

GUIA DE LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS, HEMODERIVADOS Y SUEROS DE ORIGEN ANIMAL

PARA: COMERCIALIZADORES, IMPORTADORES, TITULARES, FABRICANTES DE VACUNAS, HEMODERIVADOS Y SUEROS DE ORIGEN ANIMAL

DE: OFICINA DE LABORATORIOS Y CONTROL DE CALIDAD DEL INVIMA

Los medicamentos biológicos son moléculas complejas que no pueden definirse químicamente y debido a la variabilidad inherente de los sistemas biológicos, cada lote de producción de un producto biológico puede considerarse único. Por consiguiente, estos productos están sujetos a verificación exhaustiva por parte de las autoridades nacionales reguladoras sobre la base de lote por lote. (OMS 2003).

La liberación de lote es el proceso de examinar cada lote individual de un producto autorizado antes de dar la aprobación para su comercialización y/o distribución en el país. Este proceso se lleva a cabo para las vacunas y otros medicamentos biológicos en la mayoría de los países.

La liberación incluye la revisión documental de los protocolos de producción, los cuales deben contener los controles de calidad del fabricante. Adicionalmente, la Autoridad Regulatoria Nacional (ARN) puede llevar a cabo pruebas de laboratorio, cuando se requieran como parte del control de calidad del producto y para observar el comportamiento de las especificaciones de calidad del producto (OMS 2003).

Para la liberación de lotes se tienen en cuenta los lineamientos definidos en el Decreto 1782 de 2014¹ que en su artículo 25 Liberación de lotes, indica: *“Los fabricantes de vacunas y hemoderivados deberán remitir al Invima, previo a la puesta de cada lote del producto en el mercado, informe resumido de producción que contenga el certificado de análisis del producto terminado y muestras para análisis cuando se requiera, acorde con los procedimientos que sobre el particular emita el Invima. La comercialización de dichos lotes quedará condicionada a la aprobación de la liberación de lotes que haga el Invima, bajo unos criterios de priorización establecidos por ese Instituto. El Ministerio de Salud y Protección Social podrá ampliar la liberación de lotes a otro tipo de productos biológicos de acuerdo con la evaluación de riesgo”*

¹ 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

El punto 7 INFORMACIÓN ACERCA DE LA LIBERACIÓN DE LOTES DE LA VACUNA del Anexo técnico de la Resolución 00001606 de 2014 “*Por la cual se establecen lineamientos técnicos para la presentación de información en el control de vacunas*” y la Resolución 2010022392 de Julio de 2010 “*Por la cual se reglamenta la toma de muestras para precomercialización de productos biológicos*”, han establecido la obligación del Instituto a nivel nacional de evaluar cada lote de vacuna, suero de origen animal o medicamento derivado de sangre o plasma humano antes de que pueda ser comercializado, con el fin de emitir un concepto de calidad y el correspondiente certificado de liberación de lote, el cual aplica para la totalidad de productos enmarcados dentro de las citadas categorías.

Todos los productos como vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados que se importen o se produzcan en el país deben ser sometidos a liberación de lote documental y/o por análisis, cuando aplique.

1. VACUNAS:

1.1 Liberación de lote documental: Para las vacunas que se produzcan, distribuyan o importen en el país, se debe contar con la información requerida para la liberación del lote, para tal efecto debe presentar la siguiente documentación:

1.1.1 Certificado de liberación del lote expedido por la autoridad sanitaria del país fabricante de la vacuna, el cual debe encontrarse debidamente legalizado o apostillado² según sea el caso, de acuerdo con lo previsto por la Ley 1437 de 2011 en su artículo 40 y el artículo 251 del Código General del Proceso (CGP).

1.1.2 Protocolo resumido de producción que debe incluir:

- Información general del lote
- Genealogía del producto
- Información detallada de los materiales de partida
- Controles en materiales de partida
 - Información detallada del Banco celular del lote de semilla maestro
 - Información detallada del Banco celular del lote de semilla trabajo
- Controles en proceso
 - Información detallada de Cosechas Individuales
- Controles a granel final y producto final (purificados y/o adsorbidos)

El modelo de protocolo resumido de producción sometido a evaluación para liberación de lote debe corresponder al aprobado para la obtención o modificación del Registro Sanitario, de acuerdo con los lineamientos técnicos generales para la

² Resolución 1959 del 3 de agosto de 2020 del Ministerio de Relaciones Exteriores [...]”a) Apostilla: Certificación de la autenticidad de la firma de un servidor público en ejercicio de sus funciones y la calidad en que el signatario haya actuado, la cual deberá estar registrada ante el Ministerio de Relaciones Exteriores para que el documento surta plenos efectos legales en otro país que hace parte de la Convención sobre la abolición del requisito de legalización para documentos públicos extranjeros, suscrita en La Haya el 5 de octubre de 1961 y adoptada por Colombia mediante la Ley 455 de 1998;[...].

evaluación de los protocolos resumidos de producción³ y con la serie de informes técnicos de la OMS específico para cada tipo de vacuna.

