

ANEXO 2

**TÉCNICA DE MUESTREO PARA VERIFICACIÓN DE CALIDAD PARA LOS
MEDICAMENTOS DE LA SICM 2016**

Agosto 2016

Servicio Nacional de Contratación Pública.
Subdirección General de Control
Coordinación Técnica de Controversias
Dirección de Riesgos en la Contratación Pública.

Procedimiento de Muestreo

El Servicio Nacional de Contratación Pública (SERCOP) como entidad contratante y ente rector de la contratación pública está facultado para diseñar un mecanismo de control de calidad continua de los medicamentos, a través de la implementación de un sistema de muestreo suficientemente representativo y avalado por estándares internacionales.

En este sentido, a continuación se describe la técnica de muestreo a utilizarse para la evaluación de la calidad de los medicamentos provistos en la SICM 2016.

OBJETO

La finalidad de esta norma es describir el procedimiento para la ejecución de las actividades de muestreo, transporte de muestras, mantenimiento de contra muestras, y coordinación con proveedores y laboratorios acreditados o reconocidos para el control posterior de los medicamentos que son comercializados en el Ecuador, para su posterior control de calidad dentro del programa de vigilancia y control del Sistema Nacional de Contratación Pública SERCOP.

LITERATURA INTERNACIONAL DE REFERENCIA

Se ha analizado diferentes normas internacionales aplicables al sistema de alertas para el control de calidad de los medicamentos de uso y consumo humano adquiridos mediante el repertorio de medicamentos resultado de la Subasta Inversa Corporativa de Medicamentos. Esta literatura revisada y generalmente aceptada internacionalmente es usada para identificar el mecanismo y técnica que mejor permite identificar las muestras para la verificación de la calidad de la SICM 2016. La normativa que ha servido de fundamento para este instructivo es la siguiente:

- Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP), organización que establece normas para la identidad, potencia, calidad y pureza de los medicamentos fabricados, distribuidos en el mundo. Algunas autoridades reguladoras internacionales y los gobiernos han incorporado los estándares en sus leyes y disposiciones reglamentarias para ayudar a proteger la calidad de los productos e ingredientes producidos o exportados a sus países.
- Organismos de Inspección conforme a la Norma ISO/IEC 17020¹ para realizar el muestreo en cada Centro de Salud y/o sitio de distribución, deben ser reconocidos por el SERCOP (uno de los requisitos evaluados por el Servicio de Acreditación Ecuatoriano –SAE-).
- Laboratorios de ensayo bajo la norma ISO /IEC 17025² para ejecución de los análisis en cada medicamento (unos de los requisitos evaluados por el Servicio de Acreditación Ecuatoriano – SAE-, estar acreditados en el área instrumental respectiva o estar reconocidos por el SERCOP).
- Norma ISO 2859-1³, está ideada para su aplicación en controles lote a lote⁴. Establece un sistema de muestreo para la inspección por atributos basado en el Nivel Aceptable de Calidad (NAC).

Dentro de esta norma, se dan tres niveles de Inspección General; se usa el nivel I cuando sea necesaria tan aguda discriminación hasta el nivel III, que corresponde a una mayor discriminación en las cantidades relativas de inspección.

¹ Esta Norma Internacional contiene los requisitos para la competencia de los organismos que efectúan las actividades de inspección, además para la imparcialidad y coherencia de estas actividades.

² Esta Norma Internacional establece los requisitos generales para la competencia en la realización de ensayos o de pruebas, incluido el muestreo. Cubre los ensayos y las calibraciones que se realizan utilizando métodos normalizados y no normalizados; y métodos desarrollados por el propio laboratorio

³ Esta norma tiene como objetivo estimular al proveedor mediante la no aceptación de lotes, para mantener una media de proceso como mínimo tan buena como el NAC especificado, a la vez que proporcionar un límite superior para el riesgo del cliente de aceptar ocasionalmente un lote deficiente.

También se dan otros cuatro niveles de Inspección Especiales (S-1, S-2, S-3 y S-4) que pueden ser usados cuando sea necesario utilizar tamaños de muestra relativamente pequeños y se pueden tolerar mayores riesgos.

