

## LIBERACIÓN DE LOTES DE BIOLÓGICOS: PARTE FUNDAMENTAL DEL SISTEMA DE VIGILANCIA POSTCOMERCIALIZACION

---

Palacios, Andreina<sup>1</sup>, Ibarz, Ma. Teresa<sup>2</sup>, Martínez, Angélica<sup>3</sup>, Castro, Verónica<sup>4</sup>, Guevara, Amelin<sup>5</sup>

---

### **RESUMEN**

La liberación de lotes es una de las funciones básicas que deben cumplir las Autoridades Nacionales Reguladoras, para asegurar la calidad de los medicamentos de origen biológico comercializados y distribuidos en el país, particularmente en el caso de vacunas y derivados sanguíneos, por su origen, métodos de producción y control de calidad.

Esta actividad regulatoria, forma parte de la vigilancia postcomercialización del producto. Para poder desempeñarla de forma adecuada, la Autoridad Regulatoria debe conocer el proceso productivo del producto a evaluar, su control de calidad y especificaciones.

Un eficiente sistema de liberación de lotes, puede representar para la Autoridad Regulatoria, el dominio de la información de todos los lotes de vacunas y derivados sanguíneos que se comercializan en el país, número de dosis distribuidas, fecha de vencimiento, especificaciones de calidad, fecha de ingreso al país, entre otros datos fundamentales para la toma de acciones sanitarias ante posibles situaciones, como denuncias y alertas nacionales e internacionales.

En el presente trabajo, se describe el Sistema de Liberación de Lotes en la Republica Bolivariana de Venezuela, creación de la Base de Datos Nacional de distribución de Vacunas y Hemoderivados, con más de una década de experticia.

### **Palabras clave**

Vacunas, derivados sanguíneos, liberación de lotes, vigilancia sanitaria, consistencia de fabricación.

---

<sup>1</sup> Farmacéutico Microbiólogo, Jefe del Departamento de Control de Vacunas del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel",

<sup>2</sup>, Farmacéutico Microbiólogo, Magister Scientiarum en Farmacología Sanitaria, Gerente Sectorial de Registro y Control. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

<sup>3</sup> Farmacéutico Microbiólogo, Especialista Vigilancia Sanitaria de Medicamentos. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel".

<sup>4</sup> Farmacéutico en Control Calidad de Medicamentos, Especialista Vigilancia Sanitaria de Medicamentos. Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

<sup>5</sup> Farmacéutico Microbiólogo, Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **INTRODUCCIÓN**

Los productos biológicos son medicamentos particulares, que por su origen y por tratarse de moléculas complejas, no siempre pueden caracterizarse fisicoquímicamente. Aunado a esto, la variabilidad de los sustratos biológicos utilizados para su producción y los métodos de control de calidad, conllevan a considerar que cada lote de producción es único y por ende, deben estar sujetos a una estricta vigilancia por parte de la Autoridad Nacional Reguladora (ANR) (1).

Caso específico de las vacunas y derivados sanguíneos (Hemoderivados), que una vez otorgado el registro sanitario, deben ser sometidos a liberación lote a lote, a fin de asegurar su calidad (2).

El proceso de liberación de lote por parte de la ANR, tiene como finalidad principal verificar el cumplimiento de las especificaciones de calidad y de comercialización aprobadas para el producto en evaluación, así como los respectivos controles de calidad en cada etapa de producción y aseguramiento de calidad por parte del fabricante. Este proceso puede ir acompañado del análisis de muestras del lote a liberar en el Laboratorio Nacional de Control.

Siguiendo los lineamientos para la liberación de lotes de la Organización Mundial de la Salud (2), cada Autoridad Reguladora establece su sistema de control, según sea país productor y/o importador de biológicos.

En Venezuela, el encargado de este procedimiento es el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", ente adscrito al Ministerio del Poder Popular para la Salud (3).

