

INFORME PROGRAMA DEMUESTRA LA CALIDAD 2004 – 2014



Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y
Alimentos
“Invima”

TABLA DE CONTENIDO

1.	ANTECEDENTES PROGRAMA DEMUESTRA LA CALIDAD	3
2.	OBJETIVOS	5
a.	Objetivos generales	5
b.	Objetivos específicos	5
3.	METODOLOGIA	5
a.	Selección de medicamentos a participar en el programa	5
b.	Pruebas de calidad	6
4.	LISTADO DE MEDICAMENTOS ANALIZADOS PERIODO 2004 - 2014	6
a.	Lista de medicamentos analizados	7 a 10
b.	Grupos terapéuticos analizados	11
5.	RESULTADOS CONFORMES Y NO CONFORMES DEL PROGRAMA PERIODO 2004-2014	11
a.	Análisis de calidad realizados durante la fase I	12
b.	Análisis de calidad realizados durante la fase II y III	13 a 14
c.	Principales causas de conformidad en contra-muestras	15 a 16
d.	Principales causas de noconformidad en muestras de retención	16 a 17
6.	MEDIDAS TOMADAS DENTRO DEL PROGRAMA	17 a 18
7.	CONCLUSIONES	19 a 20

1. ANTECEDENTES

El programa DeMuestra La Calidad es una iniciativa de la Dirección General del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima y del Ministerio de Salud y Protección Social, formulado en el año 2004 y liderado hasta el año 2012 por la Subdirección de Medicamentos y a partir del año 2013, luego de la reestructuración del Invima, por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos (DMPB). La creación del programa DeMuestra La Calidad se relacionó con la necesidad de consolidar el modelo de vigilancia integral, continuo y sostenible, de la calidad de los productos competencia del Invima en concordancia con lo preceptuado por el Decreto 1290 de 1994, en cuanto a impulsar y dirigir en todo el país, las funciones públicas de control de calidad, vigilancia sanitaria y de vigilancia epidemiológica de resultados y efectos adversos de los productos.

Así, el objetivo general del programa es verificar la calidad y los requisitos técnicos de los medicamentos que se consumen en todo el territorio nacional en su etapa de comercialización. Las muestras son tomadas en diferentes establecimientos farmacéuticos como droguerías, farmacias, agencias de especialidades farmacéuticas, depósitos de drogas, distribuidores mayoristas, laboratorios farmacéuticos, clínicas y hospitales entre otros, en donde los medicamentos se encuentran disponibles para ser comercializados y consumidos por la población colombiana.

A lo largo de su historia y en pro del mejoramiento continuo, el programa DeMuestra la Calidad ha tenido modificaciones en la estructura y ejecución de las fases de muestreo y análisis, destacándose tres periodos principales del programa (ver Gráfico 1):

1. Entre 2004 y 2005, el programa solo incluyó la fase de análisis de las muestras recolectadas en los sitios de comercialización así:
 - I. Análisis de las muestras de medicamentos recolectadas en los sitios de comercialización por los laboratorios de las universidades que participaron en la proyecto, Universidad Nacional de Colombia, Universidad de Antioquia, Universidad de Cartagena y Universidad del Atlántico.

No se recolectaron ni se analizaron contra-muestras o muestras de retención que reposan en los laboratorios fabricantes.
2. Entre 2006 y 2013, el programa se desarrolló en tres fases e incluyó el análisis de contra-muestras y muestras de retención así:
 - II. Análisis de las muestras de medicamentos recolectadas en los sitios de comercialización por parte de los laboratorios de las universidades que participaron en la proyecto, Universidad Nacional de Colombia, Universidad de Antioquia, Universidad de Cartagena y Universidad del Atlántico.

- III. Análisis de las contra-muestras de aquellos medicamentos cuyo resultado en fase I fue no conforme, por parte de los laboratorios del Invima.
- IV. Análisis de las muestras de retención tomadas en las instalaciones del fabricante, de los lotes que presentaron no conformidad en la fase II por parte los laboratorios del Invima.

En el año 2012, luego de identificar no conformidades no atribuibles al proceso de producción, que presuntamente están relacionadas con fallas en el almacenamiento y transporte de los medicamentos, se ofició a las Seccionales de Salud Territoriales para que estas llevaran a cabo la revisión de estos dos procesos en la cadena de comercialización.

Adicionalmente, en el año 2013, se incluyó una variable adicional en el programa, relacionada con la revisión de los estudios de estabilidad, en concordancia con lo estipulado en el artículo 22, literal n parágrafo 2 del Decreto 677 de 1995 y en la Resolución 2514 del 11 de julio de 1995.

- 3. Desde el 2014 y luego del fortalecimiento de los laboratorios del Invima en infraestructura, talento humano y equipos, el programa se desarrolla en dos fases realizadas directamente por el laboratorio del Invima así:
 - I. Análisis de las muestras recolectadas en los puntos de comercialización de los medicamentos seleccionados.
 - II. Análisis de las muestras de retención de los lotes con resultados no conformes, y que fueron recolectadas del laboratorio fabricante.

A lo largo de los tres periodos del programa, las Secretarías de Salud de los diferentes departamentos del país, han estado involucradas recogiendo las muestras en los sitios de comercialización de los medicamentos y que en los casos de no conformidades atribuibles al proceso de almacenamiento, transporte o problemas de estabilidad son retroalimentados a las Secretarías de Salud.

