

LEYES, REGLAMENTOS, DECRETOS Y RESOLUCIONES DE ORDEN GENERAL

Núm. 44.527

Martes 18 de Agosto de 2026

Página 1 de 11

Normas Generales

CVE 2852816

MINISTERIO DE SALUD

Instituto de Salud Pública

APRUEBA INSTRUCTIVO PARA EL USUARIO SOBRE EL CONTROL DE SERIE DE
PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO Y SUS TRÁMITES
ASOCIADOS, Y DEJA SIN EFECTO RESOLUCIÓN QUE INDICA

(Resolución)

Núm. 3.609 exenta.- Santiago, 20 de julio de 2026.

Vistos estos antecedentes:

La providencia 1874, de fecha 9 de julio de 2026, de la Fiscal (S) del Instituto; la providencia 2889, de fecha 6 de noviembre de 2025, de la Fiscal (S) del Instituto; el memorándum 713, de fecha 28 de octubre de 2025, del Jefe del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; la resolución exenta N° 108, de fecha 22 de enero de 2016, y

Considerando

Primero: Que, el control de serie (CS) corresponde a un proceso de evaluación de lotes o sublotos de productos farmacéuticos biológicos, realizado de manera previa a su distribución y/o uso, que se compone de dos subprocesos: 1) Control de Biológicos (CB), y 2) Liberación de lotes de Vacunas y Hemoderivados (LL). Ambos son ejecutados, en la práctica, por el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, revisándose los antecedentes de producción, así como el análisis de laboratorio según evaluación de riesgos, del lote o sublote de producto farmacéutico -sean estos importados o fabricados nacionalmente-. Este proceso aplica a los productos farmacéuticos biológicos y a otros que, por diversas condiciones, se ha estimado necesario controlar. Lo anterior, con el fin de garantizar a la población la calidad y seguridad de estos productos mediante controles objetivos y realizados por el Laboratorio Nacional de Control (LNC), entidad de referencia a nivel nacional.

Segundo: Que, a su turno, la liberación de lotes corresponde a un subproceso de control de serie en que se realiza la evaluación de lotes o sublotos de vacunas y hemoderivados, de manera previa a su distribución y/o uso, proceso también ejecutado por el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos. Particularmente, el Subdepartamento de Registro de Productos Farmacéuticos de esta repartición es el encargado de aprobar el protocolo resumen de producción y control, sus requisitos de información y formato, el que deberá ser presentado para la liberación de lote, quedando dicha venia estampada en la etapa de autorización del respectivo registro sanitario del producto de que se trate.

Luego, el Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control -del mismo Departamento-, revisará las solicitudes de liberación de lotes, incluyendo la evaluación de los protocolos resumen de producción y control, realizando los análisis de laboratorio según evaluación de riesgos de cada lote y sublote, sean estos productos importados o fabricados nacionalmente.

Tercero: Que, en este contexto, con fecha 22 de enero de 2016, fue expedida la resolución exenta N° 108, por medio de la cual se aprobó el instructivo para el usuario sobre el control de serie de productos farmacéuticos de uso humano y trámites asociados.

En aquella, en resumidas cuentas, se definió el control de serie como el proceso de evaluación de lotes o sublotos de productos farmacéuticos ejecutado de manera previa a su distribución y uso, abarcando la revisión técnica de antecedentes de producción y control, así como la realización de análisis de laboratorio de cada serie, ya sean de fabricación nacional o importados. La finalidad era asegurar a la población la calidad y seguridad de dichos productos

mediante controles objetivos e independientes realizados por el Laboratorio Nacional de Control. A su turno, se estableció la obligatoriedad de este control para la totalidad de los productos biológicos y para otros productos que, por sus condiciones, la autoridad sanitaria considerase necesario someter a este, quedando entregada la ejecución y monitoreo en el Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control.

La tramitación contemplaba un análisis de antecedentes, tales como certificados de análisis en origen y locales, protocolos de fabricación y registros continuos de temperatura durante el transporte. Luego, se procedía a la toma de muestras bajo un plan de muestreo específico y su custodia, finalizando con una evaluación analítica cuyos resultados se consignan en un informe que fundamenta la resolución de autorización o rechazo.

Finalmente, se regulaban las situaciones de excepción, definiendo los requisitos para la exclusión por bajo número de unidades y la exención total o parcial por baja rotación y alto costo. En cuanto a plazos, se dispuso que el término para resolver se ajusta a los 20 o 40 días hábiles señalados en el decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud.

Cuarto: Que, no obstante, la vigencia de la citada normativa de 2016, la dinámica regulatoria internacional y la búsqueda de la excelencia en la vigilancia sanitaria han hecho necesario que este Instituto se someta a estándares de evaluación global, tales como la herramienta Global Benchmarking Tool (GBT) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), principalmente en su Módulo 9 sobre "Liberación de Lotes".

