

# Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria



## INSTRUCTIVO EXTERNO

### LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Versión [6.0]

**Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior  
Coordinación Técnica de Certificaciones,  
Autorizaciones y Buenas Prácticas Sanitarias  
Dirección Técnica de Laboratorios de Referencia**

**Marzo, 2022**

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.



**Juntos  
lo logramos**

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 4 de 32</b>	

### CONTROL DE CAMBIOS

<b>Versión</b>	<b>Descripción</b>	<b>Fecha de actualización</b>
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 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. 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: ▪ 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) ▪ 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 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"	Febrero 2020

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	6.0
	Página 5 de 32	

	d. Actualización del formato del instructivo con la nueva imagen de la Agencia.	
6.0	<p>Modificaciones realizadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Actualizaciones conforme lo establecido en la siguiente base legal: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL (Registro Oficial Edición Especial 770, 13-jul.-2020).</li> </ul> </li> <li>b. Actualización de “Consideraciones generales”.</li> <li>c. Actualización de Plazos y Excepciones.</li> <li>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.</li> <li>e. Actualización del formato del instructivo y anexos con la nueva imagen de la Agencia.</li> </ul>	Marzo 2022

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 6 de 32</b>	

## CONTENIDO

<b>1. OBJETIVO .....</b>	<b>7</b>
<b>2. CONSIDERACIONES GENERALES.....</b>	<b>7</b>
<b>3. GLOSARIO DE TÉRMINOS.....</b>	<b>11</b>
<b>4. PROCEDIMIENTO.....</b>	<b>15</b>
<b>5. ANEXOS Y FORMATOS.....</b>	<b>32</b>

*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.*

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 7 de 32</b>	

## 1. OBJETIVO

Establecer el procedimiento para solicitar la liberación de lotes de medicamentos biológicos por parte de la ARCSA, previo a su comercialización, 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. Ley Orgánica de Salud, Ley 67 (Registro Oficial Suplemento 423, 22-dic.-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.”*

b. Reglamento para la obtención del registro sanitario, control y vigilancia de medicamentos biológicos para uso y consumo humano, Acuerdo Ministerial 385 (Registro Oficial Edición Especial 1011, 12-jul.-2019):

*“Art. 10.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA realizará la liberación del primer lote de los medicamentos biológicos; biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros que la Autoridad Sanitaria determine, que disponen de Registro Sanitario, previo a su comercialización, mediante revisión técnica documental de dicho lote y ensayos de laboratorio cuando la ARCSA considere pertinente (...);”*

*“Art. 11.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, realizará la liberación de cada lote de vacunas y hemoderivados, previo a su comercialización, mediante revisión técnica documental y ensayos de laboratorio cuando lo considere pertinente. El proceso de liberación de lote se realizará conforme lo descrito en el instructivo que la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA emita para el electo.”;*

*“Art. 12.- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, realizará la liberación de lote de los medicamentos biológicos precalificadas por la Organización Mundial de la Salud OMS, mediante el procedimiento simplificado que se detalle en el instructivo que elabore para el efecto.”;*

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 8 de 32</b>	

*“Art. 29.- Toda modificación o cambio en el medicamento biológico para uso y consumo humano posterior a la obtención del Registro Sanitario, se notificará obligatoriamente, antes de su implementación por el solicitante o titular del Registro Sanitario, a través de una solicitud dirigida a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, o quien ejerza sus competencias, en la que se indique que tipo de modificación se va a realizar.”;*

*“Art. 42.- El muestreo para el análisis de control de calidad posregistro estará a cargo de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA (...). El muestreo se realizará de forma aleatoria en: laboratorios de producción, casas de representación, establecimientos de logística y almacenamiento, distribuidoras, locales aduaneros y otros establecimientos autorizados para almacenamiento de medicamentos biológicos. Los medicamentos muestreados deberán encontrarse dentro del período de su vida útil, en su envase original y sin alteraciones.*

*Durante el muestreo se verificará las condiciones de almacenamiento de acuerdo a las Normas de Buenas Prácticas.”*

*“Art. 43.- El representante legal del establecimiento que produzca e importe un medicamento biológico para uso y consumo humano, está obligado a proporcionar, sin costo alguno, las muestras requeridas para el análisis de las mismas, por la Comisión Inspectorada designada para el control posregistro, a efecto de que el laboratorio oficial, verifique el control de calidad del producto registrado.”*

*“DISPOSICIÓN GENERAL DÉCIMA.- El medicamento biológico objeto de liberación de lote no podrá comercializarse, distribuirse o utilizarse hasta obtener la liberación de lote emitida por la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA.”*

*“DISPOSICIÓN GENERAL DÉCIMA PRIMERA.- Los titulares de Registro Sanitario de medicamentos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico y sueros inmunes que no hayan obtenido el certificado de liberación de su primer lote por parte de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA, deben solicitar la liberación del primer lote que ingrese al país, a partir de la vigencia del presente Acuerdo Ministerial.”*

- c. Resolución ARCSA-DE-002-2020-LDCL, Normativa Técnica Sanitaria de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y/o Transporte para establecimientos farmacéuticos y establecimientos de dispositivos médicos de uso humano, (Registro Oficial Edición Especial 455 de 19-mar.-2020):

*“Art. 1.- La presente normativa técnica sanitaria tiene por objeto establecer los requisitos y lineamientos bajo los cuales se otorgará el certificado de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y/o Transporte de: medicamentos en general, gases medicinales, medicamentos que contengan sustancias catalogadas sujetas a fiscalización, productos o medicamentos biológicos, (...) con la finalidad de precautelar las propiedades y*

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 9 de 32</b>	

*mantener la calidad y características fisicoquímicas, microbiológicas y farmacológicas, según aplique, de los citados productos.”*

- d. Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL, 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 (Registro Oficial Edición Especial 770 de 13-jul.-2020):

*“Art. 7.- Los medicamentos biológicos importados, adquiridos a cualquier título por instituciones públicas o privadas, deben pasar por el proceso de liberación de lote por parte de la ARCSA, previo su distribución y utilización, con el fin de preservar su calidad e inocuidad. La liberación de lote de los medicamentos biológicos importados por excepción o por donación, se realizará revisando únicamente los requisitos descritos en cada caso en la presente normativa según corresponda. La autorización de importación por excepción o de importación por donación emitida por la ARCSA será el equivalente al certificado de liberación de lote.”*

*“DISPOSICIONES GENERALES*

*(...) SEPTIMA.- El proceso de liberación de lote de los productos o medicamentos biológicos importados objeto de la presente normativa no tendrá costo.”*

- e. Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO, Reglamento para el cobro de importes por los servicios brindados por la ARCSA a nivel nacional (Registro Oficial 353, 23-oct.-2018):

*“Art. 1.- Los importes a cobrarse por la emisión de autorizaciones serán los siguientes:*

*(...) 1.42 Certificado de liberación de primer lote de medicamentos biológico previa comercialización (usuario es titular del registro sanitario) (...)”*

- f. Resolución ARCSA-DE-001-2019-JCGO, Directrices para realizar notificaciones al registro sanitario de medicamentos en general y productos biológicos (Registro Oficial 468, 15-abr.-2019):

*“Art. 1.- Objeto.- La presente resolución tiene por objeto establecer el procedimiento para actualizar la información contenida en el dossier de un medicamento en general o producto biológico, que no tiene impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto en cuestión.”*

- 2.2. En el marco de la evaluación para “Designación de Autoridades Regulatoras Nacionales de Medicamentos (ARNr)” la ARCSA del 12 al 14 de septiembre del 2017 recibió la visita del equipo evaluador de OPS, durante la cual se indicaron las acciones necesarias a realizar por parte de la ARCSA en el Módulo de “Liberación de Lote de medicamentos biológicos”;

