

# Demuestra la calidad

MEDICAMENTOS

2016

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima



Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

FEBRERO 2017

**invima**  
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos



GOBIERNO DE COLOMBIA

# CONTENIDO

**RESUMEN EJECUTIVO** Pág. **3**

**ANTECEDENTES** Pág. **5**

**OBJETIVOS** Pág. **7**

- a. General
- b. Específicos

**PROGRAMA PROSPECTIVO DE VIGILANCIA BASADO EN RIESGO** Pág. **8**

- Metodología de trabajo
  - a. Criterios de selección
  - b. Fases de análisis
  - c. Pruebas realizadas
- Productos analizados y toma de muestras
- Resultados
  - a. Primera fase de análisis
  - b. Segunda fase de análisis
  - c. Muestras analizadas por laboratorios fabricantes o titulares bajo la supervisión de funcionarios del Invima
- Acciones tomadas
- Resultados conformes definitivos

**PROGRAMA REACTIVO DE VIGILANCIA EN RESPUESTA A DENUNCIAS, QUEJAS, RECLAMOS, SUGERENCIAS Y ALERTAS** Pág. **25**

- Metodología de trabajo
- Productos analizados y toma de muestras
- Resultados
- Resultados conformes definitivos

**CONCLUSIONES** Pág. **30**



# RESUMEN EJECUTIVO

EL programa DeMuestra la Calidad 2016 analizó 361 muestras de medicamentos correspondientes a 53 principios activos y 136 registros sanitarios. El 57% de las muestras (204 muestras) correspondientes a 22 principios activos y 89 registros sanitarios hicieron parte del programa prospectivo de vigilancia basada en riesgo donde se identifican principios activos y se toman muestras del mercado, mientras que el 43% de las muestras restante

(67 muestras) correspondientes a 32 principios activos y 47 registros sanitarios hicieron parte del programa reactivo de vigilancia donde el Invima toma y analiza muestras en el marco de acciones de Inspección, Vigilancia y Control (IVC) secundarias a denuncias, quejas, reclamos, sugerencias y alertas. Los resultados de los dos componentes del programa se reportarán en forma separada.

## PROGRAMA PROSPECTIVO DE VIGILANCIA BASADO EN RIESGO

El diez por ciento (10%) de los registros sanitarios analizados en el componente proactivo del programa (9/89) presentaron resultados de no conformidad atribuibles al proceso de fabricación. Este resultado no es extrapolable a todos los productos farmacéuticos que se comercializan en Colombia ya que los principios activos seleccionados para muestreo por el programa corresponden a aquellos que tienen un mayor riesgo de incumplimiento

debido a que han sido objeto de denuncias por problemas de calidad en años anteriores, han tenido reportes de farmacovigilancia de fallo terapéutico o han presentado no conformidades en análisis de calidad en el pasado.

Otros resultados de este componente del programa DeMuestra La Calidad 2016, se resumen a continuación:

**TABLA 1:** Resumen resultados componente proactivo programa DeMuestra la Calidad 2016.

	<b>FASE 1 (Muestras en comercialización)</b>	<b>FASE 2 (Muestras en laboratorios farmacéuticos)</b>
Muestras analizadas	204	21*
Principios activos analizados	22	8
Registros sanitarios analizados	89	13
Laboratorios fabricantes analizados	35	8
Registros sanitarios con uno o más resultados no conformes	11	9
Porcentaje del total de registros sanitarios analizados con uno o más resultados no conformes	12.6%	10.1%
Pruebas de calidad no conforme más frecuentes	- Uniformidad de contenido (40.9%) - Valoración de principio activo (27.3%)	- Valoración de principio activo (40.0%), - pH (20.0%), - Uniformidad de contenido (20.0%).

\* 3 muestras de retención fueron analizadas directamente en los laboratorios fabricantes sin realizar análisis en fase 1 (muestra comercial)

A partir de estos hallazgos, el Invima ha tomado treinta y cinco (35) medidas sanitarias de seguridad con el fin de mitigar los potenciales riesgos asocia-

dos al consumo de estos productos por parte de la población colombiana.

## PROGRAMA REACTIVO DE VIGILANCIA EN RESPUESTA A DENUNCIAS, QUEJAS, RECLAMOS, SUGERENCIAS Y ALERTAS

El catorce por ciento (14%) de los registros sanitarios analizados (6/47) en este componente del programa presentaron resultados de no conformidad. Es esperado que esta fase reactiva del programa tenga un porcentaje más alto de incumplimiento si se tiene en cuenta que estos medicamentos fueron objeto de denuncias, quejas, reclamos, sugerencias y alertas y

los muestreos se hicieron en el marco de acciones de IVC del Invima para identificar y mitigar cualquier riesgo sanitario.