CUADRO 1. Periodos del programa DeMuestra la Calidad, incluyendo fases ejecutadas y responsables

FASES DE ANALISIS / AÑO	2004 - 2005	2006-2013	2014
MUESTRA	PRIMERA FASE	PRIMERA FASE	PRIMERA FASE
CONTRA-MUESTRA	N/A	SEGUNDA FASE	N/A
MUESTRA DE RETENCIÓN	N/A	TERCERA FASE	TERCERA FASE

- Análisis realizado por universidades
- Análisis realizado por laboratorios Invima

2. OBJETIVOS

a. GENERALES

- Fortalecer el programa de vigilancia post-comercialización para verificar la calidad de los medicamentos en el marco del Sistema Nacional de Vigilancia Sanitaria

b. ESPECIFICOS

- Realizar el muestreo de los diferentes medicamentos seleccionados, en diferentes establecimientos farmacéuticos como droguerías, farmacias, agencias de especialidades farmacéuticas, depósitos de drogas, distribuidores mayoristas, laboratorios farmacéuticos, clínicas y hospitales entre otros
- Identificar los resultados no conformes por fase de análisis.
- Verificar el cumplimiento de las especificaciones de calidad de los medicamentos según parámetros farmacopéicos o de las técnicas de análisis validadas allegadas al Grupo de Registros Sanitarios de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, de acuerdo a lo contemplado en el Artículo 22, literal k del Decreto 677 de 1995.
- Ejercer acciones de Inspección, Vigilancia y Control (IVC) de los medicamentos con resultados no conformes.

3. METODOLOGÍA

a. SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS A PARTICIPAR EN EL PROGRAMA

Los criterios para la selección de los medicamentos a incluirse en el programa son:

- Medicamentos que han sido objeto de denuncias por problemas de calidad
- Medicamentos con margen terapéutico estrecho
- Reportes de eventos en farmacovigilancia
- Reporte de medicamentos por fallo terapéutico
- Medicamentos empleados en enfermedades con alta morbilidad en el país
- Medicamentos más utilizados en el sistema de seguridad social
- Medicamentos que se encuentren en farmacopeas oficialmente aceptadas

b. PRUEBAS

Las pruebas que se realizan a los medicamentos objeto de análisis dentro del programa se determinan de acuerdo a la forma farmacéutica del medicamento y al principio activo. Así, se realizan pruebas establecidas en farmacopeas oficiales como la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP) o en las técnicas de análisis validadas allegadas por el fabricante y el titular del registro sanitario al momento de la solicitud del registro sanitario.

Dentro de las pruebas que se realizan, de acuerdo a la forma farmacéutica del medicamento, se encuentran las siguientes:

CUADRO 2: Pruebas de análisis de control de calidad realizado de acuerdo a la forma farmacéutica.

FORMA FARMACÉUTICA						
Sólidos estériles (tabletas cápsulas)	no y	Sólidos estériles (polvos para reconstituir)	Líquidos estériles (Soluciones Orales)	no y	Líquidos estériles (Soluciones inyectables oftálmicas)	Semisólidos (cremas y geles)
ENSAYOS OFICIALES REALIZADOS						
Identificación Valoración Disolución Uniformidad Friabilidad (N/A cápsulas) Etiquetado		Identificación Valoración Uniformidad Esterilidad Endotoxinas Humedad Etiquetado	Identificación Valoración Volumen de llenado pH Limite microbiológico Uniformidad Etiquetado		Identificación Valoración Volumen de llenado Esterilidad pH Material particulado. Etiquetado	Identificación Valoración pH Etiquetado

4. LISTADO DE MEDICAMENTOS ANALIZADOS EN EL PROGRAMA DEMUESTRA LA CALIDAD DENTRO DEL PERIODO 2004-2014

En la ejecución del programa DeMuestra La Calidad 2004-2014 se han analizado 146 principios activos correspondientes a 50 grupos terapéuticos diferentes. El número de principios activos, así como el número de muestras analizadas cada año han variado en forma sustancial a lo largo del programa. Por ejemplo, en 2004 solo se incluyeron 2 principios activos mientras que en el 2010 se incluyeron 22. Estas variaciones han sido ocasionadas principalmente por la disponibilidad de presupuesto al interior del Invima. El listado de medicamentos analizados año a año, así como los grupos terapéuticos correspondientes son:

CUADRO 3: Listado de medicamentos analizados por el programa DeMuestra La Calidad 2004 – 2014

