

	LABORATORIOS INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS INVIMA	<b>CODIGO:</b>	PO04-DS-603-D002
		<b>VERSIÓN:</b>	04
	<u><b>LINEAMIENTOS PARA LA  EJECUCIÓN DE ENSAYOS EN EL  LABORATORIO DE PRODUCTOS  BIOLÓGICOS</b></u>		<b>VIGENTE:</b>

## 1. OBJETIVO

Definir lineamientos para la ejecución de los ensayos en el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos, con el fin de establecer los casos y las condiciones en las que se deben ejecutar ensayos o análisis de control de calidad a los productos biológicos.

## 2. ALCANCE

Aplica a los productos biológicos como vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados a distribuir y/o comercializar en el país.

## 3. DEFINICIONES Y ABREVIATURAS

ARN: Autoridad Regulatoria Nacional

OMS/OPS: Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud

ESAVI: Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización

## 4. REFERENCIAS

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL. Decreto 677 de Abril 26 de 1995. [En Línea]. Disponible en: [https://normograma.info/invima/docs/decreto\\_0677\\_1995.htm?q=-Decreto+677+de+1995](https://normograma.info/invima/docs/decreto_0677_1995.htm?q=-Decreto+677+de+1995) Recuperado: Marzo 15 de 2013

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL. Resolución 00001606 de 2014. En Línea]. Disponible en: [https://normograma.info/invima/docs/pdf/resolucion\\_minsaludps\\_1606\\_2014.pdf](https://normograma.info/invima/docs/pdf/resolucion_minsaludps_1606_2014.pdf) Recuperado: Agosto 13 de 2014

COLOMBIA. MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCION SOCIAL. Decreto 1782 De 2014. [En Línea]. Disponible en: [https://normograma.info/invima/docs/decreto\\_1782\\_2014.htm?q=-Decreto+1782+de+2014](https://normograma.info/invima/docs/decreto_1782_2014.htm?q=-Decreto+1782+de+2014). Recuperado: Febrero 24 De 2014

Guía modelo de riesgo para la liberación de lotes de vacunas y sueros antiofídicos. V01. 2016.

Manual de entrenamiento: Concesión de licencias, liberación de lotes y disponibilidad de laboratorios. WHO/V&B/01.16. 2003. Organización Mundial de la Salud

## 5. RESPONSABILIDADES

El Coordinador/Líder de Laboratorio tiene la responsabilidad y autoridad para gestionar los recursos necesarios para ejecutar la liberación de lotes y/o emisión del concepto de calidad, de tal forma, que asegure la confiabilidad y validez de los resultados emitidos.

El Líder Técnico tiene la responsabilidad de supervisar la liberación de lote y/o emisión de concepto de calidad, asegurar la competencia técnica del personal, así como la validez y confiabilidad de los resultados. Adicionalmente tiene autoridad en la toma de decisiones de carácter técnico, relacionadas con la liberación de lote y/o control de calidad.

El Profesional Analista es el responsable de ejecutar la liberación de lote y/o emisión del concepto de calidad, siguiendo estrictamente los lineamientos establecidos en el presente documento.

## 6. CONDICIONES PREVIAS

Las pruebas realizadas a los productos biológicos se encuentran referenciadas para cada producto en PO04-DS-603-F003 Ficha Técnica de Productos Biológicos de acuerdo a lo aprobado por Registro Sanitario y/o declarado por el fabricante.

## 7. PROCEDIMIENTO

Este documento establece los lineamientos para la realización de los análisis de control de calidad de los productos antes de su comercialización y depende de requisitos legales, tipo y origen del producto, el fabricante: nacional o internacional, las etapas de producción y el comportamiento del producto posterior a la comercialización, la evaluación de riesgos del producto, la población a quien va dirigida y otros factores que constituyen el perfil del producto.

### 7.1 REQUISITOS DE ANÁLISIS PARA LA OBTENCIÓN DEL REGISTRO SANITARIO:

Del Decreto 677 de 1995 en el Artículo 25. DEL TRÁMITE DEL REGISTRO SANITARIO DE LOS MEDICAMENTOS CONTENIDOS EN LAS NORMAS FARMACOLÓGICAS 2." Una vez recibida la solicitud con el lleno de los requisitos se procederá a evaluar la información presentada por el solicitante; si se estima conveniente se podrá visitar la planta de producción para verificar los aspectos que considere pertinentes; igualmente se podrán tomar muestras para análisis y control de calidad."

En tal sentido y de acuerdo al PROCEDIMIENTO REGISTRO SANITARIO NUEVO O RENOVACIÓN CON ESTUDIO PREVIO ASS-RSA-PR001, en el caso de productos nuevos (nueva molécula en Colombia) y vacunas, y todos aquellos productos que el Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos considere pertinentes, deberán ser evaluadas las metodologías analíticas por parte de la Oficina de Laboratorios y Control de Calidad, bien sea al Laboratorio de Medicamentos y/o al Laboratorio de Biológicos, en todo caso, el profesional que evalúa el trámite, también diligenciará el Formato de Informe de Evaluación Técnica Análisis de la Metodología Analítica ASS-RSA-FM074. En este formato, el Laboratorio podrá solicitar muestras para realizar el Control de Calidad a los productos evaluados.

### 7.2 REQUISITOS DE ANÁLISIS PARA LIBERACIÓN DE LOTE PARA PRODUCTOS CON REGISTRO SANITARIO:

Para el caso de liberación de lote para productos que van a ser comercializados en el País se tienen en cuenta los lineamientos definidos en la Resolución 2010022392 de Julio de 2010 "Por la cual se reglamenta la toma de muestras para pre-comercialización de productos biológicos", la Resolución 00001606 de 2014 "Por la cual se establecen lineamientos técnicos para la presentación de información en

el control de vacunas” y 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” que en su Artículo 25 reza “...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...” y en la Resolución 00001606 de 2014 por la cual se establecen lineamientos técnicos para la presentación de información en el control de vacunas, se reglamenta la toma de muestras para pre-comercialización de productos biológicos, a nivel nacional 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.

