



GUIA DE LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS, HEMODERIVADOS Y SUEROS DE ORIGEN ANIMAL (SUERO ANTIOFÍDICO)

PARA: COMERCIALIZADORES, IMPORTADORES, TITULARES, FABRICANTES DE VACUNAS, HEMODERIVADOS Y SUEROS DE ORIGEN ANIMAL (SUERO ANTIOFIDICO).

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 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 Nacional de Control 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 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 Liberación de lotes: *“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”*

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 pre-comercialización 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 (suero antiofídico) y hemoderivados que se produzcan en el país deben ser sometidos a liberación de lote por análisis.

1. VACUNAS:

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

1.1.1 Certificado de liberación del lote expedido por la autoridad sanitaria del país fabricante de la vacuna.

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)

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 contenida en el protocolo deberá ser allegada como mínimo en idioma inglés.

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

1.2 Liberación de lote por análisis:

Todos los importadores y/o comercializadores de vacunas deben allegar al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos en el mes de diciembre o enero de cada año, la programación de vacunas a importar y/o comercializar por año. Esta información será analizada, de acuerdo a lo establecido en la Guía “Modelo de Riesgo para la Liberación de Lotes de vacunas”, y el Laboratorio informará al cliente



que lotes deben ser sometidos a liberación por análisis según el Índice de Riesgos de Vacuna – IRV establecido por el Invima para cada producto.

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

Nota 1: Si se realizan cambios justificados en la programación se debe informar al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos quienes deben aprobar dicho cambio en la programación.

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 el número de lotes a importar y/o comercializar, se determinará que lotes serán analizados según el IRV.

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, para tal efecto deberá presentar la siguiente documentación:

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

1.4.2 Oficio remisorio según numeral 5 del presente documento.

1.4.3 Fotocopia 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)

2. HEMODERIVADOS:

2.1 Liberación de lote documental: Para los hemoderivados que se produzcan, distribuyan, importen se deberá 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, en caso tal de que no remita el certificado deben allegar carta de exención igualmente emitida por la ANC.

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), el método utilizado.
- Información sobre el granel final incluidos 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 contenida en el protocolo deberá ser allegada como mínimo en idioma inglés.

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

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



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 importadores y/o comercializadores de hemoderivados deben allegar al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos en el mes de diciembre o enero de cada año la programación de hemoderivados a importar y/o comercializar por año, esta información será analizada y el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos determinará que lotes serán sometidos a liberación por análisis. En caso tal, si realizan cambios en la programación se debe informar al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos quienes deben aprobar dicho cambio en la programación.

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, y luego le aplicará el número de lotes de la tabla citada anteriormente.

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, para tal efecto deberá presentar la siguiente documentación:

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

2.4.2 Oficio remisorio según numeral 5 del presente documento.

2.4.3 Fotocopia del pago electrónico o la consignación.

Nota 3. 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)

3. SUEROS DE ORIGEN ANIMAL (SUERO ANTIOFÍDICO)

La liberación de lote de los sueros antiofídicos se realizará 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.
- 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 remisorio según numeral 5 del presente documento.
- La información contenida en el protocolo deberá ser allegada como mínimo en idioma inglés.
- Documentación adicional que requiera el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos cuando lo considere necesario.

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

		PRESENTACIÓN	TOTAL DE MUESTRAS
VACUNAS		0.1 ml	200
		0.25 ml	100
		0.5 ml	90
		1 ml	80
		2 ml	60
		2,5	60
		5 ml	50
		10 ml	40
		SUEROS ANTIOFÍDICOS	
HEMODERIVADOS	Factores de Coagulación	TODOS	13
	Inmunoglobulinas y Albúminas*	<50 ml	17
		≥50 ml	8

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



5. RADICACIÓN DE DOCUMENTACIÓN Y MUESTRAS PARA LIBERACIÓN DE LOTE

El oficio remitido debe venir dirigido al Jefe de la Oficina de Laboratorios y Control de Calidad del Invima 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 ó si es una importación de unidades adicionales.

La radicación de la documentación y/o las muestras se debe realizar por parte del cliente de la siguiente manera:

Liberación documental: Protocolo resumido de producción (según numeral 1 y 2), recibo de cancelación de la tarifa correspondiente y el oficio remitido debe radicarse en la Oficina de Atención al Ciudadano del Invima.

Liberación por análisis de muestras: Protocolo resumido de producción (según numeral 1 y 2), recibo de cancelación correspondiente y el oficio remitido debe radicarse en la Oficina de Atención al Ciudadano del Invima. Para la entrega de las muestras, una vez radicado deben dirigirse **el mismo día** con las muestras al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos a la dirección Calle 26 No. 51-20 Bloque 2 Primer Piso Bogotá, en el horario de Lunes a Viernes 8:00 a.m. – 4:00 p.m. jornada continua, acompañada de una copia del oficio radicado, junto con el recibo de cancelación de la tarifa correspondiente.

6. TARIFAS

Los servicios de liberación de lote que presta el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos, de conformidad con los hechos generadores señalados en el artículo 4° de la ley 399 de 1997, tendrán las siguientes tarifas, de acuerdo a la Resolución 2017014098 del 06 de abril de 2017 o la que la modifique en su momento.