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 10 de 32</b>	

- 2.3.** Tomando en consideración la Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO el proceso de liberación del primer lote de todos los medicamentos biológicos (vacunas, hemoderivados procesados y afines, medicamentos biotecnológicos y biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros que la autoridad sanitaria determine) tendrá costo. Posterior de la liberación de su primer lote, las vacunas y hemoderivados pasarán por el proceso de liberación lote a lote, el cual no tendrá costo;
- 2.4.** Se entenderá como primer lote al lote del producto que ingresa por primera vez en el Ecuador, contado a partir de la obtención por primera ocasión del registro sanitario nacional; así como cuando se obtenga un nuevo registro sanitario nacional (nuevo número de registro sanitario) del mismo producto;
- 2.5.** Los medicamentos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico y sueros inmunes que no hayan obtenido el certificado de liberación de su primer lote por parte de la ARCSA, deben solicitar la liberación del primer lote que ingrese al país, a partir de la vigencia del Acuerdo Ministerial 385;
- 2.6.** Los medicamentos biológicos 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 ARCSA-DE-016-2020-LDCL;
- 2.7.** 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 medicamento biológico. Si la ARCSA aprobó una actualización o modificación a la información contenida en el registro sanitario del medicamento biológico, pero la misma todavía no ha sido implementada en el lote del medicamento biológico a liberar, el titular del registro sanitario deberá ingresar, adjunto a la solicitud de liberación de lote, una carta explicativa indicando que dicho cambio está en implementación, el tiempo que tomará en implementarlo y el número de solicitud mediante la cual la Agencia autorizó la actualización o modificación del registro sanitario;
- 2.8.** En el caso de medicamentos biológicos pre-calificados por la OMS que no cuentan con registro sanitario nacional, durante el proceso de liberación de lote se verificará la información proporcionada en la solicitud para la liberación de lote y aquella que se consta en las etiquetas del producto importado, en el certificado de análisis, entre otros documentos presentados;
- 2.9.** El registro sanitario nacional debe permanecer vigente durante la liberación de lote del medicamento y su comercialización, caso contrario se cancelará el proceso de liberación de lote;

*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.*



<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 11 de 32</b>	

- 2.10.** En caso que el medicamento biológico o producto biológico no cumpla con las especificaciones de calidad o pudiera provocar perjuicio a la salud, se 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 medicamento biológico o producto biológico; y,
- 2.11.** 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”.

### 3. GLOSARIO DE TÉRMINOS

Para la aplicación del presente instructivo se utilizarán las siguientes definiciones:

**ARN:** Autoridad de Regulación Nacional

**AUCP:** Autorización Única de Control Previo, la cual se emite una vez aprobado el trámite ingresado por el solicitante a través de la Ventanilla Única Ecuatoriana (VUE).

**Cadena de Frío:** La Organización Panamericana de la Salud (OPS) define la cadena de frío como el sistema logístico que comprende los recursos humanos, materiales, necesarios para asegurar la conservación, almacenamiento, y transporte de los medicamentos biológicos en condiciones óptimas de temperatura, desde el lugar de fabricación, hasta el momento en el que se va a realizar la administración del medicamento biológico.

**Certificado de Producto Farmacéutico (CPF).**- Certificación emitida por el país de exportación como parte del Sistema de Certificación de la calidad de los Productos Farmacéuticos objeto del Comercio Internacional, en base al formato propuesto por la OMS.

**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 las condiciones de almacenamiento, transporte y las especificaciones del medicamento biológico de manera visual (Por ejemplo: verificación de la información contenida en la etiqueta y prospecto).

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

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	6.0
	Página <b>12</b> de <b>32</b>	

**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 medicamento en el que constan los documentos, informes o requisitos técnicos y legales, para el cual se está solicitando el certificado de registro sanitario a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Dr. Leopoldo Izquieta Pérez.

**EMA.-** Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency).

**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.

**ENI.-** Estrategia Nacional de Inmunizaciones.

**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 medicamento biológico, se determina que el medicamento no cumple con una especificación predefinida, aprobada en el registro sanitario.

**Hemoderivado:** Son medicamentos biológicos obtenidos a partir de la sangre y plasma humano, sometidos a procesos de industrialización y estandarización, ofreciéndoles calidad, estabilidad, actividad y especificidad. También conocidos como productos medicinales derivados de la sangre humana.

**La Agencia o la ARCSA.-** Se refiere a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Dr. Leopoldo Izquieta Pérez.

**Liberación de lote.-** Proceso de evaluación de los medicamentos biológicos, requerido para aprobar su uso en el mercado. Este proceso, se puede llevar a cabo, mediante revisión documental y

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	6.0
	Página <b>13</b> de <b>32</b>	

complementarse con ensayos de laboratorio, cuando la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria -ARCSA considere necesario.

**Liberación del primer lote.-** Es el proceso de evaluación del primer lote de medicamentos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros que la Autoridad Sanitaria determine, requerido para aprobar su uso en el mercado. Este proceso, se puede llevar a cabo, mediante revisión documental y complementarse con ensayos de laboratorio, cuando la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA considere necesario. 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.

**Liberación lote a lote.-** Es el proceso de evaluación de cada lote individual de la vacuna o hemoderivado requerido para aprobar su uso en el mercado; es decir, el control independiente de cada lote para asegurar que todos los lotes producidos y usados en un país, cumplen con las especificaciones de calidad establecidas. Este proceso, se puede llevar a cabo, mediante revisión documental y complementarse con ensayos de laboratorio, cuando la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA considere necesario.

**Lote:** Es una cantidad definida de materia prima o producto terminado, 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 medicamentos debe estar impreso en el envase y material de empaque con carácter irremovible.

**Medicamento biológico o producto biológico:** Es aquel medicamento de uso y consumo humano obtenido a partir de microorganismos, sangre u otros tejidos, cuyos métodos de fabricación pueden incluir uno o más de los siguientes elementos:

- Crecimiento de cepas de microorganismos en distintos tipos de sustratos.
- Empleo de células eucariotas.
- Extracción de sustancias de tejidos biológicos, incluidos los humanos, animales y vegetales.
- Los productos obtenidos por ADN recombinante o hibridomas.
- La propagación de microorganismos en embriones o animales, entre otros.

Son considerados medicamentos biológicos:

- a. Vacunas;
- b. Hemoderivados procesados y afines;
- c. Medicamentos biotecnológicos y biosimilares, y
- d. Otros biológicos como:
  - Alérgenos de origen biológico.
  - Sueros inmunes.
  - Otros que la autoridad sanitaria determine, previo al cumplimiento de los requisitos establecidos para su categorización.

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 14 de 32</b>	

**Medicamento 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.

**Medicamento biosimilar:** Medicamento biológico que ha demostrado mediante el ejercicio de comparabilidad que es similar en términos de calidad, seguridad y eficacia al medicamento biológico de referencia.

**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.

**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 medicamento en general o producto biológico, que no tiene impacto en la calidad, seguridad o eficacia del producto en cuestión; sin que la misma constituya una modificación.

**PALL:** Programa Anual de Liberación de Lotes

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

**Principio activo o Ingrediente Farmacéutico Activo (para medicamentos biológicos):** Es cualquier sustancia o mezcla de sustancias de origen biológico (tales como: microorganismos, órganos, tejidos, diseños celulares biotecnológicos, entre otros) utilizada en un medicamento, para ejercer actividad farmacológica u otros efectos directos en el diagnóstico, atenuación, tratamiento o prevención de enfermedades o para tener un efecto directo en la restauración, corrección o modificación de las funciones fisiológicas en el humano.

**Producto intermedio o Medicamento 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 terminado o Medicamento biológico terminado:** Es el producto farmacéutico, de origen biológico, que haya cumplido todas las etapas de producción, incluyendo el proceso de etiquetado y embalaje.

**Protocolo Resumido de Producción y Control de lote (Protocolo):** Documento aprobado por el director técnico o la persona responsable de la calidad en el laboratorio fabricante del

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	6.0
	Página <b>15</b> de <b>32</b>	

medicamento biológico 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 medicamentos inmunobiológicos que contienen una o más sustancias antigénicas que, al inocularse, son capaces de inducir inmunidad específica activa, para proteger, reducir la severidad o combatir las enfermedades causadas por el agente que originó los antígenos.

#### 4. PROCEDIMIENTO

**a. Para los medicamentos biológicos (medicamentos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros que la autoridad sanitaria determine)**

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, realizará la liberación del **primer lote** de los medicamentos biológicos (medicamentos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros que la autoridad sanitaria determine) para uso y consumo humano previo a su comercialización, distribución y utilización, mediante revisión técnica documental de dicho lote y ensayos de laboratorio cuando la ARCSA lo considere necesario.

**b. En el caso de las vacunas, hemoderivados y afines**

Las vacunas, hemoderivados y afines de fabricación nacional o importados, previo a su comercialización, distribución o circulación, deberán obtener la liberación de cada lote por la ARCSA, quien realizará el análisis documental del lote y ensayos de laboratorio cuando lo considere necesario, acorde a las Políticas de la Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior de la ARCSA; como parte del control de calidad del producto, de acuerdo al Programa Anual de Liberación de Lotes - PALL.