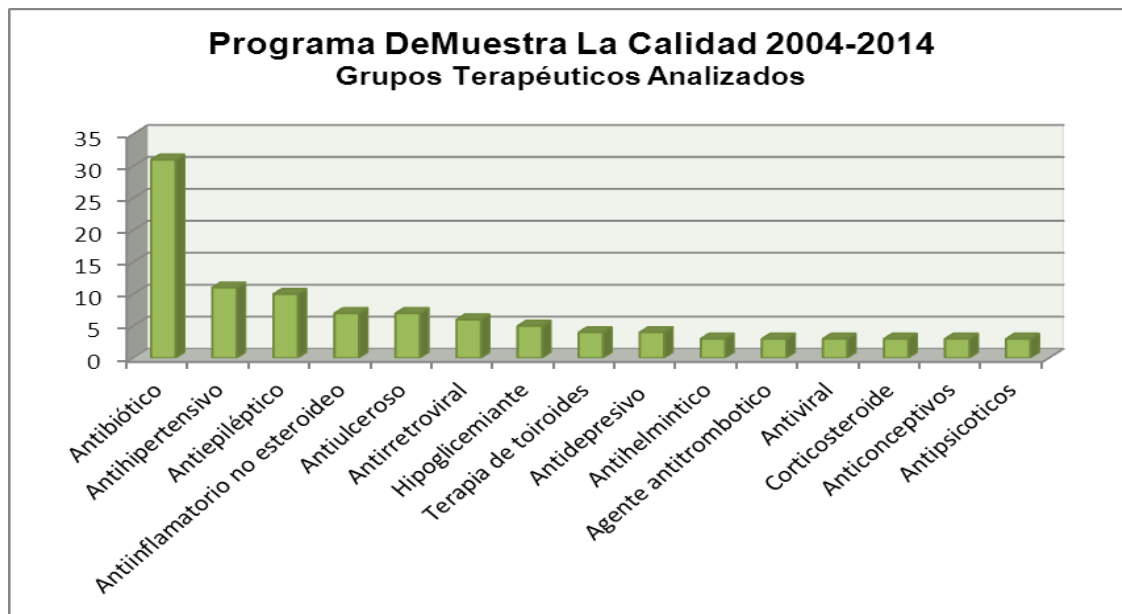
MEDICAMENTOS ANALIZADOS EN EL PROGRAMA				
	AÑO/N°	N°	Principio Activo	Grupo Terapéutico
2004	1	1	Amoxicilina	Antibiótico
	2	2	Carbamazepina	Antiepiléptico
2005	1	3	Ciprofloxacina	Antibiótico
	2	4	Ranitidina	Antiulceroso
	3	5	Warfarina	Agente antitrombótico
	4	6	Captopril	Antihipertensivo
	5	7	Metformina	Hipoglicemiante
	6	8	Levotiroxina	Terapia de tiroides
	7	9	Fenitoina	Antiepiléptico
2006	1	10	Fluoxetina	Antidepresivo
	2	11	Hidroclorotiazida	Diurético
	3	12	Glibenclamida	Hipoglicemiante
	4	13	Cefalexina	Antibiótico
	5	14	Ketoconazol	Antimicótico
	6	15	Lovastatina	Hipolipemiente
	7	16	Tamoxifeno	Terapia Endocrina
	8	17	Levonorgestel-Etinilestradiol	Anticonceptivo
	9	18	Diclofenaco	Antiinflamatorio no esteroideo
	10	19	Ibuprofeno	Antiinflamatorio no esteroideo
	11	20	Verapamilo	Antihipertensivo
	12	21	Antigripal	Antigripal
	13	22	Antigripal	Antigripal
	14	23	Nelfinavir	Antirretroviral
	15	24	Ciclosporina	Inmunosupresor
	16	25	Bromuro de Vecuronio	Relajante Muscular
	1	26	Aciclovir	Antiviral
	2	27	Omeprazol	Antiulceroso
	3	28	Propranolol	Antihipertensivo
	4	29	Trimetoprim-sulfa	Antibiótico
	5	30	Indinavir	Antirretroviral
	6	31	Ampicilina	Antibiótico
	7	32	Prednisolona	Corticosteroide
	8	33	Ácido acetil salicílico	Antiinflamatorio no esteroideo
	9	34	Carbamazepina	Antiepiléptico
	10	35	Enoxaparina	Agente antitrombótico
	11	36	Salbutamol	Tratamiento enfermedades respiratorias

2008	1	37	Loratadina	Antihistamínico
	2	38	Norfloxacin	Antibiótico
	3	39	Aciclovir	Antiviral
	4	40	Enalapril	Antihipertensivo
	5	41	Gemfibrozilo	Hipolipemiante
2009	1	42	Piroxicam	Antiinflamatorio no esteroideo
	2	43	Penicilina G Procaínica	Antibiótico
	3	44	Metronidazol	Antiparasitario
	4	45	Amoxicilina	Antibiótico
	5	46	Timolol	Agente beta-bloqueador
	6	47	Albendazol	Antihelmíntico
	7	48	Espironolactona	Diurético
	8	49	Naproxeno	Antiinflamatorio no esteroideo
	9	50	Meropenem	Antibiótico
	10	51	Metoclopramida	Antiemético
	11	52	Lansoprazol	Antiulceroso
	12	53	Furazolidona	Antibiótico
	13	54	Metformina	Hipoglicemiante
	14	55	Loratadina	Antihistamínico
	15	56	Warfarina	Agente antitrombótico
16	57	Bupivacaína Clorhidrato	Anestésico general	
17	58	TrimetoprimSulfametoxazol	Antibiótico	
18	59	Clotrimazol	Antimicótico	
19	60	Cefalexina	Antibiótico	
20	61	Amitriptilina	Antidepresivo	
2010	1	62	Cefradina	Antibiótico
	2	63	Bisacodilo	Laxante
	3	64	Amikacina	Antibiótico
	4	65	Betametasona	Corticosteroide
	5	66	Ácido fólico	Antianémico
	6	67	LevodopaCarbidopa	Antiparkinsoniano
	7	68	Ceftriaxona	Antibiótico
	8	69	Hioscina N butil bromuro	Antiespasmódico
	9	70	Levotiroxina	Terapia de tiroides
	10	71	Metoprolol	Antihipertensivo
	11	72	Amiodarona	Antiarrítmico
	12	73	Clindamicina	Antibiótico
13	74	Lidocaína	Anestésico de Superficie	
14	75	Sulfadiazina de Plata	Antibiótico	
15	76	Penicilina G Benzatinica	Antibiótico	
16	77	Hidrocortisona	Corticosteroide	
17	78	Acetaminofen	Analgésico	
18	79	Sucralfato	Antiulceroso	
19	80	Clonazepam	Antiepiléptico	
20	81	Diazepam	Ansiolítico	
21	82	Levomepromazina	Antipsicótico	
22	83	Haloperidol	Antipsicótico	
2011	1	84	Vancomicina	Antibiótico