Con base en lo anterior, se ha establecido a nivel nacional evaluar cada lote de vacuna, suero de origen animal o hemoderivado para que pueda ser comercializado en el País, 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.

## 7.2.1 NÚMERO DE LOTES A ANALIZAR DE BIOLÓGICOS

### 7.2.1.1 VACUNAS

Todos los importadores 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 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. 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.

### 7.2.1.2. HEMODERIVADOS

Todos los importadores 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 por año, esta información será analizada por el Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos para determinar cuáles lotes serán sometidos a liberación por análisis. En caso tal, que realicen cambios en la programación el importador y/o comercializador debe informar al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos para su aprobación.

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....	

\*El lote a liberación por análisis será establecido por el Invima.

### 7.2.1.3 SUEROS DE ORIGEN ANIMAL

Todos los lotes de Sueros de origen animal que se vayan a comercializar y/o importar al País deben ser analizados por los Laboratorio del Invima.

### 7.2.2 NÚMERO DE LOTES A ANALIZAR DE PRODUCTOS INNOVADORES O NUEVOS:

Para los productos nuevos o innovadores que hayan obtenido el registro sanitario o que por dos (02) años consecutivos no hayan sido sometidos a liberación de lote, se deben analizar los tres (3) primeros lotes a comercializar en el país, 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 para vacunas (7.2.1.1) ó le aplicará el número de lotes de la tabla citada anteriormente para hemoderivados (7.2.1.2).

### 7.3 REQUISITOS DE ANÁLISIS PARA LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS DE FABRICACIÓN NACIONAL:

Todos los productos biológicos de origen nacional (vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados) deberán ser liberados por análisis en el Laboratorio de Productos Biológicos del Invima.

### 7.4 REQUISITOS DE ANÁLISIS PARA LIBERACIÓN DE LOTE EN CASOS EXCEPCIONALES:

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

- Cuando se observen desviaciones en los respectivos registros de “Control de Tendencia de Producto” P004-DS-603-F023 de cada producto, fuera de 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 calidad de 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.

### 7.5 ENSAYOS A REALIZAR A LOS PRODUCTOS BIOLÓGICOS (VACUNAS, SUEROS DE ORIGEN ANIMAL Y HEMODERIVADOS) SOMETIDOS A LIBERACIÓN

El Laboratorio de Productos Biológicos determina los ensayos analíticos aplicables para la evaluación de las vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados, teniendo en cuenta la siguiente normatividad:

Artículo 22 del decreto 677 de 1995 y Artículo 019 de 2012, define los ensayos que realiza sobre cada 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 en el registro sanitario otorgado por el 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

\* Acorde al decreto 019 de 2012 o Anti-trámites, artículo 130 el cual hace referencia al control de calidad de medicamentos en post-comercialización, se empleará la última edición vigente, al momento de la fabricación del lote a analizar, de la farmacopea oficial.

Los diferentes análisis a realizar a los productos biológicos ya sean microbiológicos, fisicoquímicos y/o biológicos, (vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados), están condicionados a la disponibilidad de estándares de referencia, reactivos, biomodelos, equipos y recurso humano.

Los resultados de los análisis biológicos serán registrados en P004-DS-603-F023 Control de Tendencia de Producto, los cuales serán graficados comparando contra las especificaciones del fabricante y/o lo aprobado por Registro Sanitario.

Los productores, comercializadores y/o distribuidores deben presentar al Grupo de Laboratorio de Productos Biológicos del Invima para liberación de lotes por ensayo, un número establecido de muestras o viales que dependen de la presentación comercial, como se encuentra descrito en la PO03-RM-603-G003 **GUÍA MANEJO DEL ÍTEM DE ENSAYO DEL LABORATORIO DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS**

## 7.6. EXENCIÓN DE LIBERACIÓN DE LOTE

Algunos productos biológicos, vacunas, sueros de origen animal y hemoderivados no deben ser sometidos al proceso de liberación de lote, de acuerdo al documento PO04-DS-603-D001 EXENCIÓN DE LIBERACIÓN DE LOTES, no obstante, se realizará para estos biológicos, evaluación documental como mínimo y cuando el Laboratorio lo requiera podrá solicitar información adicional y/o muestras para el análisis de control de calidad.

Para todos los productos exentos, su comercialización 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 de acuerdo a la GUIA DE LIBERACIÓN DE LOTES DE VACUNAS, HEMODERIVADOS Y SUEROS DE ORIGEN ANIMAL publicada en la página del Invima.

## 8. REGISTROS Y DOCUMENTOS ASOCIADOS

PO04-DS-603-F003	Ficha Técnica de Productos Biológicos
P004-DS-603-F023	Control de Tendencia de Producto
PO03-RM-603-G003	Guía Manejo del Ítem de Ensayo del Laboratorio de Productos Biológicos
ASS-RSA-FM074	Formato de Informe de Evaluación Técnica Análisis de la Metodología Analítica
ASS-RSA-PR001	Procedimiento Registro Sanitario Nuevo ó Renovación con Estudio Previo
PO04-DS-603-D001	Exención de Liberación de Lotes

## 9. ELABORACIÓN, REVISIÓN Y APROBACIÓN

<b>ELABORÓ:</b>	Ireynosob
<b>REVISÓ:</b>	ncallasc/mgarciar
<b>APROBÓ:</b>	dmesal