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 16 de 32</b>	

**NOTA 1.** Los titulares del registro sanitario de vacunas, hemoderivados o afines, que ingresan por primera vez su producto al país, desde la obtención por primera ocasión del registro sanitario nacional, deben realizar el pago del importe por el proceso de liberación del primer lote de medicamento biológico conforme la Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO. De obtenerse un nuevo registro sanitario (nuevo número de registro sanitario) el primer lote que ingrese al país debe pagar el importe respectivo por su liberación.

#### 4.1. LIBERACIÓN DE LOTE

##### Programa Anual de Liberación de Lotes, PALL.

La ARCSA a través de la Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior, solicitará a los fabricantes, importadores y a la Estrategia Nacional de Inmunizaciones - ENI o quien ejerza sus competencias del Ministerio de Salud Pública (MSP), hasta el último día hábil del mes de octubre, el calendario tentativo de producción o importación anual, para el próximo año, incluyendo los siguientes datos del medicamento biológico: (**Ver Formato 1.** Calendario tentativo de Producción/importación de medicamentos biológicos FE-B.3.2.2-MB-01-01)

- a) Nombre comercial del medicamento biológico;
- b) Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del principio activo;
- c) Tipo de medicamento biológico (vacuna, hemoderivado, biotecnológico, biosimilar, alérgeno, suero inmune);
- d)
- e) Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen (para medicamentos biológicos extranjeros que no cuenten con el registro sanitario en el Ecuador), o número de registro sanitario nacional;
- f) Titular del Registro Sanitario, cuando corresponda;
- g) País del o los laboratorio(s) Fabricante(s);
- h) País de importación (únicamente para los medicamentos biológicos importados);
- i) Número de lotes a importar o producir por mes y su equivalencia en dosis unitaria;
- j) Presentación comercial de los lotes a importar o producir; y,
- k) Fecha tentativa de importación o producción.

Con la información recibida de cada productor e importador la Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior elaborará el Programa Anual de Liberación de Lotes (PALL).

Los fabricantes, importadores y la ENI o quien ejerza sus competencias, 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 en los casos no fortuitos deberá ser comunicada con un plazo mínimo de cuarenta y cinco (45) días de antelación a la fecha inicialmente prevista o a la fecha real de ocurrencia, con la finalidad que la inspección sea incluida en la planificación de la Coordinación Zonal respectiva. (**Ver Formato 2.** Notificación de cambios en el

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 17 de 32</b>	

calendario tentativo de producción/importación anual de medicamentos biológicos FE-B.3.2.2-MB-01-02)

La Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior CTVYCP, por intermedio de las Coordinaciones Zonales, será la encargada de realizar la inspección para la verificación de las condiciones de almacenamiento y transporte del medicamento biológico y de la toma de muestra, de acuerdo al Programa Anual de Liberación de Lotes (PALL) y a la planificación anual que establezca la CTVYCP.

**NOTA 2:** Los importadores o fabricantes a los cuales la CTVYCP haya notificado que se realizará un ensayo de laboratorio a sus medicamentos biológicos, 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 medicamentos biológicos 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.

#### Para la 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 correspondiente con copia a la Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior y a la Coordinación Técnica de Certificaciones, Autorizaciones y Buenas Prácticas Sanitarias (**Ver Formato 3. Solicitud para la liberación de lotes de medicamentos biológicos FE-B.3.2.2-MB-01-03**), con al menos cinco (5) días laborables de anticipación al arribo del medicamento biológico a las bodegas del importador o al término del proceso de fabricación de la producción nacional. Si la liberación de lote se realiza al primer lote del medicamento biológico se debe adjuntar la factura referente al proceso de liberación de lote, que corresponda al lote a liberar. (**Anexo 1. Guía de Usuario: Obtención de la factura correspondiente al proceso de liberación del primer lote de medicamentos biológicos**). La solicitud y la factura (cuando corresponda), podrán ser remitidas por los siguientes medios:

- Directamente por el Sistema de Gestión Documental Quipux; o,
- Ingresada en físico en cualquiera de las secretarías de las Coordinaciones Zonales.

La solicitud para el proceso de liberación de lote ingresada deberá contener mínimo la siguiente información:

- Nombre comercial del medicamento biológico;
- Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del principio activo cuando no exista DCI;
- Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen (para medicamentos biológicos extranjeros que no cuenten con el registro sanitario en el Ecuador), o número de registro sanitario nacional;
- Titular del Registro sanitario (si aplica);

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	6.0
	Página <b>18</b> de <b>32</b>	

5. Número o identificación del lote (incluyendo números de sub-lotes y números de lote del envase si es necesario);
6. Tipo de medicamento biológico (vacuna, hemoderivado, biotecnológico, biosimilar, alérgeno, suero inmune);
7. Nombre y dirección del o los laboratorio(s) fabricante(s);
8. País del o los laboratorio(s) fabricante(s);
9. Forma farmacéutica;
10. Condiciones de almacenamiento;
11. País de importación (únicamente para los medicamentos biológicos importados);
12. Nro. total de dosis unitaria (para vacunas) o unidades (para los demás medicamentos biológicos) a liberar;
13. Presentación comercial;
14. Fecha de elaboración;
15. Fecha de expiración;
16. Concentración;
17. Orden de compra (exclusivo para medicamentos importados por la ENI o quien ejerza sus competencias);
18. Fecha para realizar la inspección; y,
19. Lugar de la inspección.

**NOTA 3:** En esta etapa el solicitante podrá adjuntar a la solicitud los demás requisitos inherentes del proceso de liberación de lote, correspondientes al lote a liberar, que se detallan en el apartado 4.2.2 o podrá entregarlos durante la inspección. Cabe enfatizar que si el medicamento biológico cuenta con registro sanitario nacional, la información a proporcionar deberá estar conforme a aquella aprobada en el registro sanitario.

Los medicamentos que ingresen a través del Fondo Rotatorio podrán ser eximidos de indicar el número de registro sanitario nacional y el titular del registro sanitario, de acuerdo a lo dispuesto en el Art. 55 de la Ley Orgánica de Salud.

De haberse realizado alguna actualización (que corresponda a una notificación al registro sanitario) o modificación en la información proporcionada para obtener el registro sanitario nacional y que afecta directamente al proceso de liberación de lote, el titular del registro sanitario debe solicitar a la ARCSA la actualización o modificación de la información y aprobación respectiva previo a la solicitud de liberación de lote; conforme lo 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); o el Instructivo Externo: Notificaciones al registro sanitario de medicamentos en general y productos biológicos, según corresponda.



<b>INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	6.0
	Página <b>19</b> de <b>32</b>	

## 4.2. EJECUCIÓN

### 4.2.1 GENERALIDADES

La Coordinación Zonal que corresponda dispondrá la ejecución de la Inspección y Verificación de las condiciones de almacenamiento, transporte y del muestreo del medicamento biológico, de acuerdo a los lineamientos establecidos en el Reglamento de Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte para establecimientos farmacéuticos.

En base al informe de la evaluación documental, informe de la inspección y a los resultados de los ensayos de laboratorio realizados (cuando corresponda, de acuerdo a las Políticas de la Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior de la ARCSA; la Agencia a través de la Coordinación Técnica de Certificaciones, Autorizaciones y Buenas Prácticas Sanitarias emitirá el Certificado de Liberación de Lote, la Carta de rechazo o la cancelación del proceso de liberación de lote.

### 4.2.2 INSPECCIÓN Y VERIFICACIÓN DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y TRANSPORTE

Los Analistas Zonales de la ARCSA verificarán la cadena de frío, las condiciones de almacenamiento y transporte del medicamento biológico y demás requisitos inherentes al lote objeto de la liberación, que se describen a continuación. Cabe recalcar 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. 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 protocolo deberá contener mínimo la información detallada en el apartado 4.2.2.1 Protocolo Resumido de Producción y Control y podrá guiarse en los formatos propuestos en la Serie de Reportes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud, en los formatos propuestos por agencias de alta vigilancia sanitaria o por aquellas calificadas por la OPS/OMS como Autoridades de Referencia Regional, dependiendo su proceso de manufactura. La información proporcionada a través del Protocolo Resumido de Producción y Control del lote a liberar debe estar acorde con el dossier presentado para la obtención del registro sanitario, a excepción de aquellas vacunas que no cuentan con el registro sanitario nacional;
2. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico o su equivalente del laboratorio fabricante;
3. Certificado de liberación de lote de la ARN del país de origen, debidamente legalizado (apostillado o consularizado, según 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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 20 de 32</b>	

4. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final; cuando corresponda;
5. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del medicamento biológico; y,
6. Copia del inserto y etiquetas.