	2	85	Levonorgestrel y etinilestradiol	Anticonceptivo
	3	86	Tetraciclina	Antibiótico
	4	87	Pioglitazona	Hipoglucemiante
	5	88	Nifedipino	Antihipertensivo
	6	89	Midazolam	Hipnótico / Sedante
	7	90	Lamotrigina	Antiepiléptico
	8	91	Pilocarpina	Parasimpaticomimético
	9	92	Pirazinamida	Antituberculoso
	10	93	Norfloxacin	Antibiótico
	11	94	Imipramina	Antidepresivo
	12	95	Cloranfenicol	Antibiótico
	13	96	Clopidogrel	Antiagregante plaquetario
	14	97	Tobramicina	Antibiótico
	15	98	Didanosina	Antirretroviral
	16	99	Albendazol	Antihelmíntico
2012	1	100	Alopurinol	Antigotoso
	2	101	Cefalotina	Antibiótico
	3	102	Claritromicina	Antibiótico
	4	103	Clozapina	Antipsicótico
	5	104	Diclofenaco Sódico	Antiinflamatorio no esteroideo
	6	105	Furosemida	Diurético
	7	106	Gentamicina Sulfato	Antibiótico
	8	107	Imipenem + Cilastatina	Antibiótico
	9	108	Medroxiprogesterona Acetato	Anticonceptivo
	10	109	Omeprazol	Antiulceroso
	11	110	Oxacilina	Antibiótico
	12	111	Ranitidina	Antiulceroso
	13	112	Tamoxifeno	Antiestrogénico
	14	113	Losartán	Antihipertensivo
	15	114	Efavirenz	Antiviral
	16	115	Micofenolato	Inmunosupresor
	17	116	Levetiracetam	Antiepiléptico
	18	117	Estavudina	Antirretroviral
	19	118	Lamivudina/Zidovudina	Antirretroviral
	20	119	AmlodipinoBisalato	Antihipertensivo
	21	120	Losartan- Hidroclorotiazida	Antihipertensivo
2013	1	121	Abacavir tabletas	Antirretroviral
	2	122	Clopidogrel	Antiagregante plaquetario
	3	123	Clonazepam tabletas	Antiepiléptico
	4	124	Levotiroxina tabletas	Terapia de tiroides
	5	125	Cefepime	Antibiótico
	6	126	Carboplatino	Citostático
	7	127	Mesalazina	Antiinflamatorio no esteroideo
	8	128	Ranitidina	Antiulceroso
	9	129	Cisplatino	Citostático
	10	130	Citarabina	Citostático
	11	131	Carbamazepina	Antiepiléptico
	12	132	Bupivacaina	Anestésico general
	13	133	Factor VIII	Factor de coagulación
	14	134	Suero antiofídico	Antídoto

2014	1	135	Albendazol	Antihelmíntico
	2	136	Carbamazepina	Antiepiléptico
	3	137	Clonazepam	Antiepiléptico
	4	138	Clonidina	Antihipertensivo
	5	139	Fluoxetina	Antidepresivo
	6	140	Levotiroxina	Terapia de tiroides
	7	141	Metoclopramida	Antiemético
	8	142	Tamsulosina	Hipertrofia prostática benigna
	9	143	Metformina	Hipoglicemiante
	10	144	Trimetropim + Sulfametoxazol	Antibiótico
	11	145	Cefalexina	Antibiótico
	12	146	Verapamilo	Antihipertensivo

GRÁFICA 1: Grupos terapéuticos más analizados dentro del programa DeMuestra La Calidad periodo 2004-2014



Fuente: Archivos Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

CUADRO 4: Grupos terapéuticos más analizados año a año dentro del programa DeMuestra La Calidad periodo 2004-2014

N°	GRUPO TERAPÉUTICO	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	TOTAL	%
1	Antibiótico	1	1	1	2	1	6	6	5	5	1	2	31	21,2
2	Antihipertensivo	0	1	1	1	1	0	1	1	3	0	2	11	7,5
3	Antiepiléptico	1	1	0	1	0	0	1	1	1	2	2	10	6,8
4	Antiinflamatorio no esteroideo	0	0	2	1	0	2	0	0	1	1	0	7	4,8
5	Antiulceroso	0	1	0	1	0	1	1	0	2	1	0	7	4,8
6	Antirretroviral	0	0	1	1	0	0	0	1	2	1	0	6	4,1
7	Hipoglicemiente	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	5	3,4
8	Terapia de tiroides	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	4	2,7
9	Antidepresivo	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	4	2,7
10	Antihelmíntico	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	3	2,1
11	Agente antitrombotico	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	3	2,1
12	Antiviral	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	3	2,1
13	Corticosteroide	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	3	2,1
14	Anticonceptivo	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	3	2,1
15	Antipsicótico	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	3	2,1
TOTAL		2	7	8	10	3	14	14	12	16	7	10	103	

Fuente: Archivos Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

El grupo terapéutico más analizado es el de los antibióticos (21,2% de las muestras analizadas entre 2004 y 2014), debido al gran impacto que tienen en la salud, su uso clínico masivo, la gran variedad de subgrupos (beta-lactámicos cefalosporinas de primera, tercera y cuarta generación, fluoroquinolonas, carbapenemes, inhibidores de la dihidrofolato reductasa, sulfonamidas, aminoglucosidos entre otros) y el creciente problema de la resistencia antimicrobiana.