Este estándar exige una mayor especialización técnica y una diferenciación procedimental clara para productos críticos como vacunas y hemoderivados. Asimismo, la facultad de la Jefatura del Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control para firmar resoluciones, y, muy especialmente, la atribución específica de suscribir los Certificados de Liberación de Lote, ya se encontraba contemplada en la resolución exenta N° 191, de 2021, siendo reiterada y actualizada en los mismos términos por la reciente resolución exenta N° 2.368, de mayo de 2026. Por consiguiente, el marco normativo establecido originalmente por la resolución exenta N° 108, ha quedado superado por la nueva realidad orgánica y técnica de la institución, resultando imperativo dictar un nuevo cuerpo normativo que reemplace al anterior, simplifique los trámites para los usuarios y garantice una respuesta administrativa ágil y acorde a los compromisos internacionales del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos.

Quinto: Que, en virtud de lo anteriormente expuesto, se hace necesario dictar un acto administrativo que no solo derogue la resolución exenta N° 108, de 2016, sino que apruebe un nuevo Instructivo para el usuario que precise las etapas, requisitos documentales y plazos de tramitación para los subprocesos de Control de Biológicos y Liberación de Lotes, otorgando certeza jurídica a los administrados y facilitando el cumplimiento de la función pública encomendada a este Instituto.

No puede dejarse de lado también que, para dar respuesta a situaciones de emergencia o necesidad sanitaria, se encuentran establecidos procesos de excepción a los procesos de Control de Biológicos/Liberación de lotes, siendo éstos: 1) La exención parcial de estos, y 2) La exclusión de los mismos, todo ello de acuerdo con la reglamentación vigente, para los cuales el Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control ha establecido los instructivos del caso, tal como fue adelantado.

Sexto: Que, en lo referente a la exigencia del análisis local para productos farmacéuticos importados, no puede dejarse de lado que esta autoridad ha determinado que, para armonizar la celeridad administrativa con la seguridad sanitaria, dicho antecedente podrá ser tramitado en paralelo al proceso de CB/LL. No obstante, su finalización y resultado satisfactorio constituyen un requisito sine qua non para la emisión de la resolución o certificado que autorice la distribución y uso, garantizando así que ningún lote llegue al usuario sin el debido control de calidad en territorio nacional.

Séptimo: Que, en tales condiciones, existe una clara necesidad de establecer un marco procedimental actualizado que detalle las etapas y requisitos para el control de biológicos y la liberación de lotes. En este entendido, el Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos actuará como el laboratorio oficial del Estado y entidad de referencia nacional, cuya labor es indispensable para garantizar que los productos biológicos cumplan con los estándares de seguridad y eficacia autorizados. De esta manera, resulta clara la necesidad de dejar establecidas, ahora, las etapas y requisitos mínimos que se deben disponer para la adecuada evaluación y posterior autorización de distribución y uso de cada lote de producto farmacéutico sometido al proceso de control de biológicos o liberación de lotes correspondiente.

Octavo: Que, con el objeto de asegurar la transparencia y la participación de los regulados en la elaboración de instrumentos normativos de este Instituto, se dispuso la apertura de un proceso de consulta y recepción de observaciones respecto de la presente propuesta en el ámbito

nacional, el cual se extendió desde el 25 de mayo al 25 de junio de 2026. En el marco del referido proceso, se recibieron aportes, observaciones y sugerencias técnico-sanitarias formuladas por diversos actores del sector, resultando en que 16 de ellas fueron acogidas, total o parcialmente, cuestión que se plasmará en el documento que por este acto se sanciona.

Noveno: Que, por su parte, en el ámbito de los compromisos internacionales asumidos por la República de Chile bajo el Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio de la Organización Mundial del Comercio (OMC), y atendida la impostergable necesidad de resguardar de manera oportuna la salud y la seguridad humanas mediante un control de serie eficaz y actualizado de productos biológicos, vacunas y hemoderivados, más teniendo presente la alerta oncológica que rige en el país, declarada formalmente mediante el decreto N° 18, de 2026, del Ministerio de Salud, esta autoridad sanitaria determinó la procedencia de utilizar la vía de urgencia reglada en el Artículo 5.7.1 de dicho tratado internacional. En consecuencia, se materializó la notificación internacional coetánea ante el Comité de Obstáculos Técnicos al Comercio mediante el documento G/TBT/N/CHL/800, de fecha 8 de julio de 2026, el cual establece la vigencia diferida del acto para conciliar la celeridad administrativa con la debida información a los socios comerciales de la República.

Décimo: Que, en consecuencia, concluidos los procesos de participación nacional y de notificación internacional bajo la vía de urgencia de la Organización Mundial del Comercio, corresponde aprobar el documento administrativamente, por lo que y,

Teniendo presente:

Lo dispuesto en la ley N° 19.880; la ley N° 18.575; los artículos 59, 60 y 61 del decreto con fuerza de ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud; en el decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud; en la resolución exenta N° 2.329, de fecha 19 de mayo de 2023, de esta procedencia; en la resolución N° 36, de 2024, de la Contraloría General de la República; y en uso de las facultades que me confiere el decreto 23, de 2024, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente

Resolución:

1.- Apruébase el “Instructivo para el usuario sobre el control de serie de productos biológicos y liberación de lotes de productos farmacéuticos de uso humano y sus trámites asociados”, cuyo íntegro tenor es el siguiente:

