

**Agencia Nacional de Regulación,
Control y Vigilancia Sanitaria**

INSTRUCTIVO EXTERNO

LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO

Versión [8.0]

**Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control
Posterior
Coordinación General Técnica de Certificaciones
Dirección Técnica de Laboratorio de Referencia**

Marzo, 2025

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.



INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 4 de 67	

CONTROL DE CAMBIOS

Versión	Descripción	Fecha de actualización
1.0	Emisión de Original.	Abril 2015
2.0	Cambios: a. Al número de código del Instructivo Externo IE-E.1.2-MB-01-01; y, b. Modificación de la estructura para Liberación de Lote.	Diciembre 2016
3.0	Modificaciones realizadas: a. Inclusión de los medicamentos que se importen por motivo de donaciones internacionales o en casos de emergencia sanitaria, para personas que requieren tratamientos especializados no disponibles en el país, para personas que sufran enfermedades catastróficas, raras o huérfanas, para fines de investigación clínica humana; en el proceso de liberación de lote; b. Inclusión del apartado 4.2.2.1 Protocolo resumido de producción y control; y, c. Cambio de codificación de "IE-D.1.3-MB-02" a "IE-B.3.2.2-MB-01".	Agosto 2018
4.0	Modificaciones realizadas: a. Actualizaciones conforme lo establecido en la siguiente base legal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Resolución ARCSA-DE-033-2018-JCGO (Registro Oficial 427, 13-feb.-2019); ▪ Acuerdo Ministerial 385 (Registro Oficial Edición Especial 1011, 12-jul.-2019); ▪ Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO (Registro Oficial 353, 23-oct.-2018); y, ▪ Resolución ARCSA-DE-001-2019-JCGO (Registro Oficial 468, 15-abr.-2019). b. Inclusión del Anexo 1 Guía de Usuario: Obtención de la factura correspondiente al proceso de liberación del primer lote de medicamentos biológicos GE-B.3.2.2-MB-01-01 y del Formato 4 Protocolo Resumido de Producción y Control para biotecnológicos y biosimilares FE-B.3.2.2-MB-01-04; y, c. Actualización del formato del instructivo con la nueva imagen de la Agencia.	Enero 2020
5.0	Modificaciones realizadas: a. Eliminación del Formato 4 Protocolo Resumido de Producción y Control para biotecnológicos y biosimilares FE-B.3.2.2-MB-01-04; b. Actualización del requisito "Protocolo Resumido de Producción y Control" para la liberación del primer lote; c. Actualización de "Consideraciones generales"; y, d. Actualización del formato del instructivo con la nueva imagen de la Agencia.	Febrero 2020

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 5 de 67	

6.0	<p>Modificaciones realizadas:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Actualizaciones conforme lo establecido en la siguiente base legal: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL (Registro Oficial Edición Especial 770, 13-jul.-2020). b. Actualización de “Consideraciones generales”; c. Actualización de Plazos y Excepciones; d. Actualización Anexo 1 Guía de Usuario: Obtención de la factura correspondiente al proceso de liberación del primer lote de medicamentos biológicos GE-B.3.2.2-MB-01-01; y, e. Actualización del formato del instructivo y anexos con la nueva imagen de la Agencia. 	Marzo 2022
7.0	<p>Principales modificaciones realizadas:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Cambio del nombre del instructivo, de: “Liberación de lotes de medicamentos biológicos”, a: “Liberación de lotes de productos biológicos de uso humano”; b. Actualización de la sección 2. “Consideraciones generales”; c. Actualización de la sección 3. “Definiciones y Acrónimos”; d. Actualización de la sección 4. “Instrucciones”, diferenciando el proceso de liberación de vacunas y hemoderivados, del proceso de liberación de productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada; e. Inclusión de la nota informativa 6 y 17; f. Inclusión del proceso simplificado para la liberación de lote; g. Inclusión del proceso de autorización de importación por excepción o por donación de productos biológicos de uso humano; h. Actualización de la Política para realizar ensayos de laboratorio durante una liberación de lote; i. Actualización del Anexo 1 y cambio de nombre a “Obtención de la factura correspondiente al proceso de liberación de lote de productos biológicos de uso humano”; j. Eliminación del Formato 1 “Calendario tentativo de Producción/importación de medicamentos biológicos” (código: FE-B.3.2.2-MB-01-01); k. Eliminación del Formato 2 “Notificación de cambios en el calendario tentativo de producción/importación anual de medicamentos biológicos” (código: FE-B.3.2.2-MB-01-02); l. Eliminación del Formato 3 “Solicitud para liberación de lotes de medicamentos biológicos” (código: FE-B.3.2.2-MB-01-03); y, 	Diciembre 2024

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 6 de 67	

	m. Actualización del formato del instructivo y anexo con la nueva imagen institucional de la Agencia.	
8	Principales modificaciones realizadas: a. Inclusión de la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP (publicada en Suplemento del Registro Oficial Nro. 726 del 21-ene.-2025), y la aclaración de qué autoridad debe provenir el Certificado de Liberación de Lote, en la sección 2. "Consideraciones generales"; b. Inclusión del término de quince (15) días adicionales para la entrega de estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos y/o reactivos especiales para realizar ensayos de laboratorio; e, c. Inclusión de la sección 5. "Referencias bibliográficas".	Marzo 2025

BORRADOR

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 7 de 67	

CONTENIDO

1. OBJETIVO	8
2. CONSIDERACIONES GENERALES	8
3. DEFINICIONES Y ACRÓNIMOS	11
4. INSTRUCCIONES	17
4.1. Procedimiento para la liberación de lotes de vacunas y hemoderivados	17
4.2. Procedimiento para la liberación de lote de productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada	44
4.3. Política para realizar ensayos de laboratorio durante una liberación de lote	65
5. DOCUMENTOS DE REFERENCIA	66
6. ANEXOS	67

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 8 de 67	

1. OBJETIVO

Establecer el procedimiento para solicitar a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, la liberación de lotes de productos biológicos de uso humano, producidos en el país o importados, previo a su distribución y uso en el país.

2. CONSIDERACIONES GENERALES

2.1. Para la aplicación del presente instructivo se toma de referencia la siguiente base legal:

- a. La Ley Orgánica de Salud (publicada en el Suplemento del Registro Oficial 423, del 22-dic.-2006) (última modificación: 16-may.-2023), o documento que la sustituya o modifique;
- b. El Acuerdo Ministerial 385 a través del cual se expide el “*Reglamento para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de productos biológicos de uso humano*” (publicado en Registro Oficial Edición Especial 1011, 12-jul.-2019) (última modificación: 05-dic.-2023), o documento que lo sustituya (la Resolución ARCSA-DE-2024-049-DASP mediante la cual se emite la “*Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de productos biológicos de uso humano*”, publicada en Suplemento del Registro Oficial Nro. 726 del 21-ene.-2025, Resolución que entrará en vigencia el 20 de junio 2025);
- c. La Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL a través de la cual se emite la “*Normativa Técnica Sustitutiva para autorizar la importación por excepción e importación por donación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos y de diagnóstico*” (publicada en Registro Oficial Edición Especial 770, 13-jul.-2020) (última modificación: 30-ago.-2023), y sus reformas;
- d. La Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO a través de la cual se expide el “*Reglamento para el cobro de importes por los servicios brindados por la ARCSA a nivel nacional*” (publicada en Registro Oficial 353, 23-oct.-2018) (última modificación: 06-mar.-2023), y sus reformas;
- e. La Resolución ARCSA-DE-001-2019-JCGO a través de la cual se emite las “*Directrices para realizar notificaciones al registro sanitario de medicamentos en general y productos biológicos*” (publicada en Registro Oficial 468, 15-abr.-2019) (última modificación: 25-jul.-2024);
- f. La Resolución ARCSA-DE-2022-002-AKRG a través de la cual se emite la “*Normativa Técnica Sanitaria Sustitutiva para autorizar la comercialización bajo la modalidad de pack y el agotamiento de existencias de envases, etiquetas, prospectos y del producto terminado de medicamentos en general, productos biológicos, productos naturales procesados de uso medicinal y de productos homeopáticos*” (publicada en Registro Oficial, 24-feb.-2022); y,
- g. Demás normativa relacionada y vigente.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 9 de 67	

- 2.2. La liberación de lote para las vacunas y hemoderivados se realizará lote a lote, sean de fabricación nacional o importadas.
- 2.3. La liberación de lote para los productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada y otros que la Autoridad Sanitaria determine, que sean importados, pasarán por el proceso de liberación del primer lote. Entendiéndose como primer lote al lote del producto que ingresa por primera vez en el Ecuador, contado a partir de la obtención del registro sanitario nacional; así como cuando se obtenga un nuevo registro sanitario nacional del mismo producto.
- 2.4. La liberación de lote para los productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada y otros que la Autoridad Sanitaria determine, que se fabriquen a nivel nacional pasarán por el proceso de liberación lote a lote.
- 2.5. La liberación de lote de vacunas que ingresen al país a través del Fondo Rotatorio se realizará mediante el procedimiento simplificado que se detalla en el apartado 4.1.5.3. del presente instructivo.
- 2.6. Los productos biológicos de uso humano que se importen al país por el Estado a través del Fondo Rotatorio o de los convenios de gobierno a gobierno, no requieren de registro sanitario nacional, siendo obligatorio el del país de origen, de conformidad con lo dispuesto en el Art. 55 de la Ley Orgánica de Salud.
- 2.7. La liberación de lote de los productos biológicos de uso humano importados por excepción o importados por donación, exceptuando aquellos que ingresen al país a través del Fondo Rotatorio, se realizará conforme lo descrito en la Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL, según el tipo de caso de importación, siguiendo el procedimiento y los requisitos detallados en el apartado 4.1.5.1. y en el apartado 4.2.5.1. del presente instructivo, según el tipo de producto biológico. La autorización de importación por excepción o de importación por donación emitida por la ARCSA será el equivalente al certificado de liberación de lote.
- 2.8. La tasa por el proceso de liberación de lote será conforme lo establecido en el tarifario vigente que la ARCSA disponga para el efecto. Los productos biológicos de uso humano que no hayan obtenido el correspondiente registro sanitario ecuatoriano en casos de emergencia sanitaria, para tratamientos especializados no disponibles en el país, para tratamiento de enfermedades catastróficas, raras o huérfanas, para fines de investigación clínica humana, para el abastecimiento del sector público a través de organismos internacionales, tratándose de donaciones aceptadas por la autoridad sanitaria nacional u otros casos definidos por la Autoridad Sanitaria Nacional; están exentos del pago por el proceso de liberación de lote conforme lo detallado en la Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL.
- 2.9. Toda actualización (que corresponda a una notificación al registro sanitario) o modificación de la información proporcionada para obtener el registro sanitario nacional y que afecte directamente al proceso de liberación de lote, debe ser comunicada o notificada a la ARCSA y aprobada por la Agencia, previo a la solicitud de liberación de lote del producto biológico. Para realizar una modificación al registro sanitario a través de la Ventanilla Única

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 10 de 67	

Ecuatoriana (VUE) se deberá seguir el procedimiento descrito en el “Instructivo Externo Procedimiento para inscripción, reinscripción y modificación del Registro sanitario de: alimentos procesados, medicamentos en general, medicamentos biológicos, medicamentos homeopáticos, productos naturales procesados de uso medicinal, dispositivos médicos, reactivos bioquímicos, plaguicidas y productos higiénicos de uso industrial, a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE)” vigente; y para realizar una notificación al registro sanitario se deberá seguir el procedimiento descrito en el “Instructivo Externo: Notificaciones al registro sanitario de medicamentos en general y productos biológicos” vigente.

- 2.10.** Si la ARCSA aprobó una actualización o modificación a la información contenida en el registro sanitario del producto biológico de uso humano, pero la misma todavía no ha sido implementada en la etiqueta y/o prospecto del lote del producto biológico a liberar, el titular del registro sanitario deberá indicar en su solicitud de liberación de lote el número de solicitud a través de la cual solicitó el agotamiento de existencias.
- 2.11.** Durante el proceso de liberación de lote de productos biológicos de uso humano pre-calificados por la OMS que no cuentan con registro sanitario nacional, se verificará la información proporcionada en la solicitud para la liberación de lote, la información que consta en las etiquetas y prospecto del producto importado, en el certificado de análisis, entre otros documentos presentados.
- 2.12.** El registro sanitario nacional debe permanecer vigente durante la liberación de lote del producto biológico de uso humano y su comercialización, caso contrario se cancelará el proceso de liberación de lote.
- 2.13.** Cuando el producto biológico de uso humano no cumpla con las especificaciones de calidad o pudiera provocar perjuicio a la salud, la ARCSA iniciará el debido proceso administrativo sancionador de conformidad con la Ley Orgánica de Salud y demás normativa vigente, pudiendo suspender o cancelar el registro sanitario del producto biológico de uso humano.
- 2.14.** La Agencia podrá consultar al Comité de Asesores Internos o al Comité de Expertos Externos de la ARCSA en cualquier momento que se considere pertinente, durante todo el proceso de liberación de lote, conforme lo descrito en el Instructivo Interno: “Comité de Asesores Internos de la ARCSA”; o en el Instructivo Externo: “Comité de Expertos externos de la ARCSA”.
- 2.15.** La presentación del calendario tentativa de producción / importación, notificación de cambios al calendario, solicitud de liberación de lote, observaciones identificadas durante el proceso de liberación, solicitud de información adicional, emisión del certificado de liberación de lote o carta de rechazo, solicitud de excepción de ensayos de laboratorio, entre otra documentación inherente al proceso de liberación de lote, se realizarán a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin.
- 2.16.** Para realizar ensayos de laboratorio la ARCSA podrá solicitar al fabricante o importador del producto biológico de uso humano, previo a su liberación de lote, la transferencia tecnológica y/o de metodologías in house de su producto, con la finalidad de evitar posibles

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 11 de 67	

discrepancias que puedan estar relacionadas con la metodología utilizada y no con la calidad del producto.

- 2.17.** El procesamiento de las solicitudes de liberación de lote de productos biológicos de uso humano se efectuará siguiendo un orden secuencial de ingreso, otorgando prioridad a aquellas que hayan sido solicitadas en el marco de una emergencia sanitaria nacional o por requerimiento expreso de la máxima autoridad de la ARCSA o por la autoridad sanitaria nacional.
- 2.18.** La Agencia publicará mensualmente en la página web institucional o en la plataforma informática que se establezca para el efecto, los lotes de productos biológicos de uso humano liberados y aquellos que han sido rechazados, cuenten o no con registro sanitario nacional. Adicionalmente publicará mensualmente en la página web institucional o en la plataforma informática que se establezca para el efecto, los lotes de productos biológicos de uso humano que obtuvieron una autorización de importación por excepción o autorización de importación por donación, la cual es equivalente al certificado de liberación de lote.
- 2.19.** El Certificado de liberación de lote del producto terminado o documento equivalente a presentar para el proceso de liberación de lote debe ser emitido por la autoridad reguladora nacional del país de origen (entendiéndose por la autoridad reguladora / sanitaria del país del fabricante del producto biológico de uso humano, la autoridad reguladora / sanitaria del país de importación del producto biológico, o la autoridad reguladora / sanitaria de la región encargada de la liberación del producto biológico de uso humano – como es el caso de la Unión Europea).

3. DEFINICIONES Y ACRÓNIMOS

- 3.1.** Para la aplicación del presente instructivo se utilizarán las siguientes definiciones:

Agencias de alta vigilancia sanitaria: Son las agencias reguladoras que han sido calificadas por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) / Organización Mundial de la Salud (OMS) como Autoridades de Referencia Regional; aquellas agencias de los países que han sido designados como Autoridades Reguladoras Estrictas por la OMS y las Autoridades Catalogadas por la OMS.

Autoridad catalogada por la OMS (WLA, sus siglas en inglés): Es una autoridad reguladora o un sistema regional de reglamentación que, según se haya documentado, cumple con todos los indicadores y requisitos pertinentes especificados por la Organización Mundial de la Salud para el ámbito requerido de catalogación sobre la base de un proceso establecido de evaluación comparativa y de desempeño.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 12 de 67	

Una autoridad reguladora abarca todas las instituciones que trabajan conjuntamente de manera integrada y eficaz y que son responsables de la supervisión del cumplimiento de la reglamentación en relación con los productos médicos en un país o una región determinados.

Autoridad Reguladora Nacional (ARN): Es la autoridad que toma la responsabilidad de la supervisión reguladora de un producto farmacéutico. Por lo general, el proceso de liberación de lotes lo ejecuta la ARN donde se encuentra el laboratorio fabricante, a menos que existan acuerdos específicos dentro de territorios definidos. Por ejemplo: la Unión Europea, la cual se la reconoce como Autoridad Reguladora Regional.

Cadena de frío: Sistema logístico que comprende los recursos humanos, materiales y procedimientos necesarios para asegurar el almacenamiento, conservación, transporte y distribución de los productos biológicos de uso humano en condiciones óptimas de temperatura, desde el lugar de fabricación hasta el momento en el que se va a realizar la administración del producto. La finalidad, es asegurar que los productos biológicos de uso humano se conserven debidamente dentro de rangos de temperatura establecidos, manteniendo así su potencia inmunogénica.