Como país productor, importador y que adquiere productos al Fondo Rotatorio de Vacunas de la Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS), se ha establecido un procedimiento de liberación de lotes de vacunas y Hemoderivados que ha otorgado a la ANR un sistema de información sobre los lotes que circulan en el país, consistencia por fabricante,

entre otros. Este sistema será descrito en el presente trabajo.

## **METODOLOGÍA**

El sistema de liberación de lotes de la Autoridad Reguladora Venezolana, será descrito con una breve historia de su desarrollo, los criterios implementados según tipo de producto y los logros en relación al sistema de vigilancia postcomercialización.

## **RESULTADOS**

### **Historia**

La Unidad encargada del control nacional de productos biológicos se creó en el Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel" (INH"RR"), en 1971. Posteriormente fue adquiriendo competencias y capacitando al personal, en las labores de registro y control sanitario de los diversos tipos de productos biológicos, hasta la actualidad que como División de Control Nacional de Productos Biológicos, adscrita a la Gerencia Sectorial de Registro y Control, cuenta con infraestructura para desempeñar el registro sanitario, análisis de control, liberación de lotes, evaluación de protocolos clínicos, participación en inspecciones de buenas prácticas de manufactura y análisis de denuncias (4).

El marco legal de estas actividades está enmarcado en la Ley de Medicamentos de la República Bolivariana de Venezuela, publicada en gaceta Oficial Nº37.006 de fecha 03 agosto de 2000 (5) y la Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos (6).

El proceso de liberación de lotes se inicio en el INH"RR" en el año 2.000, con la evaluación de los protocolos resumen de producción y control de las vacunas que se comercializaban en el país y posteriormente, la implementación del formato para el certificado de liberación de cada lote, según las recomendaciones de la OMS indicadas en la serie de informes técnicos (1) (7).

**Data Nacional de Lotes comercializados**

Un aspecto fundamental ha sido la capacitación del personal de la División de Control Nacional de Productos Biológicos, en las etapas de producción y control de cada tipo de vacuna, a los fines de poder interpretar la información contenida en el protocolo resumen de producción y control, certificado de análisis y de liberación por la ANR del país de origen. Creando el dominio técnico necesario para la detección de posibles desviaciones, así como la elaboración de un procedimiento de trabajo que transformó la liberación de lotes, en la construcción de la “Data Nacional de Lotes comercializados”.

Para cada vacuna liberada, se crean “Bases de Datos” con la información discriminada por fabricante, indicando además de la identificación del lote, fecha de producción, expiración, especificaciones de calidad del producto y resultados del análisis en el laboratorio Nacional de Control.

Esta información ha sido clave en caso de alerta nacional o internacional sobre falla de calidad de un determinado lote, para que la ANR venezolana pueda determinar si está siendo comercializado en el país e implementar oportunamente la acción sanitaria respectiva.

Este modelo se aplicó posteriormente a la liberación de lotes de Hemoderivados en el país, para asegurar la calidad de los productos importados y además a la producción nacional

representada por la Planta Venezolana de Derivados Sanguíneos, para lo cual se diseñó un formato propio de Protocolo Resumen de Producción y Control de Hemoderivados, por no existir un modelo internacional para tal fin.

A la fecha se cuenta con la información de más de 4.000 lotes liberados, considerando vacunas y hemoderivados, tanto de producción nacional, como importados y los adquiridos al Fondo Rotatorio OPS/OMS.

**Consistencia del Producto**

Otro aspecto fundamental de la creación de bases de datos por producto, es la posibilidad de evaluar la consistencia tomando como punto de partida la comparación de las especificaciones de los lotes que se evalúan, figura N° 1. Información que puede determinar en un momento dado, el requerimiento de análisis de muestras del lote, como requisito para su liberación o exceptuarlo de dicho requerimiento, en virtud de la consistencia demostrada por el fabricante.

La consistencia se establece también con la información de las diferentes etapas de producción, permitiendo visualizar cualquier desviación que sugiera la necesidad de una revisión mayor del expediente del lote.