Otros resultados de este componente del programa DeMuestra La Calidad 2016, se resumen a continuación:

**TABLA 2:** Resumen resultados componente reactivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

VIGILANCIA ASOCIADA A ACCIONES IVC	
Muestras analizadas	67
Principios activos analizados	31
Registros sanitarios analizados	47
Laboratorios fabricantes analizados	19
Registros sanitarios con uno o más resultados no conformes	6
Porcentaje del total de registros sanitarios analizados en el componente reactivo del programa con uno o más resultados no conformes	13.7%
Pruebas de calidad no conforme más frecuentes	- Disolución (25.0%) - Apariencia (25.0%)

El Invima continuará ampliando el programa en un trabajo coordinado con las secretarías de salud y seguirá trabajando de forma conjunta con fabricantes, titulares de registro y distribuidores para que se

tomen los correctivos necesarios en los procesos de fabricación, transporte y comercialización de los medicamentos que se comercializan en el país.

# ANTECEDENTES

El programa DeMuestra La Calidad es una iniciativa del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -Invima y el Ministerio de Salud y Protección Social, formulado en el año 2004 y liderado por la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos (DMPB) del Invima.

El programa surge con la necesidad de consolidar un modelo de vigilancia integral, continuo y sostenible, para verificar la calidad de los productos competencia del Invima y de tal forma, poder prevenir, identificar y corregir sus fallas y los posibles efectos sobre la salud de los consumidores.

A lo largo de la historia y en pro del mejoramiento continuo, el programa ha tenido modificaciones en

su estructura y metodología. Para el año 2016, el programa DeMuestra la Calidad incrementó el número de principios activos analizados (ver Tabla 3); introdujo resultados de análisis realizados no solo por los laboratorios del Invima, sino también por los propios laboratorios fabricantes o titulares de registro sanitario bajo la supervisión de funcionarios del Invima (ver Sección 6c) e inicio el reporte del componente reactivo del programa asociado a la respuesta a denuncias, quejas, reclamos, sugerencias y alertas.

Información adicional sobre los resultados del programa DeMuestra la Calidad 2004 – 2014 y programa DeMuestra la Calidad 2015 pueden encontrarse **aquí**.

**TABLA 3:** Principios activos analizados en el componente prospectivo del programa DeMuestra La Calidad 2012-2017.

Principio Activo	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Acetaminofén					✓	
Acetaminofén + Codeína					✓	✓
Ácido Acetilsalicílico						✓
Ácido Ascórbico						✓
Ácido Valpróico				✓		
Albendazol			✓	✓		
Amoxicilina						✓
Ampicilina						✓
Ampicilina + Sulbactam					✓	
Bupivacaína					✓	
Carbamazepina		✓		✓		✓
Cefalexina						✓
Cefazolina					✓	
Cefradina						✓
Ciprofloxacina						✓
Citarabina		✓				
Claritromicina						✓
Clonazepam		✓			✓	✓
Clopidogrel		✓			✓	✓
Clozapina	✓					
Diclofenaco	✓					✓
Enalapril						✓

Principio Activo	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Espironolactona						✓
Estavudina	✓					
Fenitoína				✓		✓
Fentanilo						✓
Fluconazol				✓		
Fluoxetina				✓		
Furosemida	✓					✓
Gabapentina				✓		
Gemfibrozilo						✓
Ibuprofeno						✓
Isotretinoína				✓		
Lamivudina + Zidovudina				✓	✓	
Lamotrigina						✓
Lansoprazol						✓
Levetiracetam					✓	✓
Levonorgestrel				✓		✓
Levonorgestrel + Etinilestradiol						✓
Levotiroxina		✓	✓		✓	✓
Losartán	✓					
Losartán + Hidroclorotiazida	✓	✓			✓	✓
Meropenem					✓	✓
Metformina			✓			✓
Metoclopramida				✓	✓	
Metronidazol				✓		✓
Metronidazol + Nifuroxácida					✓	
Micofenolato	✓					✓
Midazolam				✓	✓	✓
N-Acetilcisteína					✓	
Naproxeno						✓
Nifedipino						✓
Olanzapina						✓
Omeprazol	✓				✓	

Principio Activo	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Oxitocina				✓	✓	
Pioglitazona				✓		
Piperacilina + Tazobactam				✓	✓	✓
Prednisolona				✓		
Risperidona					✓	✓
Sertralina						✓
Suero Antiofídico		✓				
Tacrolimus						✓
Tamsulosina			✓			
Valsartán						✓
Vancomicina					✓	
Warfarina				✓	✓	✓
Zidovudina				✓		
<b>TOTAL NUMERO DE PRINCIPIOS ACTIVOS</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>19</b>	<b>22</b>	<b>42</b>

NOTA: tabla incluye principios activos del programa 2017, en curso al momento de la publicación de este documento