Adicional a ello, se pueden realizar tres tipos de inspección a cada nivel:

- Inspección normal.- Uso de un plan de muestreo (combinación de tamaños de muestra a usarse) con un criterio de aceptación diseñado para asegurar una alta probabilidad de aceptación cuando el promedio del proceso del lote (nivel de calidad del proceso promediado a lo largo de un periodo de tiempo o para una cantidad determinada de producción) es mejor que el nivel de aceptación.
 - Inspección estricta.- Uso de un plan de muestreo con un criterio de aceptación más estricto que aquel para un plan correspondiente para inspección normal.
 - Inspección reducida.- Uso de un plan de muestreo con un tamaño de muestra más pequeño que aquel para un plan correspondiente para inspección normal.
- Ley 29/2006 de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios, en España.
 - Manual de Normas Técnicas de Calidad, Guía Técnica de Análisis del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos Invima, Tercera Revisión, Bogotá, D.C. 2002.
 - Domínguez-Gil, Alfonso. Catedrático de Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Salamanca, en declaraciones a la revista Estar bien, edición digital, 8, octubre de 2008, n° 71

TÉRMINOS Y DEFINICIONES

Agrafe

Dispositivo metálico exterior que garantiza el cierre y aislamiento de un producto.

Banda de seguridad

Aditamento incorporado al cierre del empaque (primario y/o secundario) para evitar adulteración del producto.

Biodisponibilidad

Es un término que implica la medida de la velocidad y de la cantidad total del fármaco que llega a la circulación general a partir de una forma posológica administrada.

Bioequivalencia

Es un término que indica que un fármaco en dos o más formas farmacéuticas presenta una biodisponibilidad comparable.

Calidad

Conjunto de características de un producto que determina su aptitud para el uso. En un medicamento la calidad está determinada por sus características de identidad, pureza, contenido, potencia, estabilidad, seguridad y presentación.

Cierre

Sistema o dispositivo que impide la salida del contenido de un envase y es parte constitutiva de él.

Contra muestra

Es una porción adicional de la muestra tan parecida a la original como sea posible, debe tomarse al mismo tiempo y en la misma forma y cantidad que la muestra original para asegurar que las condiciones sean idénticas.

Control integral de la calidad

Conjunto de procedimientos tendiente a verificar el nivel de calidad y la conformidad con las especificaciones de: materias primas, materiales de empaque, productos en proceso, productos terminados, áreas y operaciones de fabricación y empaque, comprobando su pureza, actividad, uniformidad, seguridad, biodisponibilidad, estabilidad durante el tiempo de vida útil y el cumplimiento de las BPM.

Defecto

Cualquier discrepancia o inconformidad de la unidad de producto con respecto a sus especificaciones técnicas contenidas en la ficha técnica del medicamento.

Defecto crítico

Es aquel que afecta la calidad del producto, lo hace inutilizable, constituyéndose en un riesgo para el usuario.

Defecto mayor

Defecto que sin ser crítico, puede alterar la calidad del producto o reducir considerablemente su utilidad.

Defecto menor

Defecto que no afecta la calidad o el uso adecuado del producto (generalmente presentación).

Droga

Producto de origen natural, preparado y estabilizado, susceptible de ser convertido en medicamento.

Dosis

Cantidad total de medicamento que se administra de una sola vez, o total de cantidades fraccionadas administradas durante un período determinado.

Embalaje

Acondicionamiento del producto para fines de transporte.

Especificaciones técnicas

Descripción documentada de los requisitos que deben cumplir los productos o materiales usados u obtenidos durante la fabricación. Las especificaciones sirven de base para la evaluación de la calidad, éstas constan en la ficha técnica del medicamento.

Estabilidad

Capacidad de un medicamento en un sistema específico de envase y cierre, para mantener en el tiempo sus características de calidad iniciales (físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas).

Fármaco

Es el principio activo de un medicamento, que puede ser obtenido por síntesis, extracción y/o purificación de recursos naturales.

Farmacovigilancia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la Farmacovigilancia como “la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema de salud relacionado con ellos”

Fecha de vencimiento, expiración o caducidad

Es el límite de tiempo hasta el que se garantiza que el producto mantiene las características de calidad (físicas, químicas, microbiológicas, terapéuticas y toxicológicas).

Forma farmacéutica

Forma galénica o forma farmacéutica es la disposición individualizada a que se adaptan los fármacos (principios activos) y excipientes (materia farmacológicamente inactiva) para constituir un medicamento. O dicho de otra forma, la disposición externa que se da a las sustancias medicamentosas para facilitar su administración.

El primer objetivo de las formas galénicas es normalizar la dosis de un medicamento, por ello, también se las conoce como unidades posológicas. Al principio, se elaboraron para poder establecer unidades que tuvieran una dosis fija de un fármaco con el que se pudiera tratar una determinada patología.

La importancia de la forma farmacéutica reside en que determina la eficacia del medicamento, ya sea liberando el principio activo de manera lenta, o en su lugar de mayor eficiencia en el tejido diana, evitar daños al paciente por interacción química, solubilizar sustancias insolubles, mejorar sabores, mejorar aspecto, etc.