“INSTRUCTIVO PARA EL USUARIO DE CONTROL DE BIOLÓGICOS Y LIBERACIÓN DE LOTES DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS DE USO HUMANO Y TRÁMITES ASOCIADOS

I. Antecedentes.

El control de serie de productos farmacéuticos en Chile corresponde al proceso de revisión de antecedentes de fabricación y control, así como de evaluación analítica, según evaluación de riesgos, de cada lote o sublote de producto farmacéutico, previo a su distribución y uso, siendo obligatorio para los productos biológicos, u otros productos farmacéuticos, que, por diversas condiciones, el Instituto haya decidido controlar. Es realizado con el fin de garantizar la calidad y seguridad mediante controles independientes. Dentro de este proceso se encuentra el subproceso de liberación de lotes (LL), aplicable para vacunas y hemoderivados y el subproceso de control de biológicos (CB) aplicable a los otros productos biológicos.

II. Conceptos.

Para efectos de la mejor comprensión del presente instructivo para el usuario, se establecen los siguientes conceptos:

1. Acondicionamiento: Todas las operaciones que pueden realizarse en un establecimiento autorizado para esta actividad, sobre productos farmacéuticos, sin alterar la integridad de su envase primario y que están destinadas a convertirlo en un producto terminado según lo autorizado, quedando así dispuesto para su distribución y uso, actividad realizada por un laboratorio autorizado para tales efectos (Acorde al artículo N° 107, decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud).

2. Certificado de Análisis local (Boletín de análisis respectivo efectuado en Chile): Corresponde a los ensayos de laboratorio realizados en territorio nacional para un lote/sublote de producto farmacéutico importado, según lo establecido en el artículo N° 173 del decreto supremo

3, de 2010, del Ministerio de Salud, el que debe estar finalizado para resolver el proceso de autorización correspondiente (Artículos N° 173 y N° 184, decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud).

3. Certificado de análisis de producto terminado casa matriz (Boletín de análisis del país fabricante): Documento emitido por el fabricante, o por un laboratorio de control de calidad de origen, mediante el cual se acreditan los parámetros de control de calidad del producto farmacéutico (Artículo N° 184, decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud).

4. Certificado de liberación ARN país/región de origen: Documento que acredita la liberación del lote efectuada por la autoridad reguladora (ARN) del país/región de origen del producto farmacéutico. Para efectos del presente instructivo, solo es exigible para el usuario en el caso de productos farmacéuticos importados sometidos a liberación de lotes; Vacunas y Hemoderivados (Manual de entrenamiento: concesión de licencias, liberación de lotes y disponibilidad de laboratorios, Organización Mundial de la Salud, 2003).

5. Certificado de Control de calidad del plasma: Documento que debe contener: “la trazabilidad de los lotes de plasma usados, análisis de marcadores virales que aseguren la ausencia de virus transmisibles, como: Anti-HIV-1, Anti-HIV-2, HBsAg, Anti-HCv, ADN virus B19, ARN HAV, ARN HEV” (Norma Técnica N°240, para el registro sanitario de productos farmacéuticos hemoderivados, de 2015, Minsal).

6. Cuarentena: “Condición transitoria de aislamiento físico o por otros medios, de las materias primas, materiales y productos intermedios, semielaborados, a granel, semiterminados o terminados, durante la cual se encuentra prohibida su utilización o distribución, mientras se adopte la decisión de su liberación, rechazo o reprocesamiento, conforme al resultado del control de calidad respectivo” (Artículo N°5, numeral N° 13, del decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud).

7. Etiqueta muestra retenida: Autoadhesivo que contiene información del producto: N° de serie; cantidad muestreada y fecha del muestreo. Todo ello trazable al acta de muestreo firmada por el profesional de la Unidad de Muestreo y Liberación (M&L) del SD. LNC y la contraparte del establecimiento donde se realiza el muestreo, lo que permite diferenciar las unidades de muestras pertenecientes al LNC durante el periodo de análisis, las cuales pueden ser requeridas en caso de que algún ensayo no cumpla con las Especificaciones de Producto Terminado (EPT) autorizadas. La muestra etiquetada quedará bajo responsabilidad de la dirección técnica del establecimiento donde se realiza el muestreo y debe estar disponible al momento de la liberación del producto.

8. Exclusión: Aquella situación de excepción al procedimiento de CB/LL acotado a un reducido número de unidades importadas, mediante el cual, a solicitud del titular, se autoriza a un determinado lote de producto farmacéutico -obligado a control- a eximirse del respectivo proceso, todo ello de conformidad a las disposiciones contenidas en el decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud. Esta excepción se evaluará caso a caso dependiendo del fundamento presentado y la naturaleza del producto.

9. Exención parcial: Aquella situación de excepción al procedimiento de CB/LL, mediante el cual, a solicitud del titular y por razones de salud pública respecto a un determinado producto farmacéutico, se autoriza la distribución y uso de una fracción de un determinado lote de producto farmacéutico que se encuentra sometido a CB/LL, encontrándose aún en periodo de cuarentena.

10. Fabricante: Establecimiento productor o elaborador del producto farmacéutico.

11. Lote o serie: “Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado, que se realiza en un solo ciclo productivo o a través de etapas continuadas, que se caracteriza homogeneidad. Una serie puede tener varios lotes o sublotes” (Artículo N° 5, numeral N° 79, decreto supremo 3/2010, Minsal).

