



GUÍA DE USUARIO PARA EL PROCESO DE LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

1. GENERALIDADES.

Debido a la variabilidad inherente de los medicamentos biológicos, cada lote de producción de un producto biológico puede considerarse único. Por consiguiente, estos productos están sujetos a verificación exhaustiva de las etapas críticas de producción y sus controles por las Autoridades Reguladoras Nacionales, sobre la base lote a lote, a partir de requisitos establecidos.

La liberación de lote de un producto biológico es el proceso de evaluación que consiste en la revisión de cada lote antes de aprobar su liberación para su uso y comercialización, con la finalidad principal de verificar el cumplimiento de las especificaciones, así como los respectivos controles de calidad en cada etapa de producción y aseguramiento de calidad por parte del fabricante.

Por lo anterior, se hace necesario establecer las generalidades, requisitos y pasos a seguir por parte de los interesados, para que en su calidad de titular de registro sanitario, fabricante o distribuidor de vacunas, hemoderivados y otros medicamentos biológicos que determine el Ministerio de Salud, presenten ante la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario la solicitud de liberación de lote y la documentación correspondiente, con el fin de ser evaluada y obtener el certificado respectivo.

En situaciones especiales tales como en caso de desastre, epidemia u otra situación de emergencia o urgencia en el territorio nacional, el solicitante podrá presentar la justificación para su valoración por parte de la Dirección de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, con el fin de determinar si se exonera un medicamento del trámite de liberación de lote de productos biológicos.

2. BASE LEGAL.

- Decreto Ejecutivo 37006-S Reglamento Técnico RTCR 440:2010 Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, publicado en la Gaceta N° 59 del 22 de marzo del 2012.
- Decreto Ejecutivo 40787-S Reforma Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, publicado en la Gaceta N° 31 del 19 de febrero del 2018 Alcance: 36.

3. DEFINICIONES.

Cadena de Frío: Sistema utilizado para mantener y distribuir productos en las condiciones de almacenamiento establecidas por su fabricante y que aseguran su calidad y estabilidad. Sistema de almacenamiento y transportación diseñado para el mantenimiento del producto en las condiciones requeridas hasta su llegada al consumidor.



Certificado de liberación de lote de medicamentos biológicos: Documento otorgado por la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario, en el que se autoriza la distribución en el país de vacunas y derivados sanguíneos.

Desastre: Evento extraordinario que origina destrucción considerable de bienes materiales y puede dar por resultado muerte, lesiones físicas y sufrimiento humano.

Emergencia: Aquel caso en que la falta de asistencia conduciría a la muerte en minutos.

Epidemia: Ocurrencia de casos de enfermedad u otros eventos de salud con una incidencia mayor a la esperada para un área geográfica y periodo determinado. El número de casos que indican la presencia de una epidemia varía según el agente, el tamaño y tipo de población expuesta, su experiencia previa o ausencia de exposición a la enfermedad y el lugar y tiempo de ocurrencia.

Laboratorio fabricante de medicamentos biológicos: Entidad autorizada con instalaciones diseñadas, para realizar todas las operaciones que involucran la fabricación de medicamentos biológicos.

Liberación de lotes: Proceso de examinar cada lote de forma individual antes de dar la aprobación para su comercialización o lo que es lo mismo, el control independiente de cada lote para verificar que son seguros y eficaces.

Lote: Cantidad de producto que se produce en un ciclo de fabricación. La característica esencial del lote es su homogeneidad.

Medicamento biológico: Producto farmacéutico elaborado con materiales de origen biológico tales como microorganismos, órganos y tejidos de origen animal o vegetal, células o fluidos (incluyendo sangre y plasma) de origen humano o animal y los diseños celulares biotecnológicos (sustratos celulares, sean o no recombinantes incluidas las células primarias).

Medicamento hemoderivado: Medicamento obtenido por procedimientos industriales, cuya materia prima sea la sangre o el plasma humano; dichos medicamentos incluyen, en particular, la albúmina, los factores de coagulación y las inmunoglobulinas de origen humano.

Protocolo Resumen de Fabricación y Control de lote: Documento elaborado por el productor que resume la información de las etapas de producción y control de los puntos críticos tanto del principio activo como del producto a granel y final de un lote determinado.

4. PROCEDIMIENTO.

El certificado de liberación de lote debe solicitarse a la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario del Ministerio de Salud, mediante el formulario de solicitud de liberación de lotes de medicamentos biológicos. La solicitud debe presentarse para cada lote fabricado o importado, asimismo, se debe realizar un trámite o solicitud por cada lote.