Así mismo, un gran número de muestras analizadas correspondieron a grupos terapéuticos de medicamentos de uso crónico como son los antihipertensivos (7,5%) e hipoglicemiantes (3,4%), medicamentos de estrecho margen terapéutico como antiepilépticos (6,8%) o los empleados en la terapia de patologías tiroideas (2,7%) y algunos productos de venta libre (OTC) como los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (4,8%).

5. RESULTADOS DE CONFORMIDAD (CONFORMES Y NO CONFORMES) DEL PROGRAMA DEMUESTRA LA CALIDAD PERIODO 2004-2014

El reporte de los resultados del programa DeMuestra la Calidad debe hacerse teniendo en cuenta las fases de muestreo y análisis que se incluyeron o excluyeron en los tres periodos descritos en la sección I de este documento titulada Antecedentes.

Primero describiremos los resultados de la fase I del programa (Análisis de las muestras de medicamentos recolectadas en los sitios de comercialización) que es común para los tres periodos establecidos entre el 2004 y el 2014 y luego describiremos los resultados de las fases II y III que solo se ejecutaron a partir del 2006.

a. ANÁLISIS DE CALIDAD REALIZADOS DURANTE LA FASE I DEL PROGRAMA DEMUESTRA LA CALIDAD 2004-2014.

En la Fase I, donde se analizaron las muestras de los medicamentos recolectados en los sitios de comercialización se tomaron 4.943 muestras entre 2004 y 2014. Estas muestras fueron analizadas por las universidades que hicieron parte del programa (Universidad de Antioquia, Universidad Nacional de Colombia, Universidad del Atlántico, Universidad de Cartagena) entre los años 2004 y 2013, y por los laboratorios del Invima en el 2014.

El promedio de no conformidad de estas muestras a lo largo de los diez años fue 15.6%, con los resultados de siete años (2005, 2007, 2008, 2009, 2011, 2012 y 2014) por debajo del 10% de no conformidad y cuatro años (2004, 2006, 2010 y 2013) con porcentajes elevados de incumplimiento.

Estos resultados no son concluyentes por varios motivos, entre ellos que en esta etapa se realizaron únicamente pruebas de calidad de acuerdo con la monografía USP y además que no se tomaron ni analizaron muestras de retención tomadas del fabricante, que al final son las que definen los resultados definitivos de conformidad. Así, los resultados de esta primera fase son indicativos y representan el primer filtro para la determinación de calidad del producto.

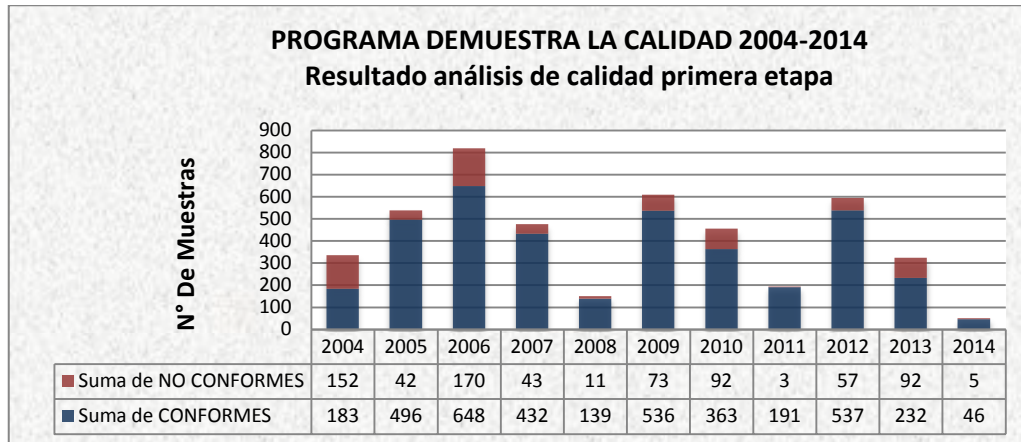
También es importante resaltar que la variabilidad en los resultados no conformes, de un año al otro, se atribuye en cierta medida a qué tanto los principios activos, formas farmacéuticas y medicamentos que se analizan de un periodo a otro, no son los mismos, y por lo tanto los resultados generados no son totalmente comparables entre sí.

CUADRO 5: Análisis de calidad realizados en la Fase I del programa DeMuestra La Calidad 2004-2014

AÑO	PRINCIPIOS ACTIVOS	MUESTRAS ANALIZADAS	No. NO CONFORME	% NO CONFORME
2004	2	335	152	45,4
2005	7	538	42	7,8
2006	16	818	170	20,8
2007	11	475	43	9,1
2008	5	150	11	7,3
2009	20	609	73	12,0
2010	22	455	92	20,2
2011	16	194	3	1,5
2012	21	594	57	9,6
2013	14	324	92	28,4
2014	12	51	5	9,8
TOTAL	167	4943	740	15,6

Fuente: Archivos Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

GRÁFICA 2: Resultados conformes y no conformes Fase I del programa DeMuestra La Calidad 2004-2014.



Fuente: Archivos Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

b. ANÁLISIS DE CALIDAD REALIZADOS DURANTE LAS FASES II y III DEL PROGRAMA DEMUESTRA LA CALIDAD 2006-2014.

Entre 2006 y 2014, toda muestra no conforme tuvo análisis adicionales de sus contra-muestras y muestras de retención. Así, se realizaron análisis confirmatorios para 546 muestras no conformes encontradas entre 2006 y 2014, lo que representa el 13.4% del total de muestras analizadas durante ese periodo (ver Cuadro 5). Luego de realizar las pruebas, el porcentaje de muestras no conformes en la segunda fase (contra-muestras) y tercera fase (muestras de retención) fue 5.2% y 3.56% respectivamente.