12. Subserie o sublote: “Fracción específica e identificada de un lote” (Artículo N° 5, numeral N° 80, decreto supremo 3/2010, Minsal).

13. Dispositivos de monitoreo de temperatura: Instrumento registrador calibrado, de calidad y aptitud de medición trazable, que permite monitorizar temperaturas continuas de almacenamiento y/o transporte (Norma Técnica N° 208/19, Parte IV, numeral N° 5).

14. Clave: “Combinación alfanumérica o numérica distintiva, que permite la identificación única y sin igual en cualquiera de las etapas de fabricación, almacenamiento, distribución y expendio de un producto farmacéutico, con fines de asegurar su trazabilidad” (Artículo N° 5, numeral N° 11, decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud).

15. Productos biológicos: “Son productos biológicos aquellas especialidades farmacéuticas cuya obtención y/o producción involucra a organismos vivos, así como sus fluidos o tejidos”. Están clasificados en: Vacunas; Sueros; Hemoderivados; Hormonas; Biotecnológicos o

Fármacos recombinantes; Antibióticos; Alérgenos y Terapia génica (Artículo N° 12, decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud).

16. Protocolo resumen de producción y control: Documento elaborado por el productor que resume todos los pasos de fabricación y los resultados de las pruebas de un lote de vacuna, que es certificado y firmado por la persona responsable de la empresa fabricante (Manual de entrenamiento: concesión de licencias, liberación de lotes y disponibilidad de laboratorios, Glosario, Organización Mundial de la Salud, 2003).

17. Recepción conforme de los antecedentes: Se da conformidad cuando el solicitante de un trámite de CB/LL ha aportado todos los antecedentes requeridos por la autoridad sanitaria para efectuar el proceso aludido (ya sea al momento de la presentación, o bien, luego de ser apercebido el interesado de completarla al tenor de la ley N° 19.880). Con todo, igualmente podrá darse conformidad a estos antecedentes, cuando existan antecedentes técnicos y sanitarios suficientes, debidamente fundados mediante acto administrativo.

18. Perfil de temperatura de transporte: "Evaluación de la variación y duración de la temperatura ambiente en la cual un medicamento refrigerado y/o congelado puede estar expuesto durante el transporte" (Norma Técnica N° 208/19, Glosario).

19. Muestreo Sucesivo Parcial: Corresponde a una simplificación del procedimiento de muestreo para el control de serie, mediante el cual un producto que cumple determinados requisitos de fabricación o manufactura, se somete a un esquema de frecuencia reducida de muestreo, determinado por la resolución exenta 172/12. Esta metodología no puede ser aplicada a las vacunas.

III. Generalidades.

El control de biológicos (CB) corresponde a un control postautorización sanitaria del registro y aplica a los productos farmacéuticos previo a su distribución y uso, siendo obligatorio para todos los productos biológicos u otros productos farmacéuticos sometidos a este control por resolución, a excepción de vacunas y hemoderivados. Esta actividad se encuentra radicada en el Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control (LNC) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos en su calidad de Laboratorio Oficial de Referencia en materia de medicamentos, quien está encargado de su ejecución y monitoreo.

La liberación de lotes (LL) corresponde a un subproceso del control de serie, el que corresponde a un control postautorización sanitaria del registro, realizado en vacunas y hemoderivados previo a su distribución y uso, siendo obligatorio para cada lote o sub lote importado o fabricado en el país. Esta actividad se encuentra radicada en el Subdepartamento de Registro Sanitario del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos, el que establece el formato y contenido del protocolo resumen de producción y control para cada vacuna y hemoderivado en la etapa de autorización del respectivo registro sanitario. El Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control es el encargado de su ejecución y monitoreo.

Solo están facultados para solicitar el Control de Serie de productos farmacéuticos, o sus trámites asociados, los titulares de registro sanitario; el importador cuando se trate de la aplicación de las disposiciones del artículo 99 del Código Sanitario del decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud; o la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (Cenabast) cuando se trate de importación directa.

En el caso de productos importados, el solicitante, a través de su representante legal, director técnico o asesor, será responsable de que el producto haya sido aprobado bajo el sistema de calidad del fabricante y, cuando corresponda, de que el lote se encuentre liberado por la autoridad reguladora nacional del país/región de origen antes de ser presentados en Chile. Además, será responsable de la veracidad de toda la información presentada.

En el caso que existan para el producto sometido a CS modificaciones al registro sanitario en curso, éstas deben declararse e identificarse en la solicitud respectiva, agregando sólo las referencias, específicamente aquellas que impacten directamente en las Especificaciones de Producto Terminado (EPT) y/o Metodologías analíticas.

El Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control verificará el cumplimiento de las condiciones de transporte y almacenamiento (perfil de temperatura) del producto farmacéutico presentado a CS con los respaldos disponibles y aportados por el titular, y al mismo tiempo, realizará el muestreo a los productos sujetos a CS, cuando proceda.