Inspección

Es un proceso que consiste en observar, examinar, medir y comparar las características de calidad de la unidad en estudio con respecto a sus especificaciones.

Lote

Cantidad de un producto de calidad homogénea, que se elabora en un mismo ciclo controlado de fabricación y posee un código de identificación específico.

Material de acondicionamiento o empaque

Material o conjunto de elementos que sirven para contener, proteger e identificar un producto. Se considera empaque primario el que está en contacto directo con el producto (envase y cierre); los demás elementos se consideran empaque secundario.

Medicamento

Es aquel preparado farmacéutico que contiene principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado en una forma farmacéutica, se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico,

tratamiento, curación o rehabilitación de una enfermedad. Los envases, rótulos, etiquetas, y empaques hacen parte integral del medicamento, por cuanto éstos garantizan su calidad, estabilidad y uso adecuado.

Muestra

Número estadísticamente representativo de unidades extraídas de un lote, de las que se obtiene la información necesaria para evaluar una o más de sus características de ese lote o de su proceso de fabricación.

Nombre comercial

Es el nombre registrado por una firma comercial que identifica un producto con fines de fabricación, distribución y venta.

Nombre genérico

Es el nombre empleado para distinguir un producto que no está amparado por una marca de fábrica, generalmente corresponde con la denominación común internacional recomendada por la OMS.

Número o código de lote

Es la combinación de caracteres (letras, números, etc.) que identifican las unidades de un mismo lote.

Producto de degradación

Sustancia que proviene de la descomposición de cualquiera de los componentes del producto.

Producto defectuoso

Aquel que presenta uno o más defectos.

Producto farmacéutico alterado.

El que se encuentra en una de las siguientes situaciones:

- Cuando hubiere sufrido transformaciones en sus características fisicoquímicas, biológicas, organolépticas, o en su valor terapéutico por causa de agentes químicos, físicos o biológicos.
- Cuando se encuentre vencida la fecha de expiración correspondiente a la vida útil del producto.
- Cuando el contenido no corresponde al autorizado o se hubiere sustraído del original, total o parcialmente.
- Cuando por su naturaleza no se encuentre almacenado o conservado con las debidas precauciones.
- Cuando se le hubiere sustituido, sustraído total o parcialmente o reemplazado los elementos constitutivos que forman parte de la composición oficialmente aprobada o,
- Cuando se le hubieren adicionado sustancias que puedan modificar sus efectos o sus características farmacológicas, fisicoquímicas u organolépticas.

Producto farmacéutico fraudulento

El que se encuentra en una de las siguientes situaciones:

- El que no proviene del titular del Registro Sanitario, del Laboratorio farmacéutico fabricante o del distribuidor o vendedor autorizado, de acuerdo con la reglamentación que al efecto expida la autoridad delegada.
- El que utiliza envase, empaque o rótulo diferente al autorizado.
- El introducido al país sin cumplir con los requisitos técnicos y legales establecidos en la normativa vigente.
- Con la marca, apariencia o características generales de un producto legítimo y oficialmente aprobado, sin serlo.
- Cuando no esté amparado con Registro Sanitario.

Registro sanitario

Es el documento público expedido por la autoridad competente, ARCSA, previo el procedimiento tendiente a verificar el cumplimiento de los requisitos técnicos-legales establecidos en la normativa vigente, el cual faculta a una persona natural o jurídica para producir, comercializar, importar, exportar, envasar, procesar y/o expender los medicamentos, cosméticos, preparaciones farmacéuticas a base de recursos naturales, productos de aseo, higiene y limpieza y otros productos de uso doméstico.

Rotulación

Es un sistema escrito utilizado para identificar y dar información sobre un producto.

Sustancias relacionadas

Son sustancias que tienen una estructura química similar a la del principio activo del medicamento. Estas sustancias pueden ser productos de degradación o subproductos de la síntesis, identificados o no.

Tiempo de vida útil

Intervalo de tiempo durante el cual se espera que un medicamento almacenado correctamente, mantenga las especificaciones de calidad establecidas. La vida útil se determina a través de estudios de estabilidad y sirve para establecer la fecha de expiración.