## OBJETIVOS

### a. GENERAL

Fortalecer el programa de vigilancia en la 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 el componente prospectivo del programa, en establecimientos farmacéuticos minoristas o mayoristas, tales como: Entidades promotoras de salud (EPS), Instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS), farmacias-droguerías, droguerías, distribuidores mayoristas, entre otros.
- Identificar la fase de análisis del componente prospectivo del programa, en la que se presenta resultados no conformes en medicamentos.
- Realizar muestreo y análisis de calidad a los medicamentos objeto denuncias, quejas, reclamos, sugerencias y alertas, de acuerdo al análisis técnico y caracterización del riesgo.
- Verificar el cumplimiento de las especificaciones de calidad de los medicamentos según parámetros farmacopéicos o de las técnicas de análisis validadas allegadas a la DMPB del Invima, de acuerdo a lo contemplado en el Artículo 22 del Decreto 677 de 1995.

# PROGRAMA PROSPECTIVO DE VIGILANCIA BASADO EN RIESGO

## METODOLOGÍA DE TRABAJO

### a. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Los criterios para la selección de los medicamentos para el componente prospectivo del programa 2016 fueron:

- Medicamentos que han sido objeto de denuncias por problemas de calidad.
- Medicamentos con margen terapéutico estrecho.
- Reportes de farmacovigilancia de fallo terapéutico.
- Medicamentos con antecedentes de haber presentado no conformidades en análisis de calidad.
- Medicamentos que se encuentren en farmacopeas oficialmente aceptadas.

### b. FASES DE ANÁLISIS

La evaluación de todos los medicamentos incluidos en éste componente incluyó dos fases de análisis:

- **Fase 1**, donde se analizaron muestras comerciales tomadas en establecimientos farmacéuticos (clínicas y hospitales, droguerías, farmacias y distribuidores mayoristas) donde estos se encuentran disponibles para el consumo de la población colombiana.
- **Fase 2**, donde se analizaron las muestras de retención, tomadas en las instalaciones del laboratorio fabricante para los lotes con resultados no conforme en la Fase 1.

Las no conformidades en la fase 1 pueden ser atribuibles al proceso de fabricación, a los procesos de transporte y almacenamiento de los medicamentos durante la comercialización o al no uso de técnicas analíticas propias del laboratorio farmacéutico, validadas (in house), por el Laboratorio del Invima (en la fase 1 el Laboratorio del Invima solo utiliza pruebas establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos de América USP). Las no conformidades en la fase 2 son atribuibles al proceso de fabricación.

**TABLA 4:** Fases de análisis del componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

Tipo de producto	Fase 1	Fase 2
Medicamento	Muestras tomadas en: clínicas y hospitales, droguerías, farmacias y distribuidores mayoristas.	Muestras de retención de laboratorios fabricantes



### c. PRUEBAS REALIZADAS

Las pruebas que se realizaron a los medicamentos dentro del programa, se efectuaron de acuerdo a la forma farmacéutica del medicamento y al principio activo.

**En la fase 1**, se utilizaron las pruebas establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP).

**En la fase 2**, se emplearon las técnicas de análisis con las que se concedió el registro sanitario. En el caso de metodología de análisis farmacopéica, se

empleó la farmacopea con la cual se concedió el registro sanitario en su última edición vigente. En caso de validación de técnicas analíticas, los resultados concluyentes correspondieron a los que se ajusten a las especificaciones de las farmacopeas oficialmente adoptadas en el país en su edición vigente, tal como lo establece el Artículo 130 del Decreto 19 de 2012.

Las pruebas que se realizan de acuerdo a la forma farmacéutica se listan en la Tabla 5.

**TABLA 5:** Pruebas de análisis de control de calidad realizado de acuerdo a la forma farmacéutica.

<b>FORMA FARMACÉUTICA</b>				
<b>Sólidos no estériles</b> (tabletas y cápsulas)	<b>Sólidos estériles</b> (povos para reconstituir)	<b>Líquidos no estériles</b> (Soluciones Orales)	<b>Líquidos estériles</b> (Soluciones inyectables y oftálmicas)	<b>Semisólidos</b> (cremas y geles)
<b>PRUEBAS DE CALIDAD OFICIALES REALIZADAS</b>				
Identificación Valoración Disolución Uniformidad Friabilidad (N/A cápsulas) Etiquetado	Identificación Valoración Uniformidad Esterilidad Endotoxinas Humedad Etiquetado	Identificación Valoración Volumen de llenado pH Limite microbiológico Etiquetado	Identificación Valoración Volumen de llenado Esterilidad pH Material particulado. Etiquetado	Identificación Valoración pH Etiquetado

## PRODUCTOS ANALIZADOS Y TOMA DE MUESTRAS

El componente prospectivo del programa DeMuestra La Calidad 2016 realizó análisis de control de calidad a 22 principios activos y 7 formas farmacéuticas, que representan 15 grupos terapéuticos.