Certificado de Producto Farmacéutico (CPF): Certificado emitido por la autoridad reguladora del país exportador del producto conforme el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), que confirma que el producto biológico de uso humano cumple con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia del país exportador y que el producto es fabricado bajo buenas prácticas de manufactura. El CPF describe las circunstancias en que se encuentra la autorización de comercialización del producto biológico en el momento de la emisión, en el país exportador.

Consistencia de lote: Son estudios estadísticos que se realizan para verificar la uniformidad de los lotes y que los mismos se producen, manteniendo las especificaciones dentro de los límites y rangos establecidos.

Control nivel I: Es el control realizado por personal técnico de la ARCSA, mediante el cual se verifica de manera visual el cumplimiento mínimo del contenido de las etiquetas y el prospecto, el período de vida útil, condiciones de almacenamiento y transporte, conforme la información aprobada en el registro sanitario (en aquellos productos biológicos que cuentan con registro sanitario nacional) o conforme la documentación ingresada para la liberación de lote (para aquellos productos biológicos que no cuentan con registro sanitario).

Control nivel II: Es el control realizado por personal técnico de la ARCSA, mediante el cual se verifica las especificaciones del producto biológico de uso humano a través de ensayos de laboratorio, comparándolas con las especificaciones aprobadas en el registro sanitario (para

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 13 de 67	

aquellos que cuentan con registro sanitario nacional) o con las especificaciones descritas en el certificado de análisis (para aquellos que no cuentan con registro sanitario nacional).

Desviación: Alteración no prevista, resultado de variaciones accidentales, negligentes o aleatorias, que afecta o puede afectar potencialmente la calidad de un producto o proceso.

Director Técnico: Es el profesional Químico Farmacéutico o Bioquímico Farmacéutico (o su equivalente en caso de laboratorios farmacéuticos extranjeros), que asegura que cada lote de producto terminado haya sido manufacturado, controlado y aprobado para su liberación en conformidad con las leyes y reglamentaciones vigentes en el país.

Dossier (carpeta completa de documentos para solicitar el registro sanitario): Es el expediente de un producto biológico de uso humano en el que constan los documentos, informes, requisitos técnicos y legales, por el cual se está solicitando el certificado de registro sanitario a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

Emergencia sanitaria: Es toda situación de riesgo de afección de la salud originada por desastres naturales o por acción de las personas, fenómenos climáticos, ausencia o precariedad de condiciones de saneamiento básico que favorecen el incremento de enfermedades transmisibles. Requiere la intervención especial del Estado con movilización de recursos humanos, financieros u otros, destinados a reducir el riesgo o mitigar el impacto en la salud de las poblaciones más vulnerables.

Enfoque de gestión de riesgos: Enfoque de confianza de la autoridad reguladora nacional que considera factores, como el tipo y la fuente de los productos evaluados, el nivel de recursos y experiencia disponibles en la autoridad reguladora nacional, las necesidades y prioridades de salud pública del país y las oportunidades para la utilización de las decisiones de otras autoridades regulatorias.

Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS): Un mecanismo de cooperación solidaria que facilita la compra al por mayor de vacunas, jeringas y suministros afines, precalificados por la OMS, en nombre de los Estados Miembros participantes.

Fuera de especificaciones (Out of specification - OOS): Se obtiene un resultado fuera de especificaciones cuando posterior a realizar el ensayo o análisis de laboratorio del producto biológico de uso humano, se determina que el producto no cumple con una especificación predefinida, aprobada en el registro sanitario.

Hemoderivados: Son productos biológicos producidos a escala industrial con mezclas de plasma humano u otros componentes sanguíneos, mediante métodos de procesamiento que incluyen

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 14 de 67	

el fraccionamiento o la extracción, así como la purificación de diferentes fracciones a partir del material de partida utilizado. Se excluyen la sangre completa, el plasma y las células sanguíneas de origen humano.

Libерación de lote: Proceso de evaluación de los productos biológicos requerido para aprobar su uso en el mercado. Este proceso se puede llevar a cabo mediante evaluación técnica documental, de los datos de producción del fabricante y de los resultados de las pruebas de control de calidad, y complementarse con ensayos de laboratorio, cuando la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria –ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, considere necesario.

Lote: Es una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto fabricado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de fabricación, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto. El número de lote de los productos biológicos debe estar impreso en el envase y material de empaque con carácter irremovible.

Medicamentos de terapia avanzada: Son medicamentos de uso humano obtenidos a partir de genes (terapia génica), células (terapia celular) o tejidos (ingeniería tisular) e incluyen productos de origen autólogo, alogénico o xenogénico.

Monitor de cadena de frío: Dispositivo diseñado para monitorear las variaciones de temperatura a que es expuesto el producto durante su almacenamiento, distribución y transporte.

Monitor de vial de vacuna: Es una etiqueta térmica que se coloca en un vial de vacuna, una jeringa prellenada, una ampolla o en otras presentaciones de las vacunas. Se trata de pequeños indicadores termosensibles que se adhieren a los viales y cambian de color a medida que la vacuna se expone al calor acumulativo, lo que permite a los trabajadores de salud saber si la vacuna ha excedido un límite preestablecido de exposición al calor más allá del cual no debe ser utilizada. Los indicadores termosensibles en los viales proporcionan al usuario una indicación visual sobre si la vacuna se ha mantenido a la temperatura que recomienda el productor para preservar su potencia.

No conformidad: Incumplimiento de un requisito establecido.

Notificación al registro sanitario: Son las comunicaciones que realiza el titular del registro sanitario a la ARCSA para actualizar la información contenida en el dossier del producto biológico, que no tiene impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto en cuestión; sin que la misma constituya una modificación.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 15 de 67	

Plazo: Se entenderá por plazo a los días calendario, es decir se contará todos los días de la semana incluidos sábados, domingos y feriados.

Producto biológico de uso humano: Producto terminado derivado de organismos o células vivas o sus partes. Se puede obtener de fuentes tales como tejidos o células, componentes de la sangre humana o animal (como antitoxinas y otro tipo de anticuerpos, citoquinas, factores de crecimiento, hormonas y factores de coagulación), virus, microorganismos y productos derivados de ellos como las toxinas. Estos productos son obtenidos con métodos que comprenden, pero no se limitan a cultivo de células de origen humano o animal, cultivo y propagación de microorganismos y virus, procesamiento a partir de tejidos o fluidos biológicos humanos o animales, transgénesis, técnicas de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) recombinante, y técnicas de hibridoma.

Se consideran como productos biológicos de uso humano a los siguientes:

- a. Vacunas;
- b. Hemoderivados procesados;
- c. Productos biotecnológicos y biosimilares;
- d. Alérgenos de origen biológico;
- e. Sueros inmunes;
- f. Medicamentos de terapia avanzada de fabricación industrial; y,
- g. Otros que la Autoridad Sanitaria determine, previo al cumplimiento de los requisitos establecidos para su categorización.

Para fines de este instructivo se utilizará indistintamente los términos "producto biológico" o "producto biológico de uso humano".

Producto biológico intermediario: Es el producto farmacéutico, de origen biológico, parcialmente procesado, que se someterá a las etapas siguientes de fabricación, antes de convertirse en un producto a granel.

Producto biológico terminado: Es el producto farmacéutico, de origen biológico, que ha sido sometido a todas las etapas de producción, presentado en su envase definitivo, etiquetado y listo para ser distribuido y comercializado.

Producto biotecnológico: Se consideran aquellos productos de origen biológico de tipo proteico obtenidos por procesos biotecnológicos (ingeniería genética), u obtenidos por medio de técnicas de combinación de ácidos nucleicos del ADN recombinante, tecnología de hibridomas o líneas celulares continuas transformadas, expresadas en tejidos animales o en formas de vida microbiana, incluyendo a los anticuerpos monoclonales, enzimas, hormonas, citoquinas. En su mayoría estos productos son empleados en terapias de enfermedades crónicas.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 16 de 67	

Producto biosimilar: Producto biotecnológico que ha demostrado mediante el ejercicio de comparabilidad que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al producto biológico de referencia.

Protocolo Resumido de Producción y Control de lote (Protocolo o PRPC): Documento aprobado por el director técnico o la persona responsable de la calidad en el laboratorio fabricante del producto biológico de uso humano que resume todas las etapas de fabricación y resultados de control de los puntos críticos tanto del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) como del producto final.

Punto crítico: Punto del proceso de producción en el que deben determinarse variables especificadas, ya que el no cumplimiento de sus límites puede causar afectaciones en la calidad, seguridad y eficacia del producto terminado.

Registro Sanitario: Es la certificación otorgada por la autoridad sanitaria nacional, para la importación, exportación y comercialización de los productos de uso y consumo humano señalados en el artículo 137 de la Ley Orgánica de Salud. Dicha certificación es otorgada cuando se cumpla con los requisitos de calidad, seguridad, eficacia y aptitud para consumir y usar dichos productos cumpliendo los trámites establecidos en la Ley Orgánica de Salud y sus reglamentos.

Término: Se entenderá por término a los días hábiles o laborables.

Titular del registro sanitario: Es la persona natural o jurídica a cuyo nombre es emitido el certificado de registro sanitario, y es el responsable jurídica y técnicamente de la calidad del producto en el país.

Vacunas: Son preparaciones que contienen antígenos capaces de inducir una inmunidad específica y activa en el ser humano frente a un agente infectante, o la toxina o el antígeno elaborados por él. Las respuestas inmunitarias incluyen la inducción de los mecanismos innatos y de adaptación (celulares y humorales) del sistema inmunitario.

3.2. Para la aplicación del presente instructivo se utilizarán los siguientes acrónimos:

ARCSA o Agencia: Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez.

DNI.- Dirección Nacional de Inmunizaciones.

EMA: Agencia Europea de Medicamentos (en inglés European Medicines Agency).

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 17 de 67	

MSP: Ministerio de Salud Pública.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PALL: Programa Anual de Liberación de Lote.

4. INSTRUCCIONES

4.1. Procedimiento para la liberación de lotes de vacunas y hemoderivados

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, realizará la liberación lote a lote de vacunas y hemoderivados, sean de fabricación nacional o importadas.

4.1.1. Elaboración del Programa Anual de Liberación de Lote (PALL)

Para la elaboración del Programa Anual de Liberación de Lote (PALL), la ARCSA a través de la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos, o quien ejerza sus competencias, solicitará a los fabricantes e importadores de vacunas y hemoderivados (incluyendo a la Dirección Nacional de Inmunizaciones -DNI o quien ejerza sus funciones del Ministerio de Salud Pública - MSP), el calendario tentativo de producción o importación para el siguiente año fiscal, y solo para los titulares del registro sanitario solicitará los siguientes documentos relacionados con la producción de las vacunas y hemoderivados, con la finalidad de realizar el análisis de tendencia de los datos de las pruebas lote a lote:

- a. Informe de la producción del lote a granel y del producto terminado elaborado por el laboratorio fabricante, que incluya el análisis estadístico de los datos acumulados de los años anteriores (mínimo los últimos 5 años) y de su producción anual en el que se defina los límites de alerta para identificar la estabilidad y variabilidad en la producción de los lotes a lo largo del tiempo. De existir desviaciones se debe incluir el análisis de causa. Si el informe de la producción se presenta por primera vez, el informe deberá recopilar la información de los últimos 5 años, los siguientes informes que se presenten recopilarán la información del último año; y,
- b. Certificados de análisis de todos los lotes producidos en el último año (ejemplo: todos los certificados de análisis de los lotes producidos entre septiembre 2023 hasta septiembre 2024).

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 18 de 67	

El calendario tentativo de producción nacional o de importación de las vacunas y hemoderivados, y los documentos para el análisis de tendencia (cuando aplique), deben ser presentados hasta el último día hábil del mes de octubre del año en curso, a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin.

El calendario tentativo de producción o importación debe contener la siguiente información de cada una de las vacunas o hemoderivados que se planea producir o importar el siguiente año fiscal:

- Nombre comercial de la vacuna o hemoderivado;
- Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo;
- Tipo de producto biológico (vacuna o hemoderivado);
- Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen (para productos biológicos extranjeros que no cuenten con el registro sanitario en el Ecuador), o número de registro sanitario nacional;
- Titular del registro sanitario (a excepción de aquellas vacunas o hemoderivados que son importados por el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS);
- País de origen del laboratorio farmacéutico principal y país de importación de la vacuna o hemoderivado (únicamente para los productos importados);
- Cantidad de lotes a producir o importar por mes y su equivalencia en dosis unitaria (cuando aplique);
- Presentación comercial de los lotes a producir o importar; y,
- Fecha tentativa de producción o importación.

El oficio para la presentación del calendario tentativo de producción o importación, y los documentos para el análisis de tendencia (cuando aplique), podrá tener el siguiente modelo:

“Asunto: Calendario tentativo de (PRODUCCIÓN / IMPORTACIÓN) de productos biológicos de uso humano y documentos necesarios para el análisis de tendencia (cuando aplique).”

Ciudad, dd/mm/aa

*(NOMBRE DEL COORDINADOR(A))
COORDINADOR(A) GENERAL TÉCNICO(A) DE VIGILANCIA Y CONTROL POSTERIOR DE ESTABLECIMIENTOS Y PRODUCTOS
AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA – ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ.*

Su despacho.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 19 de 67	

De mi consideración

YO (NOMBRE/RAZÓN SOCIAL DEL RESPONSABLE DEL PRODUCTO BIOLÓGICO DE USO HUMANO) mediante el presente comunico a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, el calendario tentativo de (PRODUCCIÓN / IMPORTACIÓN) para el año (INDICAR EL AÑO), con la finalidad de realizar la liberación de lote(s) del (de los) producto(s) biológico(s) de uso humano descrito(s) en el calendario adjunto.

(Sección exclusiva para titulares del registro sanitario de vacunas o hemoderivados)

Adicionalmente se remiten adjuntos los siguientes documentos:

- Informe de la producción del lote a granel y del producto terminado elaborado por el laboratorio fabricante; y,*
- Certificados de análisis de los lotes producidos en el último año.*

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente

(Nombre y Apellido del responsable del (de los) producto(s) biológico(s) de uso humano)

E-mail: (DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO DEL RESPONSABLE DEL PRODUCTO).

Telf. Of.: (NÚMERO DEL TELÉFONO CONVENCIONAL LABORAL).

Telf. Cel.: (NÚMERO DE CELULAR)".

NOTA 1: Los titulares del registro sanitario de vacunas o hemoderivados, que no vayan a producir o importar en el siguiente año fiscal deberán indicar dicho particular como respuesta a la solicitud del calendario tentativo de producción / importación, con el debido justificativo. Sin embargo, deberán remitir la documentación necesaria actualizada para realizar el análisis de tendencia de la vacuna o hemoderivado.

Con la información recibida de cada productor e importador la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos, o quien ejerza sus competencias, elaborará el Programa Anual de Liberación de Lotes (PALL).

Los fabricantes e importadores de vacunas y hemoderivados (incluyendo a la DNI o quien ejerza sus funciones) deberán notificar a la ARCSA todos los cambios y modificaciones que efectuaren en el calendario tentativo de producción o importación anual, entregado a la Agencia. Dicha notificación debe realizarse en el plazo mínimo de dos (2) meses de antelación a la fecha inicialmente prevista, con la finalidad de actualizar el PALL y que la inspección sea incluida en la planificación de la Coordinación Zonal respectiva; a excepción de aquellos casos en los cuales el cambio en el calendario se deba a un caso fortuito debidamente justificado.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 20 de 67	

El calendario de producción o importación actualizado debe contener la siguiente información:

- Nombre comercial de la vacuna o hemoderivado;
- Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo;
- Tipo de producto biológico (vacuna o hemoderivado);
- Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen (para productos biológicos extranjeros que no cuenten con el registro sanitario en el Ecuador), o número de registro sanitario nacional;
- Titular del registro sanitario (a excepción de aquellas vacunas o hemoderivados que son importados por el Fondo Rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS);
- País de origen del laboratorio farmacéutico principal y país de importación de la vacuna o hemoderivado (únicamente para los productos importados);
- Cantidad de lotes a producir o importar por mes y su equivalencia en dosis unitaria (cuando aplique);
- Presentación comercial de los lotes a producir o importar; y,
- Fecha actualizada de producción o importación.

El oficio para la presentación del calendario de producción o importación actualizado podrá tener el siguiente modelo:

“Asunto: Calendario de (PRODUCCIÓN / IMPORTACIÓN) actualizado de productos biológicos de uso humano.

Ciudad, dd/mm/aa

(NOMBRE DEL COORDINADOR(A))

COORDINADOR(A) GENERAL TÉCNICO(A) DE VIGILANCIA Y CONTROL POSTERIOR DE ESTABLECIMIENTOS Y PRODUCTOS

AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA – ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ.

Su despacho.

De mi consideración

YO (NOMBRE/RAZÓN SOCIAL DEL RESPONSABLE DEL PRODUCTO BIOLÓGICO DE USO HUMANO) mediante el presente comunico a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, que se efectuó un cambio o modificación en el calendario de (PRODUCCIÓN / IMPORTACIÓN) para el año (INDICAR EL AÑO), para lo cual se

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 21 de 67	

remite adjunto el calendario actualizado del (de los) producto(s) biológico(s) de uso humano sujetos a liberación de lote.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente

(Nombre y Apellido del responsable del (de los) producto(s) biológico(s) de uso humano)

E-mail: (DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO DEL RESPONSABLE DEL PRODUCTO).