Tubos colapsibles

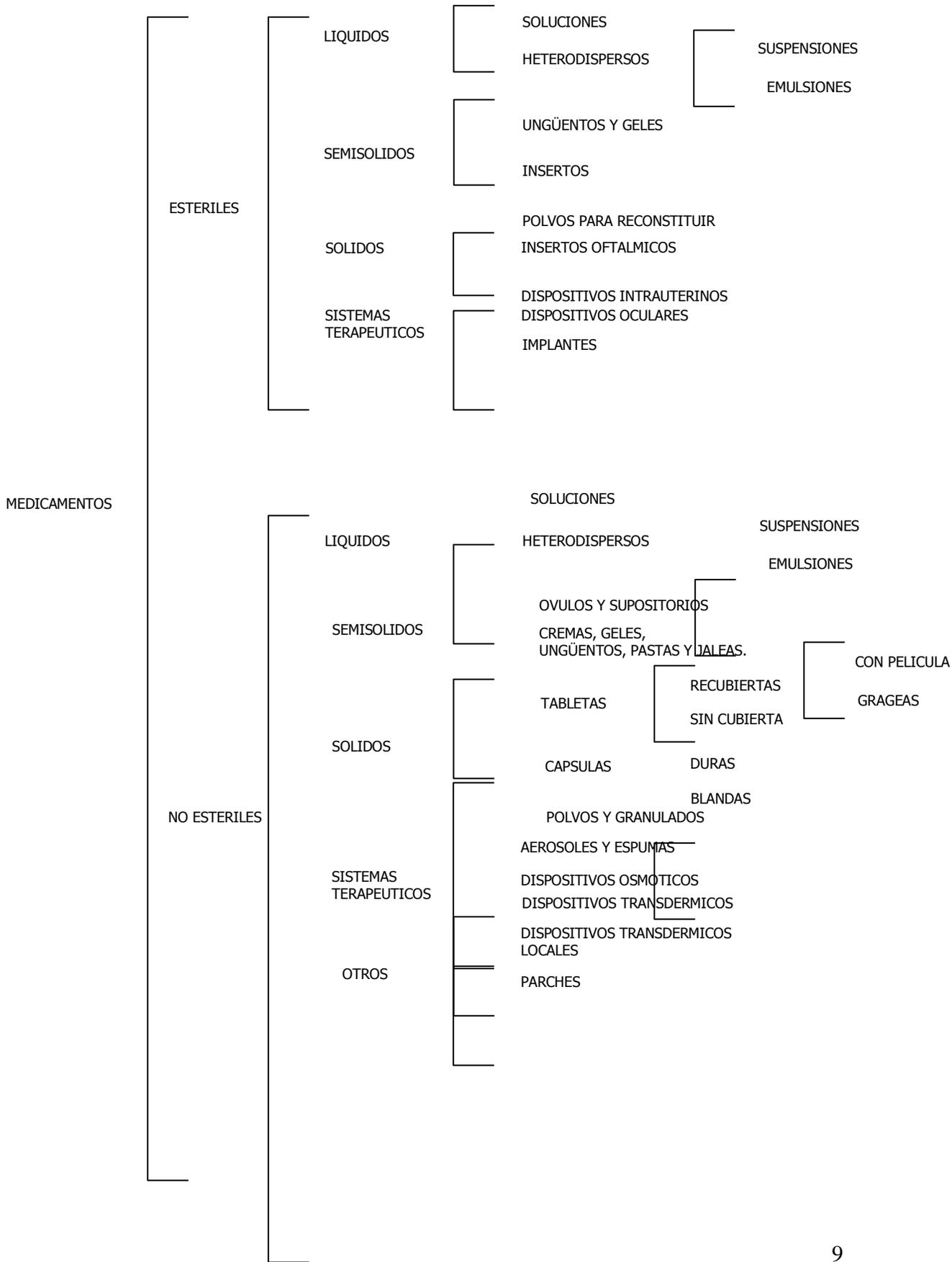
Envase de forma cilíndrica, flexible, plástico o metálico con recubrimiento interior y que dispensa el producto por extrusión.

Validación de métodos analíticos.

Proceso por el cual se establece mediante estudios de laboratorio la evidencia documentada, de que un método de análisis cumple los parámetros analíticos para lo que ha sido desarrollado. Los parámetros analíticos de validación son: exactitud, precisión, selectividad, linealidad e intervalo de linealidad, límite de detección, límite de cuantificación y robustez.

CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS DE ACUERDO A LA FORMA FARMACÉUTICA

1. Líquidos estériles (productos parenterales en solución, suspensión y emulsión, soluciones para irrigación, oftálmicas y óticas cuando se requiera)
2. Semisólidos estériles (ungüentos y geles oftálmicos y óticos cuando se requiera).
3. Sólidos estériles (polvos para reconstituir soluciones o suspensiones)
4. Sistemas terapéuticos estériles (dispositivos intrauterinos y oculares, implantes)
5. Líquidos no estériles:
 - 5.1 Soluciones (jarabes, elixires, tinturas, soluciones orales, nasales, óticas y tópicas)
 - 5.2 Emulsiones y suspensiones (orales, óticas, nasales y tópicas)
6. Semisólidos no estériles
 - 6.1 Óvulos y supositorios
 - 6.2 Cremas, geles, ungüentos, pastas y jaleas
7. Sólidos no estériles
 - 7.1 Tabletas
 - 7.2 Cápsulas duras y blandas
 - 7.3 Polvos y granulados
8. Sistemas terapéuticos no estériles
 - 8.1 Aerosoles y Espumas
 - 8.2 Dispositivos transdérmicos
 - 8.3 Dispositivos osmóticos
 - 8.4 Otros: Dispositivos transdérmicos de acción local, parches