El subproceso control de biológicos (CB) para un determinado lote de producto farmacéutico y/o sus trámites asociados finaliza con la emisión de la resolución respectiva. El subproceso liberación de lotes (LL), finaliza con la emisión de un certificado de liberación de lote.

Mientras el CS se encuentre en curso, el producto farmacéutico no podrá ser comercializado ni distribuido a ningún título.

IV. Solicitudes.

Las solicitudes y los aranceles de CS (CB/LL) de productos farmacéuticos y sus trámites asociados se encuentran disponibles en la página web del Instituto de Salud Pública de Chile (<https://www.ispch.gob.cl>) para su tramitación a través de plataforma electrónica, o bien, en forma presencial.

La solicitud de CS y trámites asociados deben presentarse por cada lote o sublote de la partida fabricada o importada, debiendo realizarse una solicitud para cada uno.

Todos los campos de la solicitud deben ser completados. Cuando lo descrito no aplique, se debe completar con la sigla (N/A) "No aplica".

Junto con la solicitud y el pago del arancel correspondiente, se deberá adjuntar -en formato físico o digital, según la modalidad de tramitación- la documentación que sea trazable entre sí y con el lote o sublote indicado, y que acredite el cumplimiento de los requisitos necesarios para su evaluación.

V. Análisis de completitud.

Los antecedentes que deben acompañarse a la solicitud de CS y sus trámites asociados deben ser trazables entre sí. De acuerdo con la normativa aplicable (Artículo N° 184 del decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud) corresponden a los siguientes:

1. Solicitud de control de biológicos (CB):

i. Certificado de análisis de producto terminado: Documento emitido por el fabricante que debe corresponder exactamente al número de lote del producto terminado indicado en la solicitud. De no ser así, se debe anexar la documentación que compruebe su trazabilidad o rastreabilidad. La fecha de fabricación debe ser la misma de la solicitud, y el periodo de caducidad o vida útil del producto no debe exceder al autorizado en el registro sanitario. Si el producto incluye diluyente en su presentación, deberá anexarse una copia del certificado analítico de éste. Deberá existir trazabilidad entre el lote del solvente y el lote del producto presentado a control.

ii. Certificado de análisis local (Boletín de análisis respectivo efectuado en Chile, solo para productos importados): Emitido por el laboratorio de control de calidad autorizado, propio o en convenio y que debe corresponder exactamente al número de lote del producto terminado indicado en la solicitud.

iii. Certificado de Uso y Disposición (U&D): Certificado emitido por el Instituto debiendo existir en él total coincidencia de sus datos con el resto de los documentos de importación: Nombre del producto, lote, N° de registro sanitario, cantidad ingresada al país, guía y/o factura. Deberá estar aprobado al finalizar el trámite. Para productos de fabricación nacional, se debe presentar planilla de fabricación u otro documento que indique la cantidad fabricada.

iv. Documentos específicos del producto del trámite en cuestión: Tales como especificaciones de producto terminado (EPT) vigentes; modificaciones al registro sanitario en curso, entre otros que puedan ser requeridos por el Instituto mediante la vía que este determine para resolver el trámite.

v. Registros de temperatura durante el transporte (Perfil de temperatura de transporte) y trazabilidad o rastreabilidad de los monitores de temperatura¹: Documento que evidencia que las condiciones de almacenamiento establecidas se han mantenido durante el transporte, el que debe estar debidamente validado. Este registro debe incluir el N° de lote y nombre del producto presentado, ser legible y continuo por el periodo de tiempo correspondiente; coincidiendo los números de serie de los monitores con los indicados en los registros de temperatura (En caso de que los datos antes mencionados no puedan incorporarse directamente en el registro, se podrá adjuntar documentación que permita demostrar la trazabilidad entre el registro de temperatura y el lote del producto correspondiente). Cuando el software lo permita, las gráficas deberán tener una escala apropiada para apreciar el tiempo y la temperatura de transporte (Ej. Resaltar la zona de temperatura autorizada para su transporte o conservación). En caso de que no permita la manipulación de la escala, deberá acompañarse con la versión en tablas de los registros de temperatura señalando: número de punto de lectura, temperatura, fecha y hora. Cuando el registro evidencie temperaturas fuera de la tolerancia establecida en el registro sanitario del producto, se deben completar los antecedentes con los reportes del estudio de estabilidad y conclusiones, estableciéndose explícitamente si las temperaturas afectan o no la calidad del producto.

vi. Fotografía o imagen del empaque secundario codificado o rotulado: Respaldo digital del envase secundario, en el cual se debe apreciar claramente el lote, fechas de fabricación y caducidad y presentación del producto, incluyendo, si aplica, la información del diluyente. La

información del rotulado debe coincidir con lo autorizado en el respectivo registro sanitario y con el lote presentado.

vii. Validación de Métodos de Ensayo: Se deberá adjuntar el protocolo e informe de validación de los métodos de ensayo aplicables que caracterizan el producto. Para productos de fabricación nacional, podrá presentarse la validación local; mientras que, para productos importados, se permite presentar la validación realizada en el país de origen. No obstante, se podrá solicitar información complementaria a solicitud del Subdepartamento LNC, mediante la vía que este determine.