Para el caso de los productos innovadores que no cuenten con la serie de informes técnicos de OMS se debe proponer un modelo (para vacunas, hemoderivados y sueros de origen animal) y este será aprobado durante la evaluación para la obtención del Registro Sanitario.

1.1.3 Certificado de calidad del lote final emitido por el productor.

1.1.4 Información referente al diluyente, el certificado de análisis y el documento que relacione el lote del diluyente con el lote de producto final

1.1.5 Cantidad de dosis fabricadas e importadas.

1.1.6 Oficio remisorio según numeral 5 del presente documento.

1.1.7 La información técnica contenida en el protocolo deberá ser allegada en idioma castellano, en caso tal que sea allegada en un idioma diferente, deberá incluir la traducción oficial al español.

1.1.8 Los documentos públicos deberán ser apostillados y/o legalizados de acuerdo con lo dispuesto en la Ley 1437 de 2011, artículo 40 y el artículo 251 del Código General del Proceso⁴

1.1.9. Documentación adicional que requiera el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos cuando lo considere necesario.

1.2 Liberación de lote por análisis:

Todos los distribuidores y/o comercializadores de vacunas deben allegar al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos a más tardar en el mes de febrero del año en curso, la programación de vacunas a importar y/o comercializar durante el año. Esta información será analizada, de acuerdo con lo establecido en la Guía “Modelo de Riesgo para la Liberación de Lotes de vacunas”, y el Laboratorio informará al cliente los lotes que deben ser sometidos a liberación por análisis según el Índice de Riesgos de Vacuna – IRV establecido por el Invima para cada producto. Si se realizan cambios justificados en la programación se debe informar al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos para aprobar dicho cambio.

Para las vacunas que se produzcan o distribuyan en Colombia o se importen al país, se debe contar con la información requerida para la liberación del lote, para tales efectos debe presentar la documentación referenciada en el numeral 1.1 Liberación de Lote documental.

³ Guidelines for Independent Lot Release of Vaccines by Regulatory Authorities © World Health Organization 2010 ó Guidelines for EU Official Control Authority Batch Release

⁴ Primera Mesa de Unificación de Criterios 2021. Apostilla y legalización de documentos de origen extranjero. Abril de 2021. Invima

1.3 Número de lotes a analizar de productos innovadores o nuevos: Para los productos nuevos o innovadores a importar y/o comercializar en el país, se deben analizar los tres (3) primeros lotes. A partir del cuarto lote y dependiendo del número de lotes a importar y/o comercializar, se determinará qué lotes serán analizados según el IRV. Si hubo análisis de lote por el laboratorio en la etapa de obtención de Registro Sanitario podrá tenerse en cuenta para el análisis de tendencia y el número de lotes a analizar se acordará entre el Laboratorio de Productos Biológicos y el cliente.

Adicionalmente, para los casos de productos nuevos o innovadores, que sean adquiridos a través del Ministerio de Salud o comercializadores privados, el fabricante y/o importador deberá allegar los Procedimientos Operativos Estándar detallados de las pruebas analíticas a producto terminado, que permitan verificar las condiciones de realización del ensayo y poder determinar si el Laboratorio del Invima cuenta con la capacidad analítica para realizar el análisis del biológico.

Nota 1: En el caso de productos nuevos o innovadores que se encuentren en la etapa de obtención del Registro Sanitario, la solicitud de muestras es potestad tanto de los laboratorios como del área de Registros, conforme a lo establecido en la Resolución 1606 de 2014, “Por la cual se establecen lineamientos técnicos para la presentación de información en el control de vacunas”. Según el numeral 9 del Anexo Técnico de dicha resolución, la presentación de muestras de vacunas antes del otorgamiento del registro sanitario será requerida únicamente cuando así lo determine el INVIMA. Así mismo, conforme a lo establecido en el decreto 677 de 1995 artículo 92. “De las muestras. La presentación de muestras del producto al Invima, no será requisito para la expedición de registro sanitario. Sin embargo, la autoridad sanitaria podrá exigir las en cualquier momento o tomarlas del mercado para los análisis pertinentes”.