Telf. Of.: (NÚMERO DEL TELÉFONO CONVENCIONAL LABORAL).

*Telf. Cel.: (NÚMERO DE CELULAR)”.
MÁS*

La Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos, por intermedio de las Coordinaciones Zonales, será la encargada de realizar la inspección para la verificación del mantenimiento de la cadena de frío, las condiciones de almacenamiento y transporte de las vacunas y hemoderivados, y de la toma de muestra para ensayos de laboratorio conforme el Programa Anual de Liberación de Lote (PALL) basado en un enfoque de gestión de riesgos.

NOTA 2: Si el titular del registro sanitario de una vacuna o hemoderivado no presenta el último día hábil del mes de octubre la documentación relacionada con la producción de su producto, con la finalidad de realizar el análisis de tendencia de los datos de las pruebas lote a lote, la Agencia lo tomará en consideración como un criterio para liberar mediante ensayos de laboratorio el primer lote del siguiente año fiscal de la vacuna o hemoderivado.

NOTA 3: Los importadores o fabricantes a los cuales la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos, haya notificado en el mes de enero que se realizará un ensayo de laboratorio para liberación de lote de sus productos, deberán presentar sus métodos de análisis de laboratorio validados, que demuestren reproducibilidad y repetitividad; con la probabilidad de disminuir el número de muestras a tomar para su análisis. Para aquellos vacunas y hemoderivados que cuenten con registro sanitario nacional, no deben presentar nuevamente su metodología analítica, a excepción de aquellos cuyos métodos de análisis no estén validados y no demuestren reproducibilidad y repetitividad.

4.1.2. Solicitud de liberación de lote

Los fabricantes, importadores y la instancia respectiva del Ministerio de Salud Pública, deberán emitir una solicitud oficial a la Coordinación Zonal donde se llevaría a cabo la liberación de lote,

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 22 de 67	

con copia a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos (o quien ejerza sus competencias) y a la Coordinación General Técnica de Certificaciones (o quien ejerza sus competencias). La solicitud debe ser ingresada a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin, con al menos cinco (5) días laborables previos al arribo de la vacuna o hemoderivado a las bodegas del importador o al término del proceso de fabricación de la producción nacional, a excepción de las solicitudes que ingresen por la instancia respectiva del Ministerio de Salud Pública las cuales no tienen tiempo mínimo para su ingreso.

La solicitud para la liberación de lote podrá tener el siguiente modelo:

“
Ciudad, dd/mm/aa
(NOMBRE DEL COORDINADOR)
COORDINADOR ZONAL
AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA – ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ.

Su despacho.

De mi consideración

En virtud de lo dispuesto en la Ley Orgánica de Salud, Ley 67, publicada en el Registro Oficial Suplemento 423 del 22 de diciembre de 2006, **Art. 55.-** “Los biológicos importados por el Estado a través del Fondo Rotatorio o de los convenios de gobierno a gobierno, no requieren de registro sanitario nacional, siendo obligatorio el del país de origen y la comprobación de la calidad y seguridad del producto antes de su distribución y utilización.” **Art. 56.-** “Los biológicos adquiridos a cualquier título por instituciones públicas o privadas, producidos en el país o importados, serán sometidos a los procesos establecidos por la autoridad sanitaria nacional para liberación de lotes con el fin de preservar su calidad e inocuidad.”

YO (NOMBRE/RAZÓN SOCIAL DEL RESPONSABLE DEL PRODUCTO BIOLÓGICO DE USO HUMANO) solicito a la ARCSA la liberación del (de los) lote(s) del producto biológico de uso humano descrito a continuación:

1. Nombre comercial del producto biológico de uso humano:
2. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del principio activo:
3. Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen (para productos biológicos extranjeros que no cuenten con el registro sanitario en el Ecuador), o número de registro sanitario nacional:
4. Titular del registro sanitario: (únicamente para aquellos productos que cuentan con registro sanitario nacional)

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 23 de 67	

5. *Número o identificación del lote (incluyendo números de sub-lotes y números de lote del envase si es necesario):*
6. *Tipo de producto biológico de uso humano: (vacuna o hemoderivado)*
7. *Nombre y dirección del (de los) laboratorio(s) fabricante(s):*
8. *País del (de los) laboratorio(s) fabricante(s):*
9. *Forma farmacéutica:*
10. *Condiciones de almacenamiento:*
11. *País de importación (únicamente para los productos biológicos importados):*
12. *Nro. total de dosis unitaria (para vacunas) o unidades a liberar (para hemoderivados):*
13. *Presentación comercial:*
14. *Fecha de elaboración:*
15. *Fecha de expiración:*
16. *Concentración:*
17. *Orden de compra (exclusivo para productos biológicos importados por la DNI):*
18. *Fecha para realizar la inspección:*
19. *Lugar de la inspección:*

Atentamente

(Nombre y Apellido del responsable del producto biológico de uso humano)

E-mail: (DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO DEL RESPONSABLE DEL PRODUCTO).

Telf. Of.: (NÚMERO DEL TELÉFONO CONVENCIONAL LABORAL).

Telf. Cel.: (NÚMERO DE CELULAR)".

NOTA 4: En esta etapa el solicitante podrá adjuntar a la solicitud los requisitos inherentes del proceso de liberación de lote, correspondientes al lote a liberar, que se detallan en el apartado **4.1.3.1.** o podrá entregarlos durante la inspección. Cabe enfatizar que, si el producto biológico de uso humano cuenta con registro sanitario nacional, la información a proporcionar deberá estar conforme con aquella aprobada en el registro sanitario; si el producto biológico no cuenta con registro sanitario nacional se verificará que la información presentada esté acorde a la Serie de Informe Técnico de la OMS aplicable al producto o con las pautas propuestas por autoridades catalogadas por la OMS para el producto, cuando corresponda.

4.1.3. Ejecución de la liberación de lote

La Coordinación Zonal que corresponda dispondrá la ejecución de la inspección y verificación del mantenimiento de la cadena de frío, las condiciones de almacenamiento, transporte y del muestreo de la vacuna o hemoderivado, de acuerdo a los lineamientos establecidos en las Buenas Prácticas para establecimientos farmacéuticos.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 24 de 67	

En base al informe de la inspección, al informe de la evaluación técnica documental y a los resultados de los ensayos de laboratorio realizados (en aquellos casos que la liberación de lote se realice mediante ensayos de laboratorio); la Agencia a través de la Coordinación General Técnica de Certificaciones (o quien ejerza sus competencias) emitirá el Certificado de Liberación de Lote, la Carta de rechazo o la cancelación del proceso de liberación de lote.

4.1.3.1. Inspección y verificación de las condiciones de almacenamiento y transporte

Los Analistas Zonales de la ARCSA verificarán el mantenimiento de la cadena de frío, las condiciones de almacenamiento y transporte del producto biológico de uso humano y demás requisitos inherentes al lote objeto de la liberación que se describen a continuación, enfatizando que toda la documentación a presentar debe estar con caracteres claramente legibles e indelebles:

Para las importaciones:

Liberación lote a lote de vacunas

Para la liberación de lote de vacunas deberán presentarse los siguientes requisitos:

1. Solicitud de la liberación de lote, ingresada mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin;
2. Protocolo Resumido de Producción y Control del lote a liberar aprobado por el Director Técnico o la persona responsable de la calidad en el laboratorio fabricante. El formato a emplear debe ser el propuesto en la Serie de Reportes Técnicos de la OMS para la vacuna o el propuesto por alguna autoridad catalogada por la OMS, conforme su proceso de manufactura. En caso de no existir un formato específico, el protocolo debe contemplar la información mínima detallada en el apartado **4.1.3.2.1.** del presente instructivo. El protocolo del lote a liberar debe estar acorde a la información presentada en el registro sanitario, cuando el producto cuente con el mismo;
3. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico o su equivalente del laboratorio fabricante o del laboratorio contratado por el fabricante para realizar los análisis de control de calidad;
4. Certificado de liberación de lote del producto terminado o documento equivalente emitido por la autoridad reguladora nacional del país de origen. El certificado de liberación de lote o documento equivalente debe estar apostillado o consularizado, según corresponda (**Ver Nota 6**);
5. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final, cuando corresponda;

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 25 de 67	

6. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del producto biológico, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto;
7. Fotografías y/o copias del inserto y etiquetas del lote a liberar, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto; y,
8. Factura de pago de la tasa por liberación de lote, según aplique de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

Liberación Lote a Lote de hemoderivados

NOTA 5: Se recomienda al importador ingresar al país un único lote por producto hemoderivado en cada envío, es decir, que la cantidad total a importar de un producto corresponda a un único lote, de ser posible, con la finalidad de someter a los pacientes a un menor nivel de riesgo por el empleo de estos productos.

Para la liberación de lote de hemoderivados deberán presentarse los siguientes requisitos:

1. Solicitud de la liberación de lote, ingresada mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin;
2. Protocolo Resumido de Producción y Control del lote a liberar, aprobado por el Director Técnico o la persona responsable de la calidad en el laboratorio fabricante. El formato a emplear debe ser el propuesto por alguna autoridad catalogada por la OMS conforme su proceso de manufactura. En caso de no existir un formato específico, el protocolo debe contemplar la información mínima detallada en el apartado **4.1.3.2.1.** del presente instructivo. El protocolo del lote a liberar debe estar acorde a la información presentada en el registro sanitario, cuando el producto cuente con el mismo;
3. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico o su equivalente del laboratorio fabricante o del laboratorio contratado por el fabricante para realizar los análisis de control de calidad;
4. Certificado de liberación de lote del producto terminado o documento equivalente emitido por la autoridad reguladora nacional del país de origen. El certificado de liberación de lote o documento equivalente debe estar apostillado o consularizado, según corresponda (**Ver Nota 6**);
5. Certificado de liberación de lote de cada pool de plasma que de origen al producto terminado o documento equivalente emitido por la autoridad competente en el país de origen del pool de plasma. El certificado de liberación de lote de cada pool de plasma debe estar apostillado o consularizado, según corresponda (**Ver Nota 6**);
6. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final, cuando corresponda;

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 26 de 67	

7. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del producto biológico, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto;
8. Fotografías y/o copias del inserto y etiquetas del lote a liberar, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto; y,
9. Factura de pago de la tasa por liberación de lote, según aplique de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

NOTA 6: Puede exceptuarse la apostilla o consularización del certificado de liberación de lote del producto terminado, certificado de liberación de cada pool de plasma obtenido en el extranjero, o del documento equivalente emitido por la autoridad reguladora nacional del país de origen, en los siguientes casos:

- a. Cuando el documento esté firmado de forma manual: La información detallada en el certificado puede verificarse a través del portal web oficial de la autoridad emisora y el solicitante de la liberación ingrese un oficio firmado de forma digital indicando el link del portal web a través del cual se puede visualizar la información contemplada en el certificado (la firma digital debe permitir validar su autenticidad);
- b. Cuando el documento esté firmado de forma electrónica: La firma electrónica debe permitir validar su autenticidad y la información del lote liberado puede verificarse a través del portal web oficial de la autoridad emisora (mediante el link del portal web de la autoridad emisora, comunicado por el solicitante). Si la firma digital no permite validar su autenticidad (en virtud que el documento fue presentado como una copia del mismo), el solicitante deberá cumplir con los lineamientos para los documentos firmados de forma manual; y,
- c. Cuando los certificados de liberación o documentos equivalentes sean presentados por el Ministerio de Salud Pública para un producto precalificado por la OMS (en virtud que la información puede verificarse en la plataforma de la Organización Mundial de la Salud).

Para los casos **a.** y **b.**, la información que se verifique en línea debe estar vigente, debe poderse traducir al español o inglés y debe estar conforme la información contemplada en el documento. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad emisora no pueda traducirse, no especifique vigencia o presente inconsistencias con el documento, el certificado de liberación o documento equivalente debe presentarse apostillado o consularizado.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 27 de 67	

Para las vacunas y hemoderivados producidos a nivel nacional:

1. Solicitud de la liberación de lote, ingresada mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin;
2. Protocolo Resumido de Producción y Control del lote a liberar aprobado por el Director Técnico del laboratorio fabricante. El formato a emplear debe ser el propuesto en la Serie de Reportes Técnicos de la OMS para el producto o el propuesto por alguna autoridad catalogada por la OMS, conforme su proceso de manufactura. En caso de no existir un formato específico, el protocolo debe contemplar la información detallada en el apartado **4.1.3.2.1.** del presente instructivo. El protocolo del lote a liberar debe estar acorde a la información presentada en el registro sanitario, cuando el producto cuente con el mismo;
3. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico del laboratorio fabricante o del laboratorio contratado por el fabricante para realizar los análisis de control de calidad;
4. Certificado de liberación de lote o su equivalente de cada pool de plasma que de origen al producto terminado emitido por el establecimiento de salud/ servicio de sangre, así como los documentos que acrediten el origen del plasma utilizado y los controles realizados al mismo, únicamente para la liberación de hemoderivados;
5. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final, cuando corresponda;
6. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del producto biológico, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto;
7. Fotografías y/o copias del inserto y etiquetas del lote a liberar, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto; y,
8. Factura de pago de la tasa por liberación de lote, según aplique de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

NOTA 7: Para la obtención de la factura por el proceso de liberación de lote seguir el procedimiento descrito en el **Anexo 1.** Guía de Usuario: Obtención de la factura correspondiente al proceso de liberación de lote de productos biológicos de uso humano.

Si los requisitos solicitados, incluida la factura para el lote a liberar (cuando aplique), no fueron adjuntos con la solicitud de liberación de lote o los mismos no se presentaron durante la inspección se dejará constancia en el acta de inspección de la información faltante, las causas y el tiempo máximo para su entrega (término máximo de sesenta (60) días) a la Coordinación Zonal respectiva. De no presentar la documentación faltante en el tiempo establecido, la ARCSA cancelará el proceso de liberación de lote y el solicitante deberá ingresar una nueva solicitud. La vacuna o hemoderivado sujeto a la liberación de lote no

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 28 de 67	

podrá comercializarse, distribuirse o utilizarse hasta obtener el Certificado de liberación de lote.

En casos excepcionales, en los que cuales existan dudas sobre la calidad del lote a liberar o se evidencie una ruptura de la cadena de frío de la vacuna o hemoderivado, la ARCSA podrá solicitar documentación adicional a los requisitos anteriormente mencionados que avalen la calidad del producto, tales como estudios de termoestabilidad del producto.

En el caso que durante la inspección de control nivel I se evidencien inconsistencias con la información aprobada en el registro sanitario se dejará constancia en el acta de inspección las observaciones encontradas y el tiempo máximo para su salvedad (término de sesenta (60) días), contados a partir del cierre de la inspección; a excepción de aquellos casos en los cuales el solicitante de la liberación ingrese una carta explicativa indicando que la actualización o modificación a su registro sanitario ha sido aprobada por la Agencia, pero la misma todavía no ha sido implementada e indique el número de solicitud mediante la cual solicitó el agotamiento de existencias. De no solventar las observaciones en el tiempo establecido, la ARCSA cancelará el proceso de liberación de lote y el solicitante deberá ingresar una nueva solicitud.

Las vacunas y hemoderivados importados por el Estado a través del Fondo Rotatorio o a través de los convenios de gobierno a gobierno, no requieren de registro sanitario nacional, siendo obligatorio el del país de origen y la comprobación de la calidad y seguridad del producto antes de su distribución y utilización. Para la liberación de lotes de este tipo de productos biológicos de uso humano es necesario que la etiqueta del envase secundario y del envase primario del producto contenga como mínimo la siguiente información:

1. Nombre comercial;
2. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo cuando no exista DCI;
3. Forma farmacéutica;
4. Condiciones de almacenamiento;
5. Nro. Lote;
6. Fecha de caducidad; y,
7. Fabricante / País.

Si de la revisión de toda la información aportada (registros de temperatura, monitores, etc.) se evidencia o se sospecha la ruptura de la cadena de frío, el solicitante de la liberación de lote deberá presentar el estudio a temperaturas de reto, termoestabilidad, estudio de estrés térmico (extremos alto y bajo de temperatura) u otro estudio específico que permita evaluar el manejo de excursiones de temperatura (siempre y cuando esos estudios no consten en el dossier del producto biológico de uso humano) y el registro diario de temperatura de

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 29 de 67	

almacenamiento del mes o periodo en que aconteció la ruptura de la cadena de frío, para proceder con la respectiva evaluación de la ruptura de la cadena de frío.

Concluida la inspección y verificación del mantenimiento de cadena de frío se procederá a poner el producto en **CUARENTENA**, con su respectiva etiqueta, hasta que la ARCSA emita el Certificado de Liberación de Lote o la Carta de Rechazo.

Los datos obtenidos del proceso de inspección y verificación del mantenimiento de la cadena de frío, de las condiciones de almacenamiento y transporte del producto biológico de uso humano, serán registrados y debidamente firmados por los responsables:

- Representantes de la ARCSA;
- Responsable del almacenamiento de la vacuna o hemoderivado; y,
- Solicitante o su representante.

Se deja una copia del acta de inspección al solicitante y una al responsable del almacenamiento del producto biológico de uso humano.