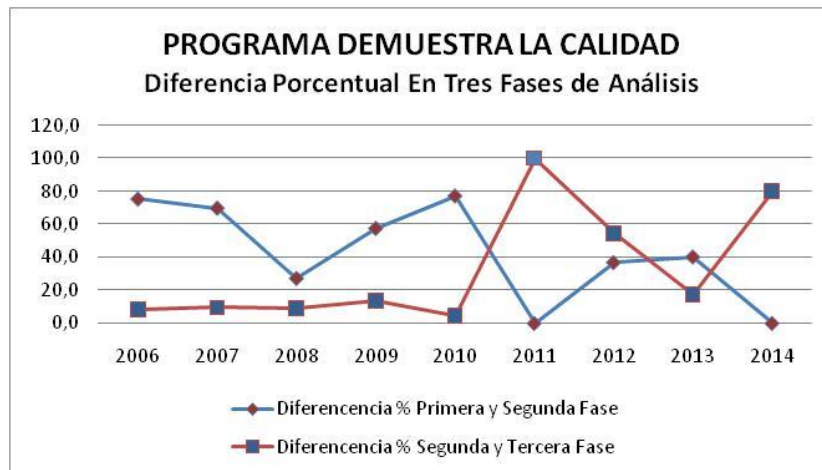
CUADRO 6: Comportamiento de resultados no conformes en las tres fases de análisis de calidad dentro del programa DeMuestra La Calidad periodo 2006-2014.

AÑO	PRIMERA FASE			SEGUNDA FASE		TERCERA FASE	
	N° Muestras	N° de No Conformidad	% No Conformidad Primer Análisis	N° De No Conformes Contra-Muestra	% No Conformidad Contra-Muestra	N° No Conformidad M. Retención INVIMA	% No Conformidad M. Retención INVIMA
2006	818	170	20,8	42	5,1	28	3,42
2007	475	43	9,1	13	2,7	9	1,9
2008	150	11	7,3	8	5,3	7	4,7
2009	609	73	12	31	5,1	21	3,45
2010	455	92	20,2	21	4,6	17	3,7
2011	194	3	1,5	3	1,5	0	0
2012	594	57	9,6	36	6,1	5	0,84
2013	324	92	28,4	55	17,0	39	12,04
2014	51	5	9,8	N/A	N/A	1	2
TOTAL	3670	546	13,4	209	5,2	127	3,56

Fuente: Archivos Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

De esta manera, una vez se realizan los análisis confirmatorios las no conformidades disminuyen entre fase y fase, con una mayor disminución entre la fase I y la fase II, excepto para los años 2011, 2012 y 2014, donde se tuvieron pocas muestras con resultados no conformes, especialmente 2011 y 2014, lo que hace que las diferencias porcentuales no sean tan representativas (ver Gráfica 3)

GRÁFICA 3: Diferencias porcentuales de no conformidades entre fases de análisis de calidad I, II y II y III (2006-2014)



Fuente: Archivos Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Estas disminuciones en las no conformidades entre fases, puede explicar de la siguiente manera:

- 1) Un filtro amplio en la fase I: cuando existió un resultado con duda razonable asociado a la calidad del medicamento en la fase I, las muestras se pasaron directamente a la fase II y III para ser analizadas nuevamente y validar su conformidad. Este diseño se justifica porque el filtro inicial, la fase I, debe ser muy sensible así haya algo de sacrificio en la especificidad de la prueba.
- 2) Limitación de los análisis basados únicamente en la USP: en la primera fase de análisis, únicamente se realizan pruebas de calidad de acuerdo con la monografía USP mientras que en la segunda fase donde se analizan las contra-muestras se efectúa la revisión de las técnicas de análisis validadas y allegadas por el titular del registro sanitario y aceptada por el Invima como parte de la expedición del registro sanitario. Esto lleva a que un número de resultados no conformes en la primera fase, cumplan con la técnica aprobada en el registro sanitario, empleada en la segunda fase. Por ejemplo, en 2006, se pasó de un 20,8% de no conformidades en la primera fase paso a un 5,1% en la segunda fase

- 3) Problemas no relacionados con la fabricación: pueden existir problemas en los procesos de distribución, almacenamiento o problemas relacionados con la estabilidad del medicamento, lo que lleva a que el porcentaje de no conformidad de las muestras de la segunda fase (contra-muestras) sea mayor al porcentaje de no conformidad de las muestras de la tercera fase (muestras de retención). Así, estas diferencias en las no conformidades de la segunda y tercera fase no pueden ser atribuidas al proceso de fabricación, sino al proceso de transporte y almacenamiento.
- 4) Inconsistencias en medicamentos específicos. Por ejemplo, la diferencia entre las no conformidades de la segunda y tercera fase del 2012 se vio influenciada por el medicamento Diclofenaco, tabletas y cápsulas, dadas las inconsistencias en la descripción de la forma farmacéutica de liberación prolongada (el nombre del producto hacía referencia a una forma farmacéutica de liberación retardada cuando en realidad era una forma farmacéutica de liberación prolongada) ¹.

C. PRINCIPALES CAUSAS DE NO CONFORMIDAD EN LAS CONTRA-MUESTRAS

Las pruebas de calidad que más presentaron resultados no conformes en las contra-muestras fueron las pruebas de disolución y valoración de principio activo, las cuales representaron el 56% de las no conformidades de la segunda fase del programa (ver Gráfica 4). De los medicamentos que más presentaron muestras con resultados no conformes en estas pruebas se encuentra: Diclofenaco sódico tabletas, Fluoxetina cápsulas, Omeprazol cápsulas, Lovastatina tabletas, Warfarina tabletas, Levotiroxina tabletas y Clopidogrel tabletas.

