
Modulo 5: LIBERACIÓN DE LOTES

Objetivo General:

- ❑ Dar a conocer los elementos fundamentales a considerar para la ejecución y el buen desempeño del proceso de Liberación de Lotes

Objetivos Específicos:

- ❑ Explicar los indicadores establecidos por la OMS para la función de Liberación de Lotes.
- ❑ Dar a conocer los componentes principales del sistema de Liberación de Lotes.

Generalidades

Los medicamentos biológicos, como las vacunas, no siempre pueden definirse químicamente, debido a que son moléculas complejas y a la variabilidad inherente de los sistemas biológicos, es por esto que cada lote de producción de un producto biológico puede considerarse único. Por consiguiente, estos productos están sujetos a verificación exhaustiva por las Autoridades Nacionales Reguladoras (ANR) sobre la base lote a lote, a partir de requisitos establecidos. El control independiente de los lotes de vacuna es especialmente importante puesto que estas son administradas a pacientes sanos, en su mayoría niños, por lo que deben ser inocuas y eficaces.

La liberación de lotes constituye una de las funciones básicas establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a desempeñar por una ANR y es exigido para vacunas y otros medicamentos biológicos pues requieren de un control especial debido a su origen. Este proceso consiste en la revisión de cada lote de un producto antes de dar la aprobación para su liberación al mercado o lo que es lo mismo, el control independiente de cada lote garantizando que tenga la calidad y seguridad adecuada.

En algunos países la liberación de lotes es llevada a cabo por la ANR y en otros casos por los Laboratorios Nacionales de Control, e incluye, la revisión de información sobre producción y los controles de calidad realizados durante todo el proceso, ya que los resultados de los ensayos realizados al producto final no son suficientes para evaluar la calidad del mismo.

Previo a la incorporación de una vacuna al proceso de liberación de lotes, durante el otorgamiento del Registro, se realiza el examen preliminar sobre lo concerniente a la producción y control del producto, lo que involucra la evaluación de los métodos de

fabricación y análisis, y la uniformidad de la producción o consistencia de varios lotes. En esta misma etapa, se establecen los requisitos para la información y el formato de los datos que conforman el protocolo resumido de producción y control del lote para su liberación, lo cual es una condición del Registro y se aprueba con el otorgamiento del mismo. Los modelos de protocolos resumidos de lote para la liberación de la mayoría de las vacunas y los certificados a utilizar, se encuentran disponibles en las Series de Informes Técnico (SIT) de la OMS, donde además aparecen publicados los requisitos de producción y control correspondientes.

Indicadores establecidos por la OMS para la función de Liberación de Lotes

Tomando como referencia lo anteriormente planteado, la OMS ha elaborado indicadores para la revisión de las ANR relacionados con la función de liberación de lotes aplicables a todos los países, los que fabrican y/o los que adquieren las vacunas. Estos indicadores se presentan a continuación:

- **Sistema de liberación de lotes**
- **Procedimiento y criterios escritos para el proceso de liberación de lotes**
- **Acceso a la documentación relacionada con el producto**
- **Mantener registros con información sobre liberación de lotes**

Las ANR deben verificar o dar cumplimiento a dichos indicadores según el caso. Para aquellas ANR que no cumplen con todos los indicadores, la toma de acciones correctivas o el desarrollo, implementación o perfeccionamiento de metodologías estarán caracterizadas por la previa identificación de las debilidades a partir de la descripción que se da para cada uno de los indicadores y la capacidad para tomar decisiones en cada caso, identificando el papel y responsabilidad de las entidades administrativas y privadas involucradas.

Sistema de Liberación de Lotes

Para el buen funcionamiento y desarrollo de la función de liberación de lotes, todos los elementos que lo integran deben estar bien acoplados, es decir debe contarse con un sistema que comprenda todas las disposiciones legales apropiadas para desarrollar el proceso de liberación de lotes y la emisión del certificado de liberación.

La ANR, y en otros casos el LNC, se encarga de la liberación de cada lote de vacuna basada en la revisión y análisis de los resultados emitidos por el fabricante, según las condiciones del Registro. Para los países que importan vacunas se recomienda que el Registro otorgado especifique sobre la presentación del certificado de liberación de lotes de la ANR del país de origen, así como también el resumen de fabricación de la producción y el control (protocolo resumido), como requisitos para la liberación de lotes por la ANR del país importador.

