 <b>GOBIERNO DE CHILE</b> <b>INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA</b> <b>Departamento de Control Nacional</b>	<b>INSTRUCTIVO CONTROL Y LIBERACION DE LOTES DE VACUNAS</b>	Fecha emisión: 07/01/2010
		Revisión: 0
<b>SDLNC</b> Sección Control de Serie de Productos Biológicos	<b>IT- 421.00.006</b>	Fecha revisión: 07/01/2010
		Página 1 de 4

**1. OBJETIVO:**

Establecer un instructivo para la autorización de un lote de vacunas, sometido a análisis en su etapa de pre-comercialización, de acuerdo a la normativa vigente y verificar el cumplimiento de las especificaciones de producto terminado de acuerdo a lo aprobado en el registro Sanitario respectivo.

**2. MATERIALES, INSUMOS Y EQUIPOS.**


N/A

**3. DESARROLLO:**


Ítem	Actividad	Responsable
3.1	<p>Llenan el formulario con la información solicitada desde página Web. <i>Anexo Nº1</i> (<a href="http://www.ispch.cl/portada/usuarios-clientes/Prestaciones/Control_de_serie_vacunas_bacterianas_ó_virales/Formulario_Solicitud_de_Control_de_serie">www.ispch.cl/portada/usuarios-clientes/Prestaciones/Control de serie vacunas bacterianas ó virales/Formulario Solicitud de Control de serie</a>) y lo presentan en la Sección Gestión Trámites del Subdepartamento Gestión de Clientes del ISP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se debe acompañar la siguiente documentación:               <ul style="list-style-type: none"> <li>-Protocolo de análisis realizado en Chile (Art.118 DS1876/95),</li> <li>-Protocolo de análisis país de origen en extenso</li> <li>-Copia de certificado liberación del país de origen (certificado que emite la autoridad sanitaria del país para ese lote en particular)</li> <li>-Ultima hoja de especificaciones aprobadas del registro.</li> <li>-Registro de tº durante el transporte, desde el país de origen.</li> </ul> </li> </ul>	Laboratorios Farmacéuticos

<b>Elaborado por</b> QF Ximena Silva A. Jefe Sección Control de Serie Productos Biológicos	<b>Revisado por</b> QF Ma.Emilia Passi Encargada(S) calidad SLNC	<b>Aprobado por</b> QF Ximena Silva A. Jefe (S) SLNC
---	--	--


COPIA CONTROLADA CUANDO COLOR ES ROJO

 <p>GOBIERNO DE CHILE INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA Departamento de Control Nacional</p>	<b>INSTRUCTIVO CONTROL Y LIBERACION DE LOTES DE VACUNAS</b>	Fecha emisión: 07/01/2010
		Revisión: 0
		Fecha revisión: 07/01/2010
SDLNC Sección Control de Serie de Productos Biológicos	<b>IT- 421.00.006</b>	Página 2 de 4