2. Solicitud de liberación de lotes (LL):

- i. Certificado de análisis de producto terminado: Ver: Punto V., 1), i.
- ii. Certificado de análisis local (Boletín de análisis respectivo efectuado en Chile, solo para productos importados): Ver: Punto V., 1), ii.
- iii. Certificado de Uso y Disposición (U&D): Ver: Punto V., 1), iii.
- iv. Certificado o documento que acredite la liberación del lote emitido por la autoridad sanitaria del país/región de origen (ARN): Debe corresponder y ser trazable al lote presentado en la solicitud, debiendo coincidir: fechas, producto y fabricante.
- v. Certificado de Control de calidad del plasma (solo para hemoderivados): Documentación que identifique el (los) pool(s) de plasmas utilizados en la elaboración del producto, incluyendo su fecha de preparación, origen y centros de obtención. Deberá además contener la confirmación de ausencia de marcadores virales, tales como: Anti-HIV-1, Anti-HIV-2, HBsAg, Anti-HCv, ADN Parvovirus B19, ARN de HAV y ARN de HEV, junto con la trazabilidad de los plasmas hasta el lote de producto terminado presentado a liberación de lote.
- vi. Documentos específicos del producto del trámite en cuestión: Ver: Punto V., 1), iv.
- vii. Protocolo resumen de fabricación y control: Documento emitido por el fabricante que debe contener, como mínimo, la información de las etapas de producción y control de los puntos críticos, tanto de los principios activos como del producto a granel y final. El formato y contenido deben ser aprobados durante la etapa de registro sanitario del producto y debe ser consistente al presentado para su evaluación lote a lote.
- viii. Registros de temperatura durante el transporte (Perfil de temperatura de transporte) y trazabilidad o rastreabilidad de los monitores de temperatura²: Ver: Punto V., 1), v.
- ix. Fotografía o Imagen del empaque secundario codificado o rotulado: Ver: Punto V., 1), vi.
- x. Validación de Métodos de Ensayo: Ver: Punto V., 1), vii.

3. Solicitud de exención parcial (EP) de control de serie (CS):

- i. Acta de toma de muestra: Documento emitido por los profesionales de la Unidad de Muestreo y Liberación (M&L) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos del Instituto de Salud Pública, mediante el cual se formaliza el acto de toma de muestra y se registran los hallazgos encontrados en esa instancia respecto al producto farmacéutico sometido a CS. El control de serie asociado al producto debe estar presentado antes de la solicitud de exención parcial.
- ii. Fundamento sanitario que justifica urgencia: Documento suscrito por el solicitante que expone fundadamente o justifica la urgencia de la solicitud con relación a criterios sanitarios, necesidades de salud pública o condiciones similares.
- iii. Certificado de Uso y Disposición (U&D): Ver: Punto V., 1), iii.

4. Solicitud de exclusión (EX) de control de serie (CS):

- i. Certificado de análisis de producto terminado: Ver: Punto V., 1), i.
- ii. Certificado de Uso y Disposición (U&D): Ver: Punto V., 1), iii.
- iii. Fotografía o Imagen del empaque secundario codificado o rotulado: Ver: Punto V., 1), vi.
- iv. Registros de temperatura durante el transporte (Perfil de temperatura de transporte) y trazabilidad o rastreabilidad de los monitores de temperatura³: Ver: Punto V., 1), v.
- v. Certificado o documento que acredite la liberación del lote emitido por la autoridad sanitaria del país/región de origen (ARN, solo para vacunas y hemoderivados): Ver: Punto V., 2), iv.
- vi. Certificado de Control de calidad del plasma (solo para hemoderivados): Ver: Punto V., 2), v.

vii. Protocolo resumen de fabricación y control (solo para vacunas y hemoderivados): Ver: Punto V., 2), vii.

VI. Toma de muestra.

Si la completitud de los antecedentes es satisfactoria, sea que ello ocurra con la sola presentación de la solicitud, luego de haberse apercebido al interesado a completarla en conformidad a la Ley, o bien, tratándose de una situación de excepción (conforme a lo expresado en el considerando quinto de este acto, así como en el N° 17 del punto II), se programa la visita de toma de muestra, para los trámites que, de acuerdo con evaluación de riesgos, lo requieran. La actividad conlleva las siguientes etapas:

1. Se confeccionará el plan de muestreo para el subproceso CB o LL y la capacidad técnica disponible en el Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control.

2. Confeccionado el plan, los profesionales de la Unidad de Muestreo y Liberación del Subdepartamento aludido se coordinarán con la dirección técnica o el profesional Químico Farmacéutico que se encuentre designado por la empresa donde se encuentra almacenado el producto, para efectuar la visita de toma de muestra en el establecimiento autorizado, e indicado en la solicitud de CB/LL.

3. Durante la visita, deberá proporcionarse acceso a las instalaciones y la documentación solicitada por los profesionales asistentes del Instituto. Se verificará el universo del lote, el N° de serie, fecha de vencimiento, N° de registro o resolución de autorización de importación, todo lo cual deberá corresponder con la información señalada en la solicitud de CB/LL. Asimismo, se verificará que los envases secundarios y/o terciarios cumplan con su rotulado gráfico según lo autorizado en el registro sanitario.