El proceso de liberación de lotes se basa fundamentalmente en la revisión de la documentación asociada al lote en cuestión, entiéndase Protocolo resumido de producción y control del lote, los certificados de calidad del ingrediente farmacéutico activo y producto terminado, así como el certificado de liberación emitido por la autoridad del país de origen

Protocolo resumido de Producción y Control

El Protocolo resumido de Producción y Control es el documento elaborado por el productor y aprobado por la Autoridad Nacional Reguladora durante el proceso de concesión de la licencia o registro que contiene información resumida de las etapas de producción y control de los puntos críticos tanto del ingrediente farmacéutico activo como del producto granel y final.

Los protocolos seguirán el modelo vigente establecido por la OMS para la vacuna en cuestión o una adaptación del mismo por el fabricante, el que deberá elaborar su propuesta en caso de no existir modelo. En cualquiera de los casos, el protocolo debe ser presentado para su evaluación y aprobación como parte del otorgamiento de licencia al producto. Los fabricantes deben ser informados en esta etapa que la presentación del protocolo resumido específico, junto con el certificado de liberación de su ANR, son una condición indispensable para la solicitud de liberación de cada lote.

El protocolo contendrá información de cada etapa del proceso productivo, así como de los controles realizados sobre la base de los puntos críticos establecidos (información que se corresponde con la documentación original del expediente del lote). En la evaluación del mismo se recomienda tener en cuenta lo siguiente:

- Los ensayos cumplirán con las especificaciones de calidad aprobadas en el Registro Sanitario.
- Contendrá una muestra de la etiqueta del recipiente. Si la presentación del lote final es a granel se acepta una fotocopia de la etiqueta del **botellón**.
- Se informará si algún ensayo fue sometido a reprobación.
- En caso de existir reprocesos sólo se aceptarán aquellos que hayan sido estudiados y aprobados en el expediente de registro de la vacuna.
- Se deben adjuntar los informes sobre la investigación realizada en caso de existir no conformidades o desviaciones al proceso de fabricación.
- Se anexará al protocolo, el (los) Certificado(s) de Calidad de lo(s) **IFA(s)** y del producto final. Los certificados deben estar firmados, fechados y acuñaos por las personas responsables.
- En el protocolo debe aparecer declaración del fabricante de que el lote fue fabricado de acuerdo con los requerimientos.

Vacunas adquiridas a través de organismos de Naciones Unidas

Para el caso de las vacunas que no son de fabricación en el territorio, adquiridas a través de los organismos de las Naciones Unidas, importadas de los países con ANR bien reconocidas, y para las situaciones en que puede ser necesario importar vacunas de los países con funciones de ANR desconocidas, se recomienda establecer las normas o requisitos nacionales para su adquisición. Entre los aspectos a considerar puede tenerse en cuenta: suministrador de la vacuna, si la misma está o no certificada por la OMS, si la presentación satisface o se corresponde con las condiciones para su uso en el territorio, período de validez o plazo de conservación de la vacuna en el momento de entrada al territorio.

Evaluación por la autoridad

El proceso de liberación de lotes se inicia con la presentación de la documentación del lote a la autoridad o LNC, en caso de que proceda, se deberán entregar las muestras correspondientes. Estas serán recepcionadas de acuerdo a los procedimientos establecidos en cada caso, asignándosele un código de referencia para garantizar la trazabilidad de la información.

Posteriormente se designará al especialista responsable que procederá a la evaluación del protocolo y solicitará a los laboratorios, en caso de haberse recibido las muestras, la realización de los ensayos que se apliquen. Luego de concluida la evaluación de la documentación y una vez recibido el informe del laboratorio con los resultados de los ensayos en caso de que estos hayan sido solicitados, se procederá a la toma de decisiones.

Si como resultado de todo el análisis realizado, se considera que se debe liberar el lote, se emitirá el certificado de liberación de lote. En caso de no contarse con todos los elementos necesarios para decidir la autoridad puede solicitar información adicional al fabricante, realizar una inspección especial o acceder a los informes de inspección, o solicitar muestras y realizar ensayos de laboratorio. Si después de la revisión de la documentación y análisis crítico del caso existen evidencias de que la vacuna no cuenta con la calidad requerida el lote será rechazado, esto será comunicado al fabricante a través de la emisión de una carta de rechazo. En la figura 1 se muestra un ejemplo de lo que podría ser un diagrama de flujo típico del proceso de liberación de lotes.