										DATOS GENERALES			
N° ENTRADA	LOTE	PRESENTACIÓN	FECHA DE ELABORACIÓN	FECHA DE EXPIRACIÓN	TAMAÑO DEL LOTE	FECHA DE ENTRADA EN CNPB	Evaluidor	FECHA DE LIBERACIÓN POR CNPB	FECHA ELABORACION	FECHA EXPIRACIÓN	LOTE PRODUCTO TERMINADO	LOTE DE ENVAS	
<b>AÑO 2011</b>													
PB-PAJ-11/25	00X180	Estuche con 25 dosis individuales	ago-10	ago-12	DPT HB 57.280 HIB 62.875	25/04/2011	AMM	02/05/2011	sep-10	sep-12	0J3901	0J3901/0	
PB-PAJ-11/26	00X181	Estuche con 25 dosis individuales	sep-10	sep-12	DPT HB 2.888 HIB 62.905	25/04/2011	AMM	02/05/2011	sep-10	sep-12	0J3901	0J3901/0	
PB-PAJ-11/27	00X182	Estuche con 25 dosis individuales	ago-10	ago-12	DPT HB 63.959 HIB 65.675	25/04/2011	AAA	26/04/2011	ago-10	ago-12	0J3702	0J3702/0	
PB-PAJ-11/28	00X183	Estuche con 25 dosis individuales	ago-10	ago-12	DPT HB 22.880 HIB 93.575	25/04/2011	AAA	26/04/2011	ago-10	ago-12	0J4101	0J4101/0	

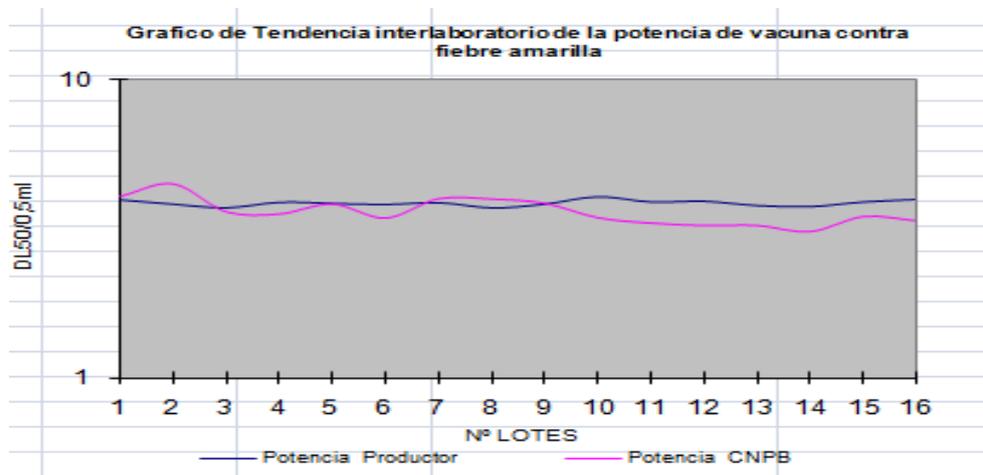
RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS REALIZADOS AL PRODUCTO FINAL									
RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS DE HIB CONCENTRADA (14 µg/0,5ml)					RESULTADOS DE HIB CONCENTRADA				
LOTE DE VACUNA FABRICA	LOTE LABORATORIO NACIONAL	RES DERIVADO DE HEMODERIVADO (PUNTADEO)	LOTE LABORATORIO NACIONAL (Subv. PA)	VALOR CALCULADO	PROPIEDADES ORGANOLEPTICAS (Color, Turbidez, etc. en unidades)	CONTENIDO DE HEMODERIVADO (0,5-0,01% mg/ml)	PH (0,5-0,5)	ESTABILIDAD (PUNTADEO)	ESTABILIDAD (PUNTADEO)
8330	L-0005-TET	L-0005-TET 8299P1000	833P4104B	00903040	Conforme	0,044	8,62	0,30	Conforme
8180	L-0004-TET	L-0004-TET 8299P1000	833P4104B	00903040	Conforme	0,044	8,62	0,30	Conforme
8337	L-0007-TET	8299P1000 8299P1000	833P4100B	10000000	Conforme	0,049	8,66	0,30	Conforme
8401	L-0008-TET	8299P1000 8299P1000	833P4107B	04700000	Conforme	0,048	8,65	0,30	Conforme

Figura N° 1: Base de Datos Lotes evaluados de Vacuna pentavalente de un determinado Fabricante.