TÉCNICA DE MUESTREO

Número de la muestra

El plan de muestreo a seguir será un Muestreo Simple Lote a Lote según lo determinado en la ISO 2859 -1 para un Nivel de Inspección General normal o reducido.

- Para determinar el tamaño de la muestra se toma en cuenta el tamaño del lote y el Nivel de Inspección.
- El tamaño del lote es asumido como provisión continua y homogénea por cuatrimestre, para un periodo de 2 años, es decir, se contará con 6 cuatrimestres a lo largo de la vigencia inicial de los convenios marco, para realizar los análisis en cada medicamento.
- Para determinar el tamaño de la muestra se utiliza el Apéndice I de este anexo, denominada Código Alfabético del tamaño de la muestra, en la cual de acuerdo al tamaño de lote se busca la letra asignada según el Nivel de Inspección seleccionado.
- Con la letra asignada se procede a encontrar el tamaño de la muestra por lotes en las Tablas del Apéndice I de este documento.
- De manera sistemática seguir aplicando las tablas para llegar a coleccionar las muestras con las cantidades mínimas requeridas para los ensayos a determinar de las diferentes formas farmacéuticas.
- Se adoptará un AQL (Límite Aceptable de Calidad) de 1.0 para determinar el número de muestras para aceptación y rechazo del lote, de acuerdo al tipo de medicamento.

Tamaño de la muestra

Se fijará el número de unidades que se obtendrá en cada muestra. Se seguirá el siguiente procedimiento:

1. Se usa un tipo de ensayo para cada tipo de medicamento.
2. Se define un número de unidades por cada muestra a utilizarse en cada ensayo.
3. Se realiza el número mínimo de ensayos que permitan cumplir con el estándar mínimo de la Farmacopea de los Estados Unidos de América, referida por la Organización Mundial de la Salud.

ORGANISMO DE INSPECCIÓN

Toma de muestra



Criterios generales

El SERCOP notificará vía oficio a que unidad de salud de la Red Pública Integral de Salud RPIS centro de almacenamiento (aduana) o bodegaje del proveedor que haya suscrito el Convenio Marco; se procederá a realizar la respectiva actividad de inspección

El Organismo de Inspección deberá tomar la muestra en los puntos designados por el SERCOP en un tiempo no mayor a 72 horas y será realizada por personal técnico adecuadamente entrenado, capacitado y autorizado para esta labor.

La persona encargada de la toma de muestras debe presentarse en el lugar del muestreo, identificarse y explicar las actividades a realizar. El trato hacia los interesados debe ser siempre cortés y respetuoso.

Al realizar la toma de muestras los medicamentos deben encontrarse dentro de su vida útil y es recomendable que se tomen muestras en las cuales la fecha de vencimiento proporcione un margen de tiempo adecuado para la realización de los análisis, es decir que los medicamentos no estén próximos a vencerse.

La toma de muestras debe hacerse siempre evitando su contaminación y considerando lo establecido en las fichas técnicas de cada producto para su manipulación y almacenamiento. El organismo de inspección deberá tomar en cuenta que las instalaciones estén diseñadas y protegidas de tal manera que se evite el ingreso de insectos, aves, roedores, polvo y otros contaminantes externos. Para lo cual el personal debe siempre contar con el material mínimo de seguridad, se deben tomar todas las precauciones de asepsia, conservando en todo momento las condiciones adecuadas de temperatura y humedad.

Las muestras deben etiquetarse adecuadamente recién tomadas, cuidando que no se desprendan fácilmente, la etiqueta debe contener la máxima información posible de acuerdo a lo establecido en la sección siguiente. Se deben incluir observaciones que consignen cualquier información que considere puede orientar el tipo de análisis a realizar, información sobre metodología de muestreo o situaciones presentadas durante la toma de muestras que puedan incidir en los resultados analíticos y en general toda observación que consideré relevante.

Una vez efectuada la toma de muestras, el Organismo de Inspección deberá notificar al SERCOP a fin de que éste proceda a informar el laboratorio que va a realizar los ensayos.