Figura 1 Ejemplo de de lo que podría ser un diagrama de flujo típico del proceso de liberación de lotes.



Para la liberación de rutina de los lotes de un producto importado, la ANR importadora debe realizar, como mínimo, la siguiente evaluación:

- Verificar cumplimiento de los resultados de los ensayos reportados en el protocolo con respecto a las especificaciones de calidad aprobadas en el Registro y/o las establecidas en las Series de Informes Técnicos de la OMS.
- Comprobar la partida entrante, con respecto a las cantidades recibidas e información general del lote (número de lote, fecha de vencimiento, etc.) y en particular a las condiciones de transporte y cumplimiento de la cadena de frío
- Tomar las muestras, si se requiere.
- Asegurar que la documentación acompañante esté completa.
- Examinar el protocolo resumido y los resultados de la prueba de liberación del fabricante detalladamente.
- Comprobar que la rotulación, el envasado y el prospecto se ajusten a las condiciones especificadas en el Registro.
- Recibir y examinar el certificado de liberación de la ANR del fabricante.

Las vacunas adquiridas a través de UNICEF son pre-calificadas por la OMS para la venta a los organismos de las Naciones Unidas (En el Módulo 8 se explica en detalle el procedimiento para la precalificación de vacunas). Aunque es usual en el control de una partida evaluar el protocolo resumido, el certificado de liberación de la ANR y otra

documentación justificativa, que debe comprobarse para cada lote, los mismos pueden exceptuarse del proceso de revisión detallada del protocolo por la ANR del país importador. La evaluación adicional del fabricante y la ANR, por la OMS, en las reevaluaciones regulares y los requisitos para la liberación de lotes por la ANR del país del fabricante, garantizan que estas vacunas son de calidad asegurada.

La liberación de lotes se efectúa en primer lugar mediante la evaluación del protocolo y según sea el caso se realizan ensayos al lote. Los países que importan todas las vacunas no necesitan obligatoriamente tener un LNC plenamente activo para los análisis y la liberación de vacunas, sino solo tener acceso a un laboratorio apropiado cuando sea necesario (véase “Acceso a laboratorios”).

Ensayos realizados por la autoridad nacional de control

La realización de ensayos depende de varios factores. Si un país importador se propone realizar las pruebas en lotes entrantes de vacuna, debe estar documentada la política bajo la cual deben emprenderse las pruebas. Si sólo puede probarse una proporción de lotes (por ejemplo, debido a escasez de animales o recursos humanos, o sobre la base de los resultados de las pruebas reportados en el protocolo resumido del lote) deben establecerse las bases científicas para esto (por ejemplo, cada cuarto o décimo lote de un producto particular, o un lote final de cada lote a granel, o todos los lotes que tienen resultados de la prueba fuera de ciertos límites documentados).

Durante la revisión del protocolo resumido del lote pueden existir situaciones o circunstancias especiales que determinen la realización de ensayos:

- Cambios en el proceso o de sitio de producción
- Aparición de eventos adversos no descritos anteriormente.
- Evidencias de inconsistencia en el proceso de producción
- Reportes de inspecciones de no conformidades que pudieran considerarse críticas.
- Cambios en procedimientos de ensayos
- Inesperada variabilidad en los resultados de los ensayos del productor.

Entrenamiento

El entrenamiento en los procedimientos de liberación de lotes es necesario garantizando que cada nuevo empleado de la ANR esté preparado y capacitado para desempeñar esta función. El personal debe adquirir experiencia en la evaluación de estos documentos antes de la implementación para la liberación rutinaria de los lotes. Por tanto, se recomienda que el personal involucrado en la liberación incluya dentro de su plan de entrenamiento:

Revisión y preparación sobre las recomendaciones publicadas por la OMS para la producción y el control de vacunas específicas para adquirir un conocimiento práctico sobre las vacunas que se evaluarán para la liberación de los lotes. Se requieren conocimientos especializados para la evaluación de las vacunas virales, bacterianas y combinadas.

Participación en la preparación de las listas de verificación y las listas de verificación maestras para cada vacuna, según fabricante, teniendo en cuenta las especificaciones aprobadas para cada una en su Registro.