### Análisis de Control

Las ANR establecen sus propios procedimientos para lograr el control de los productos comercializados. En el caso de las vacunas y Hemoderivados, puede ser exigencia de la liberación de lotes, particularmente en el país de fabricación. Sin embargo, una vez que se demuestra consistencia entre los diferentes lotes de un producto, así como, entre los resultados de

calidad del fabricante y el Laboratorio Nacional de Control de Calidad, figura N° 2, se establece la liberación mediante procedimientos de evaluación documental, con control al azar de lotes comercializados en el país, aunado a las actividades de farmacovigilancia respectiva e inspecciones periódicas a la planta de producción.



### DISCUSION

La liberación de lotes es un procedimiento clave en las actividades de vigilancia postcomercialización que llevan a cabo las Autoridades Nacionales Regulatorias, para asegurar la calidad de los biológicos que se comercializan en el país.

La particularidad de las vacunas y hemoderivados, ha demostrado en la historia de la humanidad, la necesidad de asegurar que cada lote elaborado es similar al producto registrado en el país y por tanto, que cumple con las especificaciones de calidad aprobadas.

Sin embargo, la liberación de lotes no puede limitarse al procedimiento de verificación de las

especificaciones de producción y calidad, previa a la distribución de un lote en el territorio nacional.

La información generada, es vital para la actuación de la Autoridad Regulatoria ante posibles denuncias internacionales de fallas de calidad, reportes de eventos adversos posteriores a la inmunización o reacciones adversas al producto, e inclusive en la investigación de productos ilícitos o falsificados.

Además, contribuye a evidenciar cualquier posible cambio en los métodos de fabricación, controles realizados en las diferentes etapas de producción, cambios en las especificaciones del producto, periodo de validez, textos de empaque y etiqueta del envase, garantizando que sean debidamente autorizados por la Autoridad Nacional Regulatoria.

El sistema de liberación de lotes en Venezuela, cuenta con una década de experticia y ha contribuido a fortalecer el sistema nacional de vigilancia sanitaria con la liberación de más de 4.000 lotes de vacunas y hemoderivados.

### **AGRADECIMIENTOS**

A la División de Control Nacional de Productos Biológicos, profesionales, técnicos y obreros del equipo del Departamento de Control de Vacunas y Control de Hemoderivados, que siempre están en busca de mejoras para el control de los productos que recibe la población venezolana.

### **REFERENCIAS**

- 1** World Health Organization. Annex 1: Good Manufacturing Practices for Biologicals Products. Geneva WHO; 1992 Technical Report Series 822
- 2** Organización Mundial de la salud. Manual de Entrenamiento: concesión de licencias, liberación de lotes y disponibilidad de laboratorios. WHO/V&B/01.16 Modulo 3 (47-60).
- 3** Ibarz María T. Comprobación de la Seguridad y Calidad de las Vacunas y Productos en la República Bolivariana de Venezuela. Informe Médico 2001; 3(7): 427-440
- 4** Ibarz María T., Evolución Histórica y Logros de la Gerencia Sectorial de Registro y Control del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". Revista del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel". 2008; 39 (1): 17-36
- 5** Ley de Medicamentos. Gaceta Oficial de la República Bolivariana de Venezuela 37.006 (03 agosto de 2000).
- 6** Norma para el Registro, Liberación de Lotes y Control de los Productos Biológicos (N-PERC-001). Diciembre 2008
- 7** World Health Organization. Annex 2: Guidelines for National Authorities on Quality Assurance for Biologicals Products. Geneva WHO; 1992 Technical Report Series 822