**NOTA 4:** De realizarse una liberación del primer lote de vacunas, hemoderivados y afines, el único requisito adicional a los descritos en este apartado será la factura por el pago del proceso de liberación del primer lote de medicamentos biológicos, conforme la Resolución ARCSA-DE-2018-019-JCGO. La factura debe ingresarse como documento adjunto a la solicitud de liberación de lote.

#### Libерación Lote a Lote de hemoderivados y afines

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

1. 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 protocolo podrá contener mínimo la información detallada en el apartado 4.2.2.1 Protocolo Resumido de Producción y Control o podrá guiarse en los formatos propuestos por agencias de alta vigilancia sanitaria o por aquellas calificadas por la OPS/OMS como Autoridades de Referencia Regional, dependiendo su proceso de manufactura. La información proporcionada a través del Protocolo Resumido de Producción y Control del lote a liberar debe estar acorde con el dossier presentado para la obtención del registro sanitario, a excepción de aquellos hemoderivados que no cuentan con el registro sanitario nacional;
2. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico o su equivalente del laboratorio fabricante;
3. Certificado de liberación de lote o su equivalente correspondiente a cada pool de plasma que de origen al lote de producto final, así como los documentos que acrediten el origen del plasma utilizado y los controles realizados al mismo; y/o Certificado de liberación de lote del hemoderivado, emitido por la autoridad sanitaria del país de origen, debidamente apostillado o consularizado;
4. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final, cuando corresponda;
5. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del medicamento biológico; y,
6. Copia del inserto y etiquetas.

**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.

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 21 de 32</b>	

### Liberación del Primer Lote

Para la liberación del primer lote de medicamentos biológicos, tales como: medicamentos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros que la autoridad sanitaria determine; se deberán presentar los siguientes requisitos:

1. 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 protocolo podrá contener la información detallada en la Tabla 1. Protocolo resumido de producción y control (dependiendo su proceso de manufactura) o podrá guiarse en los formatos propuestos por agencias de alta vigilancia sanitaria o por aquellas calificadas por la OPS/OMS como Autoridades de Referencia Regional, dependiendo el producto biológico y su proceso de manufactura. La información proporcionada a través del Protocolo Resumido de Producción y Control del lote a liberar debe estar acorde con el dossier presentado para la obtención del registro sanitario, a excepción de aquellos medicamentos biológicos que no cuentan con el registro sanitario nacional. En el caso de no poseer en un solo documento la información descrita en la Tabla 1. Protocolo resumido de producción y control, se debe presentar toda la documentación que sustente la información detallada en la Tabla 1. para el lote a liberar, dependiendo el proceso de manufactura de su producto;
2. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico o su equivalente del laboratorio fabricante;
3. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final, cuando corresponda;
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 medicamento; este requisito deberá presentarse siempre y cuando el CPF que consta en el dossier del medicamento esté caducado. El CPF debe estar apostillado o consularizado, según corresponda;
5. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del transporte y almacenamiento del medicamento biológico; y,
6. Copia del inserto y etiquetas.

### **Para el caso de la Producción Nacional:**

1. Protocolo Resumido de producción y Control del lote a liberar, aprobado por el director técnico del laboratorio fabricante. En el caso de vacunas el protocolo deberá contener mínimo la información detallada en el apartado 4.2.2.1 del Protocolo Resumido de Producción y Control y podrá guiarse en los formatos propuestos en la Serie de Reportes Técnicos de la Organización Mundial de la Salud para cada tipo de vacuna, conforme a su proceso de manufactura. En el caso de hemoderivados el protocolo podrá contener mínimo la información detallada en el apartado 4.2.2.1 o podrá guiarse en los formatos propuestos por agencias de alta vigilancia

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 22 de 32</b>	

sanitaria o por aquellas calificadas por la OPS/OMS como Autoridades de Referencia Regional, dependiendo su proceso de manufactura.

Para los medicamentos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros productos biológicos el protocolo podrá contener la información detallada en la Tabla 1. Protocolo resumido de producción y control (dependiendo su proceso de manufactura) o podrá guiarse en los formatos propuestos por agencias de alta vigilancia sanitaria o por aquellas calificadas por la OPS/OMS como Autoridades de Referencia Regional, dependiendo el producto biológico y su proceso de manufactura. En el caso de no poseer en un solo documento la información descrita en la Tabla 1. Protocolo resumido de producción y control, se debe presentar toda la documentación que sustente la información detallada en la Tabla 1 para el lote a liberar, dependiendo el proceso de manufactura de su producto.

La información proporcionada a través del Protocolo Resumido de Producción y Control del lote a liberar debe estar acorde con el dossier presentado para la obtención del registro sanitario;

2. Certificado de análisis del producto final, correspondiente al lote a liberar, con fecha y firma del director técnico del laboratorio fabricante;
3. Información referente al disolvente, el certificado de análisis y el documento que relacione el disolvente con el producto final, cuando corresponda;
4. Monitores de cadena de frío y/o registros de cadena de frío del almacenamiento del medicamento biológico; y,
5. Copia del inserto y etiquetas.

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 medicamento biológico sujeto a la liberación de lote no podrá comercializarse, distribuirse o utilizarse hasta obtener el Certificado de liberación de lote.

En casos excepcionales, la Agencia podrá solicitar vía Quipux, adicional a los requisitos anteriormente mencionados, cualquier otra documentación que se considere pertinente para realizar la liberación de lote de medicamentos biológicos.

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 tiempo que tardará en implementarla y el número de solicitud mediante la cual la Agencia autorizó la actualización o modificación al registro sanitario. De no

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	Página <b>23</b> de <b>32</b>	

solventar las observaciones en el tiempo establecido, la ARCSA cancelará el proceso de liberación de lote y el solicitante deberá ingresar una nueva solicitud.

Los medicamentos 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. Para la liberación de lotes de este tipo de medicamentos biológicos 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) cuando corresponda o nombre del principio 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 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 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 de las condiciones de almacenamiento y transporte serán registrados y debidamente firmados por los responsables:

- a. Representantes de la ARCSA
- b. Responsable del almacenamiento del medicamento biológico
- c. Solicitante o su representante

Se deja una copia del acta de inspección al solicitante y una al responsable del almacenamiento del medicamento biológico.

#### 4.2.2.1 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 del medicamento biológico 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 medicamentos

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	6.0
	Página <b>24</b> de <b>32</b>	

biológicos con registro sanitario nacional, el Protocolo Resumido de Producción y Control debe ser desarrollado en base 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 medicamento biológico, 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 principio 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 principio activo, producto intermedio, producto final al granel y producto terminado (según corresponda)
Nombre y Número de lote	Nombre y Números de lote del principio 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 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

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	6.0
	Página <b>25</b> de <b>32</b>	

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 6:** 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.

**NOTA 7:** 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.

#### 4.2.3 EVALUACIÓN DOCUMENTAL DE LA LIBERACIÓN DE LOTE

La ARCSA evaluará la documentación presentada en la inspección de liberación de lote de medicamentos biológicos y verificará su concordancia con la información aprobada en el registro sanitario, incluyendo sus actualizaciones y modificaciones (en el caso de los medicamentos que cuentan con registro sanitario), y con la información proporcionada a través de la solicitud de liberación de lote.

##### 4.2.3.1 Solicitud de documentación faltante y/o adicional

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

- a. Cambios en el proceso o del sitio de producción;

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 26 de 32</b>	

- 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 medicamento 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 Agencia solicitará, a través del Sistema de Gestión Documental – Quipux, la información faltante, adicional y/o la corrección de las inconsistencias al fabricante o importador del medicamento biológico. De requerirse un nuevo registro sanitario nacional, conforme lo descrito en el Art. 30 del Acuerdo Ministerial 385, se notificará 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 del medicamento biológico, el estándar de referencia del medicamento biológico y/o los reactivos específicos en caso de que la Agencia no cuente con los mismos, y se necesite realizar ensayos de laboratorio.