**TABLA 6:** Listado de medicamentos analizados dentro del componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

N°	Principio Activo	Forma Farmacéutica	Grupo Terapéutico
1	Acetaminofén	Tableta	Analgésico
		Jarabe	Analgésico
2	Acetaminofén + Codeína	Tableta	Analgésico
3	Ampicilina + Sulbactam	Polvo estéril para inyección	Antibacterianos para uso sistémico.
4	Bupivacaina	Solución Inyectable	Anestésico
5	Cefazolina	Polvo estéril para inyección	Antibacterianos para uso sistémico.
6	Clonazepam	Tableta	Antiepiléptico
7	Clopidogrel	Tableta	Agentes antitrombóticos.
8	Lamivudina + Zidovudina	Tableta	Antivirales de uso sistémico
9	Levetiracetam	Solución oral	Antiepiléptico
10	Levotiroxina	Tableta	Terapia tiroidea
11	Losartán + Hidroclorotiazida	Tableta	Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina.
12	Meropenem	Polvo estéril para inyección	Antibacterianos para uso sistémico.
13	Metoclopramida	Tableta	Agentes contra enfermedades funcionales del estómago e intestino.
14	Metronidazol + Nifuroxacida	Solución oral	Antiprotozoarios
15	Midazolam	Solución Inyectable	Psicolépticos
16	N-Acetilcisteína	Granulado	Preparados para la tos y el resfriado
17	Omeprazol	Cápsula	Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos.
18	Oxitocina	Solución Inyectable	Hormonas hipofisarias e hipotalámicas y sus análogos.
19	Piperacilina + Tazobactam	Polvo estéril para inyección	Antibacterianos para uso sistémico.
20	Risperidona	Tableta	Psicolépticos
21	Vancomicina	Polvo estéril para inyección	Antibacterianos para uso sistémico.
22	Warfarina	Tableta	Agentes antitrombóticos

El Programa analizó 204 muestras de medicamentos que fueron tomadas por 19 Secretarías de Salud Departamentales y Distritales en establecimientos farmacéuticos como: farmacias, droguerías, depósitos mayoristas o distribuidores e instituciones prestadoras de servicios de salud en el territorio nacional. Estas muestras corresponden a 89 registros sanitarios y pertenecen a 35 laboratorios fabricantes diferentes.

**TABLA 7:** Listado de secretarías de salud que participaron en la toma de muestras del componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

N°	SECRETARIA DE SALUD
1	Departamento Administrativo Distrital de Salud de Cartagena
2	Dirección Territorial de Salud de Caldas
3	Instituto Departamental de Salud de Nariño
4	Instituto Departamental de Salud de Norte de Santander
5	Secretaría de Salud Departamental de Cauca
6	Secretaría de Salud Departamental de Cundinamarca
7	Secretaría de Salud Departamental de Guaviare
8	Secretaría de Salud Departamental de la Guajira
9	Secretaría de Salud Departamental de Magdalena
10	Secretaría de Salud Departamental de Putumayo
11	Secretaría de Salud Departamental de Quindío
12	Secretaría de Salud Departamental de San Andrés
13	Secretaría de Salud Departamental de Tolima
14	Secretaría de Salud Departamental del Atlántico
15	Secretaría de Salud Distrital de Bogotá
16	Secretaría de Salud Distrital de Santa Marta
17	Secretaría Seccional de Salud y Protección Social de Antioquia
18	Unidad Administrativa Especial de Salud de Arauca
19	Unidad Ejecutora de Saneamiento del Valle del Cauca

## RESULTADOS

### a. PRIMERA FASE DE ANÁLISIS

Dentro de los 89 registros sanitarios de medicamentos analizados durante la Fase 1 de éste componente del programa utilizando la metodología analítica de la farmacopea USP vigente, 11 registros sanitarios o el 12.6% del total de registros sanitarios analizados, tuvieron uno o más resultados no conformes en las pruebas realizadas (una misma muestra puede presentar más de una prueba de calidad con resultado no conforme, es decir, una muestra puede presentar resultado no conforme para dos atributos de calidad, por ejemplo, disolución y valoración de principio activo, mientras que otra muestra puede presentar resultado no conforme tan sólo para un atributo, por ejemplo, impurezas).

Las no conformidades en esta fase de análisis pueden ser atribuibles al proceso de fabricación, a los procesos de transporte y almacenamiento de

los medicamentos durante la comercialización o al no uso de técnicas analíticas propias del laboratorio farmacéutico, validadas (in house), por el Laboratorio del Invima.