1.4 Liberación de unidades adicionales. Cuando se realice una importación adicional de un lote de una vacuna que ya había sido liberado por el Invima, debe presentar la siguiente documentación:

1.4.1 Oficio remisorio según numeral 5 del presente documento.

1.4.2 Evidencia del pago electrónico o la consignación.

Nota 2. Cuando una vacuna sea sometida a liberación de lote por análisis y el distribuidor y/o comercializador durante el tiempo de ejecución de los ensayos de dicho lote someta una importación de unidades adicionales del mismo lote a liberación por documentación, el tiempo de emisión del Certificado de Liberación de lote corresponderá al tiempo estipulado para la liberación de lote por análisis de muestras (45 días hábiles)

Nota 3. Cuando se haya sometido un lote de un producto biológico por documentación a liberación, no se debe someter el mismo lote (importación

adicional) a liberación por análisis, solamente a liberación documental, en razón a que el lote ya ha sido liberado o se encuentra en proceso de evaluación. Sin embargo, el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos evaluará excepciones, cuando aplique.

1.5 Liberación de productos temporal o definitivamente no comercializados. Cuando los titulares e importadores de vacunas autorizados mediante Registros Sanitarios dejen de comercializar temporal o definitivamente estos biológicos, el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos deberá realizar liberación de lote por análisis, cuando se levanten las medidas que llevaron a la no comercialización.

Cuando un biológico con Registro Sanitario no haya sido comercializado por más de dos (2) años o cuente con notificación de no comercialización temporal, y el cliente solicite liberación de lote de este biológico al laboratorio, deberá allegar mínimo el primer lote a comercializar por análisis. Lo anterior dado que es necesario realizar el análisis de tendencia del producto y evaluar la consistencia lote a lote del biológico.

2. HEMODERIVADOS:

2.1 Liberación de lote documental: Para los hemoderivados que se produzcan, distribuyan o importen en el país, se debe contar con la información requerida para la liberación del lote, para tales efectos deberá presentar la siguiente documentación:

2.1.1 Certificado de liberación emitido por la autoridad del país de origen, el cual debe encontrarse debidamente legalizado o apostillado² según sea el caso, de acuerdo con lo previsto por la Ley 1437 de 2011 en su artículo 40 y el artículo 251 del CGP. En caso tal de que no remita el certificado deben allegar carta de exención igualmente emitida por la ARN legalizada o apostillada

2.1.2 Certificado de calidad y análisis de producto final emitidos por el productor.

2.1.3 Protocolo resumido de producción que debe incluir:

- Control de calidad en proceso (detallado)
- Información general del lote
- Información detallada de fabricación de producto intermedio (fraccionamiento), incluyendo los controles realizados.
- Información referente a los materiales de partida, donde deben estar los certificados de los pools de plasma emitidos por la autoridad del país de origen (si el país no los emite, deben enviar el documento donde lo aclare), las pruebas realizadas a los pools incluidos marcadores virales.

- Información referente a la inactivación viral.
- Información detallada de la potencia del producto que incluya los estándares utilizados, los resultados individuales de cada montaje del producto y del estándar, el análisis estadístico realizado (reporte de líneas paralelas, relación de pendientes, entre otros) y el método utilizado.
- Información sobre el granel final incluidos los controles realizados.

2.1.4 Información referente al diluyente, el certificado de análisis y el documento que relacione el lote del diluyente con el lote de producto final.

2.1.5 El número de unidades fabricadas e importadas.

2.1.6 Oficio remisorio según numeral 5 del presente documento.

2.1.7 La información técnica contenida en el protocolo deberá ser allegada en idioma castellano, en caso tal que sea allegada en un idioma diferente, deberá incluir la traducción oficial al español.

2.1.8 Los documentos públicos deberán ser apostillados y/o legalizados de acuerdo con lo dispuesto en la Ley 1437 de 2011, artículo 40 y el artículo 251 del Código General del Proceso

2.1.9. Documentación adicional que requiera el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos cuando lo considere necesario.

El modelo de protocolo resumido de producción sometido a evaluación para liberación de lote debe corresponder al aprobado para la obtención o modificación del Registro Sanitario, de acuerdo con los lineamientos técnicos generales para la evaluación de los protocolos resumidos de producción⁵ y con la serie de informes técnicos de la OMS o EDQM específico para cada tipo de hemoderivado

2.2 Liberación de lote por análisis: Para los hemoderivados que se produzcan, distribuyan o importen en el país, se debe contar con la información requerida para la liberación del lote, para tales efectos debe presentar la documentación referenciada en el numeral 1.1 Liberación de lote documental.