Si el fabricante, importador, la ENI o quien ejerza sus competencias, no ingresa la información faltante y/o adicional, no solventa las observaciones o no proporciona el estándar de referencia y/o los reactivos especiales (cuando aplique) en el plazo máximo de sesenta (60) días, la ARCSA cancelará el proceso de liberación de lote y el solicitante deberá ingresar una nueva solicitud. El medicamento biológico sujeto a la liberación de lote no podrá comercializarse, distribuirse o utilizarse hasta obtener el Certificado de liberación de lote.

**NOTA 8:** La fecha de entrega de la documentación o requisitos faltantes y/o adicionales podrá extenderse en casos excepcionales, con la debida justificación.

#### 4.2.4 ANÁLISIS DE LABORATORIO

Los análisis se realizarán en los Laboratorios de Referencia de la ARCSA con el fin de verificar el grado de cumplimiento de los parámetros de calidad establecidos para cada medicamento biológico y evaluar la consistencia del lote (a través del protocolo de producción y control, y por los resultados de los ensayos de laboratorio).



<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 27 de 32</b>	

#### 4.2.4.1 Políticas de la Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior

La Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior, a través del Laboratorio de Referencia de la ARCSA, ha determinado las siguientes políticas para establecer los casos y las condiciones en las que se debe ejecutar los análisis de control de calidad a los medicamentos biológicos que se comercialicen, distribuyan y utilicen en el país:

- Realizar ensayos a todos los lotes de medicamentos biológicos de producción nacional;
- Para los medicamentos biológicos importados los ensayos procederán a realizarse de acuerdo a lo planificado en el PALL de la Coordinación General Técnica de Vigilancia y Control Posterior;
- Cuando el titular del registro sanitario haya realizado modificaciones que puedan afectar la calidad del producto, debido a cambios significativos en el proceso de fabricación, sitio de fabricación o cambio de un técnica analítica para el control de calidad del producto final;
- Cuando se observen desviaciones en los respectivos registros de “Control de Tendencia de Producto” de cada producto, y se encuentren por fuera de los límites documentados o aprobados en el registro sanitario;
- Cuando haya reporte de observaciones graves o hallazgos en las inspecciones de Buenas Prácticas de Manufactura o Buenas Prácticas de Almacenamiento, Distribución y Transporte;
- Cuando haya una alerta a nivel mundial o reporte de eventos adversos que indique que se encuentra comprometida la calidad del medicamento biológico;
- Cuando se importen nuevos medicamentos biológicos a ser comercializadas en el país, o cuando el medicamento biológico a importar sea fabricado por un nuevo productor; y,
- Demás consideraciones establecidas por la Agencia.

La Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior y la Dirección Técnica de Laboratorios de Referencia establecerán la cantidad de medicamentos biológicos que serán analizados en el laboratorio. Cuando el medicamento biológico cuente con registro sanitario nacional, los resultados obtenidos en el laboratorio serán evaluados y comparados con las especificaciones técnicas aprobadas en el registro sanitario.

#### 4.2.4.2 Análisis Estadísticos de la Data

Los resultados cuantitativos del control de calidad de las vacunas y hemoderivados realizado por el laboratorio fabricante serán usados para hacer el análisis de tendencia de datos como una parte fundamental de la liberación de lote.

Para realizar el Análisis de Tendencia de Datos, los titulares del registro sanitario de vacunas y hemoderivados deberán proporcionar a la Dirección Técnica de Laboratorios de Referencia un Informe Anual de la producción de los lotes del medicamento biológico, en el cual se indique:

- Información referente a la producción del lote a granel y del producto terminado;
- Métodos de ensayo y sus resultados del lote a granel y del producto terminado; y,
- Certificados de análisis de los lotes producidos.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 28 de 32</b>	

**NOTA 9:** El primer Informe anual a presentar a la Agencia debe contener la información de su producción durante los últimos cinco (5) años, los siguientes informes anuales serán un alcance al informe inicialmente presentado.

Este informe deberá ser elaborado por el laboratorio fabricante de la vacuna o hemoderivado y remitido por el titular del registro sanitario, en el mes de enero del año siguiente, a la Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior, a través de Quipux, incluyendo el análisis de causa en el caso de que hayan existido desviaciones. En caso de no presentar el informe anual de la producción de los lotes del medicamento biológico en el tiempo establecido, la Agencia lo tomará en consideración como un criterio para realizar control nivel II.

#### 4.2.5 TOMA DE DECISIÓN

Una vez concluida la evaluación 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; esta comunicación estará dirigida al solicitante con copia a la CTVYCP 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 medicamento biológico a evaluar esté fuera de las especificaciones la Agencia emitirá la Carta de Rechazo al fabricante o importador, indicando los motivos por los cuales no se puede liberar el lote. La Carta de Rechazo se emitirá a través de Quipux al solicitante. 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 medicamento 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.

#### 4.2.6 CONTROL Y VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

La Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior - GTVYCP a través de sus Coordinaciones Zonales realizará controles periódicos a los medicamentos biológicos, incluyendo a las vacunas fabricadas en el territorio ecuatoriano y a las que han sido importadas, las mismas que están consideradas dentro de la planificación anual.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	Página <b>29</b> de <b>32</b>	

#### 4.2.7 PLAZOS

La ARCSA al término de treinta (30) días emitirá la decisión final, siempre y cuando durante la evaluación no existan observaciones que demanden consultas a otras ARN, se solicite documentación adicional o se realicen ensayos de laboratorio. Motivo por el cual ARCSA recomienda a los solicitantes de tomar previsiones cuando se planifique los programas de vacunación.

El término de los treinta (30) días para emitir el Certificado de Liberación de Lote o la Carta de Rechazo contará a partir de que se cumplan todos los requisitos para realizar la evaluación de liberación de lote.

De existir observaciones o documentación faltante durante la inspección por liberación de lote se indicarán en el acta de inspección y el tiempo máximo para su salvedad es de sesenta (60) días término. En el caso de no solventar las observaciones o no presentar la documentación faltante se cancelará la solicitud de liberación de lote y deberá iniciarse una nueva solicitud.

De existir observaciones o documentación faltante durante la evaluación de la documentación ingresada para la liberación de lote, la ARCSA solicitará a través del Sistema de Gestión Documental – Quipux, las observaciones a solventar o la documentación faltante al fabricante, importador, a la ENI o a quien ejerza sus competencias; lo mismo que deberá solventarse o entregarse en el plazo máximo de sesenta (60) días.

Cuando la evaluación del lote incluya ensayos de laboratorio la ARCSA solicitará, a través de Quipux, al importador o fabricante el respectivo estándar de referencia y/o los reactivos especiales a ser remitidos en el plazo máximo de sesenta (60) días (siempre y cuando la ARCSA no cuente con el estándar de referencia del medicamento biológico a analizar o los reactivos específicos necesarios para el ensayo). La Agencia dispondrá de un término de hasta ciento veinte (120) días, contados a partir de la recepción de la muestra, del estándar de referencia y/o del reactivo especial (cuando aplique), para emitir el Certificado de Liberación de lote o Carta de rechazo.

Si el fabricante, importador, la ENI o quien ejerza sus competencias, no ingresa la información faltante y/o adicional, no solventa las observaciones o no proporciona el estándar de referencia y/o los reactivos especiales (cuando aplique) en el plazo máximo de sesenta (60) días, la ARCSA cancelará el proceso de liberación de lote y el solicitante deberá ingresar una nueva solicitud. El medicamento biológico sujeto a la liberación de lote no podrá comercializarse, distribuirse o utilizarse hasta obtener el Certificado de liberación de lote.

Tiempos en relación al nivel I y nivel II, en los casos de ruptura de stock de medicamentos biológicos: La ARCSA emitirá el certificado de liberación de lote para medicamentos biológicos precalificados por la OMS de manera simplificada en caso de ruptura de stock en el término de nueve (9) días, contados a partir de que se cumplan todos los requisitos para realizar la evaluación de liberación de lote, o en el término de veinte (25) días cuando se incluyan ensayos de laboratorio, contados a partir de la recepción de la muestra; no aplica para los medicamentos biológicos que no son

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 30 de 32</b>	

precalificados, los cuales deben cumplir con el tiempo normal establecido en el presente instructivo.