4.1. La liberación de lotes se basará en la revisión de los documentos señalados en el apartado 9.4 del Decreto Ejecutivo 40787-S Reforma Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento



de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, por lo que se debe remitir a la dirección de correo electrónico liberaciondelotes@misalud.go.cr la siguiente documentación:

- Formulario de solicitud de liberación de lote, disponible en la página web del Ministerio de Salud en el siguiente link <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/tramites-ms/autorizaciones-y-certificados?id=649>.
- Certificado de liberación de lote del país de origen: corresponde al Certificado de Liberación de lote emitido por la Autoridad Reguladora del país de origen del producto o la Autoridad Reguladora de la Región encargada de su liberación. El Certificado deberá corresponder al lote declarado en la solicitud de liberación de lote.
- Protocolo resumido de fabricación y control.
- Certificado de los resultados de los análisis de control de calidad para la liberación del lote emitido por parte del fabricante y en caso de derivados sanguíneos de origen humano o de medicamentos que los contengan, se debe incluir en el certificado que el producto está libre de virus VIH, citomegalovirus, parvovirus B19 y virus de la hepatitis B y C.
- Copia de los registros de las condiciones de almacenamiento durante el transporte del producto. Dichos registros deben permitir establecer la garantía del cumplimiento en todo momento de las condiciones de almacenamiento establecidas en el etiquetado del medicamento, desde el laboratorio fabricante hasta la droguería en Costa Rica, esta documentación debe ser legible y estar firmada por el regente de la droguería. En el caso de excursiones en las condiciones de almacenamiento establecidas, se deberá presentar la debida justificación, la cual debe establecer específicamente si la excursión afecta o no la calidad del producto.

El instructivo de llenado del formulario de solicitud así como particularidades de los documentos a adjuntar, se detallan en el Anexo 1 de la presente Guía.

El formulario de notificación se debe enviar en formato PDF debidamente firmado, ya sea escaneado o con firma digital.

Para medicamentos biológicos importados, la solicitud de liberación de lote podrá efectuarse antes de su llegada al país, no obstante, se debe hacer la aclaración respectiva cuando se remita el formulario de solicitud y la documentación correspondiente, asimismo, se deberá notificar la fecha de llegada al correo liberaciondelotes@misalud.go.cr y adjuntar la copia de los registros de las condiciones de almacenamiento durante el transporte del producto. El plazo de resolución del trámite empezará a contar a partir de la notificación del interesado de que la vacuna se encuentra en la droguería.

Nota: En el caso de un segundo ingreso al país, de un mismo lote que haya obtenido previamente el certificado de liberación de lote por parte del Ministerio, se debe notificar el ingreso del lote al correo electrónico liberaciondelotes@misalud.go.cr y remitir solamente los siguientes documentos:

- Copia de los registros de las condiciones de almacenamiento durante el transporte del producto. Dichos registros deben permitir establecer la garantía del cumplimiento en todo momento de las condiciones de almacenamiento establecidas en el etiquetado del medicamento, desde el laboratorio fabricante hasta la droguería en Costa Rica, esta documentación debe ser legible y estar firmada por el regente de la droguería. En el caso de excursiones en las condiciones de almacenamiento establecidas, se deberá presentar la debida justificación, la cual debe establecer específicamente si la excursión afecta o no la calidad del producto.

4.2. Una vez presentada la documentación por el usuario, se procede a su revisión y evaluación, de encontrarse información incompleta u observaciones, los evaluadores comunicarán las mismas vía correo electrónico al responsable especificado en la solicitud. Con fundamento en el artículo 6 de la Ley 8220 así como del artículo 39 de su reglamento, el interesado contará con diez días hábiles contados a partir de la notificación por parte del Ministerio para cumplir con la totalidad de lo faltante, de lo contrario se procederá a cancelar el trámite según lo establecido en el artículo 264 de la Ley General de la Administración Pública. Los usuarios deben dar respuesta y enviar la subsanación de las observaciones realizadas vía correo electrónico a la dirección indicada anteriormente. De no existir ninguna observación o cuando se haya subsanado lo solicitado, se continua en el punto 4.3.

Nota: Como parte de la evaluación, la Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario podrá realizar visita de inspección a la droguería correspondiente, con el fin de evaluar las condiciones de transporte y almacenamiento (cadena de frío u otras condiciones especiales) de la vacuna para la cual se solicita el certificado de liberación.

4.3. Si la revisión de la documentación presentada es satisfactoria, se emite el certificado de liberación de lote del trámite correspondiente. El funcionario responsable lo firma de manera digital y lo remite al correo electrónico del cual se envía el formulario de solicitud. Si se requiere que el certificado sea notificado a diferentes personas, se deberá copiar las direcciones de correo electrónico de las mismas al momento de enviar el formulario de solicitud.