El envío al laboratorio debe realizarse de manera inmediata o en el menor tiempo posible considerando como tiempo máximo 48 horas, cuidando siempre la confidencialidad de la información producto de esta actividad en contenedores, neveras o recipientes adecuados, los cuales se deben lavar y desinfectar con anterioridad, con el fin de evitar contaminaciones.

Se deben trasladar las muestras al laboratorio en unas condiciones bacteriológicas idénticas a las que se tenía en el momento del muestreo, para este propósito se tomarán todas las medidas necesarias para prevenir hasta donde sea posible cualquier contaminación, crecimiento o muerte bacteriana de las muestras durante su transporte al laboratorio y su posterior almacenamiento y manipulación. En este sentido, el laboratorio deberá remitir los resultados del análisis en el término de 15 días. En caso de circunstancias particulares el organismo de inspección deberá tomar todas las medidas de precaución y acción que considere necesarias para garantizar el cumplimiento de las condiciones de transporte y almacenamiento contenidas en la ficha técnicas del medicamento o referidas internacionalmente como buenas prácticas.

En todo momento la muestra debe conservarse de tal forma que se reduzcan al mínimo los riesgos de alteraciones que esta pueda experimentar antes del análisis.

Se debe evitar la exposición del medicamento con el aire, la luz y la manipulación directa.

Materiales.-

Guantes
Ropa de Trabajo adecuada.
Estilete, Tijeras
Cinta de embalaje
Marcadores permanentes
Fundas plásticas
Termo higrómetro calibrado

Procedimiento:

1. Identificar el código de lote.
2. Verificar con la documentación recibida: Tamaño del Lote, Presentación del Producto, etc.
3. Confirmar con las tablas de muestreo la cantidad requerida o el mínimo requerido, según Tabla I.
4. Preparar el material para el muestreo, etiquetas y documentos de custodia según Tabla II.
5. Realizar una inspección visual, revisar las condiciones en los que han sido entregados los materiales, la integridad, sellos e identificación de contenedores, cualquier anomalía debe ser reportado al encargado y debe ser registrada.
6. Abrir las cajas o envases seleccionados para el muestreo según la aplicación de las tablas de muestreo o documento específico con cuidado de no causar daño a la integridad de los medicamentos y evitar posibles contaminaciones al resto del producto conforme lo especifica las fichas técnicas.
7. Tomar las cantidades requeridas y guardar en las fundas plásticas apropiadas, etiquetar de manera apropiada según sección siguiente de este documento y sellar de manera adecuada para no generar contaminación.
8. Almacenar en recipientes adecuados para el transporte (este debe garantizar que no se alteren las propiedades de las muestras).
9. En caso de recipientes de vidrio mantener su empaque original para evitar daño.
10. En caso de muestreo simultáneo para análisis microbiológicos separarlos y etiquetarlos adecuadamente.

11. Tomar las contra muestras adecuadas según la Tabla I y etiquetarlas.
12. Verificar el acta de entrega-recepción de la RPIS y/o centro de almacenamiento (aduana) o bodegaje del proveedor que haya suscrito el Convenio Marco.
13. El organismo de inspección deberá diligenciar el registro de toma de muestra, relacionando la totalidad de las muestras tomadas, consignando toda la información requerida. (Ver Apéndice II)
14. De la misma manera se debe tener constancia de la entrega de los insumos para el ensayo por parte del laboratorio al organismo de inspección.
15. Emitir de informe de actividades por cada actividad realizada de cada proveedor al SERCOP y ARCSA. Este informe contendrá datos de facturación, número de medicamentos muestreados y distribuidos, número de informes de ensayo entregados.

El producto será registrado en los formatos de cadena de custodia, donde se especifica: el nombre comercial, el laboratorio fabricante y titular, procedencia, el número de muestras, el motivo de muestreo, la fecha de muestreo, el tipo de análisis solicitado, las condiciones de mantenimiento de la muestra, estado de la muestra, forma farmacéutica, número del lote, fecha de expiración y elaboración, peso, cantidad o volumen, número de Registro Sanitario concedido por la Autoridad Sanitaria competente.

El organismo de inspección deberá registrar en formato de video todo lo actuado durante la visita y toma de muestras.