4.1.3.1.1. Liberación de fracciones o partes de un lote previamente liberado

Cuando se requiera la liberación de fracciones o partes de un lote que ha sido liberado previamente por la ARCSA, en la solicitud de liberación de lote el solicitante debe indicar que el requerimiento es únicamente para las fracciones adicionales y no debe incluir nuevos lotes por liberar en dicha solicitud. La ARCSA emitirá un oficio como alcance al certificado de liberación de lote inicialmente otorgado, realizando la comunicación del mismo al solicitante. Para liberar las fracciones adicionales el solicitante de la liberación de lote deberá presentar los monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío respectivos, durante la inspección y verificación de las condiciones del almacenamiento y transporte de la vacuna o hemoderivado. La liberación de fracciones o partes de un lote previamente liberado no incurrirá en un pago adicional, ni tampoco se pondrá las fracciones adicionales en Cuarentena.

4.1.3.2. Evaluación técnica documental de la liberación de lote

La ARCSA evaluará la documentación presentada en la inspección de liberación de lote del producto biológico de uso humano y verificará su concordancia con la información aprobada en el registro sanitario, incluyendo sus actualizaciones y modificaciones (en el caso de los productos que cuentan con registro sanitario nacional); o, verificará su concordancia con la Serie de Informe Técnico de la OMS aplicable al producto o con las pautas propuestas por autoridades catalogadas por la OMS para el producto (en el caso de los productos que no cuentan con registro sanitario nacional).

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 30 de 67	

4.1.3.2.1. Protocolo Resumido de Producción y Control

El Protocolo Resumido de Producción y Control es el documento aprobado por el Director Técnico o la persona responsable de la calidad en el laboratorio fabricante de la vacuna o hemoderivado que resume todas las etapas de fabricación y resultados de control de los puntos críticos tanto del Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) como del producto final. Para el caso de productos biológicos con registro sanitario nacional, la información contemplada en el Protocolo Resumido de Producción y Control debe estar acorde al dossier presentado y aprobado en el registro sanitario.

El protocolo resumido de producción y control debe contener la información que se detalla en la tabla 1. Protocolo resumido de producción y control, dependiendo el proceso de fabricación del producto biológico de uso humano, detallando cada parámetro crítico.

Tabla 1. Protocolo resumido de producción y control

ITEMS	INFORMACIÓN IMPORTANTE (Dependerá del tipo de producto biológico y del proceso de fabricación)
Nombre del producto	Nombre comercial del producto (incluyendo el nombre de exportación)
Identificación del Fabricante	Nombre del fabricante del ingrediente farmacéutico activo, producto intermedio, producto final al granel y producto terminado (según corresponda)
Número de permiso de funcionamiento (laboratorios nacionales)	Número del permiso de funcionamiento del laboratorio fabricante (laboratorios nacionales)
Lugar de fabricación	Sitio de fabricación del ingrediente farmacéutico activo, producto intermedio, producto final al granel y producto terminado (según corresponda)
Nombre y Número de lote	Nombre y Números de lote del ingrediente farmacéutico activo, producto intermedio, producto final al granel, producto terminado y del disolvente (según corresponda)
Tamaño de lote	Volumen, número de dosis y tipo de envase
Fechas de expiración	Para cada material de partida (si es aplicable), producto intermedio, producto final al granel y producto terminado.
Fecha de elaboración	Para cada material de partida crítico (por ejemplo: los lotes de semillas, bancos de células, los materiales de partida de origen

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 31 de 67	

	animal, etc.), para cada producto intermedio, producto final a granel y producto terminado
Diagrama de flujo del proceso de fabricación	Diagrama de flujo para la trazabilidad del proceso de fabricación de componentes principales, incluidos los números de lote
Cepas y sustratos celulares	Nombre, número de lote semilla y número de pasajes (cuando aplique)
Proceso de Manufactura	Cada proceso de producción (como cultivo, purificación, inactivación), los métodos de pruebas de control de calidad, así como sus especificaciones de liberación y los resultados obtenidos; el número de lote de intermedios y su tamaño / volumen, condiciones de almacenamiento
Formulación	Cantidad de componentes activos en las formulaciones finales, con los números de lote y los volúmenes de concentrados a granel; condiciones de almacenamiento
Pruebas de control de calidad	Resultados reales de las pruebas en materiales de partida críticos, productos intermedios, producto final a granel y producto terminado y la especificación; incluir las pruebas individuales y el valor promedio; proporcionar la fecha de inicio de la prueba, el método y una lista de preparaciones de referencia, estándares, reactivos críticos y su estado de calificación, más el desempeño de las preparaciones de referencia relevantes, estándares y controles internos, como los resultados de los criterios de validez del ensayo (por ejemplo, pendiente, intercepción, linealidad, 50% de los puntos finales, resultados de los controles internos, dosis desafío); proporcionar resultados estadísticos, como media, media geométrica, desviación estándar, intervalos de confianza del 95%, etc., si corresponde; incluir resultados de pruebas fallidas o anotar pruebas inválidas si una prueba se ha repetido.

(Fuente: Anexo 2 del Informe 61 de la Serie de Reportes Técnicos de la OMS No. 978, 2013)

NOTA 8: Cualquier modificación en el protocolo resumido de producción y control de una vacuna o hemoderivado, por cambios en su proceso de manufactura o pruebas de calidad debe ser notificado a la ARCSA mediante una solicitud de modificación para su respectiva aprobación. Los titulares de registro sanitario de las vacunas y hemoderivados que no posean el Protocolo Resumido de Producción y Control aprobado, deberán solicitar una modificación al registro sanitario para la inclusión del mismo.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 32 de 67	

NOTA 9: En el caso de hemoderivados, se debe anexar también información del plasma y del fraccionamiento, de acuerdo a lo aprobado durante la obtención del registro sanitario nacional.

4.1.3.2.2. Solicitud de documentación o requisitos faltantes y/o adicionales

Si durante el proceso de evaluación técnica documental se evidencia que no se cuenta con toda la información necesaria para la toma de decisión o existen inconsistencias, tales como:

- Cambios en el proceso o del sitio de producción;
- Evidencias de inconsistencia en el proceso de producción;
- Reportes de inspecciones de no conformidades que pudieran considerarse críticas;
- Cambios en procedimientos de análisis;
- Inesperada variabilidad en los resultados de los análisis del productor;
- Información incongruente con la presentada en la solicitud de liberación de lote;
- Información incongruente con la contemplada en el registro sanitario;
- Información necesaria para realizar la liberación de lote del producto biológico que no fue presentada en la solicitud, ni durante la inspección para la liberación del lote;
- El protocolo resumido de producción y control del lote a liberar no esté completo o correcto;
- Los métodos de análisis de laboratorio presentados para la liberación de lote no estén validados, es decir no demuestran reproducibilidad y repetitividad;
- No se cuente con fichas de termoestabilidad; y,
- Otra documentación que la Agencia considere necesaria.

La ARCSA solicitará la documentación faltante, adicional y/o la corrección de las inconsistencias al fabricante o importador del producto biológico de uso humano, la cual debe ser entregada o subsanada dentro del término de sesenta (60) días, contados desde su notificación. Si el titular del registro sanitario realizó cambios que requieren un nuevo registro sanitario, de conformidad con la normativa vigente, se notificará dicho particular al solicitante del proceso de liberación de lote y se cancelará el proceso de liberación de lote.

A su vez la ARCSA podrá solicitar al fabricante o al importador de la vacuna o hemoderivado, los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales y los procedimientos necesarios para el análisis del producto biológico, en caso de que la Agencia no cuente con los mismos y se necesite realizar ensayos de laboratorio, conforme lo dispuesto en la política de ensayos basada en un enfoque de gestión de riesgos, descrita en el apartado 4.3. del presente instructivo. Los estándares,

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 33 de 67	

patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos y/o reactivos especiales, deben ser entregados dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación. Si no se procede a la entrega de los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales dentro del término de los sesenta (60) días, se notificará al titular del registro sanitario con el carácter de urgente y se otorgará un término de quince (15) días adicionales.

La solicitud de documentación o requisitos faltantes, adicionales y/o correcciones se realizará a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux), hasta que la Agencia implemente la plataforma informática para dicho fin.

Si el fabricante, importador, la DNI o quien ejerza sus competencias, no ingresa la información faltante y/o adicional, no solventa las observaciones o no proporciona los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales y los procedimientos necesarios para el análisis del producto biológico (cuando aplique), dentro del tiempo antes establecido, la ARCSA cancelará el proceso de liberación de lote y el solicitante deberá ingresar una nueva solicitud. El producto biológico sujeto a la liberación de lote no podrá comercializarse, distribuirse o utilizarse hasta obtener el Certificado de liberación de lote.

NOTA 10: La fecha de entrega de la documentación o requisitos faltantes y/o adicionales podrá extenderse en casos excepcionales, con la debida justificación.

4.1.3.3. Ensayos de laboratorio

Los análisis se realizarán en las instalaciones del Laboratorio de Referencia de la ARCSA con el fin de monitorear los parámetros clave de los productos, la consistencia de la producción, verificar los resultados de las pruebas realizadas por el fabricante y observar el comportamiento de las especificaciones de calidad del mismo. La selección de los lotes de vacunas y hemoderivados, que serán liberados mediante ensayos de laboratorio se realizará conforme la política de ensayos basada en un enfoque de gestión de riesgos, descrita en el apartado **4.3.** del presente instructivo.

La Agencia tomará en consideración los resultados contenidos en el certificado de análisis del lote a liberar, para aquellos parámetros o especificaciones que, por sus características técnicas, no puedan ser verificados directamente por el Laboratorio de Referencia de la ARCSA. Cuando la vacuna o hemoderivado analizado cuente con registro sanitario nacional, los resultados obtenidos en el laboratorio serán evaluados y comparados con las especificaciones técnicas aprobadas en el registro sanitario y en el certificado de análisis del lote presentado por el titular del registro sanitario. Cuando la vacuna o hemoderivado no

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 34 de 67	

cuenta con registro sanitario nacional, los resultados obtenidos en el laboratorio serán evaluados y comparados con las especificaciones técnicas establecidas en el certificado de análisis del lote presentado por el solicitante de la liberación.

4.1.3.4. Análisis Estadísticos de la Data

Para el análisis de tendencia de los datos de la producción y control de las vacunas y hemoderivados, la Dirección Técnica de Laboratorio de Referencia evaluará los siguientes documentos:

- Informe de la producción del lote a granel y del producto terminado elaborado por el laboratorio fabricante, que incluya los límites de alerta para identificar la estabilidad y variabilidad en la producción de los lotes a lo largo del tiempo. De existir desviaciones se verificará el análisis de causa; y,
- Certificados de análisis de todos los lotes producidos en el último año (ejemplo: todos los certificados de análisis de los lotes producidos entre septiembre 2023 hasta septiembre 2024).

Considerando que el análisis de tendencia es esencial para la liberación de lote, si los documentos antes mencionados no son presentados hasta el último día hábil del mes de octubre del año en curso por el titular del registro sanitario de vacunas y hemoderivados, se considerará dicho particular como un criterio para realizar ensayos de laboratorio.

NOTA 11: El primer Informe anual de producción a presentar a la Agencia debe contener la información de su producción durante los últimos cinco (5) años (cuando aplique), los siguientes informes anuales serán un alcance al informe inicialmente presentado.

4.1.4. Toma de decisión

Una vez concluida la evaluación técnica documental y los ensayos de laboratorio (cuando corresponda), la ARCSA a través de la Coordinación Técnica de Certificaciones, Autorizaciones y Buenas Prácticas Sanitarias, emitirá el Certificado de Liberación de Lote o la Carta de Rechazo.

Cuando la decisión sea la de liberar el lote se emitirá el respectivo Certificado, a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin. El certificado estará dirigida al solicitante con copia a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior (o quién ejerza sus competencias) y al Coordinador Zonal respectivo. En el término máximo de dos (2) días los analistas zonales cambiarán las etiquetas de **CUARENTENA** por las de **LOTE APROBADO**.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 35 de 67	

Cuando el lote de la vacuna o hemoderivado evaluado esté fuera de las especificaciones la Agencia emitirá la Carta de Rechazo al solicitante de la liberación, a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin, indicando los motivos por los cuales no se puede liberar el lote. La Carta de Rechazo estará dirigida al solicitante con copia a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior (o quién ejerza sus competencias) y al Coordinador Zonal respectivo. En el término máximo de dos (2) días los analistas zonales cambiarán las etiquetas de **CUARENTENA** por la de **LOTE RECHAZADO**, para que el lote de la vacuna o hemoderivado no se comercialice ni distribuya en el territorio nacional. Si el solicitante de la liberación es el Ministerio de Salud Pública, la Carta de Rechazo del lote del producto biológico será comunicada adicionalmente a la Subsecretaría Nacional de Promoción de la Salud e Igualdad del MSP y a la Agencia de Aseguramiento de la Calidad de los Servicios de Salud y Medicina Prepagada (ACESS), o quienes ejerzan sus competencias.

El lote rechazado deberá ser retornado al país de origen o destruido siguiendo las directrices establecidas por la Autoridad Ambiental competente y por la Autoridad Sanitaria Nacional en la normativa vigente. Durante las auditorías de seguimiento de Buenas Prácticas a los establecimientos farmacéuticos, la ARCSA verificará la disposición final ejecutada por el titular del registro sanitario para aquellos lotes de vacunas o hemoderivados que fueron rechazados durante la evaluación de liberación de lote.

4.1.5. Liberación de lote en casos excepcionales

4.1.5.1. Importación por excepción o importación por donación de productos biológicos sin registro sanitario nacional

La ARCSA realizará la liberación de lote de vacunas y hemoderivados que no cuenten con registro sanitario nacional, a excepción de aquellos que ingresen al país a través del Fondo Rotario, aplicando el procedimiento y requisitos establecidos en la Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL a través de la cual se emite la "*Normativa Técnica Sustitutiva para autorizar la importación por excepción e importación por donación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos y de diagnóstico*", en los siguientes casos:

I. Emergencia sanitaria en el Sistema Nacional de Salud, estado de excepción, emergencia sanitaria internacional y otros casos determinados por la Autoridad Sanitaria Nacional

La emergencia sanitaria debe ser declarada por acto de poder público conforme lo dispone la Ley Orgánica de Salud.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 36 de 67	

Requisitos

- a. Documento de autorización por parte del Ministerio de Salud Pública;
- b. Nombre comercial de la vacuna o hemoderivado;
- c. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
- d. Forma farmacéutica y concentración;
- e. Número de registro sanitario vigente o su equivalente del país de origen del producto o del país en el cual se comercializa (entendiéndose como equivalente al Certificado de Producto Farmacéutico, Certificado de Libre Venta o Autorización de Uso de Emergencia);
- f. Cantidad total del producto a importar (indicando el número de unidades);
- g. Condiciones de almacenamiento;
- h. Ficha técnica y hoja de datos de seguridad del producto;
- i. Certificado de análisis de control de calidad;
- j. Certificado de Liberación de Lote emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del producto; y,
- k. Carta de compromiso, en la cual declare que los productos importados no serán objeto de distribución, comercialización, promoción, publicidad y lucro.

II. Personas que requieran tratamientos especializados no disponibles en el país y en caso de personas que sufran enfermedades catastróficas, raras o huérfanas

El solicitante ya sea el paciente por sus propios derechos, quien lo represente legalmente por medio de un poder debidamente otorgado, o el responsable legal del establecimiento de salud perteneciente al Sistema Nacional de Salud, que se encuentre brindando atención médica al mismo, según corresponda, debe adjuntar a la solicitud los siguientes requisitos:

- a. Detalle del o los productos a importar, en el cual se describa como mínimo lo siguiente:
 1. Nombre comercial del o los productos, cuando corresponda;
 2. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
 3. Forma farmacéutica y concentración;
 4. Número de registro sanitario vigente o su equivalente del país de origen del producto o del país en el cual se comercializa (entendiéndose como equivalente al Certificado de Producto Farmacéutico, Certificado de Libre Venta o Autorización de Uso de Emergencia); y,
 5. Cantidad total del producto a importar (indicando el número de unidades), fecha de vencimiento y número de lote.
- b. Factura o proforma con detalle del o los productos a importar;

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 37 de 67	

- c. Justificación documentada de la no existencia de stock del medicamento a importar, en caso de un producto con registro sanitario ecuatoriano. Este documento debe concordar con la fecha de la factura de compra del producto, con una diferencia de hasta 15 días;
- d. Certificado de análisis de control de calidad;
- e. Certificado de Liberación de Lote emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del producto; e
- f. Informe médico suscrito por el médico tratante (especialista) o director médico del establecimiento de salud que brinda la asistencia al o a los pacientes, con el justificativo médico, que debe contener mínimo la siguiente información:
 1. Diagnóstico de la enfermedad, según la Clasificación Internacional de enfermedades (CIE).
 2. Motivo por el cual el(los) paciente(s) necesita(n) el(los) producto(s) solicitado(s); así como, el tiempo estimado de tratamiento terapéutico.
 3. Justificación de la cantidad de los productos a importar, los mismos que deben corresponder con la prescripción médica (dosificación), el número de pacientes y el tiempo estimado del tratamiento, basado en esquemas de administración estipulados en los Protocolos, Acuerdos o Lineamientos, establecidos por la Autoridad Sanitaria Nacional o las indicaciones establecidas en las fichas técnicas del fabricante del producto. Lo cual debe estar claramente detallado en el informe y corroborado por medio de un link de acceso a dicha información o una copia del documento citado.
- g. Carta de compromiso, en la cual declare que los productos importados no serán objeto de distribución, comercialización, promoción, publicidad y lucro.