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

#### **4.2.8 LIBERACIÓN DE LOTE EN CASOS EXCEPCIONALES**

##### **I - Del Certificado de Liberación de Lote en Casos Excepcionales;**

La liberación de lote de los medicamentos biológicos que no hayan obtenido el correspondiente registro sanitario ecuatoriano y sean importados en casos de emergencia sanitaria, para tratamientos especializados no disponibles en el país, para personas que sufran enfermedades catastróficas, raras o huérfanas, para fines de investigación clínica humana, para el abastecimiento del sector público a través de organismos internacionales, donaciones, y otros casos definidos por la autoridad sanitaria nacional; se realizará conforme lo descrito en la Resolución ARCSA-DE-016-2020-LDCL.

**II –** Cuando sean importadas fracciones o partes de un lote que ya ha sido liberado previamente por la Agencia, 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 dosis complementarias en mención 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 medicamento biológico.

**III –** Cuando se importen medicamentos biológicos pre-calificados por la OMS, la ARCSA realizará una revisión simplificada del protocolo resumido de producción y control, y del certificado de liberación de lote de la ARN del país de origen (cuando aplique). La Agencia verificará que los medicamentos biológicos pre-calificados por la OMS cuenten con las condiciones de transporte adecuadas, las etiquetas sean las correctas y la documentación acompañante sea la requerida.

**IV-** Cuando se haya realizado la liberación del primer lote de medicamentos biológicos (medicamentos biotecnológicos, biosimilares, alérgenos de origen biológico, sueros inmunes y otros que la autoridad sanitaria determine), el medicamento biológico no requerirá un nuevo certificado de Liberación de lote para sus posteriores importaciones; a excepción de aquellos casos en los cuales el medicamento biológico obtenga un nuevo registro sanitario (nuevo Nro. de registro). Los medicamentos serán controlados dentro del marco de la Vigilancia Sanitaria competencia de esta Agencia.

**V-** En el caso que el Ministerio de Salud Pública solicite la liberación de lote simplificada de medicamentos biológicos pre-calificados por la OMS por ruptura de stock, deberá ingresar junto a la solicitud de Liberación de Lote, el oficio justificativo mediante el cual detalle el motivante de dicha solicitud; la Agencia dará prioridad a la liberación de lote simplificada previo análisis del oficio justificativo.

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO</b> <b>LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>CÓDIGO</b>	IE-B.3.2.2-MB-01
	<b>VERSIÓN</b>	6.0
	<b>Página 31 de 32</b>	

La ARCSA realizará una revisión simplificada del protocolo resumido de producción y control, y del certificado de liberación de lote de la ARN del país de origen (cuando aplique), posterior a la recepción de la solicitud de liberación de lote. La Agencia verificará que los medicamentos biológicos pre-calificados por la OMS cuenten con las condiciones de transporte adecuadas, las etiquetas sean las correctas y la documentación acompañante sea la requerida.

#### 4.2.9 CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE LOTE

El Certificado de Liberación de Lote estará en correspondencia con el formato y contenido establecido por la ARCSA y acorde a los modelos propuestos por la OMS e incluirá como mínimo, la siguiente información:

- a) Número de certificado;
- b) Fecha de emisión del certificado;
- c) Nombre y dirección del o los laboratorio(s) fabricante(s);
- d) País del o los laboratorio(s) fabricante(s);
- e) País de importación (únicamente para los medicamentos biológicos importados);
- f) Nombre comercial del medicamento biológico;
- g) Denominación Común Internacional (DCI) cuando corresponda o nombre del principio activo cuando no exista DCI;
- h) Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen (para medicamentos biológicos extranjeros que no cuenten con el registro sanitario en el Ecuador), o número de registro sanitario nacional;
- i) Número o identificación del lote (incluyendo números de sub-lotes y números de lote del envase si es necesario);
- j) Presentación comercial;
- k) Número de dosis unitaria o unidades a liberar;
- l) Concentración y forma farmacéutica;
- m) Fecha de fabricación;
- n) Fecha de vencimiento;
- o) Condiciones de almacenamiento;
- p) Orden de compra (A Purchase Order – APO) exclusivo para los medicamentos importados por la ENI o quien ejerza sus competencias;
- q) Nombre, firma y cargo de la persona que libera; y,
- r) 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, indicar si la liberación fue exclusivamente por análisis documental o si se realizó además ensayos de laboratorio.

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 podrá ser emitido para varios lotes de un mismo medicamento biológico.

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.

<b>INSTRUCTIVO EXTERNO LIBERACIÓN DE LOTES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS</b>	CÓDIGO	IE-B.3.2.2-MB-01
	VERSIÓN	6.0
	Página <b>32</b> de <b>32</b>	

#### 4.2.10 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 Técnica de Certificaciones, Autorizaciones y Buenas Prácticas Sanitarias, 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 10:** No se aceptará la solicitud de corrección de las dosis liberadas de un medicamento ya liberado y cuya información se encuentre publicada en la página web de la Agencia.

#### 5. ANEXOS Y FORMATOS

- FORMATO 1. Calendario tentativo de Producción/importación de medicamentos biológicos FE-B.3.2.2-MB-01-01
- FORMATO 2. Notificación de cambios en el calendario tentativo de producción/importación anual de medicamentos biológicos FE-B.3.2.2-MB-01-02
- FORMATO 3. Solicitud para liberación de lotes de medicamentos biológicos FE-B.3.2.2-MB-01-03
- 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

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.

Ciudad, dd/mm/aa

(NOMBRE DEL COORDINADOR)

**COORDINADOR TÉCNICO DE VIGILANCIA Y CONTROL POSTERIOR  
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) mediante el presente comunico a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, el calendario tentativo de (producción / importación anual) para el año ....., con la finalidad de realizar la liberación del lote del medicamento biológico descrito a continuación:

Nombre comercial del medicamento biológico:

Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del principio activo:

Tipo de medicamento biológico:

Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen (para medicamentos biológicos extranjeros que no cuenten con el registro sanitario en el Ecuador), o número de registro sanitario nacional:

Titular del Registro Sanitario\*: (cuando corresponda)

País del o los laboratorio(s) Fabricante(s):

País de importación (únicamente para los medicamentos biológicos importados):

Número de lotes a importar o producir por mes y su equivalencia en dosis unitaria:

Presentación comercial de los lotes a importar o producir:

Fecha tentativa de importación o producción:

Para los fines pertinentes se adjunta el calendario tentativo de (producción / importación anual) del medicamento biológico que respalda el requerimiento solicitado por la ARCSA para dar inicio al proceso.

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente

*(Nombre y Apellido del responsable del medicamento)*

*E-mail: (DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO DEL RESPONSABLE DEL MEDICAMENTO)*

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

*Telf. Cel.: (NÚMERO DE CELULAR)*

**\*Nota:** De acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Salud, Ley 67, Registro Oficial Suplemento 423 del 22 de diciembre de 2006, se determina: "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".

Ciudad, dd/mm/aa

(NOMBRE DEL COORDINADOR)

**COORDINADOR TÉCNICO DE VIGILANCIA Y CONTROL POSTERIOR  
AGENCIA NACIONAL DE REGULACIÓN, CONTROL Y VIGILANCIA SANITARIA – ARCSA, DOCTOR  
LEOPOLDO IZQUIETA PÉREZ**

Su despacho.

De mi consideración

Por medio del presente YO (NOMBRE/RAZÓN SOCIAL DEL RESPONSABLE DEL PRODUCTO BIOLÓGICO) notifico a la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria – ARCSA, Dr. Leopoldo Izquieta Pérez, que se efectuó un cambio o modificación en el calendario tentativo de producción/importación anual entregado a la Agencia del medicamento biológico descrito a continuación:

Nombre comercial del medicamento biológico:

Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del principio activo:

Tipo de medicamento biológico:

Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen (para medicamentos biológicos extranjeros que no cuenten con el registro sanitario en el Ecuador), o número de registro sanitario nacional:

Titular del Registro Sanitario\*: (cuando corresponda)

País del o los laboratorio(s) Fabricante(s):

País de importación (únicamente para los medicamentos biológicos importados):

Número de lotes a importar o producir por mes y su equivalencia en dosis unitaria:

Presentación comercial de los lotes a importar:

Para los fines pertinentes se adjunta el calendario tentativo de producción/importación anual del medicamento biológico, de acuerdo al cambio realizado.

Atentamente

*(Nombre y Apellido del responsable del medicamento)*

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

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

Telf. Cel.: (NÚMERO DE CELULAR)

**\*Nota:** De acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Salud, Ley 67, Registro Oficial Suplemento 423 del 22 de diciembre de 2006, se determina: "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".