A continuación, se relaciona la cantidad de lotes a liberar por análisis dependiendo de los lotes a comercializar anualmente por producto:

⁵ Guidelines for EU Official Control Authority Batch Release. Human OCABR Guidelines.

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...	

Todos los distribuidores y/o comercializadores de hemoderivados deben allegar al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos a más tardar en el mes de febrero del año en curso, la programación de hemoderivados a importar y/o comercializar durante el año, esta información será analizada por el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos para determinar cuáles lotes serán sometidos a liberación por análisis y se le informará al interesado. Si se presentan cambios en la programación, se debe informar al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos para su aprobación.

2.3 Número de lotes a analizar de productos innovadores o nuevos: Para los productos nuevos o innovadores a importar y/o comercializar en el país, se deben analizar los tres (3) primeros lotes. Si hubo análisis de lote por el laboratorio en la etapa de obtención de Registro Sanitario podrá tenerse en cuenta para el análisis de tendencia y el número de lotes a analizar se acordará entre el Laboratorio de Productos Biológicos y el cliente.

Adicionalmente, para los casos de productos nuevos o innovadores, que sean adquiridos a través del Ministerio de Salud o comercializadores privados, el fabricante y/o importador deberá allegar los Procedimientos Operativos Estándar detallados de las pruebas analíticas a producto terminado, que permitan verificar las condiciones de realización del ensayo y poder determinar si el Laboratorio del Invima cuenta con la capacidad analítica para realizar el análisis del biológico.

Nota 4: En el caso de productos nuevos o innovadores que se encuentren en la etapa de obtención del Registro Sanitario, la solicitud de muestras es potestad tanto de los laboratorios como del área de Registros, conforme a lo establecido en el decreto 677 de 1995 artículo 92. "De las muestras. La presentación de muestras del producto al Invima, no será requisito para la expedición de registro sanitario. Sin embargo, la autoridad sanitaria podrá exigir las en cualquier momento o tomarlas del mercado para los análisis pertinentes".

2.4 Liberación de unidades adicionales: Cuando se realice una importación adicional de un lote de hemoderivado que ya había sido liberado por el Invima, debe presentar la siguiente documentación:

2.4.1 Oficio remisorio según numeral 5 del presente documento.

2.4.2 Evidencia del pago electrónico o la consignación.

Nota 5. Cuando un hemoderivado sea sometido a liberación de lote por análisis y el distribuidor y/o comercializador durante el tiempo de ejecución de los ensayos, someta unas unidades adicionales del mismo lote a liberación por documentación, el tiempo de emisión del Certificado de Liberación de lote corresponderá al tiempo estipulado para la liberación por análisis de muestras (45 días hábiles).

Nota 6. Cuando se haya sometido un lote de un producto biológico por documentación a liberación, no se debe someter el mismo lote (importación adicional) a liberación por análisis, solamente a liberación documental, en razón a que el lote ya ha sido liberado o se encuentra en proceso de evaluación. Sin embargo, el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos evaluará excepciones cuando aplique.

2.5 Liberación de productos temporal o definitivamente no comercializados. Cuando los titulares e importadores de hemoderivados autorizados mediante registros sanitarios dejen de comercializar temporal o definitivamente estos biológicos, el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos deberá realizar liberación de lote por análisis, cuando se levanten las medidas que llevaron a la no comercialización.

Cuando un biológico con Registro Sanitario no haya sido comercializado por más de dos (2) años o cuente con notificación de no comercialización temporal, y el cliente solicite liberación de lote de este biológico al laboratorio, deberá allegar mínimo el primer lote por análisis. Lo anterior dado que es necesario realizar el análisis de tendencia del producto y evaluar la consistencia lote a lote.

3. SUEROS DE ORIGEN ANIMAL

La liberación de lote de los sueros de origen animal se realiza por análisis de muestra y documentación, por lo que deben allegar la siguiente información:

Protocolo resumido de producción que debe incluir:

- Controles en materiales de partida.
- Controles en proceso.
- Controles a producto final.
- Información de la obtención y control de calidad a los venenos de serpiente utilizados.
- Certificado de calidad del lote final emitido por el productor.
- Cantidad de unidades producidas y cantidad a comercializar.

- Información referente al diluyente, el certificado de análisis y el documento que relacione el lote del diluyente con el lote de producto final.
- Oficio remitario según numeral 5 del presente documento.
- La información contenida en el protocolo deberá ser allegada como mínimo en idioma castellano y en caso tal traducida al inglés
- Documentación adicional que requiera el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos cuando lo considere necesario.