La prueba que presentó mayor número de no conformidades en la primera fase de análisis fue la de uniformidad de contenido con 40.9%, seguida de la prueba de valoración de principio activo con 27.3% de resultados no conformes. Estas dos pruebas de calidad representan el 68.2% de los resultados no conformes.

Para descartar o confirmar la posibilidad de no conformidad en el proceso de fabricación, durante la segunda fase del programa se analizaron las muestras de retención que reposan en los laboratorios farmacéuticos.

**TABLA 8:** Pruebas de calidad no conformes en medicamentos durante la primera fase de análisis del componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

PRUEBA DE CALIDAD NO CONFORME	N° PRUEBAS NO CONFORMES	PORCENTAJE
Uniformidad de contenido	9	40,9%
Valoración de principio activo	6	27,3%
Disolución	4	18,2%
Impurezas	2	9,1%
Compuestos relacionados	1	4,5%
<b>TOTAL</b>	<b>22</b>	<b>100,0%</b>

Aproximadamente la mitad de los registros sanitarios con resultado no conforme en la fase 1 (5/11 registros o 45.5%), corresponden a medicamentos considerados como de estrecho margen terapéutico, de acuerdo al listado del InVima actualizado en septiembre de 2017. El 50% de estos medicamentos analizados tuvieron resultados no conformes para las pruebas de valoración de principio activo, 22.2%

tuvieron no conformidades para la prueba de uniformidad de contenido, y en 25% de los casos no hubo conformidad con la prueba de disolución.

Los principios activos que presentaron las no conformidades durante esta primera fase de análisis se presentan en la Tabla 9.

**TABLA 9:** Principios activos analizados en el componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016 con resultados no conforme en la primera fase de análisis.

MEDICAMENTO	PRUEBA DE CALIDAD NO CONFORME	N° DE PRUEBAS REALIZADAS	N° DE PRUEBAS NO CONFORMES	% DE PRUEBAS NO CONFORMES	N° DE REGISTROS SANITARIOS ANALIZADOS	N° DE REGISTROS SANITARIOS NO CONFORMES
Clopidogrel tabletas	Compuestos relacionados	29	1	3.4%	7	3
	Impurezas	29	1	3.4%		
	Uniformidad de contenido	29	6	20.7%		
	Valoración principio activo	29	1	3.4%		
Levotiroxina tabletas	Uniformidad de contenido	20	2	10.0%	10	5
	Valoración principio activo	20	5	25.0%		
	Disolución	20	2	10.0%		
Losartán + Hidroclorotiazida	Disolución	7	2	28.6%	3	1
Omeprazol cápsula	Impurezas	9	1	11.1%	4	1
Vancomicina polvo estéril para inyección*	Uniformidad de contenido	1	1	100.0%	1	1
<b>TOTALES</b>					<b>25</b>	<b>11</b>

\* No conformidad evidenciada en fase I, debido a que el fabricante y titular de registro sanitario no contaban con muestra de retención suficiente para confirmar el resultado en fase II. Por lo anterior y en pro de proteger la salud se toma medida sobre el lote del producto.

En cuanto a las técnicas analíticas utilizadas en los 11 casos de registros sanitarios con pruebas de calidad con resultado de no conformidad en la primera fase de análisis, se encontró que en seis registros sanitarios la técnica analítica no se había actualizado por parte del titular del registro sanitario, encontrándose casos en que las especificaciones no correspondían a las estipuladas en la farmacopea vigente al momento de la fabricación. En estos casos, se solicitó presentar ante el Invima

la actualización de la técnica analítica durante la visita de inspección, vigilancia y control y se realizó llamado a revisión de oficio teniendo como fundamento el Decreto 019 de 2012 que en su Artículo 130 estipula que para el control y vigilancia de los medicamentos que se comercialicen en el país, la autoridad sanitaria competente, empleara la farmacopea con la cual se concedió el registro sanitario, siempre en su última edición vigente.

## b. SEGUNDA FASE DE ANÁLISIS

Los análisis realizados durante la segunda fase del componente prospectivo del programa tienen como propósito determinar si las no conformidades encontradas en la primera fase, son secundarias a problemas de fabricación. Así, la segunda fase de análisis tiene las siguientes características:

- Se utilizan las muestras de retención de los medicamentos en estudio.
- Se utiliza la metodología analítica aprobada en el expediente de cada registro sanitario.
- Los análisis se realizan por los laboratorios Invima o por los propios laboratorios

fabricantes o titulares de registro sanitario bajo la supervisión de funcionarios Invima.

La segunda fase de análisis evidenció que nueve (9) registros sanitarios tuvieron un resultado no conforme, lo que corresponden al 10.1% de los registros evaluados. Estos registros corresponden a seis principios activos cuyas muestras fueron obtenidas en diferentes departamentos del país. En algunos casos, se encontró más de una muestra con resultado no conforme para un mismo registro sanitario o un mismo fabricante (ver Tabla 10).