<b>3.2</b>	<p><u>Toma de muestra:</u> Efectúan la toma de muestra, en presencia del Director Técnico del laboratorio, de acuerdo con la Norma Chilena Oficial de Muestreo NCh 2236-NCh 2237, (Anexo N° 2) en el lugar declarado por el laboratorio titular (importador), siguiendo las instrucciones siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El producto debe permanecer en cuarentena durante los análisis por parte de la autoridad sanitaria.</li> <li>• Las tablas de muestreo se aplican de acuerdo con el Nivel de Inspección S-4 de la Norma.</li> <li>• El tamaño de la muestra debe ser suficiente para realizar en duplicado las pruebas analíticas correspondientes a las especificaciones de producto terminado consideradas críticas para el producto.</li> <li>• Si la letra codificada en la tabla de muestreo asigna un tamaño de muestra insuficiente para realizar en duplicado los análisis, se pasa al Nivel de Inspección General I.</li> <li>• Si la muestra continúa siendo insuficiente, se procede a efectuar una revisión documentaria extensiva.</li> </ul>	Profesionales SLNC.														
<b>3.3</b>	<p><u>Análisis:</u> Analizan todas las vacunas ingresadas a Control de serie, preservando la cadena de frío y de acuerdo con las especificaciones declaradas en su registro sanitario. Los análisis que efectúan, y sus correspondientes criterios de aceptación se describen a continuación:</p> <p><b>3.3.1. ENSAYOS BIOLÓGICOS y MICROBIOLÓGICOS</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Ensayo</th> <th style="text-align: center;">Criterio de aceptación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ensayo de inocuidad ó toxicidad anormal</td> <td>Cumple</td> </tr> <tr> <td>Prueba de Identidad Inmunológica</td> <td>Positivo</td> </tr> <tr> <td>Potencia o actividad</td> <td>Valor teórico (modelo biológico) Límites</td> </tr> <tr> <td>Ensayo de pirógenos</td> <td>Apirogénico</td> </tr> <tr> <td>Ensayo de endotoxinas bacterianas</td> <td>Límite superior (UE/mg ó UE/mL)</td> </tr> <tr> <td>Ensayo de esterilidad</td> <td>Estéril (método USP)</td> </tr> </tbody> </table>	Ensayo	Criterio de aceptación	Ensayo de inocuidad ó toxicidad anormal	Cumple	Prueba de Identidad Inmunológica	Positivo	Potencia o actividad	Valor teórico (modelo biológico) Límites	Ensayo de pirógenos	Apirogénico	Ensayo de endotoxinas bacterianas	Límite superior (UE/mg ó UE/mL)	Ensayo de esterilidad	Estéril (método USP)	Profesionales Sección Control de Serie Productos Biológicos.
Ensayo	Criterio de aceptación															
Ensayo de inocuidad ó toxicidad anormal	Cumple															
Prueba de Identidad Inmunológica	Positivo															
Potencia o actividad	Valor teórico (modelo biológico) Límites															
Ensayo de pirógenos	Apirogénico															
Ensayo de endotoxinas bacterianas	Límite superior (UE/mg ó UE/mL)															
Ensayo de esterilidad	Estéril (método USP)															

 <b>GOBIERNO DE CHILE</b> <b>INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA</b> <b>Departamento de Control Nacional</b>	<b>INSTRUCTIVO CONTROL Y LIBERACION DE LOTES DE VACUNAS</b>	Fecha emisión: 07/01/2010
		Revisión: 0
		Fecha revisión: 07/01/2010
<b>SDLNC</b> Sección Control de Serie de Productos Biológicos	<b>IT- 421.00.006</b>	Página 3 de 4