3.1 Liberación de productos temporal o definitivamente no comercializados. Cuando los titulares e importadores de sueros autorizados mediante Registros Sanitarios dejen de comercializar temporal o definitivamente estos biológicos, el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos deberá realizar liberación de lote por análisis, cuando se levanten las medidas que llevaron a la no comercialización.

4. NÚMERO DE MUESTRAS POR PRESENTACIÓN PARA LIBERACIÓN DE LOTE POR ANÁLISIS

	PRESENTACIÓN	TOTAL DE MUESTRAS*
VACUNAS	0.5 ml	80
	1 ml	50
	2 ml	40
	2.5 ml	40
	5 ml	40
SUEROS DE ORIGEN ANIMAL	10 ml	Mínimo 37
FACTORES DE COAGULACIÓN, INMUNOGLOBULINAS Y ALBÚMINAS (con esterilidad)**	TODOS	6 + unidades requeridas para la prueba de esterilidad (**)
FACTORES DE COAGULACIÓN, INMUNOGLOBULINAS Y ALBÚMINAS (sin esterilidad)***	TODOS	6

* 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 liberación de lote o control de calidad para los productos biológicos. De acuerdo con lo establecido en la Farmacopea USP capítulo 71 Tabla 3. y Farmacopea Europea capítulo 2.6.1 Tabla 3., el número de unidades allegadas al laboratorio para la prueba de esterilidad dependerá del número de unidades producidas del lote como se indica a continuación:

No más de 100 = 10% o 4 unidades o lo que resulte mayor; De 101 a 500= 10 Unidades; Mayor de 501= 2% del lote o 20 unidades o lo que resulte menor.

*** Para los hemoderivados que hayan cumplido con la realización de la prueba de esterilidad anual, enviarán para análisis únicamente 6 unidades del lote para la realización de los ensayos correspondientes.

5. RADICACIÓN DE DOCUMENTACIÓN Y MUESTRAS PARA LIBERACIÓN DE LOTE

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 o dosis producidas, unidades o dosis a importar, fecha de vencimiento, Registro Sanitario, fabricante, etc.) y en el asunto debe referenciarse si es liberación por análisis y/o por documentación o si es una importación de unidades adicionales.

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

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 numeral 1, 2 y 3), recibo de cancelación de la tarifa correspondiente y/o pago PSE y el oficio remitido.

Liberación por análisis de muestras: Protocolo resumido de producción (según numeral 1, 2 y 3), recibo de cancelación de la tarifa correspondiente y/o pago PSE y el oficio remitido. Una vez radicado entregar las muestras en el Grupo Laboratorio de Productos Biológicos, acompañada de una copia del oficio con el número de radicado, junto con el recibo de cancelación y/o pago PSE de la tarifa correspondiente.

La entrega de las muestras se realizará en el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos del Invima, dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a la radicación, 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. – 3:30p.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.

6. TARIFAS

Los servicios de liberación de lote que presta el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos tendrán las siguientes tarifas, de acuerdo con la Resolución vigente publicada en la página web del Invima.

Para ingresar al Manual tarifario, se encuentra disponible en:

<https://www.invima.gov.co/tramites-y-servicios/tarifas>

Nota 7. La importación de unidades adicionales tiene la tarifa código 4088-1 que corresponde a la Liberación de lote por documentación de hemoderivados, vacunas y sueros de origen animal.

7. TIEMPO PARA EMISIÓN DE LOS CERTIFICADOS DE LIBERACIÓN DE LOTE:

- Cuando la liberación del lote se realiza por documentación, el Laboratorio tiene un plazo de veintitrés (23) días hábiles para emitir el certificado de liberación de lote, esto aplica tanto para los importadores privados, así como también para aquellos productos provenientes del Fondo Rotatorio.
- Cuando la liberación de lote involucre la realización de análisis, el Laboratorio tiene un plazo de cuarenta y cinco (45) días hábiles a partir de la recepción de las muestras para emitir el certificado de liberación de lote, esto aplica tanto para los importadores privados como también para aquellos productos provenientes del Fondo Rotatorio.
- 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.

Nota 8. Cuando el Laboratorio haga un requerimiento a un productor o comercializador sobre un producto (vacuna, sueros de origen animal, hemoderivados) sometido a liberación de lote, 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.

Cuando 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 7) rige desde el momento en que se alleguen los documentos faltantes y los requerimientos sean subsanados satisfactoriamente. El alcance debe ser radicado a través de la oficina de atención al ciudadano

8. ENVIO DE RESULTADOS DE LIBERACIÓN DE LOTE Y/O CONCEPTO DE CALIDAD

Los informes de evaluación documental y/o analíticos, certificados de liberación de lotes y oficios remisorios; serán enviados al cliente a través del gestor documental de la entidad al correo referenciado por el cliente, en la solicitud inicial en los tiempos establecidos. En algunos casos, y cuando el cliente así lo solicite, se le podrá enviar por correo electrónico.