4. El profesional correspondiente de la Unidad de Muestreo y Liberación del Instituto tomará una muestra representativa (según el plan de muestreo) seleccionando las unidades necesarias. También dejará en envase sellado y etiquetado como “Muestras Retenidas” una segunda muestra, tomada bajo las mismas condiciones, con etiqueta autoadhesiva, las que serán custodiadas bajo la responsabilidad del director técnico del establecimiento de almacenamiento, dando conformidad a la reglamentación vigente.

5. Todo lo obrado previamente se consignará en el acta de muestreo, debidamente firmada por los participantes. En el caso de hallazgo de irregularidades subsanables, el solicitante deberá presentar la evidencia documental acorde a aquellas consignadas en la respectiva acta y en el plazo otorgado para ello, sin necesidad que medie un oficio emitido por esta autoridad.

6. Más información sobre el procedimiento de muestreo de productos sometidos a CS se puede encontrar en la resolución exenta N° 2.481/21, o la que la reemplace, del Instituto de Salud Pública de Chile, que establece el “Procedimiento de muestreo de productos farmacéuticos sometidos a control de serie, del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos” (https://www.ispch.gob.cl/wp-content/uploads/2022/01/Res.-Ex._2021-2481_procedimiento_muestreo-CS.pdf).

7. La Unidad de Muestreo y Liberación cuenta con los siguientes correos electrónicos:

a. controldeserie@ispch.cl en el cual se podrá recibir boletines de análisis locales de los productos sometidos a CB/LL o información de situaciones de contingencia de salud pública asociada a estos productos.

b. muestrylib@ispch.cl, casilla electrónica utilizada para la coordinación de visitas de muestreo y liberación, recepción de registros de temperatura durante el muestreo, aclaraciones de observaciones o hallazgos detectados en las visitas.

c. Consultas de plazos y status de trámites, deben ser canalizadas vía SIAC - OIRS de este Instituto.

VII. Evaluación / Informe de análisis.

1. Solicitud de control de biológicos (CB):

El Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos se encuentra calificado para realizar la revisión documental, así como ensayos o pruebas de laboratorio a los productos farmacéuticos sometidos a CB.

La evaluación documental comprende la revisión de la información del control de calidad realizado al producto farmacéutico, el que debe estar en concordancia con lo aprobado en el registro sanitario, y la evaluación del perfil de temperatura de transporte del producto.

Cuando corresponda evaluación analítica, las pruebas o ensayos a realizar se seleccionan en función de la capacidad analítica del Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control y de acuerdo con la evaluación de riesgo, priorizando los que respaldan la seguridad y calidad del producto, basados en las especificaciones de producto terminado autorizadas y vigentes o recomendaciones internacionales, cuando corresponda.

Los resultados obtenidos en la evaluación (revisión documental y/o resultados de pruebas analíticas) serán registrados en un Informe de Análisis del Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control, el cual incluirá la conclusión de la evaluación.

2. Solicitud de liberación de lotes (LL):

El Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control se encuentra calificado para realizar la revisión documental, así como ensayos o pruebas de laboratorio, a los productos farmacéuticos sometidos a LL.

La evaluación documental comprende la revisión de la información del protocolo resumen de fabricación y control, la revisión del control de calidad en origen realizado al producto farmacéutico, el que debe estar en concordancia con lo aprobado localmente en las especificaciones de producto terminado, la revisión de los certificados de plasmas (para hemoderivados), la revisión del certificado de liberación emitido por la Agencia Reguladora de Origen (ARN) y la evaluación del perfil de temperatura de transporte del producto.

Cuando corresponda evaluación analítica, las pruebas o ensayos a realizar se seleccionan en función de los ensayos disponibles, priorizando los ensayos críticos, basados en las especificaciones de producto terminado autorizadas y vigentes o recomendaciones internacionales cuando corresponda.

Los resultados obtenidos en la evaluación (revisión documental y/o resultados de pruebas analíticas) serán registrados en un Informe de Análisis del Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control, el cual contendrá la conclusión de la evaluación.

Para resolver una solicitud de LL, siempre se hará revisión del protocolo resumen de fabricación y control.

Para determinar si el lote presentado a LL requerirá toma de muestra, se aplicará una evaluación de riesgos por parte del Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control, conforme al acto administrativo que lo determine.

3. Solicitud de exención parcial de control de serie (EP):

Los antecedentes presentados con la solicitud serán evaluados por los profesionales a cargo del procedimiento de CS, en términos de resolver el fundamento de la urgencia en la disposición y uso de un determinado lote.

Resuelta favorablemente la solicitud de EP, se confeccionará la resolución de autorización para distribuir y usar una determinada cantidad o fracción del lote o sublote sometido a CB/LL, es decir, un porcentaje del universo del lote presentado. La cantidad o fracción máxima para autorizar es de un 20%, pudiendo ajustarse este porcentaje a valores superiores para cubrir necesidades de salud pública, situaciones de emergencias o catástrofes naturales, debidamente respaldadas. En la resolución de autorización quedará establecido que la responsabilidad por la calidad y seguridad del uso del medicamento recaerá en el titular de la empresa que elabora o importa el producto correspondiente.