<b>3.3.2.- ENSAYOS FÍSICO- QUÍMICOS</b>																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Ensayo</th> <th>Criterio de aceptación</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Identidad del o de los principios activos</td> <td>Positivo(método) (Para cada principio activo)</td> </tr> <tr> <td>pH</td> <td>Valor teórico y límites</td> </tr> <tr> <td>Contenido de proteínas totales</td> <td>Valor teórico y límites (mg, %)</td> </tr> <tr> <td>Contenido de fenol o formaldehído</td> <td>Límite máximo (g/L)</td> </tr> <tr> <td>Contenido de aluminio :</td> <td>Límite máximo (mg)</td> </tr> <tr> <td>Control de volumen:</td> <td>Volumen declarado (mL) Límites (% ó mL)</td> </tr> <tr> <td>Humedad :</td> <td>Límite máximo (%)</td> </tr> <tr> <td>Número de dosis por envase:</td> <td>Valor</td> </tr> </tbody> </table>		Ensayo	Criterio de aceptación	Identidad del o de los principios activos	Positivo(método) (Para cada principio activo)	pH	Valor teórico y límites	Contenido de proteínas totales	Valor teórico y límites (mg, %)	Contenido de fenol o formaldehído	Límite máximo (g/L)	Contenido de aluminio :	Límite máximo (mg)	Control de volumen:	Volumen declarado (mL) Límites (% ó mL)	Humedad :	Límite máximo (%)	Número de dosis por envase:	Valor	
Ensayo	Criterio de aceptación																			
Identidad del o de los principios activos	Positivo(método) (Para cada principio activo)																			
pH	Valor teórico y límites																			
Contenido de proteínas totales	Valor teórico y límites (mg, %)																			
Contenido de fenol o formaldehído	Límite máximo (g/L)																			
Contenido de aluminio :	Límite máximo (mg)																			
Control de volumen:	Volumen declarado (mL) Límites (% ó mL)																			
Humedad :	Límite máximo (%)																			
Número de dosis por envase:	Valor																			
<b>3.4</b>	<b>Cantidad de unidades requeridas por ensayo:</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Presentación de la vacuna</th> <th>Pruebas fisicoquímicas</th> <th>Pruebas en animales</th> <th>Esterilidad</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Monodosis 0.5ml</td> <td>48 unidades</td> <td>45 unidades</td> <td rowspan="4">           Según el tamaño del lote            -Mas de 500 unidades.            2% ó 20 unidades (lo que resulte menor)            -Entre 100-500: 10 unidades            -No mas de 100 unidades: 10% ó 4 unidades (lo que resulte mayor)         </td> </tr> <tr> <td>Monodosis 1 ml</td> <td>27 unidades</td> <td>25 unidades</td> </tr> <tr> <td>Multidosis 5 ml</td> <td>16 unidades</td> <td>15 unidades</td> </tr> <tr> <td>Multidosis 10ml</td> <td>13 unidades</td> <td>10 unidades</td> </tr> </tbody> </table>	Presentación de la vacuna	Pruebas fisicoquímicas	Pruebas en animales	Esterilidad	Monodosis 0.5ml	48 unidades	45 unidades	Según el tamaño del lote -Mas de 500 unidades. 2% ó 20 unidades (lo que resulte menor) -Entre 100-500: 10 unidades -No mas de 100 unidades: 10% ó 4 unidades (lo que resulte mayor)	Monodosis 1 ml	27 unidades	25 unidades	Multidosis 5 ml	16 unidades	15 unidades	Multidosis 10ml	13 unidades	10 unidades	Profesionales Sección Control de Serie Productos Biológicos	
Presentación de la vacuna	Pruebas fisicoquímicas	Pruebas en animales	Esterilidad																	
Monodosis 0.5ml	48 unidades	45 unidades	Según el tamaño del lote -Mas de 500 unidades. 2% ó 20 unidades (lo que resulte menor) -Entre 100-500: 10 unidades -No mas de 100 unidades: 10% ó 4 unidades (lo que resulte mayor)																	
Monodosis 1 ml	27 unidades	25 unidades																		
Multidosis 5 ml	16 unidades	15 unidades																		
Multidosis 10ml	13 unidades	10 unidades																		
<b>3.5</b>	<b>Liberacion del lote:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Los profesionales del Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control proceden en terreno, a la liberación del lote en cuarentena, una vez terminados satisfactoriamente los análisis.</li> <li>Los tiempos de duración de los análisis se detallan en el Anexo Nº3.</li> </ul>	Profesionales SLNC																		

 <b>GOBIERNO DE CHILE</b> INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA Departamento de Control Nacional	<b>INSTRUCTIVO CONTROL Y LIBERACION          DE LOTES DE VACUNAS</b>	Fecha emisión: 07/01/2010
		Revisión: 0
		Fecha revisión: 07/01/2010
SDLNC Sección Control de Serie de Productos Biológicos	<b>IT- 421.00.006</b>	Página 4 de 4

#### 4. REGISTROS

Identificación del registro	Almacenamiento	Protección	Recuperación	Tiempo retención y disposición
N/A				

#### 5. ANEXOS:

Anexo N°1: Formulario Solicitud Control de Serie

Anexo N°2: Tabla de muestreo resumida NCh 2236-NCh 2237

Anexo N°3: Tiempos duración de los análisis



MINISTERIO DE SALUD  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE  
DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL  
SUBDEPTO. LABORATORIO NACIONAL DE CONTROL

RECEPCIÓN  
N°:

GOBIERNO DE CHILE  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

## SOLICITUD CONTROL DE SERIE

### A.- USO DEL SOLICITANTE:

Nombre del Laboratorio: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ RUT: \_\_\_\_\_