**TABLA 10:** Lugar de muestreo en resultados no conforme definitivos analizados dentro del componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

Nº	Lugar de toma de muestra	Principio activo	Forma farmacéutica	Registro Sanitario Invima	Laboratorio Fabricante	No. Lote	Prueba con resultado no conforme definitivo
1	Atlántico	Clopidogrel	Tableta	2007M-0007620	Servicio Técnico Gonher Farmaceutica Ltda	216	Uniformidad de contenido, Valoración de principio activo
2	Bogotá	N-Acetilcisteína*	Granulado	2011M-014886-R1	Biochem Farmacéutica de Colombia S.A.	21115	Valoración de principio activo
3	Bogotá	N-Acetilcisteína*	Granulado	2009M-0009199	Biochem Farmacéutica de Colombia S.A.	6116	pH

N°	Lugar de toma de muestra	Principio activo	Forma farmacéutica	Registro Sanitario Invima	Laboratorio Fabricante	No. Lote	Prueba con resultado no conforme definitivo
4	Bogotá	Metronidazol + Nifuroxacida*	Solución oral	2006M-0005694	Arbofarma S.A.S	A0122016	pH
5	Bogotá	Midazolam*	Solución Inyectable	2008M-0008049	Vitrofarma S.A.	A150469	Impurezas
6	Bogotá	Clopidogrel	Tableta	2007M-0007343	Genfar S.A.	6GC1633A	Uniformidad de contenido
7	Caldas	Levotiroxina	Tableta	2007M-0007584	Servicio Técnico Gonher Farmaceutica Ltda	1015	Valoración de principio activo
8	Magdalena	Levotiroxina	Tableta	2008M-0008141	Tecnoquimicas S.A.	5R4075	Valoración de principio activo
9	Tolima	Levotiroxina	Tableta	2008M-0008154	Tecnoquimicas S.A.	6C1093	Disolución

\*Muestra tomada por el Invima y analizada por los propios laboratorios fabricantes o titulares de registro sanitario bajo la supervisión de un funcionario del Invima.

Las muestras de medicamentos que presentaron un resultado no conforme en la primera fase de análisis pero que tuvieron un resultado conforme en la segun-

da fase de análisis, son no conformidades atribuibles a los procesos de transporte, almacenamiento o estabilidad de medicamentos.

**TABLA 11:** Pruebas de calidad no conformes en medicamentos durante la segunda fase de análisis del componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

PRUEBA DE CALIDAD NO CONFORME	N° PRUEBAS NO CONFORMES	PORCENTAJE
Valoración de principio activo	4	40,0%
Uniformidad de contenido	2	20,0%
pH	2	20,0%
Impurezas	1	10,0%
Disolución	1	10,0%
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>100,0%</b>

La prueba de calidad que presentó mayor número de no conformidades dentro de la segunda etapa de análisis fue la prueba de valoración de principio activo, con un total de 40.0% de no conformidades. La prueba de valoración de principio activo fue no conforme en clopidogrel tabletas, Levotiroxina table-

tas y N-Acetilcisteína granulado. La prueba de pH fue no conforme para N-Acetilcisteína granulado y Metronidazol + Nifuroxacida solución oral, mientras que la prueba de Uniformidad de Contenido fue no conforme en el medicamento Clopidogrel tabletas.

### c. MUESTRAS ANALIZADAS POR LABORATORIOS FABRICANTES O TITULARES BAJO LA SUPERVISIÓN DE FUNCIONARIOS DEL INVIMA

Las muestras analizadas por laboratorios fabricantes o titulares de registro sanitario bajo la supervisión de funcionarios del Invima, corresponden a 19 registros sanitarios y 35 muestras; de las cuales 16 corresponden a muestras comerciales y 19 fueron muestras de retención y se analizaron en 10 establecimientos diferentes (ver Tabla 12).

El análisis de muestras bajo ésta modalidad, permitió evidenciar la capacidad analítica de los laboratorios de control de calidad de la industria farmacéutica, así como verificar la veracidad de la información suministrada y el cumplimiento de las normas sanitarias bajo las cuales fue expedido el registro sanitario.