III. Abastecimiento del sector público a través de organismos internacionales

Requisitos

- a. Detalle del o los productos a importar, en la cual se describa como mínimo lo siguiente:
 1. Nombre comercial del o los productos, cuando corresponda;
 2. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
 3. Forma farmacéutica y concentración;
 4. Cantidad total del producto a importar (indicando el número total de unidades del producto, fecha de vencimiento del o los productos, número de lote); y,
 5. Número de registro sanitario vigente o su equivalente del país de origen del producto o del país en el cual se comercializa (entendiéndose como equivalente al Certificado de Producto Farmacéutico, Certificado de Libre Venta o Autorización de Uso de Emergencia).

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 38 de 67	

- b. Factura o proforma emitida por el establecimiento proveedor del producto, en donde se detalle el o los productos que se van a importar;
- c. Certificado de análisis de control de calidad;
- d. Certificado de Liberación de Lote emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del producto;
- e. Informe de justificación de la necesidad de los productos a importar, los mismos que deben corresponder con la prescripción médica (dosificación) del o de los pacientes que recibirán el tratamiento, indicando el número estimado de pacientes que recibirán el tratamiento (cuando aplique); y,
- f. Carta de compromiso, en la cual declare que los productos importados no serán objeto de distribución, comercialización, promoción, publicidad y lucro.

IV. Otros casos definidos por la Autoridad Sanitaria Nacional

Medicamentos de difícil acceso que no provengan de organismos internacionales, para lo cual se presentará una solicitud a la cual se adjuntarán los siguientes requisitos:

- a. Detalle de la vacuna o hemoderivado de difícil acceso a importar, en la cual se describa:
 - 1. Nombre comercial del o los productos, cuando corresponda;
 - 2. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
 - 3. Forma farmacéutica y concentración;
 - 4. Número de registro sanitario vigente o su equivalente del país de origen del producto o del país en el cual se comercializa (entendiéndose como equivalente al Certificado de Producto Farmacéutico, Certificado de Libre Venta o Autorización de Uso de Emergencia); y
 - 5. Cantidad total del producto a importar (indicando el número total de unidades del producto, fecha de vencimiento y número de lote).
- b. Factura o proforma emitida por el establecimiento proveedor del producto, en donde se detalle el o los productos que se van a importar;
- c. Certificado de análisis de control de calidad;
- d. Certificado de Liberación de Lote emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del producto;
- e. Justificación de la necesidad de los productos a importar, los mismos que deben corresponder con la prescripción médica (dosificación) del o de los pacientes que recibirán el tratamiento, indicando el número estimado de pacientes que recibirán el tratamiento (cuando aplique);
- f. Justificación de manera documentada, que indique que el producto a pesar de tener registro sanitario ecuatoriano, no se está comercializando en el país y hay una aceptación por parte del titular del registro sanitario; y,

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 39 de 67	

- g. Carta de compromiso, en la cual declare que los productos importados no serán objeto de distribución, comercialización, promoción, publicidad y lucro.

V. Donaciones internacionales

Requisitos

- a. Solicitud la cual debe contener la siguiente información:
1. País de origen de la donación;
 2. Nombre o razón social del donante;
 3. Nombre del beneficiario de la donación;
 4. Cantidad de productos objeto de la donación (indicando el número total de unidades del producto a importar).
- b. Lista del o los productos donados en la cual se describa:
1. Nombre comercial del o los productos donados;
 2. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
 3. Forma farmacéutica y concentración;
 4. Número de registro sanitario vigente o su equivalente del país de origen del producto o del país en el cual se comercializa (entendiéndose como equivalente al Certificado de Producto Farmacéutico, Certificado de Libre Venta o Autorización de Uso de Emergencia); y
 5. Condiciones de almacenamiento, cuando corresponda.
- c. Justificación de la donación (explicar el motivo de la misma);
- d. Documento firmado por el solicitante donde acepta la donación y asume toda responsabilidad legal del producto en el Ecuador;
- e. Certificado de análisis de control de calidad;
- f. Certificado de Liberación de Lote emitido por la autoridad sanitaria del país de origen del producto; y,
- g. Carta de compromiso, en la cual declare que los productos importados no serán objeto de distribución, comercialización, promoción, publicidad y lucro.

NOTA 12: La fecha de vencimiento de los productos importados objeto de la donación, en el momento de ingresar al país deben tener como mínimo seis (6) meses de vigencia, a excepción de aquellos productos que serán utilizados inmediatamente en pacientes luego de la autorización de la importación emitida por la ARCSA, en este caso el solicitante debe presentar la justificación que respalde este acto, la misma debe mencionar la o las instituciones donde se distribuirán estos productos.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 40 de 67	

Procedimiento normal:

- Ingresar a la ARCSA una solicitud firmada electrónicamente a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) o el sistema que se implemente para el efecto, adjuntando todos los requisitos establecidos para cada una de las causales descritas previamente;
- La ARCSA revisará que toda la documentación esté correcta y completa; en caso de no estar completa o correcta, la Agencia solicitará un alcance a la solicitud inicial, mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) o el medio que determine para el efecto;
- El solicitante dispondrá del término de quince (15) días, contados a partir de recibida la notificación, para realizar la corrección de las objeciones relativas a la solicitud;
- En caso de no obtener respuesta en el tiempo establecido, se dará por concluido el trámite automáticamente y se cancelará el proceso;
- Si la documentación está correcta y completa la ARCSA emitirá la autorización de importación para el o los lotes de la vacuna o hemoderivado, la cual es equivalente al certificado de liberación de lote.

Procedimiento simplificado:

Para acceder al procedimiento simplificado, las vacunas o hemoderivados deben tener al menos un (1) año de comercialización, estar registrado en alguno de los países que tengan Agencias de Alta Vigilancia Sanitaria y no haber estado incurrido en una alerta sanitaria a nivel mundial.

- Ingresar a la ARCSA una solicitud firmada electrónicamente a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) o el sistema que se implemente para el efecto, adjuntando todos los requisitos establecidos para cada una de las causales descritas previamente;
- La ARCSA revisará que toda la documentación esté correcta y completa; en caso de no estar completa o correcta, la Agencia solicitará un alcance a la solicitud inicial, mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) o el medio que determine para el efecto;
- El solicitante dispondrá del término de quince (15) días, contados a partir de recibida la notificación, para realizar la corrección de las objeciones relativas a la solicitud;
- En caso de no obtener respuesta en el tiempo establecido, se dará por concluido el trámite automáticamente y se cancelará el proceso; y,
- Si la documentación está correcta y completa la ARCSA emitirá la autorización de importación para el o los lotes de la vacuna o hemoderivado, la cual es equivalente al certificado de liberación de lote.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 41 de 67	

4.1.5.2. Importación de productos precalificados por la Organización Mundial de la Salud e importados a través del Fondo Rotatorio

Cuando se importen vacunas o hemoderivados precalificados por la OMS e importados a través del Fondo Rotario, la ARCSA aplicará el procedimiento simplificado a través del cual se reconoce el certificado de liberación de lote emitido por la autoridad reguladora nacional del país de origen y se realiza una revisión abreviada del protocolo resumido de producción y control y de las condiciones de almacenamiento y transporte del producto, verificando que se haya mantenido la cadena de frío de la vacuna o hemoderivado desde el país de origen hasta su llegada al país.

El proceso simplificado de liberación de lote demorará nueve (9) días término, una vez que se cumplan todos los requisitos.

4.1.5.3. Por razones de salud pública

Por razones de salud pública, tales como por emergencia sanitaria, desabastecimiento del producto en el mercado (ruptura de stock) u otra situación de emergencia en el territorio nacional, debidamente justificada por el solicitante de la liberación de lote y/o por la Autoridad Sanitaria Nacional, la ARCSA podrá realizar la liberación de lote de vacunas o hemoderivados, que cuenten con registro sanitario nacional, mediante un procedimiento simplificado a través del cual se realiza una revisión abreviada del protocolo resumido de producción y control y de las condiciones de almacenamiento y transporte del producto, verificando que se haya mantenido la cadena de frío de la vacuna o hemoderivado desde el país de origen hasta su llegada al país.

El proceso simplificado de liberación de lote demorará nueve (9) días término, una vez que se cumplan todos los requisitos.

4.1.6. Plazos

4.1.6.1. Procedimiento ordinario para la emisión del Certificado de liberación de lote o Carta de Rechazo

La ARCSA emitirá el Certificado de Liberación de Lote o la Carta de Rechazo, en el término de veinticinco (25) días, una vez que se presenten todos los requisitos descritos en el apartado **4.1.3.1.** del presente instructivo, incluyendo los requisitos adicionales y/o faltantes solicitados, según aplique, conforme el apartado **4.1.3.2.2.** del presente instructivo. En caso de requerirse ensayos de laboratorio, la Agencia dispondrá del término de cuarenta y cinco (45) días, una vez que el usuario entregue todos los requisitos e insumos establecidos para cada caso (apartado **4.1.3.2.2.** del presente instructivo).

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 42 de 67	

En el caso de tratarse de importaciones por excepción o importaciones por donación (en los casos descritos en el apartado **4.1.5.1.** del presente instructivo), la ARCSA otorgará la autorización de importación (equivalente al Certificado de Liberación de Lote) en el término de siete (7) días, contados a partir del ingreso de la solicitud y requisitos por parte del solicitante.

El plazo antes indicado no abarca el tiempo que el solicitante tarde en subsanar las observaciones emitidas por la ARCSA, en el caso que las hubiere.

4.1.6.2. Procedimiento simplificado de liberación de lote

La ARCSA emitirá el Certificado de Liberación de Lote o la Carta de Rechazo por el procedimiento simplificado, en el término de nueve (9) días, una vez que se presenten todos los requisitos descritos en el apartado **4.1.3.1.**, considerando los lineamientos establecidos en los apartados **4.1.5.2.** y **4.1.5.3.** del presente instructivo.

En el caso de tratarse de importaciones por excepción o importaciones por donación (en los casos descritos en el apartado **4.1.5.1.** del presente instructivo), la ARCSA otorgará la autorización de importación (equivalente al Certificado de Liberación de Lote) aplicando el procedimiento simplificado en el término de tres (3) días, contados a partir del ingreso de la solicitud y requisitos por parte del solicitante.

El plazo antes indicado no abarca el tiempo que el solicitante tarde en subsanar las observaciones emitidas por la ARCSA, en el caso que las hubiere.

4.1.7. Certificado de Liberación de Lote

El Certificado de Liberación de Lote contendrá mínimo la siguiente información:

- a. Nombre comercial del producto biológico de uso humano;
- b. Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
- c. Número o identificación del lote (incluyendo números de sub-lotes y números de lote del envase si es necesario);
- d. Tipo de envase;
- e. Número de dosis por envase (aplica solo a vacunas);
- f. Número de envases a liberar (aplica solo a vacunas);
- g. Número total de dosis o unidades a liberar;
- h. Concentración;

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 43 de 67	

- i. Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen (para productos biológicos extranjeros que no cuenten con el registro sanitario en el Ecuador), o número de registro sanitario nacional;
- j. Condiciones de almacenamiento;
- k. Fecha de elaboración;
- l. Fecha de vencimiento;
- m. Nombre del laboratorio fabricante;
- n. Dirección y país del laboratorio fabricante;
- o. Nombre y dirección del titular del registro sanitario / Solicitante de la liberación
- p. Fecha de emisión del certificado;
- q. Número de certificado;
- r. Nombre, firma y cargo de la persona que libera; y,
- s. Conclusión, en la cual se determine el cumplimiento de las especificaciones relevantes para su liberación y autorización en el mercado, requerimientos nacionales o internacionales que cumple el lote y que avalan su liberación, y la especificación si la liberación se realizó por evaluación técnica documental o si se realizó además ensayos de laboratorio.

Adicionalmente el certificado de liberación de lote debe indicar el país de importación (cuando el producto biológico sea importado) y la orden de compra (A Purchase Order – APO, cuando el producto biológico sea importado por la DNI o quien ejerza sus competencias).

La ARCSA podrá rediseñar y adecuar el formato del Certificado de Liberación de Lote, siempre y cuando incluya como mínimo la información establecida en el formato original, a solicitud de un productor nacional que requiera exportar y que por las exigencias del país de destino así lo necesite. El certificado de liberación de lote será emitido por lote del producto biológico de uso humano a liberar.

4.1.7.1. Corrección del Certificado de Liberación de Lote

Una vez emitido el certificado de liberación de lote, el usuario podrá solicitar la corrección de su certificado a la Coordinación General Técnica de Certificaciones (o quien ejerza sus competencias), con copia a la Coordinación Zonal correspondiente, indicando el motivo de la corrección y los documentos que justifiquen dicha corrección. Cabe recalcar que las únicas correcciones permitidas serán por errores tipográficos.

NOTA 13: No se aceptará la solicitud de corrección de las dosis liberadas de una vacuna o hemoderivado ya liberado y cuya información se encuentre publicada en la página web de la Agencia.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 44 de 67	

4.1.8. Autorización de importación por excepción o autorización de importación por donación

La autorización de importación por excepción o autorización de importación por donación de vacunas o hemoderivados, que corresponde a su certificado de liberación de lote, contendrá mínimo la siguiente información:

- a. Nombre del solicitante;
- b. Nombre comercial de la vacuna o hemoderivado;
- c. Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
- d. Número o identificación del lote (incluyendo números de sub-lotes y números de lote del envase si es necesario);
- e. Forma farmacéutica y concentración;
- f. Cantidad total de la vacuna o hemoderivado;
- g. Fecha de elaboración;
- h. Fecha de vencimiento;
- i. Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen;
- j. Fecha de recepción de la solicitud;
- k. Fecha de emisión de la autorización (corresponde a la fecha del oficio);
- l. Número de autorización (corresponde al número de oficio);
- m. Nombre, firma y cargo de la persona que autoriza la importación; y,
- n. Conclusión, en la cual se determine el cumplimiento de la normativa vigente para autorizar su importación.

4.2. Procedimiento para la liberación de lote de productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada

La liberación de lote para los productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada y otros que la Autoridad Sanitaria determine, que sean importados, pasarán por el proceso de liberación del primer lote. Entendiéndose como primer lote al lote del producto que ingresa por primera vez en el Ecuador, contado a partir de la obtención del registro sanitario nacional; así como cuando se obtenga un nuevo registro sanitario nacional del mismo producto.

La liberación de lote para los productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada y otros que la Autoridad Sanitaria determine, que se fabriquen a nivel nacional pasarán por el proceso de liberación lote a lote.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 45 de 67	

4.2.1. Elaboración de la planificación anual de control posregistro

Para la elaboración de la planificación anual de control posregistro de productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y de medicamentos de terapia avanzada, la ARCSA a través de la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos, o quien ejerza sus competencias, solicitará a los titulares del registro sanitario de este tipo de productos, el calendario tentativo de producción o importación para el siguiente año fiscal.

El calendario tentativo de producción nacional o de importación debe ser presentado hasta el último día hábil del mes de octubre del año en curso, a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin.

El calendario tentativo de producción o importación debe contener la siguiente información de cada uno de los productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y de medicamentos de terapia avanzada que se planea producir o importar el siguiente año fiscal:

- a. Nombre comercial del producto biológico de uso humano;
- b. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo;
- c. Tipo de producto biológico (producto biotecnológico, producto biosimilar, alérgeno de origen biológico, suero inmune o medicamento de terapia avanzada);
- d. Número de registro sanitario;
- e. Titular del registro sanitario;
- f. País de origen del laboratorio farmacéutico principal y país de importación del producto (únicamente para los productos importados);
- g. Cantidad de lotes a producir o importar basado en la planificación;
- h. Presentación comercial de los lotes a producir o importar; y,
- i. Periodo trimestral tentativo de producción o importación.

El oficio para la presentación del calendario tentativo de producción o importación podrá tener el siguiente modelo:

“Asunto: Calendario tentativo de (PRODUCCIÓN / IMPORTACIÓN) de productos biológicos de uso humano.

Ciudad, dd/mm/aa

(NOMBRE DEL COORDINADOR(A))

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 46 de 67	

COORDINADOR(A) GENERAL TÉCNICO(A) DE VIGILANCIA Y CONTROL POSTERIOR DE ESTABLECIMIENTOS Y PRODUCTOS
AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA – ARCSA, DOCTOR LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ.

Su despacho.

De mi consideración

YO (NOMBRE/RAZÓN SOCIAL DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO DEL PRODUCTO BIOLÓGICO DE USO HUMANO) mediante el presente comunico a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Doctor Leopoldo Izquieta Pérez, el calendario tentativo de (PRODUCCIÓN / IMPORTACIÓN) para el año (INDICAR EL AÑO), con la finalidad de realizar la liberación de lotes del (de los) producto(s) biológico(s) de uso humano descrito(s) en el calendario adjunto.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente

(Nombre y Apellido del titular del registro sanitario)

E-mail: (DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO).

Telf. Of.: (NÚMERO DEL TELÉFONO CONVENCIONAL LABORAL).