5. RESOLUCIÓN DE TRÁMITES.

En caso de que como resultado de la revisión documental o de las condiciones de transporte y almacenamiento, se compruebe que el producto no cumple con las especificaciones o con lo declarado en el registro sanitario, el titular del producto debe proceder a la destrucción del mismo, siguiendo lo establecido en el Decreto 36039-S Reglamento para la disposición final de medicamentos, materias primas, y sus residuos publicado en La Gaceta N° 122 del 24 de junio del 2010 y sus modificaciones, lo anterior en el plazo que establezca el Ministerio. Si el interesado no está conforme con las disposiciones ordenadas por el Ministerio, podrá interponer los recursos ordinarios de ley en los plazos establecidos.

6. EXONERACIÓN DE LIBERACIÓN DE LOTES.

De acuerdo al apartado 9.6 del Decreto Ejecutivo 40787-S Reforma Reglamento Técnico: RTCR 440: 2010. Reglamento de Inscripción y Control de Medicamentos Biológicos, en situaciones especiales tales como en caso de **desastre, epidemia u otra situación de emergencia o urgencia en el territorio nacional**, se podrá solicitar exonerar un medicamento del trámite de



liberación de lote de productos biológicos, para ello, el interesado deberá remitir la siguiente documentación al correo electrónico liberaciondelotes@misalud.go.cr:

- Certificado de liberación de lote del país de origen: corresponde al Certificado de liberación de lote emitido por la Autoridad Reguladora del país de Origen del producto.
- Certificado de análisis de fabricante del producto: deberá corresponder al lote declarado en la solicitud de exoneración de Liberación de Lote. Debidamente firmado por el profesional responsable del análisis.
- Copia de los registros de las condiciones de almacenamiento durante el transporte del producto. Dichos registros deben permitir establecer la garantía del cumplimiento en todo momento de las condiciones de almacenamiento establecidas en el etiquetado del medicamento, desde el laboratorio fabricante hasta la droguería en Costa Rica, esta documentación debe ser legible y estar firmada por el regente de la droguería. En el caso de excursiones en las condiciones de almacenamiento establecidas, se deberá presentar la debida justificación, la cual debe establecer específicamente si la excursión afecta o no la calidad del producto.
- Justificación por escrito: documento que describa el criterio por el cual se solicita exoneración del proceso de liberación de lote. Debidamente firmada por el Representante Legal del producto.

7. PLAZO DE RESOLUCIÓN DEL TRÁMITE.

La Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario resolverá las solicitudes de liberación de lotes de medicamentos biológicos en un plazo de cinco (5) días hábiles, emitiendo el certificado de liberación de lote en el caso de ser aprobada la solicitud. Los días se contarán una vez estén completos los documentos señalados en el punto 4.1. de la presente Guía. Para los productos biológicos adquiridos por el fondo rotatorio de la Organización Panamericana de la Salud, el plazo de resolución del trámite será de dos (2) días hábiles. Asimismo, las solicitudes de exoneración se resolverán en un plazo de tres (3) días hábiles.



8. ANEXO 1. FORMULARIO DE SOLICITUD DE LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

SOLICITUD DE LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS		
1. DATOS DEL PRODUCTO		
1.1. Nombre del producto:		
1.2 Nombre del principio activo:		
1.3. Procedencia <input type="checkbox"/> Nacional <input type="checkbox"/> Importado	1.4. Tipo de producto biológico Vacuna <input type="checkbox"/> Hemoderivado <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>	
1.5. Número de registro sanitario	1.6. Número de lote a liberar	1.7. Periodo de vida útil aprobado
1.8. Fecha de fabricación	1.9. Fecha de inicio de periodo de vigencia	1.10. Fecha de expiración
1.11. Número de dosis o envases a liberar	1.12. Presentación	
1.13. Fabricante / País	1.14. Dirección del fabricante	
2. DATOS DEL DISTRIBUIDOR		
2.1. Nombre de la empresa:		
2.2. Dirección:		
2.3. Número de teléfono:	2.4. Medio para notificaciones:	2.5. Correo electrónico:
2.4 Representante Legal:		
2.5. Nombre del regente farmacéutico:		2.7. Número de colegiado:
2.6. Firma del regente farmacéutico:		
3. ANEXOS		
	Si	No
3.1 Protocolo Resumen de Producción y Control.		
3.2 Certificado analítico del lote de producto terminado.		
3.3 Certificado de liberación del lote emitido por la Autoridad Nacional Reguladora de país de origen.		
3.4 Copia de los registros de las condiciones de almacenamiento del producto.		
3.5 Observaciones		