9. PUBLICACIÓN RESULTADOS LIBERACIÓN DE LOTE

En la página web del Invima se publicarán mensualmente o cuando se requiera, los resultados de liberación de lotes de productos biológicos evaluados, de acuerdo con lo establecido en el Decreto 780 de 2016 en sus artículos 2.8.8.2.20, 2.8.8.1.1.3, 2.8.8.1.2.10 y 2.8.8.1.4.26 y en el marco del deber que las autoridades sanitarias divulguen información a su cargo, cuando ello resulte necesario para prevenir riesgos para la salud individual y colectiva o, en general, para el cumplimiento de los fines correspondientes por las autoridades sanitarias.

La publicación se encuentra en el siguiente link: <https://www.invima.gov.co/> y posteriormente Ingrese a Medicamentos y productos biológicos, Autorización de comercialización, registros sanitarios de medicamentos biológicos, establecimientos y listados, acordeón Liberación de lotes de vacunas, hemoderivados y sueros de origen animal.

10. CASOS EXCEPCIONALES

En los siguientes casos se hace obligatoria la liberación de lote de productos biológicos (vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados) por análisis, sin tener en cuenta los lotes que haya sometido a liberación por el distribuidor y/o comercializador a la fecha:

- Cuando se observen desviaciones de un producto en los respectivos registros de “Control de Tendencia de Producto”, y se encuentren por fuera de los límites documentados o aprobados en el Registro Sanitario, se deben solicitar muestras al productor o comercializador para realizar los ensayos pertinentes al lote en cuestión.
- Cuando el producto haya suscitado un informe o una investigación de un evento adverso grave comprobado asociado a la vacuna -ESAVI, se deben liberar por análisis los siguientes dos (2) lotes del producto a comercializar en el país.
- Cuando exista una alerta a nivel mundial que comprometan la calidad del producto, el Invima debe establecer, con base en el riesgo del producto, la cantidad de lotes a ser sometidos a liberación por análisis.
- Cuando se hayan realizado modificaciones en el Registro Sanitario de alguna especificación que pueda afectar la calidad del producto debido a cambios en el

proceso de fabricación, sitio de fabricación, cambio de una técnica analítica para el control de calidad a producto final, o cuando se observen no conformidades mayores en el proceso de auditoría de Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Laboratorio.

- Cuando un lote de un producto biológico evaluado para liberación de lote o para emisión de concepto de calidad presente un resultado analítico no conforme emitido por el laboratorio, el próximo lote a comercializar o distribuir en el país, deberá ser allegado al laboratorio para su respectivo análisis.

11. NOTIFICACIÓN DE NO CUMPLIMIENTO

Cuando un producto sea NO CONFORME con alguno de los parámetros de calidad, tiempo de vida útil o los artes de empaque primario o secundario aprobados por Registro Sanitario, entre otros, no se emite el certificado de liberación de lote, se envía una “Notificación de no cumplimiento” al cliente donde se describen las razones del no cumplimiento, a esta notificación se le asigna el mismo número consecutivo asignado a la muestra o protocolo por el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos.

Así mismo, la notificación se envía con el respectivo oficio a los Grupos de Articulación y apoyo técnico, Registros Sanitarios de Medicamentos Biológicos y Farmacovigilancia de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos. De igual manera al Grupo de Inspección, Vigilancia y Control de la Dirección de Operaciones Sanitarias. Lo anterior con el fin de que se realice el respectivo seguimiento y se tomen las medidas de Inspección Vigilancia y Control a que haya lugar de acuerdo con la normatividad vigente.

El oficio enviado al cliente con la Notificación de no cumplimiento de calidad contiene un enunciado donde se solicita al cliente el envío al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos por correo electrónico o en físico, la respectiva acta de destrucción del lote no liberado (si aplica)

En los casos en que los resultados de la evaluación de las muestras y de la documentación allegada no sean satisfactorios, el Titular del Registro Sanitario, productor o importador de vacunas, sueros de origen animal o hemoderivados que se importen o produzcan en el país, no puede comercializar el lote en Colombia, so pena de las sanciones a que haya lugar.

Cuando el interesado manifieste su inconformidad con el resultado emitido por el laboratorio respecto al resultado fuera de especificaciones, deberá proceder conforme las reglas contenidas en los artículos 74 y siguientes de la Ley 1437 de 2011, o la norma que la adicione, modifique y/o sustituya. Así mismo, el Laboratorio deberá atender dicha solicitud bajo el procedimiento y reglas contenidas en la ley referida, y de ser el caso, con el acompañamiento de la Oficina Jurídica de acuerdo con su competencia.