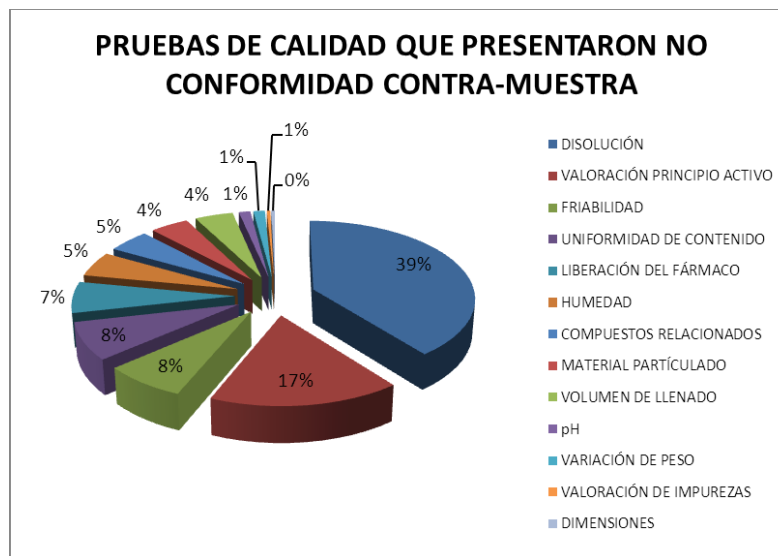
Las pruebas de friabilidad y uniformidad de contenido tienen una participación cada una del 8 % en los resultados no conformes, en medicamentos como: Metronidazol tabletas, Cefradina tabletas, Sucralfate tabletas y Levotiroxina tabletas.

La prueba de liberación del fármaco representa el 7% de los resultados no conformes, los cuales pertenecen a un mismo medicamento Diclofenaco tableta de liberación retardada.

¹De acuerdo a la definición establecida en la farmacopea USP existen dos categorías de tabletas de liberación modificada que son: tabletas de liberación retardada y tabletas de liberación prolongada. Las tabletas de liberación retardada (gastro-resistentes) generalmente son utilizadas cuando el fármaco puede ser destruido o inactivado por el jugo gástrico o cuando puede irritar la mucosa gástrica, por lo que se deben emplear recubrimientos que tienen la finalidad de retardar la liberación del medicamento hasta que haya atravesado el estómago y que por lo tanto en sus pruebas de calidad de liberación del fármaco y desintegración, presenta unas especificaciones propias para este tipo de forma farmacéutica y diferentes para una forma farmacéutica de liberación prolongada. Para el caso de las tabletas de liberación prolongada, modifica o prolonga deliberadamente la velocidad de liberación del fármaco comparada con una forma farmacéutica de liberación inmediata, razón por la cual es biodisponible durante un periodo de tiempo mayor o prolongado.

Otras pruebas de calidad como humedad, compuestos relacionados, material particulado, volumen de llenado, pH, variación de peso y valoración de impurezas presentan porcentajes de resultados igual o menor al 5% de los resultados con no conformidades.

GRÁFICA 4: Pruebas de calidad con resultado de no conformidad en los análisis realizados en la segunda fase contra-muestras 2006 - 2014.



D. PRINCIPALES CAUSAS DE NO CONFORMIDAD EN LAS MUESTRAS DE RETENCIÓN

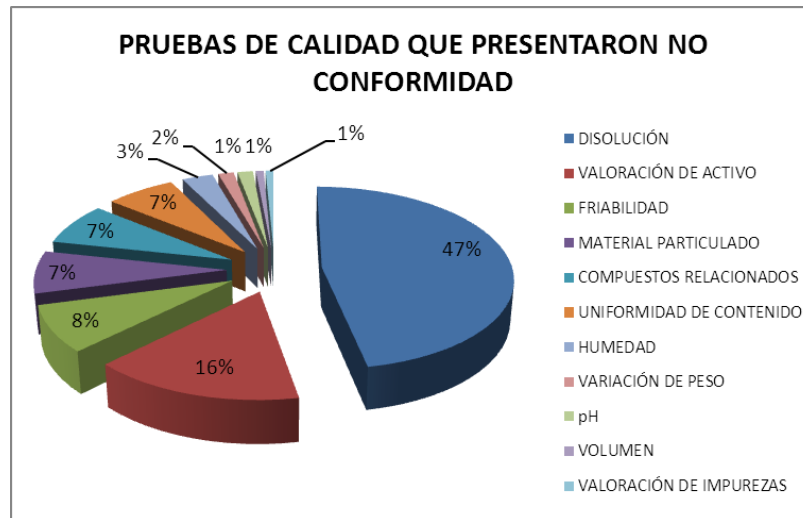
Las pruebas de calidad que más presentaron resultados no conformes en las muestras de retención fueron las pruebas de disolución y valoración de principio activo, las cuales representaron el 62.7% de las no conformidades de la tercera fase del programa (ver Gráfica 5). Los medicamentos que más tuvieron estas dificultades fueron las formas farmacéuticas de liberación sostenidas y los medicamentos de estrecho margen terapéutico.

Otras pruebas que también presentaron resultados no conformes en las muestras de retención, aunque en una proporción mucho menor, fueron las pruebas de friabilidad, las cuales se realizaron para las formas farmacéuticas solidas (8% de las no conformidades), la presencia de material particulado en medicamentos inyectables (7.5% de las no conformidades) y el no cumplimiento de sustancias relacionadas, el cual es un parámetro

de calidad que es exigido para algunos medicamentos por las farmacopeas (7.5% de las no conformidades).