INSTRUCCIONES PARA EL LLENADO DE LA SOLICITUD DE LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS Y DOCUMENTACIÓN A ANEXAR

NOMBRE DEL CAMPO	DESCRIPCIÓN
1. DATOS DEL PRODUCTO	
1.1. Nombre del producto	Coloque el nombre del producto tal y como aparece en el certificado de registro sanitario.
1.2 Nombre del principio activo.	Indicar el nombre del ingrediente activo del producto en su denominación común internacional.
1.3 Procedencia	Seleccione si el producto es de fabricación nacional o importado.
1.4. Tipo de producto biológico	Seleccione de acuerdo al tipo de producto, si se trata de una vacuna, hemoderivado u otro producto al que se le aplica la liberación de lote de acuerdo a los lineamientos establecidos según el Ministerio de Salud.
1.5. Número de registro sanitario	Indique el número de registro sanitario correspondiente del producto para el cual solicita la liberación.
1.6. Número de lote	Indique el número de lote del producto a liberar.
1.7. Período de vida útil aprobado	Indique el periodo de vida útil aprobado para el producto según la documentación presentada y aprobada en el expediente de registro sanitario.
1.8. Fecha de fabricación	Indique la fecha de fabricación del lote del producto a liberar.
1.9. Fecha de inicio del período de vida útil.	En caso de existir diferencias respecto a la fecha de fabricación, indique la fecha de inicio del período de vida útil del producto a liberar.
1.10. Fecha de expiración	Indique la fecha de expiración o vencimiento del lote a liberar.
1.11. Número de dosis o envases a liberar	Para cada lote del producto, indique el número de dosis o el número de envases a liberar en caso de tratarse de productos multidosis o hemoderivados.
1.12. Presentación	Indique el tipo de presentación del envase primario del producto (jeringa, frasco, ampolla) y su contenido.
1.13. Fabricante / País	Indique el fabricante del lote de producto terminado a liberar y el país de fabricación.
1.14 Dirección del fabricante	Indique la dirección exacta del laboratorio fabricante, incluyendo la ciudad.
2. DATOS DEL DISTRIBUIDOR	
2.1. Nombre de la Empresa	Indique el nombre de la empresa solicitante de la liberación del lote
2.2. Dirección:	Indicar la dirección exacta de la empresa distribuidora.
2.3. Número de teléfono:	Indique el número telefónico del distribuidor.
2.4. Fax:	Indicar el número de fax para el envío de cualquier notificación al representante legal de la empresa distribuidora o regente farmacéutico.
2.5. Correo electrónico para notificaciones:	Indicar la dirección de correo electrónico de la empresa o del regente farmacéutico.
2.6. Firma del regente farmacéutico	Firma del profesional farmacéutico que regenta la droguería y responsable del trámite.
3. ANEXOS	



3.1. Protocolo resumen de fabricación y control	Adjuntar copia del protocolo resumen de producción y control del lote sometido a liberación, el mismo debe contener la información general y de control de calidad de cada etapa de fabricación del lote y ajustarse como mínimo a los modelos recomendados por la Organización Mundial de la Salud, en la correspondiente Serie de Informes Técnicos. El protocolo se presenta en idioma español o en su caso en inglés, si se encuentra en otro idioma distinto a estos deberán ingresarlo acompañado de su respectiva traducción al español o inglés.
3.2. Certificado analítico del lote de producto terminado	Adjuntar copia del certificado analítico del lote final sometido a liberación. El certificado debe ser expedido por el fabricante, la fecha de fabricación debe ser la misma de la solicitud y del protocolo resumido de fabricación. En caso de derivados sanguíneos de origen humano o de medicamentos que los contengan, se debe incluir en el certificado que el producto está libre de virus VIH, citomegalovirus, parvovirus B19 y virus de la hepatitis B y C. Si el producto incluye diluyente se debe anexar copia del certificado analítico de este, ya que es un documento necesario para su liberación.
3.3. Certificado de liberación del lote emitido por la Autoridad Nacional Reguladora del país de origen	Para productos biológicos importados adjunte copia del certificado de liberación de lote emitido por la Autoridad Nacional Reguladora del país de origen.
3.4 Copia autenticada de los registros de las condiciones de almacenamiento del producto.	Adjuntar copia de los registros de las condiciones de almacenamiento establecidas en el etiquetado del lote, desde el laboratorio fabricante hasta la droguería en Costa Rica. Deben ser legibles y continuos.
3.5. OBSERVACIONES	
Escriba todas las observaciones que correspondan, si procede. En caso contrario colocar en el espacio la frase No Aplica.	