La persona responsable de la recepción y el registro de los documentos de lote y las muestras de entrada, debe recibir instrucciones para ejecutar dichas actividades.

El entrenamiento no debe diseñarse solamente para el personal de la ANR, sino que también, deben disponerse sesiones de capacitación que describan las funciones y las responsabilidades de aquellos afectados para la liberación de los lotes durante la fase de ejecución como: Fabricantes/importadores, Funcionarios de aduanas (si se modifican los procedimientos) y Programas de vacunación.

Puesta en práctica de un programa de liberación de lotes

Es importante asegurar que la liberación de los lotes proceda eficientemente desde el principio, y que se produzca la menor interrupción posible en el suministro de la vacuna a los compradores y programas de vacunación. Deben prepararse los planes para la ejecución del programa de liberación de lotes así como decidir el calendario, comunicarles los detalles a los proveedores y los compradores. Los planes para implementar el comienzo del programa de liberación de lotes deben considerarse cuidadosamente.

La información sobre todo lo referente a la puesta en marcha del programa, debe comunicarse a los importadores/compradores de la vacuna y a los programas de vacunación para darles las instrucciones por adelantado sobre los procedimientos y el cronograma para la implementación de la liberación de lotes, y para incorporar los nuevos procedimientos en sus operaciones de rutina, de recepción y entrega.

Puede efectuarse una estimación del número de lotes de cada tipo de vacuna que será recibida por año a partir de las compras de años anteriores o de las proyecciones de programas de vacunación. Estos números deben ser la base para el cálculo del volumen de trabajo para la ANR. También debe calcularse el volumen de trabajo para el personal individual de la ANR para determinar los cambios en las responsabilidades o si se requerirá nuevo personal. Es importante que la decisión sobre el plazo para ejecutar la liberación de los lotes se considere muy cuidadosamente. Es mejor, al comienzo del programa de liberación de lotes, sobrestimar el período desde la recepción de una vacuna hasta su liberación y posteriormente reducir el tiempo, que subestimarlos y tener luego que resolver retrasos y quizás, con el hecho arriesgar la confianza en la ANR.

Procedimientos y Criterios escritos para el proceso de liberación de lotes

Como parte del cumplimiento de las Buenas Prácticas, todas las actividades que se realizan deben estar descritas. Entre los documentos metodológicos o de instrucción a desarrollar por las ANR están los de orientación o guía a fabricantes o importadores (importación comercial o no comercial), donde se brinda información sobre las características de la documentación y las muestras a presentar; y de otro lado, los que

se consideran procedimientos internos que se llevan a cabo dentro de la autoridad para el proceso de liberación de lotes. Estos últimos están relacionados con los procedimientos administrativos para comprobar las partidas entrantes, el registro de la información, la asignación de un número de recepción (seguimiento o trazabilidad), el acuse de recibo de la información, la asignación de la revisión de los protocolos, el procedimiento de evaluación de los protocolos, el registro y la notificación de la decisión y la emisión del certificado de liberación o el rechazo del lote.

Normas para fabricantes/importadores

El fabricante debe ser informado de cualquier requisito para presentar la información sobre cada producto registrado, facilitando un completo perfil del producto. Deben prepararse las normas para los fabricantes y/o los importadores sobre el procedimiento para presentar un lote de vacuna para la liberación y el grado necesario de detalles a presentar sobre la producción y los controles realizados. La guía debe incluir:

Una referencia al mandato oficial de la ANR para realizar la liberación de lotes, las instrucciones para una solicitud de liberación y otra documentación necesaria, el acuse de recibo que emitirá la ANR (personal, fax o correo), el plazo esperado para la liberación

el formato del certificado de liberación y la carta de rechazo del lote, así como la forma en que se entregará al fabricante/importador (personal, fax o correo).

En estas normas se determinará el contenido y formato de la solicitud de liberación. Es necesario una descripción clara de la información que debe incluirse en dicha solicitud presentada por el fabricante o el importador, y las firmas necesarias de la persona responsable de realizar las solicitudes, asegurando un proceso estandarizado.

La documentación requerida para acompañar cada lote debe identificarse claramente. Deben ser incluidas las copias del protocolo resumido aprobado, los certificados de la liberación del lote por la ANR del país de origen y los datos adicionales, si el país tiene requisitos internos, como: copias de las etiquetas para cada lote, el prospecto del estuche, los formularios aduaneros, las copias de las órdenes de compra o las licitaciones para la vacuna.