Tamaño de la muestra

Las muestras mínimas necesarias para el análisis de Control de Calidad completo y la contra-muestra son las siguientes:

TABLA I

Forma Farmacéutica y concentración	Físico Químicas (unidades)	Microbiológicos	Contra muestras	Total
Sólido Oral, Concentración menores de 1 microgramo	50		17	67
Sólido Oral Concentración entre 0.1 mg y 5 mg	20		7	27
Sólido Oral Concentración entre 5.1 mg y 1000 mg	16		5	21
Sólido Oral de liberación Controlada o prolongada	16		5	21
Sólido Oral Polvo para reconstituir a 30 ml	3		2	5
Sólido Oral Polvo para reconstituir mayor a 30 ml hasta 100 ml	2		1	3
Sólidos Parenterales Estériles para Reconstitución	4	10	4	18
Líquidos (Suspensiones, Jarabes, Soluciones, Elixires y Tinturas) Frascos de Hasta 60 ml	2		1	3

Forma Farmacéutica y concentración	Físico Químicas (unidades)	Microbiológicos	Contra muestras	Total
Líquidos (Suspensiones, Jarabes, Soluciones, Elixires y Tinturas) Frascos de Hasta 120 ml	1		1	2
Líquido para inhalación	8	10	6	24
Soluciones Parenterales de Pequeño Volumen hasta 10 ml	9	10	7	26
Soluciones Parenterales de Pequeño Volumen de Más de 10 ml	1	7	2	10
Óvulos y Supositorios	6		2	8
Líquidos Oftálmicos, Nasales y Oticos (Frascos X 5, 10, 15 o 20 ml)	3	10	4	17
Semisólido Cutáneo o Líquido	3	5	2	10

Ubicación Geográfica

Se realizará un muestreo aleatorio por auto-representatividad geográfica, lo que será determinado y solicitado por el SERCOP, que incluya las diferentes condiciones climáticas existentes en el país, así como la relevancia y representatividad de los destinos y ubicación de los establecimientos de salud en el país.

El sistema garantizará que el número de muestras a distribuirse sea de forma aleatoria y también posea representatividad geográfica.

De acuerdo a la demanda de las unidades de salud de la RPIS y a las provincias mayormente pobladas⁵, se seleccionaron las ciudades donde se encuentren las unidades de salud de la RPIS más grandes para obtener muestras de medicamentos por parte de los organismos de inspección.

Etiquetado de muestras

La etiqueta será legible y de un material impermeable conteniendo los siguientes datos correspondientes al medicamento:

⁵ Según los resultados del último Censo de Población y Vivienda 2010 - INEC

TABLA II

 MUESTRAS PARA ANALISIS - VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS					
ORDEN	FECHA	HORA INICIO MUESTREO	HORA FINAL MUESTREO	SITIO DE MUESTREO	CANTIDAD
PRODUCTO					
LOTE					
PROVEEDOR					
FECHA DE ENVIO					
TIPO DE ANALISIS	Fisicoquímicos <input type="checkbox"/>	Microbiológicos <input type="checkbox"/>	Contra muestras <input type="checkbox"/>		
RESPONSABLE					

CADENA DE CUSTODIA	
Fase del Muestreo:	
Responsable Muestreo:	
Fecha y Hora:	
Naturaleza de la Muestra:	
Cantidad:	
Firma	

Luego de etiquetarse la muestra, el producto será registrado en el acta de muestreo (Ver Apéndice III). Se deberá detallar y constar en los documentos de toma de muestras y envío a los laboratorios:

- Número de lote,
- Nombre comercial
- Laboratorio fabricante y titular,
- Procedencia
- Número de muestras,
- Fecha de elaboración
- Fecha de vencimiento
- Número de Registro Sanitario concedido por la Autoridad Sanitaria competente
- Condiciones especiales de almacenamiento
- Persona responsable del muestreo.
- Día, hora y lugar en que se ha realizado la toma de muestras.

- Información sobre el No. del contenedor y las condiciones de conservación del producto por ejemplo: temperatura y humedad.

Entrega de muestras al laboratorio

Una vez en el laboratorio el inspector entregará las muestras al representante o designado del laboratorio tomando todos los cuidados necesarios. El representante del laboratorio revisará y recibirá los medicamentos junto con el registro de cadena de custodia. De encontrarse novedades deberán ser registradas y firmadas en el registro anteriormente citado.

Almacenamiento de contra muestra

Finalmente el Organismo de Inspección deberá disponer de la infraestructura necesaria para garantizar el almacenamiento de la o las contra muestra /s considerando los siguientes factores:

- Tipo de medicamentos
- Los medicamentos deberán ser almacenados según las condiciones de temperatura y humedad detallados por el fabricante en su hoja técnica

El organismo de inspección deberá disponer de un registro en el cual se consigne los datos de las contra muestras almacenadas y en custodia. (Ver Apéndice IV)

El tiempo de almacenamiento será igual al tiempo de vigencia de los medicamentos.

Entrega de material de referencia.

El proveedor debe entregar al Organismo de Inspección por cada medicamento el Material de Referencia Certificado, el cual debe cumplir con los siguientes requisitos:

- Identificación de lote o codificación específica
- Certificado del Material del Referencia Certificado
- Incertidumbre, desviación estándar o cualquier otra información que determine el intervalo de variación del valor de la propiedad.
- Fecha de caducidad.
- El envase debe mantener los sellos originales del fabricante.