12. ANULACIÓN DEL CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE LOTE

Cuando un lote esté conforme con los requisitos de calidad y tenga certificado de liberación de lote emitido por el Invima, presente inconvenientes tales como reporte confirmado de ESAVI (Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación o Inmunización), medidas sanitarias tomadas como resultado de actividades de Inspección, Vigilancia y Control, alerta sanitaria a nivel mundial que den lugar al retiro de un lote del mercado y/o porque el productor, distribuidor y/o comercializador informa que ya no van a importar el lote previamente liberado, el Laboratorio de Productos Biológicos emitirá una anulación del certificado de liberación emitido, mediante el formato “Anulación de Certificado de Liberación de Lote”, con el fin de comunicar oficialmente al interesado que el certificado de liberación de lote emitido ha sido anulado y no puede comercializarlo o continuar comercializándolo. Este formato diligenciado se envía con un oficio al interesado.

El oficio enviado al cliente con la Anulación del Certificado de Liberación de Lote contendrá un enunciado donde se solicita al cliente el envío al Laboratorio de Productos Biológicos por correo electrónico o en físico la respectiva acta de destrucción del lote (si aplica).

13. CORRECCIÓN CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE LOTE, INFORMES DE EVALUACIÓN DOCUMENTAL Y/O ANALÍTICO

Cuando un Certificado de Liberación de Lote y/o informe de evaluación documental ya enviado al cliente, deba ser corregido en alguno de los ítems referenciados en éste, el Laboratorio procede a emitir de nuevo los documentos junto con un oficio remisivo aclarando el motivo de la corrección, incluyendo la siguiente nota: “Este certificado reemplaza y deja sin efecto alguno el certificado anterior, en consecuencia, el Invima no se hace responsable por la utilización indebida, ilícita o anormal que se le dé al certificado anterior”, los cuales son radicados y enviados a través del gestor documental del Instituto.

Nota 9. No se aceptará solicitud de corrección de las unidades a comercializar de un producto liberado y publicado en la página del Invima, por lo anterior, el cliente debe someter las unidades faltantes como una importación adicional, por lo tanto, debe seguir todo el procedimiento de liberación de lote. Las solicitudes de modificación a los documentos emitidos deben ser radicadas a través de la oficina de atención al ciudadano por los canales dispuestos de la entidad.

14. EMISIÓN CERTIFICADO EXCEPCIONAL DE LIBERACIÓN DE LOTE

Para aquellos productos a los cuales el Gobierno o el Invima decreta algún tratamiento especial por requerimientos internos y no se cumplan ciertos requisitos como Buenas Prácticas de Manufactura o que no cuente con Registro Sanitario, entre otros, se le aplica el “Certificado de Liberación de Lote Excepcional para Productos Biológicos”, el cual autorizará su comercialización para el territorio colombiano por urgencia manifiesta.

15. EXENCIÓN DE LIBERACIÓN DE LOTE

Todos los productos biológicos exentos de liberación de lote como producto de donación, emergencia sanitaria o vital no disponible; deben ser sometidos a evaluación documental y en algunos casos a control de calidad por análisis, por lo anterior deben presentar el protocolo resumido de producción junto con la documentación solicitada en los numerales 1.2 para vacunas, 2.1 para hemoderivados o 3 para sueros, del presente documento.

Como resultado de esta revisión se emitirá un Informe de evaluación documental y/o analítico, cuando corresponda, y la comercialización o distribución de estos productos, no estará condicionada al concepto emitido por el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos, sin embargo, si durante el proceso de evaluación se encuentra alguna inconsistencia que afecten la calidad del producto podrán tomarse las medidas regulatorias a que haya a lugar.

Las siguientes son las situaciones y los criterios relacionados con la exención de la liberación de lotes de vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados:

15.1 Exención de la liberación de lotes para donaciones

La exención de liberación de lote aplica para aquellos productos que sean donados por motivo de situaciones de desastre, por el cual se declara el estado de emergencia económica, social y ecológica por razón de grave calamidad pública, sin embargo, el Invima puede, cuando lo considere pertinente, verificar la calidad mediante ensayos de control de calidad de las vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados, cuya donación haya sido autorizada.