Dirección de muestreo : \_\_\_\_\_

Teléfono/Fax: \_\_\_\_\_ e-mail de contacto: \_\_\_\_\_

### B.- DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO:

Nombre de producto						
Forma farmacéutica						
N° de Registro ISP			Serie N°:			
Fecha de elaboración	/	/	Fecha de vencimiento		/	/
Presentación	Cantidad total del lote	N° unidades/ caja	N° de cajas	N° envases 3arios.	N° Pallets	
Venta publico						
Envase clínico						
Muestras medicas						
<b>TOTAL</b>						
<input type="checkbox"/> Adjuntar protocolo de análisis (art. 118 D.S. 1876/95) <input type="checkbox"/> Adjuntar protocolo análisis país de origen. <input type="checkbox"/> Adjuntar copia de certificado de liberación de lote del país de origen(sólo para vacunas) <input type="checkbox"/> Adjuntar ultima hoja de especificaciones						
Director técnico:			Firma:			

### C.- USO EXCLUSIVO DE LABORATORIOS:

Clasificación arancelaria del producto:	
Arancel que debe pagar la serie :\$	

### D.- USO EXCLUSIVO SUBDEPARTAMENTO LABORATORIO NACIONAL DE CONTROL:

Muestreo reducido, nivel de inspección especial S-1 a S-4. Norma ISO 2859-1

	Pallets totales	N° envases 3arios	N° cajas	Total
Venta publico				
Envases clínicos				
Muestras medicas				
<b>TOTAL</b>				

	TOTAL MUESTRAS
	Fisico Qco
	Antibioticos
	Esterilidad
	UPB

Firma Jefe Sección Biológica

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## TABLAS DE MUESTREO RESUMIDAS

TAMAÑO DEL LOTE (unidades)	Nivel de inspección especiales				Nivel de inspección generales		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 a 8	A	A	A	A	A	A	A
9 a 15	A	A	A	A	A	A	A
16 a 25	A	A	B	B	B	C	D
26 a 50	A	B	B	C	C	D	E
51 a 90	B	B	C	C	C	E	F
91 a 150	B	B	C	D	D	F	G
151 a 280	B	C	D	E	E	G	H
281 a 500	B	C	D	E	F	H	J
501 a 1200	C	C	E	F	G	J	K
1201 a 3200	C	D	E	G	H	K	L
3201 a 10000	C	D	F	G	J	L	M
10001 a 35000	C	D	F	H	K	M	N
35001 a 150000	D	E	G	J	L	N	P
150001 a 500000	D	E	G	J	M	P	Q
500001 y más	D	E	H	K	N	Q	R

Plan de muestreo	
A	2
B	3
C	6
D	8
E	13
F	20
G	32
H	60
J	80
K	125
L	200
M	315
N	500
P	800
Q	1250
R	2000

## S-1 Lote reducido

Norma Chilena Oficial NCh 2236. Of 1999 ISO 2859-0 "Procedimientos de muestreo para la inspección por atributos- Introducción al sistema de muestreo por atributos de ISO 2859"

Norma Chilena Oficial NCh 2237. Of 1999 "procedimientos de muestreo para la inspección por atributos-Planes de muestreo indexados por nivel de calidad aceptable (AQL) para la inspección lote por lote"

Norma ISO 2859-1

## Anexo N°3

## Tiempo de duracion de los análisis

Análisis	Tiempos	Referencia
Inocuidad	7 días	OMS,BLG/UNDP/82,1 Rev.1
Identidad	2 días	De acuerdo al Registro Sanitario del producto
Potencia	15 días a 6 semanas	<i>Ph. Eur.</i>
Pirógenos	2 días	<i>Ph. Eur.</i>
Endotoxinas bacterianas	1 día	<i>Ph. Eur.</i>
Esterilidad	14 días	USP
pH, Volumen	1 día	USP
Proteínas	1 día	De acuerdo al Registro Sanitario del producto
Fenol o formaldehido	1 día	De acuerdo al Registro Sanitario del producto
Contenido de aluminio	1 día	De acuerdo al Registro Sanitario del producto
Humedad	1 día	USP