Los requisitos para comunicar los fracasos de las pruebas, la repetición de las pruebas, los criterios para repetir los análisis y los métodos de cálculo de los resultados finales o cualquier reproceso ocurrido durante la elaboración del lote, deben ser claramente planteados en las instrucciones para preparar el protocolo resumido del lote. El protocolo resumido debe contener datos suficientes como para permitir a la ANR rehacer los cálculos; los resultados del tipo aprobado/fallido no son suficientes.

El tiempo previsto para la liberación de cada lote de vacuna debe establecerse y ser de conocimiento por los fabricantes/importadores. El tiempo puede depender de varios factores: los procedimientos de despacho de aduanas; el tiempo para la recepción de

los documentos por la ANR (con anterioridad a la partida de los productos, o acompañando la partida de los productos); los procedimientos administrativos; el tiempo para la revisión del protocolo resumido del lote; así como la consideración del volumen de trabajo adicional para el personal de la ANR. Si la liberación es solo el protocolo resumido, esto no debe tomar más de una semana o dos para los procedimientos administrativos. La OMS recomienda se realice una prueba mínima, como la inspección visual del vial (aspecto y color del producto, envase y cierre, examen de la etiqueta del vial y envasado). La inspección realizada por la ANR a las partidas de vacunas según llegan a la aduana o al importador/ comprador, podría demorar el proceso de liberación.

El fabricante también debe conocer el número de viales de vacuna que la ANR tomará como muestras de la partida.

Normas y formas internas de la ANR

Deben desarrollarse criterios y preparar procedimientos y documentos escritos para el proceso de liberación de lotes. El protocolo resumido, aprobado con el Registro, será el documento técnico sobre el que se evaluará el lote para la liberación. Si además de los requisitos recomendados de protocolos resumidos de la OMS, el país importador tiene otros requisitos, el protocolo resumido debe incluirlos. Se recomienda preparar una lista de los documentos de apoyo necesarios para ser despachados desde cada fabricante conjuntamente con el lote de cada vacuna.

Formularios o Registros

En el proceso de liberación de lotes, es fundamental el diseño de formularios para el registro o entrada de los lotes en el sistema de liberación, los mismos deben contar con suficiente espacio para ingresar toda la información necesaria sobre el lote a liberar, realizando un seguimiento desde su entrada hasta su aprobación o rechazo. Esto garantiza que se disponga o se facilite el acceso a la información sobre el estado de cada lote.

El procedimiento de registro o entrada debería, según se encuentra estructurado el proceso:

- registrar las fechas, la información, la documentación acompañante y las muestras para cada lote recibido,
- asignar un número de recepción único para cada lote que permita la búsqueda rápida de la información o la trazabilidad, y
- notificar al revisor de la ANR, la fecha límite de la evaluación, los resultados del examen y la fecha en que se expidió o denegó el certificado de liberación.

Las fechas de recepción de cualquier información adicional o contacto/correspondencia con el fabricante/importador con respecto a la partida de lotes deben ser referenciadas en forma cruzada con el número de seguimiento.

Una guía práctica para la confección de los formularios incluiría:

Nombre del producto	Presentación (dosis/vial)
Fabricante	Diluyente
Nombre, firma, título y fecha de la solicitud	Número de lote del diluyente
Fecha de recepción	Protocolo resumido recibido
Número de lote	Etiquetas y prospecto recibidos
Tamaño del lote	Muestras recibidas, número de viales
Número de recepción (seguimiento) asignado	Revisor asignado
Fecha de fabricación	Evaluación requerida
Fecha de vencimiento	Fecha límite para la evaluación
Condiciones de almacenamiento	Resultado
Dosis y forma farmacéutica	Fecha de otorgamiento de certificado/ rechazo

Debe prepararse el procedimiento interno de la ANR para el proceso de liberación de lotes para describir los pasos secuenciales del proceso, para identificar claramente a las personas responsables de cada paso y para hacer referencia a todos los documentos y formularios o listas de verificación empleadas en el proceso (un formato estándar de PNO se proporciona en WHO/VSQ/97.01).

Preparar instrucciones para el personal sobre el registro de información para cada lote de vacuna que llega para su liberación, incluida la asignación de un número de recepción (seguimiento), y la entrega del acuse de recibo al solicitante.