15.2 Exención de la liberación de lotes para vital no disponible

De acuerdo al decreto 481 de 2004 “*Por el cual se dictan normas tendientes a incentivar la oferta de medicamentos vitales no disponibles en el país*”, un Medicamento vital no disponible es un medicamento indispensable e irremplazable necesario para salvaguardar la vida o aliviar el sufrimiento de un paciente o un grupo de pacientes y que por condiciones de baja rentabilidad en su comercialización, no se encuentra disponible en el país o las cantidades no son suficientes, por tales motivos, le aplica la exención de liberación de lote, sin embargo, el Invima cuando lo considere pertinente, puede verificar la calidad mediante ensayos de control de calidad de las vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados clasificados como vital no disponible.

Para los vitales no disponibles sometidos por parte del laboratorio, el fabricante y/o importador deberá allegar la resolución que autoriza estos productos como vitales no disponibles y el número de unidades a importar.

15.3 Exención de la liberación de lotes por emergencia sanitaria

La exención de liberación de lote aplica para aquellos productos a los cuales el gobierno decreta emergencia sanitaria en casos como emergencia inercial, pandemias, entre otros. Sin embargo, el Invima cuando lo considere pertinente, verificará la calidad mediante ensayos de control de calidad de las vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados clasificados por emergencia sanitaria.

16. LIBERACIÓN DE LOTE SIMPLIFICADA O VÍA RÁPIDA

La liberación de lote para algunos productos de importación se realizará máximo en 5 días hábiles, contados a partir del momento en el que el laboratorio le sea asignado el trámite por el gestor documental del instituto y se revisará la información solicitada en los numerales 1.2 para vacunas, 2.1 para hemoderivados o 3 para sueros, del presente documento. Esta vía aplica para la liberación de lote documental.

Esta liberación aplicará en casos excepcionales como desabastecimiento del producto en el país, prevención de riesgos a la Salud Pública, vida útil corta del producto, productos para enfermedades huérfanas, entre otros. Para tal fin, el interesado podrá informar por correo electrónico al Laboratorio los motivos por los cuales solicita aplicación de la vía rápida y estará a discreción del Laboratorio la aprobación de esta vía. En algunos casos, y atendiendo el riesgo en Salud Pública el Laboratorio podrá determinar liberar un biológico por ruta rápida.

17. AGOTAMIENTO DE UNIDADES DE PRODUCTOS

Cuando el distribuidor y/o comercializador solicita por alguna circunstancia agotamiento de unidades de un producto a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, no debe someter a liberación de lote el producto hasta que el Invima no emita el acto administrativo autorizando el agotamiento para dicho biológico, con su respectivo lote y cantidad, en este sentido el distribuidor y/o comercializador solo radicará las solicitudes de liberación de acuerdo con lo referenciado en dicho acto.

Por último, si existe más de un acto administrativo para un mismo lote, cada sometimiento a liberación corresponderá a un acto administrativo, teniendo en cuenta la cantidad de unidades autorizadas en cada resolución, en este sentido, a partir de la segunda resolución de un mismo lote se considerará importación adicional.

18. ANALISIS DE TENDENCIA DE CALIDAD

La evaluación de la consistencia lote a lote hace parte del proceso de evaluación del protocolo resumido de producción para liberación. Cuando se observe un resultado del producto evaluado que presente una tendencia atípica con respecto a los resultados de otros lotes recolectados a través del tiempo, se solicitará al distribuidor y/o comercializador información técnica emitida directamente por el fabricante y/o muestras adicionales para ser analizada por el Laboratorio.

Dentro de la información técnica a solicitar se encuentra entre otras:

- Reporte de producto biológico anual: Este informe debe ser presentado a la ARN o al laboratorio nacional de control por los fabricantes y deberá contener información sobre la producción de lotes. El informe debe incluir métodos de prueba y resultados, motivos de cualquier retiro del mercado, medidas correctivas tomadas y cualquier información pertinente posterior a la comercialización del producto biológico.
- Métodos de ensayo: Frecuencia de los reensayos debido a los fuera de especificación con su respectivo estudio y aclaración que explique las razones de los reensayos.
- Reportes: ESAVIs recibidos por el productor atribuidos a la calidad del producto, recogidas de producto con su respectiva explicación, reportes de falla de calidad del biológico, reporte de reacciones adversas a medicamentos (RAM) y acciones ejecutadas, alertas sanitarias.
- Cuando el laboratorio no recibe lotes consecutivos sino una sola pequeña cantidad de lotes de producción, la interpretación de la tendencia puede requerir información adicional, por tal razón el fabricante deberá enviar el informe anual de producción del producto biológico.

Nota 10. En caso de que se soliciten muestras como resultado del análisis de la tendencia del producto biológico su liberación está condicionada a los resultados de análisis de control de calidad.

Actualizado: 2025-07-28