**TABLA 12:** Muestras analizadas por laboratorios fabricantes o titulares de registro sanitario bajo la supervisión de un funcionario del Invima, dentro del componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

Nº	Lugar de análisis	Principio activo	Forma Farmacéutica	Laboratorio Fabricante	Titular de Registro Sanitario	Registro Sanitario Invima	Nº de Lote	Resultado
1	A.H. Robins S.A.S. – Tesla Chemical S.A.S.	Levetiracetam	Solución oral	Colompack S.A.	A.H. Robins S.A.S.	2016M-0001732-R1	116	Conforme
2	Biochem Farmacéutica de Colombia S.A.	N-Acetilcisteína	Granulado	Biochem Farmacéutica de Colombia S.A.	Biochem Farmacéutica de Colombia S.A.	2011M-014886-R1	21115	No Conforme
						2009M-0009199	6116	No Conforme
						2011M-0012375	8914	Conforme
3	Servicio Técnico Gonher Farmaceutica Ltda	Levotiroxina	Tableta	Servicio Técnico Gonher Farmaceutica Ltda	Bioquifar Pharmaceutica S.A	2015M-0004507-R1	0916	Conforme
							2416	Conforme
						2007M-0007584	0217	Conforme
4	Farmalogica S.A. – LQF Ltda.	Ampicilina + Sulbactam	Polvo estéril para inyección	Farmalogica S.A.	Farmalogica S.A.	2012M-0001779-R1	1900716-1	Conforme
		Piperacilina + Tazobactam	Polvo estéril para inyección			2006M-0005799	1221116-2	Conforme
		Cefazolina	Polvo estéril para inyección			2007M-0007250	0155417-2	Conforme
5	Genfar S.A.	Clopidogrel	Tableta	Genfar S.A.	Genfar S.A.	2007M-0007343	6GC1634A	Conforme
		Omeprazol	Cápsula			2006M-003363-R1	5GC8740C	Conforme
6	Laboratorios Legrand S.A	Lamivudina + Zidovudina	Tableta	Laboratorios Legrand S.A.	Laboratorios Legrand S.A.	2012M-0001394-R1	AW1603	Conforme
		Lamivudina + Zidovudina	Tableta				AW1701	Conforme
7	Laboratorios Coaspharma S.A.S	Metoclopramida	Tableta	Laboratorios Coaspharma S.A.S	Pentacoop S.A.	2015M-14670-R2	66246	Conforme
		N-Acetilcisteína	Granulado		Inversiones Comefar S.A.	2011M-0012109	51716	Conforme

N°	Lugar de análisis	Principio activo	Forma Farmacéutica	Laboratorio Fabricante	Titular de Registro Sanitario	Registro Sanitario Invima	N° de Lote	Resultado
8	Nevox Farma S.A – Quasfar M&F S.A.	Metronidazol + Nifuroxácida	Solución oral	Arbofarma S.A.S	Nevox Farma S.A	2006M-0005694	A0122016	No Conforme
9	Tecnoquimicas S.A.	Levotiroxina	Tableta	Tecnoquimicas S.A.	Tecnoquimicas S.A.	2008M-0008141	5R4075	No Conforme
						2008M-0008154	6C1093 6B1026	No Conforme Conforme
10	Vitalis S.A – Quasfar M&F S.A.	Vancomicina	Polvo estéril para inyección	Vitrofarma S.A.	Vitalis S.A	2009M-0009932	M160124	No Conforme
		Midazolam	Solución Inyectable			2008M-0008049	A150469	No Conforme
		Ampicilina + Sulbactam	Polvo estéril para inyección			2008M-010590-R1	218004	Conforme

## ACCIONES TOMADAS

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima ha tomado treinta y cinco (35) medidas sanitarias de seguridad con el fin de mitigar los riesgos asociados a las no conformidades encontradas en el programa DeMuestra La Calidad 2016 (ver Tabla 13).

**TABLA 13:** Medidas tomadas dentro del componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

N°	Producto	Resultado no conforme	Solicitud de Retiro (Recall)	Llamado a revisión de oficio	Alerta sanitaria	Solicitud Inicio de Proceso sancionatorio	Número de medidas por producto
1	<b>Clopidogrel tabletas recubiertas x 75 mg</b> <b>Titular y Fabricante:</b> Genfar S.A. <b>Registro Sanitario:</b> Invima 2007M-0007343	<b>Lote:</b> 6GC1633A  <b>Prueba no conforme:</b> Uniformidad de contenido	SI	SI	<a href="#">Alerta sanitaria No. 024 del 10 de julio de 2017</a>	SI	4*
2	<b>N-acetilcisteína granulado 100 mg/ 5g</b> <b>Titular y fabricante:</b> Biochem Farmacéutica de Colombia S.A <b>Registro Sanitario:</b> Invima 2011M-014886-R1	<b>Lote:</b> 21115  <b>Prueba no conforme:</b> Contenido de N-Acetilcisteína	SI	NO	<a href="#">Alerta sanitaria No. 033 del 26 de julio de 2017</a>	SI	3