Listas o Registros de Verificación para la revisión de protocolos

Para estandarizar la revisión de la información presentada en el protocolo resumido, deben prepararse listas de verificación destinadas a cada lote de vacuna recibido para aprobación y liberación. El uso de listas de verificación es muy importante ya que constituyen una evidencia documentada de que realmente el protocolo fue revisado y cual fue el especialista que llevó a cabo la evaluación, además en ellas se define toda la información que debe ser extraída del protocolo y esto garantiza que la evaluación sea llevada a cabo bajo los mismos criterios por diferentes especialistas. Estas listas permiten realizar una evaluación eficiente de los protocolos a partir del chequeo de aspectos que se incluyen en ellas, tomando como base la información de cada sección del protocolo resumido aprobado. En la confección de las mismas se debe considerar:

- Un espacio para el número de recepción (número de seguimiento) para la completa trazabilidad.
- Especificaciones de las pruebas y de ser posible la fuente de la especificación (Registro del producto, OMS, farmacopea) para que quede claro si un lote reúne las especificaciones establecidas.
- Una sección para la revisión de las etiquetas.
- Espacio para escribir cualquier observación y para registrar cualquier discrepancia o problemas encontrados durante la evaluación.

- Todo contacto con el fabricante para aclarar los temas deben apuntarse en la lista de verificación o en un registro fechado y firmado adjunto a ella.

Una vez decidida la lista de verificación general de protocolos resumidos de vacuna, debe prepararse una lista de verificación maestra de protocolos resumidos para cada vacuna autorizada, con información sobre las células específicas, las cepas, los lotes de semilla, el medio y los materiales empleados, aprobados para uso en la producción y control.

Cada lista de verificación y lista de verificación maestra debe ser examinada y aprobada por un funcionario de alto nivel de la ANR responsable de la liberación de vacunas antes de entrar en uso. Las listas de verificación maestras se usan para comparar la información presentada en el protocolo resumido del fabricante para cada lote, contra los procedimientos, los materiales, las pruebas y las especificaciones aprobadas con el Registro y la comprobación de fechas de caducidad y de las de firmas. Las copias aprobadas de las etiquetas y los prospectos también deben estar disponibles para la revisión de las mismas.

Se recomienda preparar un fichero maestro para cada vacuna autorizada con copias de las condiciones del Registro (fecha de caducidad, requisitos especiales, etc.), el protocolo resumido aprobado, la lista de verificación maestra y lista de todos los documentos requeridos para presentarse con la solicitud de liberación de lotes de esa vacuna.

Estas listas de verificación deben ser archivadas una vez concluida la evaluación del lote junto con el protocolo resumido y toda la documentación presentada y generada durante el proceso. El tiempo de conservación de estos documentos deberá corresponderse con el establecido en el procedimiento en cuestión.

Listas o Registros de Verificación para la comprobación de las partidas entrantes

En los países que producen vacunas, el fabricante presenta las muestras y los documentos necesarios directamente a la ANR/LNC para su evaluación. Para los países importadores, el envío del lote de vacuna llega generalmente al puerto de entrada dirigida al comprador. Según las leyes del país, la ANR puede efectuar la verificación inicial del producto en el puerto de entrada o en el depósito del importador.

Debe prepararse una lista de verificación para la comprobación inicial por parte de la ANR de las partidas entrantes. Si los viales de la muestra se retiran durante esta comprobación, debe haber un registro de la cantidad retirada y de las condiciones de transporte y conservación. Esta información debe ser incluida en la lista o adjuntada a la misma.

La ANR tendrá que asegurar que las condiciones de almacenamiento y el estado de cuarentena de la partida del producto son satisfactorias durante el período de tiempo que transcurre hasta que el lote se libera.

Si las leyes exigen que la aduana retenga el producto hasta la liberación, entonces las condiciones de almacenamiento de la aduana (temperatura, humedad, ubicación y segregación) deben ser adecuadas para toda la vacuna que se espera importar y el acceso a la misma debe estar restringido.

Si el producto es trasladado a otro establecimiento (del importador o comprador), debe existir entonces un mecanismo mediante el cual la ANR pueda asegurar que el producto se almacene adecuadamente y se someta a cuarentena hasta la liberación. Estos mecanismos deben estar descritos en procedimientos que incluyan las listas de verificación para registrar el proceso.