Telf. Cel.: (NÚMERO DE CELULAR)".

NOTA 14: Los titulares del registro sanitario de productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes o de medicamentos de terapia avanzada, que no vayan a producir o importar en el siguiente año fiscal deberán indicar dicho particular como respuesta a la solicitud del calendario tentativo de producción / importación, con el debido justificativo.

Con la información recibida de cada titular del registro sanitario la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos, o quien ejerza sus competencias, incluirá en el Programa Anual de Liberación de Lote (PALL) a los productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y medicamentos de terapia avanzada, que se vayan a fabricar a nivel nacional durante el año, y aquellos productos biológicos que vayan a importarse que no cuenten con su certificado de liberación del primer lote. Con la información de los demás productos biológicos que ya hayan obtenido su certificado de liberación del primer lote, la Coordinación General Técnica de

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 47 de 67	

Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos elaborará la planificación anual de control posregistro, basado en un enfoque de gestión de riesgos.

La Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos, por intermedio de las Coordinaciones Zonales, será la encargada de realizar la inspección para la verificación del mantenimiento de la cadena de frío, las condiciones de almacenamiento y transporte de los productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y de medicamentos de terapia avanzada que serán liberados en el año, y de la toma de muestra para ensayos de laboratorio conforme el Programa Anual de Liberación de Lote (PALL) basado en un enfoque de gestión de riesgos.

NOTA 15: Los titulares del registro sanitario a los cuales la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos, haya notificado que se realizará un ensayo de laboratorio para liberación de lote de sus productos, deberán presentar sus métodos de análisis de laboratorio validados, que demuestren reproducibilidad y repetitividad, con la probabilidad de disminuir el número de muestras a tomar para su análisis; a excepción de aquellos productos biológicos cuya metodología analítica aprobada en el dossier esté validada y demuestre reproducibilidad y repetitividad.

4.2.2. Solicitud de liberación de lote

Los titulares del registro sanitario de productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes o de medicamentos de terapia avanzada (de fabricación nacional o de fabricación extranjera que no hayan obtenido su certificado de liberación del primer lote), deberán emitir una solicitud oficial a la Coordinación Zonal donde se llevaría a cabo la liberación de lote, con copia a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior de Establecimientos y Productos (o quien ejerza sus competencias) y a la Coordinación General Técnica de Certificaciones (o quien ejerza sus competencias). La solicitud debe ser ingresada a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin, con al menos cinco (5) días laborables previos al arribo del producto biológico de uso humano a las bodegas del importador o al término del proceso de fabricación de la producción nacional.

La solicitud para la liberación de lote podrá tener el siguiente modelo:

“
Ciudad, dd/mm/aa
(NOMBRE DEL COORDINADOR)
COORDINADOR ZONAL
AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA – ARCSA, DOCTOR
LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 48 de 67	

Su despacho.

De mi consideración

*En virtud de lo dispuesto en la Ley Orgánica de Salud, Ley 67, publicada en el Registro Oficial Suplemento 423 del 22 de diciembre de 2006, **Art. 55.**- “Los biológicos importados por el Estado a través del Fondo Rotatorio o de los convenios de gobierno a gobierno, no requieren de registro sanitario nacional, siendo obligatorio el del país de origen y la comprobación de la calidad y seguridad del producto antes de su distribución y utilización.” **Art. 56.**- “Los biológicos adquiridos a cualquier título por instituciones públicas o privadas, producidos en el país o importados, serán sometidos a los procesos establecidos por la autoridad sanitaria nacional para liberación de lotes con el fin de preservar su calidad e inocuidad.”*

YO (NOMBRE/RAZÓN SOCIAL DEL RESPONSABLE DEL PRODUCTO BIOLÓGICO DE USO HUMANO) solicito a la ARCSA la liberación del (de los) lote(s) del producto biológico de uso humano descrito(s) a continuación:

- 1. Nombre comercial del producto biológico de uso humano:*
- 2. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del principio activo:*
- 3. Número de registro sanitario:*
- 4. Titular del registro sanitario:*
- 5. Número o identificación del lote (incluyendo números de sub-lotes y números de lote del envase si es necesario):*
- 6. Tipo de producto biológico de uso humano: (producto biotecnológico, producto biosimilar, alérgeno de origen biológico, suero inmune o medicamento de terapia avanzada)*
- 7. Nombre y dirección del (de los) laboratorio(s) fabricante(s):*
- 8. País del (de los) laboratorio(s) fabricante(s):*
- 9. Forma farmacéutica:*
- 10. Condiciones de almacenamiento:*
- 11. País de importación (únicamente para los productos biológicos importados):*
- 12. Nro. total de unidades a liberar:*
- 13. Presentación comercial:*
- 14. Fecha de elaboración:*
- 15. Fecha de expiración:*
- 16. Concentración:*
- 17. Fecha para realizar la inspección:*
- 18. Lugar de la inspección:*

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente

(Nombre y Apellido del Titular del registro sanitario)

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 49 de 67	

E-mail: (DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO).
Telf. Of.: (NÚMERO DEL TELÉFONO CONVENCIONAL LABORAL).
Telf. Cel.: (NÚMERO DE CELULAR)“.

NOTA 16: En esta etapa el solicitante podrá adjuntar a la solicitud los requisitos inherentes del proceso de liberación de lote, correspondientes al lote a liberar, que se detallan en el apartado **4.2.3.1** o podrá entregarlos durante la inspección. Cabe enfatizar que la información a proporcionar deberá estar conforme con aquella aprobada en el registro sanitario.

4.2.3. Ejecución de la liberación de lote

La Coordinación Zonal que corresponda dispondrá la ejecución de la inspección y verificación del mantenimiento de la cadena de frío, las condiciones de almacenamiento, transporte y del muestreo del producto biotecnológico, producto biosimilar, alérgeno de origen biológico, suero inmune o del medicamento de terapia avanzada, de acuerdo a los lineamientos establecidos en las Buenas Prácticas para establecimientos farmacéuticos.

En base al informe de la inspección, al informe de la evaluación técnica documental y a los resultados de los ensayos de laboratorio realizados (en aquellos casos que la liberación de lote se realice mediante ensayos de laboratorio); la Agencia a través de la Coordinación General Técnica de Certificaciones (o quien ejerza sus competencias) emitirá el Certificado de Liberación de Lote, la Carta de rechazo o la cancelación del proceso de liberación de lote.

4.2.3.1. Inspección y verificación de las condiciones de almacenamiento y transporte

Los Analistas Zonales de la ARCSA verificarán el mantenimiento de la cadena de frío, las condiciones de almacenamiento y transporte del producto biológico de uso humano y demás requisitos inherentes al lote objeto de la liberación que se describen a continuación, enfatizando que toda la documentación a presentar debe estar con caracteres claramente legibles e indelebles:

Para las importaciones:

Liberación del primer lote

Para la liberación del primer lote de productos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada y otros que la autoridad sanitaria determine, deberán presentarse los siguientes requisitos:

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 50 de 67	

1. Solicitud de la liberación de lote, ingresada mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin;
2. Informe del proceso de fabricación y de los controles del proceso del lote a liberar, en el que se detalle las especificaciones de liberación del fabricante, el control realizado en las etapas críticas tanto del IFA como del producto final. El informe debe estar aprobado por el Director Técnico o la persona responsable de la calidad en el laboratorio fabricante y debe estar acorde a la información presentada en el registro sanitario, cuando el producto cuente con el mismo;
3. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico o su equivalente del laboratorio fabricante o del laboratorio contratado por el fabricante para realizar los análisis de control de calidad;
4. Certificado de Producto Farmacéutico (CPF) vigente según el modelo de la OMS, emitido por la Autoridad Sanitaria o autoridad responsable del registro de medicamentos, en el que se certifica que el producto a liberar está autorizado para la venta o distribución en el país de procedencia del producto biológico; este requisito debe presentarse siempre y cuando el CPF que consta en el dossier del producto biológico esté caducado. El CPF debe estar apostillado o consularizado, según corresponda (**Ver Nota 17**);
5. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final, cuando corresponda;
6. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del producto biológico, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto;
7. Fotografías y/o copias del inserto y etiquetas del lote a liberar, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto; y,
8. Factura de pago de la tasa por liberación de lote, según aplique de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 51 de 67	

NOTA 17: Puede exceptuarse la apostilla o consularización del Certificado de Producto Farmacéutico emitido por la Autoridad Sanitaria o autoridad responsable del registro de medicamentos, en los siguientes casos:

- Quando el documento esté firmado de forma manual: La información detallada en el certificado puede verificarse a través del portal web oficial de la autoridad emisora y el solicitante de la liberación ingrese un oficio firmado de forma digital indicando el link del portal web a través del cual se puede visualizar la información contemplada en el certificado (la firma digital debe permitir validar su autenticidad);
- Quando el documento esté firmado de forma electrónica: La firma electrónica debe permitir validar su autenticidad y la información del producto puede verificarse a través del portal web oficial de la autoridad emisora (mediante el link del portal web de la autoridad emisora, comunicado por el solicitante). Si la firma digital no permite validar su autenticidad (ejemplo: cuando se ingresa una copia del documento), el solicitante deberá cumplir con los lineamientos para los documentos firmados de forma manual.

La información que se verifique en línea debe estar vigente, debe poderse traducir al español o inglés y debe estar conforme la información contemplada en el documento. En el caso de que la información de la página web oficial de la autoridad emisora no pueda traducirse, no especifique vigencia o presente inconsistencias con el documento, el certificado de producto farmacéutico debe presentarse apostillado o consularizado.

Para los productos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes, medicamentos de terapia avanzada y otros que la autoridad sanitaria determine, producidos a nivel nacional:

- Solicitud de la liberación de lote, ingresada mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin;
- Informe del proceso de fabricación y de los controles del proceso del lote a liberar, en el que se detalle las especificaciones de liberación del fabricante, el control realizado en las etapas críticas tanto del IFA como del producto final. El informe debe estar aprobado por el Director Técnico o la persona responsable de la calidad en el laboratorio fabricante y debe estar acorde a la información presentada en el registro sanitario, cuando el producto cuente con el mismo;
- Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico del laboratorio fabricante o del laboratorio contratado por el fabricante para realizar los análisis de control de calidad;
- Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final, cuando corresponda;

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 52 de 67	

5. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del producto biológico, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto;
6. Fotografías y/o copias del inserto y etiquetas del lote a liberar, requisito que será verificado durante la inspección o a través del sistema que la Agencia implemente para el efecto; y,
7. Factura de pago de la tasa por liberación de lote, según aplique de conformidad con el tarifario vigente que la Agencia dispone para el efecto.

NOTA 18: Para la obtención de la factura por el proceso de liberación de lote seguir el procedimiento descrito en el **Anexo 1**. Guía de Usuario: Obtención de la factura correspondiente al proceso de liberación de lote de productos biológicos de uso humano.

Si los requisitos solicitados, incluida la factura para el lote a liberar (cuando aplique), no fueron adjuntos con la solicitud de liberación de lote o los mismos no se presentaron durante la inspección se dejará constancia en el acta de inspección de la información faltante, las causas y el tiempo máximo para su entrega (término máximo de sesenta (60) días) a la Coordinación Zonal respectiva. De no presentar la documentación faltante en el tiempo establecido, la ARCSA cancelará el proceso de liberación de lote y el solicitante deberá ingresar una nueva solicitud. El producto biotecnológico, producto biosimilar, alérgeno de origen biológico, suero inmune o del medicamento de terapia avanzada sujeto a la liberación de lote no podrá comercializarse, distribuirse o utilizarse hasta obtener el Certificado de liberación de lote.

En casos excepcionales, en los que cuales existan dudas sobre la calidad del lote a liberar o se evidencie una ruptura de la cadena de frío del producto biológico de uso humano, la ARCSA podrá solicitar documentación adicional a los requisitos anteriormente mencionados que avalen la calidad del producto.

En el caso que durante la inspección de control nivel I se evidencien inconsistencias con la información aprobada en el registro sanitario se dejará constancia en el acta de inspección las observaciones encontradas y el tiempo máximo para su salvedad (término de sesenta (60) días), contados a partir del cierre de la inspección; a excepción de aquellos casos en los cuales el solicitante de la liberación ingrese una carta explicativa indicando que la actualización o modificación a su registro sanitario ha sido aprobada por la Agencia, pero la misma todavía no ha sido implementada e indique el número de solicitud mediante la cual solicitó el agotamiento de existencias. De no solventar las observaciones en el tiempo establecido, la ARCSA cancelará el proceso de liberación de lote y el solicitante deberá ingresar una nueva solicitud.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 53 de 67	

Si de la revisión de toda la información aportada (registros de temperatura, monitores, etc.) se evidencia o se sospecha la ruptura de la cadena de frío, el solicitante de la liberación de lote deberá presentar el registro diario de temperatura de almacenamiento del mes o periodo en que aconteció la ruptura de la cadena de frío y los estudios de termoestabilidad, para proceder con la respectiva evaluación de la ruptura de la cadena de frío.

Concluida la inspección y verificación del mantenimiento de cadena de frío se procederá a poner el producto en **CUARENTENA**, con su respectiva etiqueta, hasta que la ARCSA emita el Certificado de Liberación de Lote o la Carta de Rechazo.

Los datos obtenidos del proceso de inspección y verificación del mantenimiento de la cadena de frío, de las condiciones de almacenamiento y transporte del producto biológico de uso humano, serán registrados y debidamente firmados por los responsables:

- Representantes de la ARCSA
- Responsable del almacenamiento del producto biológico de uso humano
- Solicitante o su representante

Se deja una copia del acta de inspección al solicitante y una al responsable del almacenamiento del producto biológico de uso humano.

4.2.3.1.1. Liberación de fracciones o partes de un lote fabricado a nivel nacional previamente liberado

Cuando se requiera la liberación de fracciones o partes de un lote de fabricación nacional que ha sido liberado previamente por la ARCSA, en la solicitud de liberación de lote el solicitante debe indicar que el requerimiento es únicamente para las fracciones adicionales y no debe incluir nuevos lotes por liberar en dicha solicitud. La ARCSA emitirá un oficio como alcance al certificado de liberación de lote inicialmente otorgado, realizando la comunicación del mismo al solicitante. Para liberar las fracciones adicionales el solicitante de la liberación de lote deberá presentar los monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío respectivos, durante la inspección y verificación de las condiciones del almacenamiento y transporte del producto biológico de uso humano. La liberación de fracciones o partes de un lote previamente liberado no incurrirá en un pago adicional, ni tampoco se pondrá las fracciones adicionales en Cuarentena.

4.2.3.2. Evaluación técnica documental de la liberación de lote

La ARCSA evaluará la documentación presentada en la inspección de liberación de lote del producto biológico de uso humano y verificará su concordancia con la información aprobada

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 54 de 67	

en el registro sanitario, incluyendo sus actualizaciones y modificaciones, y con la información proporcionada a través de la solicitud de liberación de lote.

4.2.3.2.1. Solicitud de documentación o requisitos faltantes y/o adicionales

Si durante el proceso de evaluación técnica documental se evidencia que no se cuenta con toda la información necesaria para la toma de decisión o existen inconsistencias, tales como:

- a. Cambios en el proceso o del sitio de producción;
- b. Evidencias de inconsistencia en el proceso de producción;
- c. Reportes de inspecciones de no conformidades que pudieran considerarse críticas;
- d. Cambios en procedimientos de análisis;
- e. Inesperada variabilidad en los resultados de los análisis del productor;
- f. Información incongruente con la presentada en la solicitud de liberación de lote;
- g. Información incongruente con la contemplada en el registro sanitario;
- h. Información necesaria para realizar la liberación de lote del producto biológico que no fue presentada en la solicitud, ni durante la inspección para la liberación del lote;
- i. El protocolo resumido de producción y control del lote a liberar no esté completo o correcto;
- j. Los métodos de análisis de laboratorio presentados para la liberación de lote no estén validados, es decir no demuestran reproducibilidad y repetitividad;
- k. No se cuente con fichas de termoestabilidad; y,
- l. Otra documentación que la Agencia considere necesaria.

La ARCSA solicitará la documentación faltante, adicional y/o la corrección de las inconsistencias al fabricante o importador del producto biológico de uso humano, la cual debe ser entregada o subsanada dentro del término de sesenta (60) días, contados desde su notificación. Si el titular del registro sanitario realizó cambios que requieren un nuevo registro sanitario, de conformidad con la normativa vigente, se notificará dicho particular al solicitante del proceso de liberación de lote y se cancelará el proceso de liberación de lote.

A su vez la ARCSA podrá solicitar al titular del registro sanitario, los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales y los procedimientos necesarios para el análisis del producto biológico, en caso de que la Agencia no cuente con los mismos, y se necesite realizar ensayos de laboratorio, conforme lo dispuesto en la política de ensayos basada en un enfoque de gestión de riesgos, descrita en el apartado 4.3. del presente instructivo. Los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos y/o reactivos especiales, deben ser entregados dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación. Si no se procede a la entrega de los

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 55 de 67	

estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales dentro del término de los sesenta (60) días, se notificará al titular del registro sanitario con el carácter de urgente y se otorgará un término de quince (15) días adicionales.

La solicitud de documentación o requisitos faltantes, adicionales y/o correcciones se realizará a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux), hasta que la Agencia implemente la plataforma informática para dicho fin.