Cada estándar de referencia es una sustancia seleccionada por su elevada pureza, características esenciales y aptitud para el propósito deseado este se debe almacenar, manipular y utilizar correctamente para que sirva al fin previsto. En general, los Estándares de Referencia deben almacenarse según lo establece el fabricante; estas pueden ser en sus envases originales con tapón, lejos del calor y protegidos de la luz. Deben evitarse, en especial, lugares de almacenamiento húmedos. Cuando se necesitan condiciones de almacenamiento especiales, las instrucciones se indican en la etiqueta, las hojas adjuntas para manejo del producto o refiérase a la bibliografía oficial.

El Organismo de inspección deberá distribuir el material de referencia a los laboratorios de la red de control de vigilancia y registrar su entrega. (Ver Apéndice V).

Condiciones ambientales y condiciones de almacenamiento

Se almacenarán en el depósito, teniendo en cuenta las recomendaciones de farmacopeas aceptadas, del fabricante (ficha técnica) y la guía para la recepción y almacenamiento de medicamentos publicados por el MSP en el siguiente link: <http://www.salud.gob.ec/direccion-nacional-de-medicamentos-y-dispositivos-medicos/>.

Las condiciones especiales de almacenamiento, serán mencionadas en la cadena de custodia y etiqueta, cuando el producto así lo requiera, especificando los intervalos de temperatura o la temperatura límite y las demás requeridas de acuerdo con lo establecido en las farmacopeas aceptadas y del fabricante.

APÉNDICES.-

APÉNDICE I

NTE INEN ISO 2859-1

Tabla 1 — Código alfabético del tamaño de la muestra (ver 10.1 y 10.2)

Tamaño del lote			Niveles especiales de inspección				Niveles generales de inspección		
			S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2	a	8	A	A	A	A	A	B	
9	a	15	A	A	A	A	A	C	
16	a	25	A	A	B	B	B	D	
26	a	50	A	B	B	C	C	E	
51	a	90	B	B	C	C	C	F	
91	a	150	B	B	C	D	D	G	
151	a	280	B	C	D	E	E	H	
281	a	500	B	C	D	E	F	J	
501	a	1 200	C	C	E	F	G	K	
1 201	a	3 200	C	D	E	G	H	L	
3 201	a	10 000	C	D	F	G	J	M	
10 001	a	35 000	C	D	F	H	K	N	
35 001	a	150 000	D	E	G	J	L	P	
150 001	a	500 000	D	E	G	J	M	Q	
500 000	y más		D	E	H	K	N	R	



APÉNDICE II

REGISTRO DE TOMA DE MUESTRA.

FECHA	
ESTABLECIMIENTO	
CIUDAD	

PRODUCTO (NOMBRE)	PRESENTACION COMERCIAL	LOTE	REGISTRO SANITARIO	FECHA DE VENCIMIENTO	PROVEEDOR	CANTIDAD			TIPO DE ENSAYOS	
						A	C	T	F	M

A: Análisis C: Contramuestra T: Total
F: Físicoquímicos M: Microbiológicos

REALIZADO POR: _____

APÉNDICE III - ACTA DE MUESTREO

Fecha _____ Hora _____ **OBJETO:** Control de Calidad Otro
 Establecimiento _____ Dirección _____ Teléfono _____
 Ciudad _____ Provincia _____ Representante Legal _____

No. de orden	No. U/M	Contenido neto gr o cc por unidad	Nombre del producto y marca	T °C	Forma Farmacéutica	Número de lote / fecha de vencimiento	Registro Sanitario

Nota: U/M: Unidades por muestra del mismo lote; T: temperatura.

OBSERVACIONES:

Firman las personas que intervinieron en la presente diligencia:

Por parte de la entidad de salud

Firma _____

Nombre _____

Cargo _____

C.I. N° _____

Por parte del Organismo de inspección

Firma _____

Nombre _____

Cargo _____

C.I. N° _____

Recibe

laboratorio: Nombre _____ Firma _____ Fecha _____ Hora _____ T _____ °C

APÉNDICE V
REGISTRO DE ENTREGA MATERIAL DE REFERENCIA CERTIFICADO
Nro.

MATERIAL DE REFERENCIA CERTIFICADO	
MATERIAL DE REFERENCIA CERTIFICADO	
NUMERO DE LOTE	
FECHA CADUCIDAD	
INCERTIDUMBRE	
FABRICANTE	
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	
CANTIDAD	
OBSERVACIONES	
ENTREGA POR EL OI	
RECIBE POR EL LABORATORIO	