Las inspecciones de estos establecimientos de almacenamiento deben efectuarse a intervalos regulares. La autoridad nacional de regulación farmacéutica podría prestar asistencia. Existen normas publicadas por La OMS relacionadas con la transportación adecuada de vacunas, con el desempeño y las especificaciones para las cámaras frigoríficas y congeladores, que pueden ser consultadas (WHO/EPI/LHIS/97.03)

Certificados de Liberación

Se deberá diseñar el certificado oficial nacional de liberación, y un modelo o formato para el rechazo de un lote presentado para liberación. La OMS proporciona certificados de liberación modelo para la mayoría de las vacunas (SIT OMS) y también certificados de tipo general (véase: WHO/VSQ/97.06 anexo 2; SIT 822 apéndice 3; y SIT 863 apéndices 1 y 2), los mismos pueden ser adoptados por una ANR o ser usados como base para diseñar sus propios certificados.

El certificado de liberación debe indicar claramente los requisitos técnicos que han sido cumplidos: los requisitos de la OMS, los requisitos nacionales o ambos. Además debe brindarse información sobre el lote de vacuna que es liberado: Nombre del productor, país, número de lote, fecha de fabricación o fecha de realización del último ensayo de potencia, fecha de vencimiento, número de contenedores liberados, etc. También puede hacerse referencia a los fundamentos sobre los que se ha realizado la evaluación y se ha emitido el certificado de liberación, es decir si es sobre la base de la revisión del protocolo resumido solamente o si adicionalmente se han realizado ensayos de laboratorio. Es recomendable que los certificados para países productores de vacunas no se diseñen únicamente para el idioma del país de origen.

Criterios escritos para la exención de la liberación de lotes

La liberación de lote es obligatoria para el caso de las vacunas debido a las particularidades de estos productos y el control especial que necesitan, sin embargo

existen situaciones en las que la ANR del país importador puede necesitar eximir a vacunas de la liberación de lotes Ej.: vacunas adquiridas a través de UNICEF.

El procedimiento de pre-calificación de la OMS para la aprobación de la venta a los organismos de las Naciones Unidas, requiere que la vacuna este autorizada en el país importador y que cada lote de vacuna vaya acompañado del certificado de liberación de lotes de la ANR del país de origen. Las vacunas del Programa Ampliado de Inmunización (PAI) adquiridas a través de UNICEF, cumplen con estos requerimientos y el control detallado de cada lote no se considera obligatorio. Sin embargo, debe ser recibido el protocolo resumido de cada lote; verificarse que las condiciones de transporte de la partida hayan sido adecuadas, las etiquetas sean las correctas, la documentación acompañante sea la adecuada; se hayan tomado las muestras si correspondía y se haya registrado su entrada o recepción en la ANR.

Debe prepararse una lista sobre las situaciones y los criterios relacionados con la exención de la liberación de lotes de una vacuna pues cada situación en que pueda desistirse de la liberación de lotes debe determinarse y efectuarse sobre la base de criterios estrictos. Se debe preparar un formulario de exención para usarse en estas situaciones aprobadas. En caso de una exención permanente debe archivar una copia del formulario en el fichero maestro de la vacuna y para lotes específicos deberá incorporarse al archivo del lote individual.

Acceso a la documentación relacionada con el producto

El personal de la ANR, durante la revisión de los protocolos resumidos, necesitará tener acceso a documentos relacionados con el producto en caso de que se necesite información sobre el mismo como parte del proceso de liberación, Ej.: expediente de Registro, actualizaciones/renovaciones o modificaciones aprobadas del Registro, archivos de quejas, informes de eventos adversos y los informes de inspección de los establecimientos que han sido recibidos para el producto.

El expediente del producto debe consultarse para verificar la información brindada en el protocolo resumido sobre la fabricación y los controles con relación a los métodos aprobados en el Registro.

Las quejas pueden identificar los problemas que han ocurrido, que pueden comprobarse durante el proceso de liberación de lotes.

Los informes de efectos adversos vinculados a la calidad de la vacuna, deben comunicarse al personal a cargo de la liberación de lotes para determinar si un control más minucioso de los nuevos lotes de vacuna permitiría identificar problemas potenciales.

Los informes de inspección identificarían los problemas en el establecimiento elaborador que pueden afectar a la calidad de las vacunas y conducir a una evaluación más detallada de cierto(s) lote(s) de vacuna.