Si el titular del registro sanitario del producto biológico, no ingresa la información faltante y/o adicional, no solventa las observaciones o no proporciona los estándares, patrones o materiales de referencia, reactivos biológicos, reactivos especiales y los procedimientos necesarios para el análisis del producto biológico (cuando aplique), dentro del tiempo antes establecido, la ARCSA cancelará el proceso de liberación de lote y el solicitante deberá ingresar una nueva solicitud. El producto biológico sujeto a la liberación de lote no podrá comercializarse, distribuirse o utilizarse hasta obtener el Certificado de liberación de lote.

NOTA 19: La fecha de entrega de la documentación o requisitos faltantes y/o adicionales podrá extenderse en casos excepcionales, con la debida justificación.

4.2.3.3. Ensayos de laboratorio

Los análisis se realizarán en las instalaciones del Laboratorio de Referencia de la ARCSA con el fin de monitorear los parámetros clave de los productos, la consistencia de la producción, verificar los resultados de las pruebas realizadas por el fabricante y observar el comportamiento de las especificaciones de calidad del mismo. La selección de los lotes de productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes o de medicamentos de terapia avanzada, que serán liberados mediante ensayos de laboratorio se realizará conforme la política de ensayos basada en un enfoque de gestión de riesgos, descrita en el apartado **4.3.** del presente instructivo.

La Agencia tomará en consideración los resultados contenidos en el certificado de análisis del lote a liberar, para aquellos parámetros o especificaciones que, por sus características técnicas, no puedan ser verificados directamente por el Laboratorio de Referencia de la ARCSA. Los resultados obtenidos por el Laboratorio de Referencia y/o aquellos contemplados en el certificado de análisis del lote a liberar, serán evaluados y comparados con las especificaciones técnicas aprobadas en el registro sanitario.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 56 de 67	

4.2.4. Toma de decisión

Una vez concluida la evaluación técnica documental y los ensayos de laboratorio (cuando corresponda), la ARCSA a través de la Coordinación Técnica de Certificaciones, Autorizaciones y Buenas Prácticas Sanitarias, emitirá el Certificado de Liberación de Lote o la Carta de Rechazo.

Cuando la decisión sea la de liberar el lote se emitirá el respectivo Certificado, a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin. El certificado estará dirigida al solicitante con copia a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior (o quién ejerza sus competencias) y al Coordinador Zonal respectivo. En el término máximo de dos (2) días los analistas zonales cambiarán las etiquetas de **CUARENTENA** por las de **LOTE APROBADO**.

Cuando el lote evaluado del producto biotecnológico, producto biosimilar, alérgeno de origen biológico, suero inmune o del medicamento de terapia avanzada, esté fuera de las especificaciones, la Agencia emitirá la Carta de Rechazo al solicitante de la liberación, a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) hasta que la ARCSA implemente la plataforma informática para dicho fin, indicando los motivos por los cuales no se puede liberar el lote. La Carta de Rechazo estará dirigida al titular del registro sanitario con copia a la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior (o quién ejerza sus competencias) y al Coordinador Zonal respectivo. En el término máximo de dos (2) días los analistas zonales cambiarán las etiquetas de **CUARENTENA** por la de **LOTE RECHAZADO**, para que el lote del producto biológico no se comercialice ni distribuya en el territorio nacional.

El lote rechazado deberá ser retornado al país de origen o destruido siguiendo las directrices establecidas por la Autoridad Ambiental competente y por la Autoridad Sanitaria Nacional en la normativa vigente. Durante las auditorías de seguimiento de Buenas Prácticas a los establecimientos farmacéuticos, la ARCSA verificará la disposición final ejecutada por el titular del registro sanitario para aquellos lotes de productos biológicos de uso humano que fueron rechazados durante la evaluación de liberación de lote.

4.2.5. Liberación de lote en casos excepcionales

4.2.5.1. Importación por excepción o importación por donación de productos biológicos sin registro sanitario nacional

La ARCSA realizará la liberación de lote de productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes o de medicamentos de terapia avanzada, que no cuenten con registro sanitario nacional, aplicando el procedimiento y requisitos establecidos en la Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL a través de la cual se emite la "*Normativa Técnica Sustitutiva para autorizar la importación por excepción e importación por*

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 57 de 67	

donación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos y de diagnóstico”, en los siguientes casos:

I. Emergencia sanitaria en el Sistema Nacional de Salud, estado de excepción, emergencia sanitaria internacional y otros casos determinados por la Autoridad Sanitaria Nacional

La emergencia sanitaria debe ser declarada por acto de poder público conforme lo dispone la Ley Orgánica de Salud.

Requisitos

- a. Documento de autorización por parte del Ministerio de Salud Pública;
- b. Nombre comercial del producto biológico de uso humano;
- c. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
- d. Forma farmacéutica y concentración;
- e. Número de registro sanitario vigente o su equivalente del país de origen del producto o del país en el cual se comercializa (entendiéndose como equivalente al Certificado de Producto Farmacéutico, Certificado de Libre Venta o Autorización de Uso de Emergencia);
- f. Cantidad total del producto a importar (indicando el número de unidades);
- g. Condiciones de almacenamiento;
- h. Ficha técnica y hoja de datos de seguridad del producto;
- i. Certificado de análisis de control de calidad; y,
- j. Carta de compromiso, en la cual declare que los productos importados no serán objeto de distribución, comercialización, promoción, publicidad y lucro.

II. Personas que requieran tratamientos especializados no disponibles en el país y en caso de personas que sufran enfermedades catastróficas, raras o huérfanas

El solicitante ya sea el paciente por sus propios derechos, quien lo represente legalmente por medio de un poder debidamente otorgado, o el responsable legal del establecimiento de salud perteneciente al Sistema Nacional de Salud, que se encuentre brindando atención médica al mismo, según corresponda, debe adjuntar a la solicitud los siguientes **requisitos:**

- a. Detalle del o los productos a importar, en el cual se describa como mínimo lo siguiente:
 1. Nombre comercial del o los productos, cuando corresponda;
 2. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
 3. Forma farmacéutica y concentración;

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 58 de 67	

4. Número de registro sanitario vigente o su equivalente del país de origen del producto o del país en el cual se comercializa (entendiéndose como equivalente al Certificado de Producto Farmacéutico, Certificado de Libre Venta o Autorización de Uso de Emergencia); y,
 5. Cantidad total del producto a importar (indicando el número de unidades), fecha de vencimiento y número de lote.
- b. Factura o proforma con detalle del o los productos a importar;
 - c. Justificación documentada de la no existencia de stock del producto biológico a importar, en caso de ser un producto con registro sanitario ecuatoriano. Este documento debe concordar con la fecha de la factura de compra del producto, con una diferencia de hasta 15 días;
 - d. Certificado de análisis de control de calidad;
 - e. Informe médico suscrito por el médico tratante (especialista) o director médico del establecimiento de salud que brinda la asistencia al o a los pacientes, con el justificativo médico, que debe contener mínimo la siguiente información:
 1. Diagnóstico de la enfermedad, según la Clasificación Internacional de enfermedades (CIE);
 2. Motivo por el cual el(los) paciente(s) necesita(n) el(los) producto(s) solicitado(s); así como, el tiempo estimado de tratamiento terapéutico; y,
 3. Justificación de la cantidad de los productos a importar, los mismos que deben corresponder con la prescripción médica (dosificación), el número de pacientes y el tiempo estimado del tratamiento, basado en esquemas de administración estipulados en los Protocolos, Acuerdos o Lineamientos, establecidos por la Autoridad Sanitaria Nacional o las indicaciones establecidas en las fichas técnicas del fabricante del producto. Lo cual debe estar claramente detallado en el informe y corroborado por medio de un link de acceso a dicha información o una copia del documento citado.
 - f. Carta de compromiso, en la cual declare que los productos importados no serán objeto de distribución, comercialización, promoción, publicidad y lucro.

III. Abastecimiento del sector público a través de organismos internacionales

Requisitos

- a. Detalle del o los productos a importar, en la cual se describa como mínimo lo siguiente:
 1. Nombre comercial del o los productos, cuando corresponda;
 2. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
 3. Forma farmacéutica y concentración;
 4. Cantidad total del producto a importar (indicando el número total de unidades del producto, fecha de vencimiento del o los productos, número de lote); y,

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 59 de 67	

5. Número de registro sanitario vigente o su equivalente del país de origen del producto o del país en el cual se comercializa (entendiéndose como equivalente al Certificado de Producto Farmacéutico, Certificado de Libre Venta o Autorización de Uso de Emergencia).
- b. Factura o proforma emitida por el establecimiento proveedor del producto, en donde se detalle el o los productos que se van a importar;
- c. Certificado de análisis de control de calidad;
- d. Informe de justificación de la necesidad de los productos a importar, los mismos que deben corresponder con la prescripción médica (dosificación) del o de los pacientes que recibirán el tratamiento, indicando el número estimado de pacientes que recibirán el tratamiento (cuando aplique); y,
- e. Carta de compromiso, en la cual declare que los productos importados no serán objeto de distribución, comercialización, promoción, publicidad y lucro.

IV. Otros casos definidos por la Autoridad Sanitaria Nacional

Medicamentos de difícil acceso que no provengan de organismos internacionales, para lo cual se presentará una solicitud a la cual se adjuntarán los siguientes requisitos:

- a. Detalle del producto biotecnológico, producto biosimilar, alérgeno de origen biológico, suero inmune o del medicamento de terapia avanzada, de difícil acceso a importar, en la cual se describa:
 1. Nombre comercial del o los productos, cuando corresponda;
 2. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
 3. Forma farmacéutica y concentración;
 4. Número de registro sanitario vigente o su equivalente del país de origen del producto o del país en el cual se comercializa (entendiéndose como equivalente al Certificado de Producto Farmacéutico, Certificado de Libre Venta o Autorización de Uso de Emergencia); y
 5. Cantidad total del producto a importar (indicando el número total de unidades del producto, fecha de vencimiento y número de lote).
- b. Factura o proforma emitida por el establecimiento proveedor del producto, en donde se detalle el o los productos que se van a importar;
- c. Certificado de análisis de control de calidad;
- d. Justificación de la necesidad de los productos a importar, los mismos que deben corresponder con la prescripción médica (dosificación) del o de los pacientes que recibirán el tratamiento, indicando el número estimado de pacientes que recibirán el tratamiento (cuando aplique);
- e. Justificación de manera documentada, que indique que el producto a pesar de tener registro sanitario ecuatoriano, no se está comercializando en el país y hay una aceptación por parte del titular del registro sanitario; y,

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 60 de 67	

- f. Carta de compromiso, en la cual declare que los productos importados no serán objeto de distribución, comercialización, promoción, publicidad y lucro.

V. Donaciones internacionales

Requisitos

- a. Solicitud la cual debe contener la siguiente información:
1. País de origen de la donación;
 2. Nombre o razón social del donante;
 3. Nombre del beneficiario de la donación; y,
 4. Cantidad de productos objeto de la donación (indicando el número total de unidades del producto a importar).
- b. Lista del o los productos donados en la cual se describa:
1. Nombre comercial del o los productos donados;
 2. Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
 3. Forma farmacéutica y concentración;
 4. Número de registro sanitario vigente o su equivalente del país de origen del producto o del país en el cual se comercializa (entendiéndose como equivalente al Certificado de Producto Farmacéutico, Certificado de Libre Venta o Autorización de Uso de Emergencia); y,
 5. Condiciones de almacenamiento, cuando corresponda.
- c. Justificación de la donación (explicar el motivo de la misma);
- d. Documento firmado por el solicitante donde acepta la donación y asume toda responsabilidad legal del producto en el Ecuador;
- e. Certificado de análisis de control de calidad; y,
- f. Carta de compromiso, en la cual declare que los productos importados no serán objeto de distribución, comercialización, promoción, publicidad y lucro.

NOTA 20: La fecha de vencimiento de los productos importados objeto de la donación, en el momento de ingresar al país deben tener como mínimo seis (6) meses de vigencia, a excepción de aquellos productos que serán utilizados inmediatamente en pacientes luego de la autorización de la importación emitida por la ARCSA, en este caso el solicitante debe presentar la justificación que respalde este acto, la misma debe mencionar la o las instituciones donde se distribuirán estos productos.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 61 de 67	

Procedimiento normal:

- Ingresar a la ARCSA una solicitud firmada electrónicamente a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) o el sistema que se implemente para el efecto, adjuntando todos los requisitos establecidos para cada una de las causales descritas previamente;
- La ARCSA revisará que toda la documentación esté correcta y completa; en caso de no estar completa o correcta, la Agencia solicitará un alcance a la solicitud inicial, mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) o el medio que determine para el efecto;
- El solicitante dispondrá del término de quince (15) días, contados a partir de recibida la notificación, para realizar la corrección de las objeciones relativas a la solicitud;
- En caso de no obtener respuesta en el tiempo establecido, se dará por concluido el trámite automáticamente y se cancelará el proceso; y,
- Si la documentación está correcta y completa la ARCSA emitirá la autorización de importación para el o los lotes del producto biotecnológico, producto biosimilar, alérgeno de origen biológico, suero inmune o del medicamento de terapia avanzada, la cual es equivalente al certificado de liberación de lote.

Procedimiento simplificado:

Para acceder al procedimiento simplificado, los productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes o los medicamentos de terapia avanzada deben tener al menos un (1) año de comercialización, estar registrado en alguno de los países que tengan Agencias de Alta Vigilancia Sanitaria y no haber estado incurrido en una alerta sanitaria a nivel mundial.

- Ingresar a la ARCSA una solicitud firmada electrónicamente a través del Sistema de Gestión Documental (Quipux) o el sistema que se implemente para el efecto, adjuntando todos los requisitos establecidos para cada una de las causales descritas previamente;
- La ARCSA revisará que toda la documentación esté correcta y completa; en caso de no estar completa o correcta, la Agencia solicitará un alcance a la solicitud inicial, mediante el Sistema de Gestión Documental (Quipux) o el medio que determine para el efecto;
- El solicitante dispondrá del término de quince (15) días, contados a partir de recibida la notificación, para realizar la corrección de las objeciones relativas a la solicitud;
- En caso de no obtener respuesta en el tiempo establecido, se dará por concluido el trámite automáticamente y se cancelará el proceso; y,
- Si la documentación está correcta y completa la ARCSA emitirá la autorización de importación para el o los lotes del producto biológico de uso humano, el cual es equivalente al certificado de liberación de lote.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 62 de 67	

4.2.5.2. Por razones de salud pública

Por razones de salud pública, tales como por emergencia sanitaria, desabastecimiento del producto en el mercado (ruptura de stock) u otra situación de emergencia en el territorio nacional, debidamente justificada por el solicitante de la liberación de lote y/o por la Autoridad Sanitaria Nacional, la ARCSA podrá realizar la liberación de lote de productos biotecnológicos, productos biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes o de medicamentos de terapia avanzada, que cuenten con registro sanitario nacional, mediante un procedimiento simplificado a través del cual se realiza una revisión abreviada del informe del proceso de fabricación y de los controles del proceso del lote a liberar, y de las condiciones de almacenamiento y transporte del producto, verificando que se haya mantenido la cadena de frío del producto biológico de uso humano desde el país de origen hasta su llegada al país.

El proceso simplificado de liberación de lote demorará nueve (9) días término, una vez que se cumplan todos los requisitos.

4.2.6. Plazos

4.2.6.1. Procedimiento ordinario para la emisión del Certificado de liberación de lote o Carta de Rechazo

La ARCSA emitirá el Certificado de Liberación de Lote o la Carta de Rechazo, en el término de veinticinco (25) días, una vez que se presenten todos los requisitos descritos en el apartado **4.2.3.1.**, incluyendo los requisitos adicionales y/o faltantes solicitados, según aplique, conforme el apartado **4.2.3.2.1.** del presente instructivo. En caso de requerirse ensayos de laboratorio, la Agencia dispondrá del término de cuarenta y cinco (45) días, una vez que el usuario entregue todos los requisitos e insumos establecidos para cada caso (apartado **4.2.3.2.1.** del presente instructivo).

En el caso de tratarse de importaciones por excepción o importaciones por donación (en los casos descritos en el apartado **4.2.5.1.** del presente instructivo), la ARCSA otorgará la autorización de importación (equivalente al Certificado de Liberación de Lote) en el término de siete (7) días, contados a partir del ingreso de la solicitud y requisitos por parte del solicitante.

El plazo antes indicado no abarca el tiempo que el solicitante tarde en subsanar las observaciones emitidas por la ARCSA, en el caso que las hubiere.

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 63 de 67	

4.2.6.2. Procedimiento simplificado de liberación de lote

La ARCSA emitirá el Certificado de Liberación de Lote o la Carta de Rechazo por el procedimiento simplificado, en el término de nueve (9) días, una vez que se presenten todos los requisitos descritos en el apartado **4.2.3.1.**, considerando los lineamientos establecidos en el apartado **4.2.5.2.** del presente instructivo.

En el caso de tratarse de importaciones por excepción o importaciones por donación (en los casos descritos en el apartado **4.2.5.1.** del presente instructivo), la ARCSA otorgará la autorización de importación (equivalente al Certificado de Liberación de Lote) aplicando el procedimiento simplificado en el término de tres (3) días, contados a partir del ingreso de la solicitud y requisitos por parte del solicitante.

