyas muestras cumplieron el tiempo de almacenamiento como muestras de retención, es documento inactivo y se entrega directamente al Archivo Central institucional.

8. DESISTIMIENTOS Y/O ARCHIVO DEL TRÁMITE

En caso de iniciar un acto administrativo y el fabricante y/o importador decide no continuar con el proceso, debe aclarar a la entidad por medio de un oficio, los motivos por los cuales desiste del trámite y no continúa con la solicitud de liberación de lote y/o emisión de concepto de calidad. De igual manera, si la solicitud incluye análisis de muestras, y éstas no han sido analizadas, serán devueltas al fabricante y/o importador, a través de un oficio.

9. RECEPCIÓN, DIRECCIONAMIENTO Y RESPUESTA A QUEJAS Y RECLAMOS DERECHO DE PETICIÓN Y SUGERENCIAS

Los clientes en caso de presentar una queja o reclamo o derecho de petición o sugerencia cuentan con la opción de hacerlo a través de la página web de la entidad Invima <http://www.invima.gov.co> o en el link: <https://sesuite.invima.gov.co:444/Pqrsd/peticiones/solicitud>

ELABORÓ:	mnetoc/csuarzb
REVISÓ:	lprieton
APROBÓ:	avelascoc