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) solicito a la ARCSA la liberación del lote del/los medicamento(s) biológicos descrito(s) a continuación:

Nombre comercial del Medicamento Biológico:

Denominación Común Internacional (DCI) o nombre del principio activo:

Número de registro sanitario o su equivalente en el país de origen (para medicamentos biológicos extranjeros que no cuenten con el registro sanitario en el Ecuador), o número de registro sanitario nacional:

Titular del Registro Sanitario\*: (cuando corresponda)

Número o identificación del lote (incluyendo números de sub-lotes y números de lote del envase si es necesario):

Tipo de medicamento biológico:

Nombre y dirección del o los laboratorio(s) fabricante(s):

País del o los laboratorio(s) fabricante(s):

Forma farmacéutica:

Condiciones de almacenamiento:

País de importación (únicamente para los medicamentos biológicos importados):

Nro. total de dosis unitaria o unidades a liberar:

Presentación comercial:

Fecha de elaboración:

Fecha de expiración:

Concentración:

Orden de compra (exclusivo para medicamentos importados por el ENI):

Fecha para realizar la inspección:

Lugar de la inspección:

Con sentimientos de distinguida consideración.

Atentamente

(Nombre y Apellido del responsable del medicamento)

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

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

Telf. Cel.: (NÚMERO DE CELULAR)

\*Con copia a la Coordinación Técnica de Vigilancia y Control Posterior y a la Coordinación Técnica de Certificaciones, Autorizaciones y Buenas Prácticas Sanitarias.

Agencia Nacional de Regulación,  
Control y Vigilancia Sanitaria



## ANEXO 1: GUÍA DE USUARIO

OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE  
AL PROCESO DE LIBERACIÓN DEL PRIMER LOTE DE  
MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Versión [3.0]

Marzo, 2022



Juntos  
lo logramos

**ANEXO 1**

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DEL PRIMER LOTE  
DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

**CONTENIDO**

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

ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DEL PRIMER LOTE DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

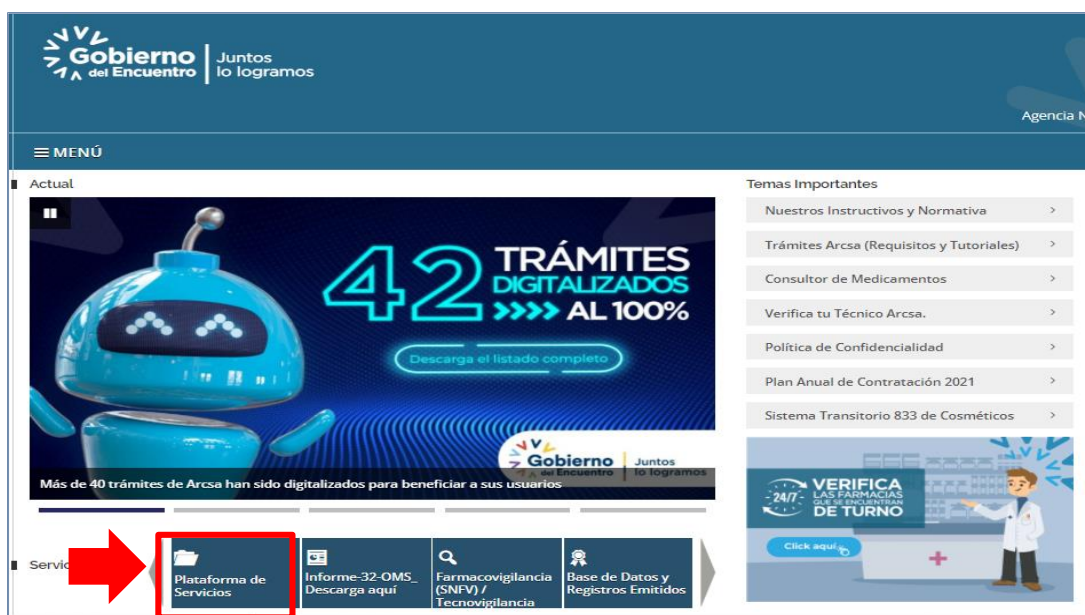
## 1. OBJETIVO

Informar al usuario externo de forma detallada y precisa los pasos para realizar el pago del proceso de liberación de primer lote de medicamentos biológicos 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 y seleccionar la opción “Plataforma de Servicios”.



### 2.2. Se desplegará la siguiente ventana en la cual deberá dar clic en la opción “Permisos de funcionamiento” o ingresar directamente al siguiente link: <http://permisosfuncionamiento.controlsanitario.gob.ec/>



ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DEL PRIMER LOTE DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Se abrirá la siguiente ventana:



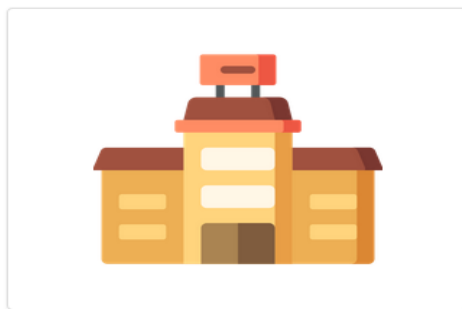
2.3. Acceder al ícono de órdenes de pago.



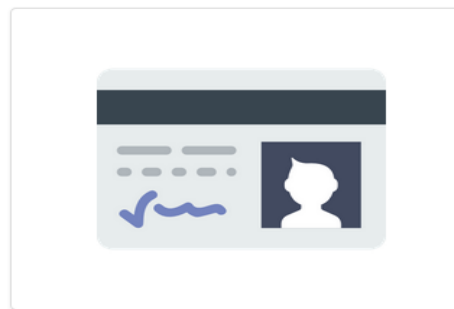
2.4. Seleccionar el tipo de identificación con el cual quiera procesar la orden de pago.

AGENCIA NACIONAL DE  
REGULACIÓN, CONTROL  
Y VIGILANCIA SANITARIA

Seleccione el Tipo de Identificación con la que va a  
Procesar la Orden



RUC



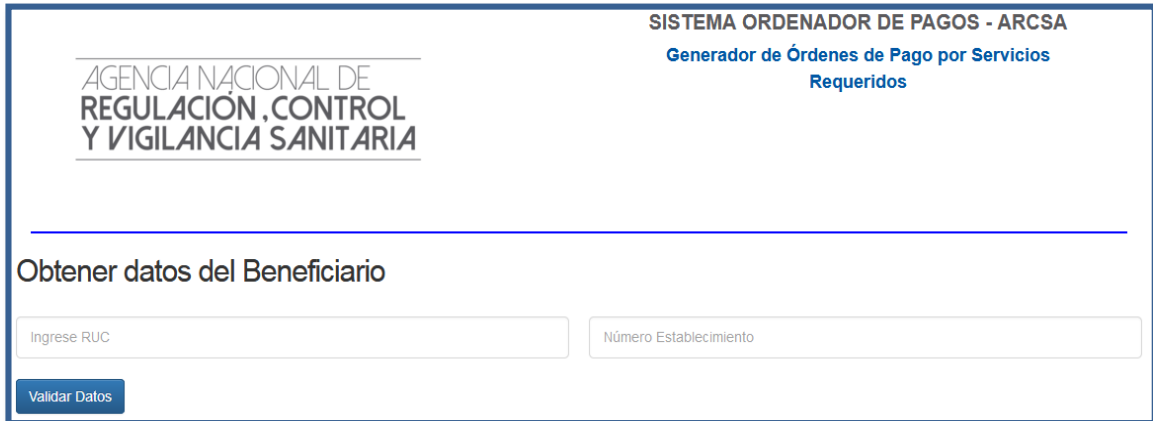
CÉDULA

- a. Si seleccionó el tipo de identificación "RUC" para generar la orden de pago deberá ingresar los siguientes datos:
- RUC: Número de RUC asignado por el Servicio de Rentas Internas (SRI);
  - Establecimiento: Número del establecimiento sobre el que se emitirá la orden de pago.

**NOTA 1:** En el caso que el solicitante cuente con varios establecimientos, se debe considerar y revisar los datos respectivos del establecimiento sobre el cual se generará la orden de pago.

ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DEL PRIMER LOTE DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS



SISTEMA ORDENADOR DE PAGOS - ARCSA  
Generador de Órdenes de Pago por Servicios  
Requeridos

AGENCIA NACIONAL DE  
REGULACIÓN, CONTROL  
Y VIGILANCIA SANITARIA

---

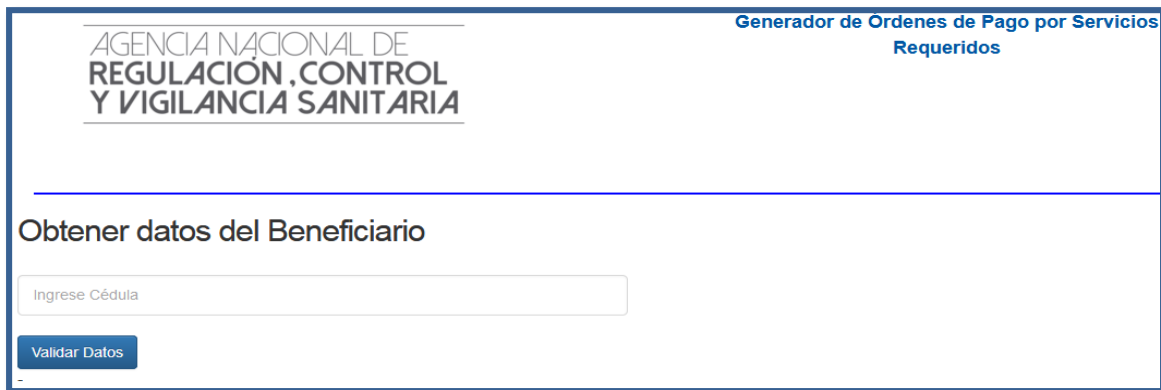
Obtener datos del Beneficiario

Ingrese RUC

Número Establecimiento

Validar Datos

- b. Si seleccionó el tipo de identificación “Cédula” para generar la orden de pago deberá ingresar el número de cédula.



AGENCIA NACIONAL DE  
REGULACIÓN, CONTROL  
Y VIGILANCIA SANITARIA

Generador de Ordenes de Pago por Servicios  
Requeridos

---

Obtener datos del Beneficiario

Ingrese Cédula

Validar Datos

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



SISTEMA ORDENADOR DE PAGOS - ARCSA  
Generador de Órdenes de Pago por Servicios  
Requeridos

AGENCIA NACIONAL DE  
REGULACIÓN, CONTROL  
Y VIGILANCIA SANITARIA

---

019385

Paso 1.- Verificar Información del Beneficiario

Razón Social del Beneficiario

CI/RUC del Beneficiario

Dirección

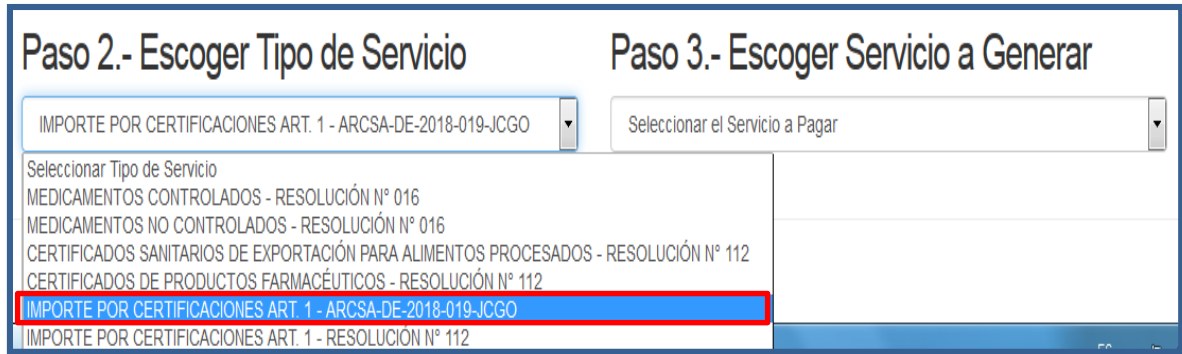
Provincia  
GUAYAS

**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 respectivos con la finalidad de continuar al siguiente paso.

ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DEL PRIMER LOTE DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

2.6. Se procederá a escoger el tipo de servicio “**Importe por certificaciones Art. 1 ARCSA-DE-2018-019-JCGO**”



**Paso 2.- Escoger Tipo de Servicio**      **Paso 3.- Escoger Servicio a Generar**

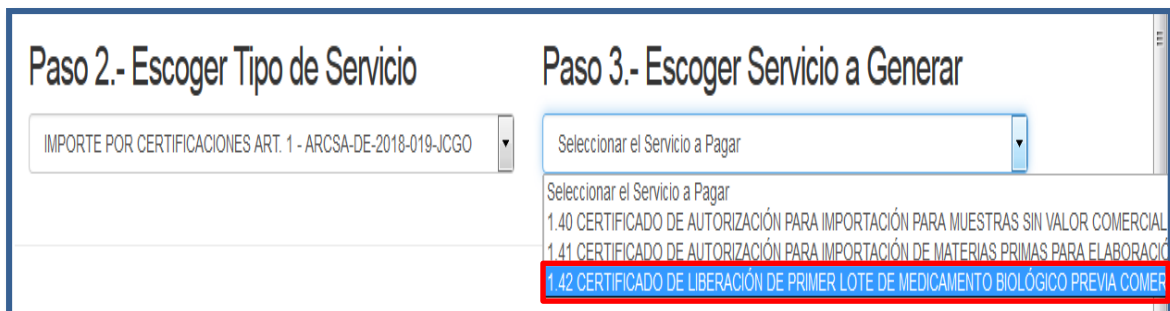
IMPORTE POR CERTIFICACIONES ART. 1 - ARCSA-DE-2018-019-JCGO

Seleccionar el Servicio a Pagar

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

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 2.- Escoger Tipo de Servicio**      **Paso 3.- Escoger Servicio a Generar**

IMPORTE POR CERTIFICACIONES ART. 1 - ARCSA-DE-2018-019-JCGO

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 ELABORACIÓN
- 1.42 CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE PRIMER LOTE DE MEDICAMENTO BIOLÓGICO PREVIA COMER**

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

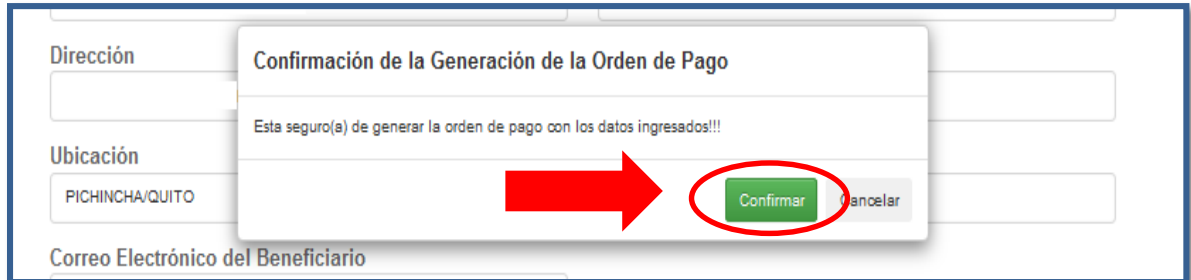
Detalle					
NO.	Concepto de Orden de Pago	Cantidad	Valor de Tasa	Monto de Exoneración	Total
1	1.42 CERTIFICADO DE LIBERACIÓN DE PRIMER LOTE DE MEDICAMENTO BIOLÓGICO PREVIA COMERCIALIZACIÓN. (USUARIO ES TITULAR DE REGISTRO SANITARIO) - ARCSA-DE-2018-019-JCGO	1	\$486.44	\$0.00	\$486.44
<b>Monto total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

Generar orden de pago

ANEXO 1

GUÍA DE USUARIO: OBTENCIÓN DE LA FACTURA CORRESPONDIENTE AL PROCESO DE LIBERACIÓN DEL PRIMER LOTE DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

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



Dirección

Ubicación

PICHINCHA/QUITO

Correo Electrónico del Beneficiario

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 a la cuenta bancaria que indica el documento.

2.11. Una vez cancelada la tasa de importe, el usuario deberá remitir el comprobante de pago al correo [arcsa.facturación@controlsanitario.gob.ec](mailto:arcsa.facturación@controlsanitario.gob.ec).

2.12. La ARCSA remitirá al usuario la factura del proceso de liberación del primer lote del medicamento biológico.

**NOTA 3:** Finalizado todo el proceso de obtención de la orden de pago y cancelación de la tasa respectiva, el usuario debe ingresar la factura con la solicitud de liberación de lote.