El plazo antes indicado no abarca el tiempo que el solicitante tarde en subsanar las observaciones emitidas por la ARCSA, en el caso que las hubiere.

4.2.7. Certificado de Liberación de Lote

El Certificado de Liberación de Lote contendrá mínimo la siguiente información:

- a. Nombre comercial del producto biológico de uso humano;
- b. Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
- c. Número o identificación del lote (incluyendo números de sub-lotes y números de lote del envase si es necesario);
- d. Tipo de envase;
- e. Número de unidades a liberar;
- f. Concentración;
- g. Número de registro sanitario;
- h. Condiciones de almacenamiento;
- i. Fecha de elaboración;
- j. Fecha de vencimiento;
- k. Nombre del laboratorio fabricante;
- l. Dirección y país del laboratorio fabricante;
- m. Nombre y dirección del titular del registro sanitario;
- n. Fecha de emisión del certificado;
- o. Número de certificado;
- p. Nombre, firma y cargo de la persona que libera; y,
- q. Conclusión, en la cual se determine el cumplimiento de las especificaciones relevantes para su liberación y autorización en el mercado, requerimientos nacionales o internacionales que cumple el lote y que avalan su liberación, y la especificación si la

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 64 de 67	

liberación se realizó por evaluación técnica documental o si se realizó además ensayos de laboratorio.

Adicionalmente el certificado de liberación de lote debe indicar el país de importación (cuando el producto biológico sea importado).

La ARCSA podrá rediseñar y adecuar el formato del Certificado de Liberación de Lote, siempre y cuando incluya como mínimo la información establecida en el formato original, a solicitud de un productor nacional que requiera exportar y que por las exigencias del país de destino así lo necesite. El certificado de liberación de lote será emitido por lote del producto biológico de uso humano a liberar.

4.2.7.1. Corrección del Certificado de Liberación de Lote

Una vez emitido el certificado de liberación de lote, el usuario podrá solicitar la corrección de su certificado a la Coordinación General Técnica de Certificaciones (o quien ejerza sus competencias), con copia a la Coordinación Zonal correspondiente, indicando el motivo de la corrección y los documentos que justifiquen dicha corrección. Cabe recalcar que las únicas correcciones permitidas serán por errores tipográficos.

NOTA 21: No se aceptará la solicitud de corrección de las unidades liberadas de un producto biotecnológico, producto biosimilar, alérgeno de origen biológico, suero inmune o de un medicamento de terapia avanzada, ya liberado y cuya información se encuentre publicada en la página web de la Agencia.

4.2.8. Autorización de importación por excepción o autorización de importación por donación

La autorización de importación por excepción o autorización de importación por donación, que corresponde a su certificado de liberación de lote, contendrá mínimo la siguiente información:

- Nombre del solicitante;
- Nombre comercial del producto biológico de uso humano;
- Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del ingrediente farmacéutico activo, cuando no exista DCI;
- Número o identificación del lote (incluyendo números de sub-lotes y números de lote del envase si es necesario);
- Forma farmacéutica y concentración;
- Cantidad total del producto biológico de uso humano;
- Fecha de elaboración;

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 65 de 67	

- h. Fecha de vencimiento;
- i. Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen;
- j. Fecha de recepción de la solicitud;
- k. Fecha de emisión de la autorización (corresponde a la fecha del oficio);
- l. Número de autorización (corresponde al número de oficio);
- m. Nombre, firma y cargo de la persona que autoriza la importación; y,
- n. Conclusión, en la cual se determine el cumplimiento de la normativa vigente para autorizar su importación.

4.3. Política para realizar ensayos de laboratorio durante una liberación de lote

La selección de los lotes de productos biológicos de uso humano que serán liberados mediante ensayos de laboratorio se realizará conforme la política de ensayos basada en un enfoque de gestión de riesgos. Entre los criterios a considerar según el tipo de producto biológico de uso humano, se detallan los siguientes:

- a. La naturaleza del producto final (ejemplo: si es una vacuna viva o inactivada);
- b. La naturaleza biológica y la complejidad del material de partida;
- c. La complejidad, robustez y nivel de control del proceso de fabricación;
- d. La naturaleza y complejidad de los métodos de control de calidad (ejemplo: si el producto cuenta con certificado(s) de análisis o informe(s) de resultados de los análisis realizados en los últimos dos (2) años por una autoridad catalogada por la OMS o por un Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos Precalificado de la OMS);
- e. Indicación del producto (edad de la población objetivo, estado de salud, tamaño de la población);
- f. Calificaciones del producto (país de origen, países de comercialización, estado de registro, precalificación de la OMS);
- g. Historial de inspecciones (problemas de calidad o seguridad encontrados durante evaluaciones in situ y otras inspecciones), cuando aplique;
- h. Historial de ensayos de laboratorio (no conformidad – análisis de tendencias), cuando aplique;
- i. Experiencia poscomercialización (informes de eventos adversos, quejas de productos, retiros de productos), cuando aplique; y,
- j. Cumplimiento regulatorio, cuando aplique.

Posterior de la evaluación de los criterios antes mencionados se clasificará al producto en grupo de riesgo alto, medio o bajo.

Un producto con escala de riesgo bajo o medio podrá aumentar una escala de riesgo (a medio o alto, respectivamente) si existen informes nacionales o extranjeros de problemas significativos o graves con las Buenas Prácticas de Manufactura o con las Buenas Prácticas de

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 66 de 67	

Almacenamiento, Distribución y/o Transporte, presente reporte de eventos adversos que indique que se encuentra comprometida la calidad del producto, fallas repetidas en los ensayos de laboratorio o retiros del mercado por problemas en la calidad. De igual manera los productos con escala de riesgo alto o medio podrán disminuir una escala de riesgo (a medio o bajo respectivamente), después de demostrar consistencia en su producción (no menos de 20 lotes); con excepciones debidamente justificadas.

Los lotes de productos biológicos de uso humano que provengan de un mismo producto a granel que ha sido analizado previamente, podrá omitirse de futuros ensayos de laboratorio para su liberación de lote.

Los ensayos de laboratorio a realizar para la liberación de lote de aquellos productos biológicos seleccionados, dependerán del tipo de producto biológico de uso humano, de la capacidad analítica del Laboratorio de Referencia y de la(s) especificación(es) del producto biológico que se requiere verificar su cumplimiento. La Agencia tomará en consideración los resultados contenidos en el certificado de análisis del lote a liberar, para aquellos parámetros o especificaciones que, por sus características técnicas, no puedan ser verificados directamente por el Laboratorio de Referencia de la ARCSA.

5. DOCUMENTOS DE REFERENCIA

- Manual de entrenamiento: concesión de licencias, liberación de lotes y disponibilidad de laboratorios. Vacunas y Productos Biológicos. WHO/V&B/01.16. Obtenido de: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/67916/WHO_VB_01.16_spa.pdf
- Anexo 2: Directrices para la liberación de lotes independientes de vacunas por las autoridades reguladoras. (Informe 61 de la Serie de Reportes Técnicos de la OMS No. 978, 2013). Obtenido de: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/lot-release-of-vaccines/trs_978_annex_2.pdf?sfvrsn=35394428_3&download=true
- Ministry of Food and Drug Safety of Korea. (2024). Guideline on National Lot Release (Guidance for industry). Obtenido de: https://aioloz.co.kr/chtml/board.php?template=bizdemo146359&com_board_basic=file_download&com_board_id=9&com_board_idx=467&com_board_file_seq=0
- National Agency for Food & Drug Administration & Control (NAFDAC). (2023). NAFDAC Guidance Document and Guideline for Lot Release of Human Vaccines and Other Biologicals. Obtenido de: https://www.nafdac.gov.ng/wp-content/uploads/Files/Resources/Directorate_Resources/Vaccines_Biologics/GUIDELINE_FOR_LOT_RELEASE_OF_HUMAN_VACCINES_AND_OTHER_BIOLOGICALS-2023.pdf
- Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos CECMED. (2021). Resolución CECMED No. 81/2021: Regulación M 19-21 Requisitos y Procedimientos para la Liberación de Lotes de Productos Biológicos. Obtenido de:

INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	8.0
	Página 67 de 67	

https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Res.No_.81%20Regulacion%20M%2019-21.pdf

6. ANEXOS

Anexo 1. Guía de Usuario: Obtención de la factura correspondiente al proceso de liberación de lote de productos biológicos de uso humano

BORRADOR

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

ANEXO 1: GUÍA DE USUARIO

OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTE DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO

Versión [4.0]

Diciembre, 2024

LA AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA SE RESERVA EL DERECHO DE ESTE DOCUMENTO, EL CUAL NO DEBE SER USADO PARA OTRO PROPÓSITO DISTINTO AL PREVISTO EN EL MISMO, DOCUMENTOS IMPRESOS O FOTOCOPIADOS SON COPIAS NO CONTROLADAS, VERIFICAR SIEMPRE CON LA ÚLTIMA VERSIÓN VIGENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL.



ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTE DE
PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO

CONTENIDO

1. OBJETIVO.....	2
2. INSTRUCCIONES	2

BORRADOR

ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTE DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO

1. OBJETIVO

Informar al usuario externo de forma detallada y precisa los pasos para realizar el pago del proceso de liberación de lote de productos biológicos de uso humano y obtener la respectiva factura.

2. INSTRUCCIONES

Para la generación de la orden de pago del proceso de liberación de lote, el solicitante deberá proceder con lo siguiente:

- 2.1. Ingresar a la página web de la ARCSA (<https://www.controlsanitario.gob.ec/>) y seleccionar la opción “**Servicios en Línea**”; o ingresar directamente al link del sistema de Permisos de Funcionamiento (<https://permisosfuncionamiento.controlsanitario.gob.ec/>).

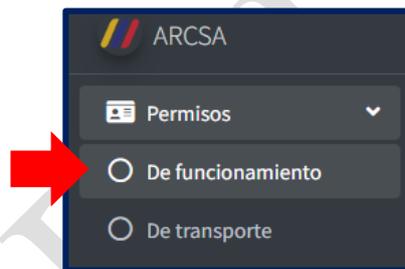
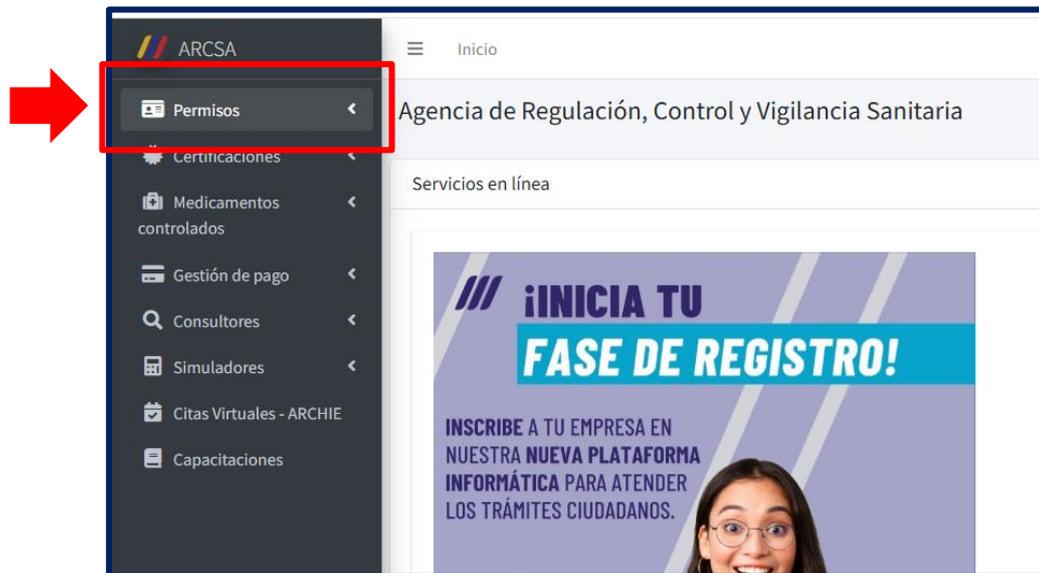


- 2.2. Si seleccionó la opción “**Servicios en Línea**”, se desplegará la siguiente ventana para poder ingresar al sistema de “**Permisos**”, seleccionando cualquiera de las siguientes opciones:

- a. Clic en la opción “**Permisos**” y seleccionar la opción “**De funcionamiento**”

ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTE DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO



b. Dar clic en el ícono de Permisos de Funcionamiento, en la opción “Ir al sistema”.



c. En la sección “Acceso directo a sistemas”, seleccionar la opción “Permisos de funcionamiento”.

ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTE DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO



2.3. Se desplegará la ventana de Permisos de funcionamiento, dar clic en la opción de “**Ordenes de pago**”.



2.4. Seleccionar el tipo de identificación con el que se va a procesar la orden de pago (RUC o Cédula).



ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTE DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO

- a. Si seleccionó el tipo de identificación “**RUC**”, deberá ingresar el RUC (Número de RUC asignado por el Servicio de Rentas Internas - SRI) y el Establecimiento (Número del establecimiento sobre el que se emitirá la orden de pago), y dar clic en “**Validar Datos**”.



NOTA 1: En el caso que el solicitante cuente con varios establecimientos, se debe verificar los datos del establecimiento para el cual se generará la orden de pago.

- b. Si seleccionó el tipo de identificación “**Cédula**” para generar la orden de pago deberá ingresar el número de cédula y dar clic en “**Validar Datos**”.

2.5. Posterior a la validación de datos, el solicitante podrá visualizar la información registrada en el sistema para su verificación.



NOTA 2: En caso que la información de los campos: ubicación, correo y teléfono, se encuentre incompleta o requiera ser actualizada, deberá ingresar los datos correctos con la finalidad de continuar al siguiente paso.

2.6. En la sección “**Escoger Tipo de Servicio**”, seleccionar entre las opciones desplegadas el servicio: “**IMPORTE POR CERTIFICACIONES ART. 1 ARCSA-DE-2018-019-JCGO**”

ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTE DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO

Paso 2.- Escoger Tipo de Servicio

Seleccionar Tipo de Servicio

Seleccionar Tipo de Servicio

- MEDICAMENTOS CONTROLADOS - RESOLUCIÓN N° 016
- MEDICAMENTOS NO CONTROLADOS - RESOLUCIÓN N° 016
- CERTIFICADOS SANITARIOS DE EXPORTACIÓN PARA ALIMENTOS PROCESADOS - RESOLUCIÓN N° 112
- CERTIFICADOS DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS - RESOLUCIÓN N° 112
- IMPORTE POR CERTIFICACIONES ART. 1 - ARCSA-DE-2018-019-JCGO**
- IMPORTE POR CERTIFICACIONES ART. 1 - RESOLUCIÓN N° 112

Seleccionar Tipo de Servicio

2.7. Una vez seleccionado el tipo de servicio se habilitará la sección de servicio a generar, en la que el usuario debe escoger **“1.42 Certificado de liberación de primer lote de medicamento biológico previa comercialización”**.

Paso 3.- Escoger Servicio a Generar

Seleccionar el Servicio a Pagar

Seleccionar el Servicio a Pagar

- 1.40 CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN PARA IMPORTACIÓN PARA MUESTRAS SIN VALOR COMERCIAL
- 1.41 CERTIFICADO DE AUTORIZACIÓN PARA IMPORTACIÓN DE MATERIAS PRIMAS PARA ELABORAR
- 1.42 CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE PRIMER LOTE DE MEDICAMENTO BIOLÓGICO PREVIA COM**

2.8. Una vez seleccionado el servicio, se visualizará la tasa respectiva que debe ser cancelada por el usuario. Para continuar con el proceso el usuario deberá acceder al botón **“Generar orden de pago”**.

Valores de servicios que presta ARCSA					
Detalle					
NO.	Concepto de Orden de Pago	Cantidad	Valor de Tasa	Monto de Exoneración	Total
1	1.42 CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE PRIMER LOTE DE MEDICAMENTO BIOLÓGICO PREVIA COMERCIALIZACIÓN. (USUARIO ES TITULAR DE REGISTRO SANITARIO) - ARCSA-DE-2018-019-JCGO	1	\$486.44	\$0.00	\$486.44
Monto total de orden de pago					\$486.44

Generar orden de pago

ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTE DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS DE USO HUMANO

2.9. Posterior a generar la orden de pago se mostrará en la pantalla un mensaje de confirmación.



Confirmación de la Generación de la Orden de Pago

Esta seguro(a) de generar la orden de pago con los datos ingresados!!!

Confirmar Cancelar

2.10. La orden de pago se generará en formato PDF, posteriormente el usuario deberá cancelar la tasa de importe en la cuenta del **Banco del Pacífico**: 7693184 Cuenta Corriente o en **Banecuador**: 3001108015 Cuenta Corriente, sublínea 130113, a nombre de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA.

2.11. Una vez cancelada la tasa de importe, el usuario deberá remitir la orden de pago y el comprobante de depósito o transferencia al correo arcsa.facturacion@controlsanitario.gob.ec.

2.12. Posterior de la validación del comprobante de depósito o transferencia, la ARCSA remitirá al usuario la factura del proceso de liberación de lote del producto biológico de uso humano.

NOTA 3: Una vez obtenida la factura por el servicio de liberación de lote, el usuario deberá ingresar la solicitud de liberación de lote del producto biológico de uso humano.