Las pruebas no conformes de humedad, variación de peso, pH, volumen y valoración de impurezas representaron el 7.5% de las no conformidades en las muestras de retención.

GRÁFICA 5: Pruebas de calidad con resultado de no conformidad en los análisis realizados en las muestras de retención 2006 - 2014.



Fuente: Archivos Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

6. MEDIDAS TOMADAS DENTRO DEL PROGRAMA

Las acciones tomadas como respuesta a los resultados del programa no fueron bien documentadas entre 2004 y 2009 por lo que en esta sección solo se presentaran las acciones correspondientes al periodo 2010-2014

Antes de describir las medidas que han sido tomadas dentro del programa, es importante resaltar que muchas de las muestras no conformes pueden corresponder a un mismo registro sanitario, ya sea porque el mismo medicamento con el mismo lote se tomó en dos sitios diferentes del país o porque corresponden a diferentes lotes de un mismo registro sanitario. En la siguiente tabla se relacionan las muestras no conformes definitivas comparado con los registros sanitarios a los cuales corresponden.

CUADRO 7: Correlación de las muestras con resultado no conforme, con los registros sanitarios analizados 2010 – 2014.

PROGRAMA DEMUESTRA LA CALIDAD NO CONFORMES DEFINITIVOS				
AÑO	TOTAL MUESTRAS ANALIZADAS	Nº PRINCIPIOS ACTIVOS ANALIZADOS	Nº NO CONFORMES DEFINITIVOS	Nº REGISTROS SANITARIOS CON NO CONFORMIDAD
2010	455	22	17	7
2011	194	16	0	0
2012	594	21	5	2
2013	324	14	39	8
2014	51	12	1	1
TOTAL	1618	85	62	18

Fuente: Archivos Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

En el análisis realizado durante los años 2010 al 2014 encontramos que de las 1.618 muestras analizadas correspondientes a 399 registros sanitarios y 85 principios activos, se presentaron 62 muestras no conformes que corresponden a 18 productos que cuentan con registro sanitario y están siendo comercializados en el país. Esto significa que el 4.5% del total de los registros analizados presentaron fallas de calidad.

CUADRO 8: Medidas sanitarias tomadas en el periodo 2010 – 2014.

AÑO	LLAMADO A REVISIÓN DE OFICIO	RECALL	PROCESO SANCIONATORIO
2010	0	5	5
2011	0	0	0
2012	2	2	2
2013	5	8	8
2014	1	1	1

Fuente: Archivos Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Las medidas sanitarias de seguridad que ha ordenado el Invima en respuesta a los resultados de no conformidad entre el 2010 y el 2014 son las siguientes:

- Recolección (recall) de 16 productos del mercado

- Inició del proceso sancionatorio a 16 titulares de registros sanitarios y fabricantes, con resultados no conformes.
- Revisión de oficio a ocho titulares de registros sanitarios para las respectivas modificaciones y actualizaciones de técnicas analíticas.

De igual manera el Invima realizó visitas de seguimiento a la Certificación en Buenas Prácticas de Manufactura, en los casos en que se afectaba de manera sistemática los procesos de fabricación del producto.

Por otro lado, en el proceso de articulación que se viene desarrollando con las Secretarías de Salud Departamentales y Distritales desde el año 2012, estas fueron informadas de los resultados no conformes del programa DeMuestra La Calidad donde existían posibles alteraciones en los procesos de almacenamiento y transporte de los medicamentos, con el fin que realizaran acciones de inspección y asistencia técnica a los establecimientos distribuidores, operadores logísticos, farmacias, droguerías e IPS donde se encuentran medicamentos disponibles para su consumo.

Por parte de estas entidades, también se impusieron medidas sanitarias de seguridad como decomiso de producto y cierre de establecimientos.

7. CONCLUSIONES

- El 13.6% de total de muestras analizadas en el periodo 2006 al 2014 fueron no conformes (541 muestras). Este porcentaje disminuye al 5.2% y 3.56% luego de los análisis confirmatorios en contra-muestras y muestras de retención.
- El 84% de las no conformidades entre 2006 y 2014 son atribuibles al proceso de fabricación, siendo las causas principales de esta no conformidad los problemas de calidad en las pruebas de disolución y valoración de principio activo con un porcentaje correspondiente al 62.7%, principalmente en medicamentos de estrecho margen terapéutico y de forma farmacéutica de liberación modificada.
- El 16% de las no conformidades entre 2006 y 2014 son atribuibles a los procesos de transporte, almacenamiento y estabilidad de los medicamentos en la comercialización. Para esto se ha venido trabajando de forma articulada con la secretarías de salud para que incrementen sus acciones de Inspección, vigilancia y control en los establecimientos comercializadores

- IV. Entre 2010 y 2014 se encontraron 18 registros sanitarios que presentaron fallas de calidad o no actualización de los parámetros de evaluación de calidad. Estos medicamentos fueron objeto de medidas sanitarias.
- V. Como parte de la respuesta a los resultados del programa DeMuestra La Calidad, el Gobierno nacional junto con el Invima incluyeron en el decreto ley 019 de 2012, artículo 130, que en los programas de vigilancia de medicamentos post comercialización, la autoridad sanitaria, emplearía en los análisis de calidad la farmacopea con la cual se concedió el registro sanitarios, siempre en su edición vigente.
- VI. El programa DeMuestra La Calidad ha sido sujeto a varias modificaciones en la estructura y ejecución de las fases de muestreo y análisis desde su creación en 2004 hasta 2014. Estas modificaciones han fortalecido el programa y los resultados que emanan de él.