El Manual tarifario se puede encontrar en la página del Invima en el siguiente link:

<https://www.invima.gov.co/requisitos-tr%C3%A1mites>

Nota 4: La importación de unidades adicionales tendrá la tarifa código 4088-1 que corresponde a la Liberación de lote por documentación de hemoderivados, vacunas y sueros de origen animal. En el caso de que un biológico se encuentre en Emergencia Sanitaria el pago o no de la tarifa dependerá de los lineamientos establecidos por el Invima.

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 (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 hasta diez (10) días para emitir el certificado de liberación de lote.

Nota 5. Cuando el Laboratorio haga un requerimiento a un productor o comercializador de un producto (vacuna, sueros de origen animal, hemoderivados) sometido a liberación, lo debe requerir una sola vez por el término de un mes, al cabo del cual si no se obtiene respuesta o ésta no es satisfactoria, procederá a decretar el desistimiento y el archivo del trámite de liberación de lote, esta información debe venir acompañada de un oficio dando alcance al radicado inicial. Para este caso, el tiempo que se tendrá en cuenta para la liberación de lote (numeral 7) regirá desde el momento que los requerimientos sean subsanados y se alleguen los documentos faltantes.

8. PUBLICACIÓN LIBERACIÓN DE LOTE

En la página web del Invima se publican mensualmente los lotes de productos biológicos liberados:

<https://www.invima.gov.co/documents/20143/347195/Guia-de-Liberacion-de-Lote.pdf/7b96fff3-7e1d-bdb3-8502-97d16c504a28>

9. 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 el distribuidor y/o comercializador a la fecha:

- Cuando se observen desviaciones en los respectivos registros de “Control de Tendencia de Producto” de cada 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 efecto adverso grave comprobado asociado a la vacuna o 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 de los países de referencia 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.

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.

10. NOTIFICACIÓN DE NO CUMPLIMIENTO

Cuando un producto NO SEA CONFORME con alguno de los parámetros de calidad, tiempo de vida útil o los artes de empaque primario o secundario aprobados por Registro Sanitario, no se emite el certificado de liberación de lote. De igual forma, cuando el importador y/o comercializador someta un lote a liberación por documentos y según las directrices del Invima y a lo programado anualmente, la liberación que le corresponde a este lote es por análisis, se emitirá una notificación de no cumplimiento.

Se enviará una notificación según formato “Notificación de no cumplimiento” que describe las razones del no cumplimiento, a ésta notificación se le asigna el mismo número consecutivo asignado a la muestra o protocolo por el Laboratorio. Este formato diligenciado se envía con un oficio al interesado y a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos quienes informan a Operaciones Sanitarias.

Nota 7: En los casos en que los resultados de la evaluación de las muestras y de la documentación allegada no sea satisfactoria, el Titular del Registro Sanitario, productor o importador de vacunas, sueros de origen animal (suero antiofídico), hemoderivados que se importen o produzcan en el país, no podrá liberar el lote para su uso o comercialización en Colombia, so pena de las sanciones a que haya lugar, previstas en el Decreto 677 de 1995.

11. ANULACIÓN DEL CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE LOTE

Cuando un lote cumpla 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 Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos debe emitir 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. Se debe identificar el documento emitido con el número del certificado



de liberación de lote – ANULADO. Este formato diligenciado se envía con un oficio al interesado, se informa a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos y a Operaciones Sanitarias.

12. CORRECCIÓN CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE LOTE

Cuando un Certificado de Liberación de Lote ya enviado al cliente, deba ser corregido en alguno de los ítems referenciados en éste, el Laboratorio procederá a emitir un nuevo Certificado de Liberación junto con un oficio remisorio aclarando el motivo de la corrección, de tal forma, que una vez el Cliente allegue al Laboratorio el Certificado de Liberación original a corregir, se le enviará el Certificado de Liberación corregido junto con el oficio remisorio.

Nota 8: 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 de someter las unidades faltantes como una importación adicional por lo tanto debe seguir todo el procedimiento de liberación de lote.

13. 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.

14. EXENCIÓN DE LIBERACIÓN DE LOTE

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

14.1 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 de las vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados, cuya donación haya sido autorizada. En todos los casos, se realizará para estos biológicos, evaluación documental como mínimo.

14.2 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 de las vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados clasificados como vital no disponible. Se realizará para estos biológicos, evaluación documental como mínimo.

14.3 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 invernal, sin embargo, el Invima cuando lo considere pertinente, puede verificar la calidad de las vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados clasificados como vital no disponible. Se realizará para estos biológicos, evaluación documental como mínimo.

15. AGOTAMIENTO DE UNIDADES DE PRODUCTOS

Cuando el importador 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 importador y/o comercializador solo radicará las solicitudes de liberación de acuerdo a 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.

16. TENDENCIA DE CALIDAD

Dentro del proceso de evaluación del protocolo resumido de producción, cuando se observe un resultado del producto evaluado que presenta una desviación significativa en su tendencia con respecto a los resultados recolectados a través del tiempo de otros lotes, se solicitará al importador y/o comercializador aclaración técnica emitida directamente por el fabricante. Una vez el fabricante realice la aclaración respectiva, se evaluará si la respuesta es satisfactoria técnicamente y de esta forma proceder o no a la liberación del lote.