Los responsables de la evaluación de registro, de las inspecciones de BPM del establecimiento y de la vigilancia post-comercialización deben comunicar cualquier

cambio en las condiciones del Registro o los problemas detectados en una vacuna a los responsables de la liberación de lotes. Es importante que cada lote de vacuna se evalúe para la liberación según las condiciones del Registro actual y con conocimiento sobre la inocuidad, la calidad y la eficacia de la misma.

Deben efectuarse los convenios para el acceso a la información del personal de la ANR responsable de la liberación a otros datos de vacuna. Debe instituirse un sistema regular para las notificaciones entre diversos departamentos.

El personal responsable de la liberación de lotes de vacunas específicas puede formar parte a la vez del equipo de evaluación de calidad para el otorgamiento de registro y ser parte de los inspectores de buenas prácticas de fabricación, de esta forma, asegurar la familiarización con los procedimientos de fabricación y control para cada fabricante de esa vacuna.

El fichero maestro para cada vacuna registrada debe ser actualizado regularmente con copias de (o referencias cruzadas a) los informes de inspección, una lista de todos los ESAVI y quejas sobre lotes específicos de la vacuna, y una lista de todas las renovaciones/actualizaciones y modificaciones de los registros aprobados.

Mantener registros actualizados de los lotes liberados

En el proceso de liberación de cada lote de vacuna la ANR debe evaluar los resultados de los controles del fabricante para todos los lotes presentados y mantener registros actualizados de los resultados de los diferentes ensayos, esto puede hacerse utilizando bases de datos en programas computarizados que permitan determinar cualquier cambio o tendencias en la fabricación, las pruebas durante el proceso o los resultados de la prueba de liberación de control de calidad con el transcurso del tiempo.

Debe contarse con las herramientas y conocimientos adecuados para realizar el análisis de tendencia. Se recomienda:

Contactar a la OMS - OPS u otras autoridades reguladoras bien reconocidas para solicitar asesoramiento sobre el análisis de tendencias estadísticamente apropiado para vacunas específicas.

Identificar los cursos o los libros de referencia sobre bioestadística que presenten información sobre el análisis de tendencias para los productos biológicos.

Capacitar al personal involucrado en el análisis de tendencias.

Investigar la disponibilidad para obtener o elaborar un programa de análisis de datos por computación para el análisis de tendencias.

El análisis de tendencia requerirá un número suficiente de lotes de cada vacuna, por consiguiente, este análisis seguiría después que se ha ejecutado el sistema de liberación de lotes propiamente dicho y se hayan presentado varios lotes de una vacuna específica para la liberación.

Deben establecerse planes para el análisis de tendencia que incluyan decisiones sobre los parámetros relevantes a analizar para cada vacuna, los métodos a emplear y las tendencias o criterios que se consideran significativos para las vacunas individuales. No todos los parámetros son evaluados y la selección está en dependencia del conocimiento del producto pero el ensayo de potencia siempre debe estar incluida entre los parámetros.

Los datos pueden ser representados gráficamente mostrando la media y 2 ó 3 puntos de la desviación estándar de esa media como líneas en el gráfico. Esto posibilita que la uniformidad y las tendencias puedan vigilarse con facilidad visualmente. El análisis por computación también puede hacerse si se dispone del mismo o pueden elaborarse los programas apropiados.

El procedimiento de análisis debe estar documentado, con precisiones sobre el curso de acción a seguirse si ocurren tendencias o desviaciones inesperadas.

Para los análisis que emplean vacunas de referencia, los valores de la vacuna de referencia mostrarán la uniformidad del método de la prueba del fabricante y los resultados del lote de vacuna individual mostrarán la uniformidad de la fabricación.

Se realizará una evaluación de la tendencia en los datos del fabricante con el transcurso del tiempo para los productos individuales, y si el certificado de liberación aporta detalles sobre los resultados de la prueba se podrá realizar, en el caso de las vacunas importadas, una comparación entre los datos del fabricante y los de la ANR del país de origen.

Los resultados del análisis de las tendencias deberán ser archivados de forma periódica en el fichero maestro para cada vacuna.

Bibliografía:

Manual de entrenamiento: concesión de licencias, liberación de lotes, acceso a los laboratorios

Normas de vacunas SIT's OMS

Indicadores para vacunas, OMS 2004