Si la evaluación es desfavorable, se emitirá el respectivo acto administrativo de rechazo con expresión fundada de los motivos de ello.

4. Solicitud de exclusión de control de serie (EX):

Los antecedentes presentados con la solicitud de EX serán evaluados por los profesionales a cargo del procedimiento de CS, en términos de resolver si el escaso número de unidades importadas del lote puede ser excluido.

Resuelta favorablemente la solicitud de exclusión de control de serie, se confeccionará la resolución de autorización respectiva. En ella quedará establecido que la responsabilidad por la calidad y seguridad del uso del medicamento recaerá en el titular del producto correspondiente.

Si la evaluación es desfavorable, se emitirá el respectivo acto administrativo de rechazo con expresión fundada de los motivos de ello.

Los productos sometidos a LL, también podrán optar a la exclusión del proceso, lo que los eximirá de la evaluación de laboratorio por parte del Instituto. La exclusión no eximirá de la respectiva revisión del protocolo resumen de fabricación y control del producto farmacéutico.

Resuelta la solicitud de exclusión de LL, se confeccionará el certificado de liberación respectivo, válido hasta el vencimiento del respectivo producto.

VIII. Resolución de autorización de control de biológicos (CB).

Una vez emitido y aprobado el informe de análisis del Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control, se deberán tener a la vista los siguientes documentos para emitir la resolución de autorización respectiva:

- a. Resultados del control de calidad para el lote (certificado de análisis), emitido por el fabricante;
- b. Resultados del control de calidad efectuado en Chile para el lote según normativa vigente (Artículo 184 del decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud) cuando se trate de un producto importado.

Los profesionales de la Unidad de Muestreo y Liberación programarán la visita de liberación al establecimiento para verificar presencialmente el inventario físico o stock electrónico, el acondicionamiento cuando corresponda, liberándose las muestras bajo custodia y registrando lo anterior en el acta de liberación que se levantará en ese momento. El no cumplimiento de alguno de estos parámetros dará origen a reprogramación de la visita (efectuado por la Unidad de Muestreo y Liberación) o investigación correspondiente.

Si el producto analizado se encuentra fuera de especificaciones aprobadas en el respectivo registro sanitario, se emitirá la resolución de rechazo a la solicitud de CB en la que se instruirá que el fabricante o importador deberá proceder a la destrucción del lote de producto. De manera excepcional y fundada el Instituto podrá autorizar, dentro de los 5 días hábiles siguientes a la notificación del rechazo, el reprocesamiento del producto, previa solicitud del interesado y posterior evaluación de este Instituto, de acuerdo con el artículo N° 186, del decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud.

IX. Certificado de liberación de lotes (LL).

Una vez emitido y aprobado el informe de análisis del Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control, se deberán tener a la vista los siguientes documentos para emitir el certificado de liberación de lote respectivo:

- a. Resultados del control de calidad para el lote (certificado de análisis), emitido por el fabricante;
- b. Resultados del control de calidad efectuado en Chile para el lote según normativa vigente.

Los profesionales de la Unidad de Muestreo y Liberación programarán la visita de liberación al establecimiento, verificando presencialmente el inventario físico o stock electrónico, el acondicionamiento cuando corresponda y se liberan las muestras bajo custodia, registrando en el acta de liberación que se levantará en ese momento. El no cumplimiento de alguno de estos parámetros dará origen a reprogramación de la visita por parte de la autoridad o a la investigación correspondiente.

Si el producto analizado se encuentra fuera de especificaciones aprobadas en el respectivo registro sanitario, se emitirá un certificado de rechazo de liberación de lote, en el que se instruirá que el fabricante o importador deberá proceder a la destrucción del lote de producto. De manera excepcional y fundada el Instituto podrá autorizar, dentro de los 5 días hábiles siguientes a la notificación del rechazo, el reprocesamiento del producto rechazado, previa solicitud del interesado y posterior evaluación de este Instituto.

X. Plazos.

El plazo legal del proceso de Control de Serie está establecido en el decreto supremo 3, de 2010, del Ministerio de Salud, el cual comienza con la completitud de antecedentes. Otros plazos no considerados en el decreto supremo 3, quedan supeditados a lo establecido en la ley 19.880.

2.- Déjase establecido que una copia oficializada de este instructivo deberá mantenerse en el Departamento Agencia Nacional de Medicamentos a disposición de quien corresponda. Autorízase al mismo Departamento a proceder a la socialización del presente acto administrativo en la forma que estime pertinente, así como a la publicación en las disposiciones y soportes que este determine, siempre que se respete el texto íntegro del instructivo aprobado en el numeral anterior.

3.- Déjase sin efecto la resolución exenta N° 108, de fecha 22 de enero de 2016, de esta procedencia.

4.- Publíquese el texto íntegro de esta resolución en el Diario Oficial y en el sitio web institucional: <https://www.ispch.gob.cl/>.

5.- Previénese que el presente acto administrativo entrará en vigencia en el plazo de un año contado desde la publicación en el Diario Oficial.

Anótese, comuníquese y publíquese.- Fresia Catterina Ferreccio Readí, Directora Instituto de Salud Pública de Chile.