N°	Producto	Resultado no conforme	Solicitud de Retiro (Recall)	Llamado a revisión de oficio	Alerta sanitaria	Solicitud Inicio de Proceso sancionatorio	Número de medidas por producto
3	<b>N-acetilcisteína granulado 200mg</b> <b>Titular y fabricante:</b> Biochem Farmacéutica de Colombia S.A <b>Registro Sanitario:</b> Invima 2009M-0009199	<b>Lote:</b> 6116 <b>Prueba no conforme:</b> pH	SI	NO	NO*	SI	2
4	<b>Levotiroxina tabletas 50 mcg</b> <b>Titular y Fabricante:</b> Tecnoquímicas S.A. <b>Registro Sanitario:</b> Invima 2008M-0008154	<b>Lote:</b> 6C1093 <b>Prueba no conforme:</b> Disolución	SI	SI	<a href="#">Alerta sanitaria No. 002 del 21 de Febrero de 2017</a>	SI	5**
5	<b>Levotiroxina tabletas 100 mcg</b> <b>Titular y Fabricante:</b> Tecnoquímicas S.A. <b>Registro Sanitario:</b> Invima 2008M-0008141	<b>Lote:</b> 5R4075 <b>Prueba no conforme:</b> Valoración de principio activo	SI	SI	<a href="#">Alerta sanitaria No. 002 del 21 de Febrero de 2017</a>	SI	4
6	<b>Midazolam 5 mg/5mL Solución Inyectable</b> <b>Titular de registro:</b> Vitalis S.A. C.I. <b>Fabricante:</b> Vitrofarma S.A. <b>Registro Sanitario:</b> Invima 2008M-0008049	<b>Lote:</b> A150469 <b>Prueba no conforme:</b> Compuestos relacionados	SI	SI	<a href="#">Alerta sanitaria No. 034 del 01 de agosto de 2017</a>	SI	4*
7	<b>Metronidazol 5g + Nifuroxácida 4g Solución Oral</b> <b>Titular de registro:</b> Nevox Farma S.A. <b>Fabricante:</b> Arbofarma S.A.S. <b>Registro Sanitario:</b> Invima 2006M-0005694	<b>Lote:</b> A0122016 <b>Prueba no conforme:</b> pH	SI	SI	NO*	SI	3*
8	<b>Vanbiotic® Vancomicina 500mg Polvo Estéril para inyección</b> <b>Titular de registro:</b> Vitalis S.A. C.I. <b>Fabricante:</b> Vitrofarma S.A. <b>Registro Sanitario:</b> Invima 2009M-0009932	<b>Lote:</b> M160124 <b>Prueba no conforme:</b> Uniformidad de unidades de dosificación	SI	SI	<a href="#">Alerta sanitaria No. 042 del 17 de agosto de 2017</a>	SI	4*

N°	Producto	Resultado no conforme	Solicitud de Retiro (Recall)	Llamado a revisión de oficio	Alerta sanitaria	Solicitud Inicio de Proceso sancionatorio	Número de medidas por producto
9	<b>Levotiroxina tabletas 100 mcg</b> Titular: Bioquifar Pharmaceutica S.A. Fabricante: Servicio Tecnico Gonher Farmaceutica Ltda Registro Sanitario: Invima 2007M-0007584	Lote: 1015  Prueba no conforme: Valoración de principio activo	SI	NO	<a href="#">Alerta sanitaria No. 045 del 23 de agosto de 2017</a>	SI	3
10	<b>Clopidogrel tabletas recubiertas x 75 mg</b> Titular: Bioquifar Pharmaceutica S.A. Fabricante: Servicio Tecnico Gonher Farmaceutica Ltda Registro Sanitario: Invima 2007M-0007620	Lote: 0216  Pruebas no conformes: Valoración de principio activo y uniformidad de contenido	SI	NO	<a href="#">Alerta sanitaria No. 061 del 06 de Octubre de 2017</a>	SI	3
<b>TOTAL</b>							<b>35</b>

\*No se emitió alerta sanitaria en estos casos donde la prueba de calidad no conforme fue el pH, ya que el fabricante y/o titular de registro sanitario presentó ante el Invima estudios que demostraron que la variación de pH no tiene efecto sobre las demás pruebas de calidad del medicamento. Adicionalmente la literatura científica no reporta efectos sobre la biodisponibilidad del medicamento ante la variación de pH.

Adicionalmente, se realizaron 10 visitas de inspección vigilancia y control, donde se solicitó a los laboratorios farmacéuticos la actualización de metodologías analíticas en los casos que se evidenció

desactualización, 3 visitas de seguimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y 1 visita de seguimiento de Buenas Prácticas de Laboratorios (BPL).

## RESULTADOS CONFORMES DEFINITIVOS

Del total de las muestras analizadas utilizando la metodología analítica aprobada en el expediente de cada registro sanitario, muestras de 89 registros sanitarios tuvieron un resultado conforme definitivo,

los cuales corresponden al 90% de los registros sanitarios evaluados en el Programa DeMuestra La Calidad 2016 (ver Tabla 14).

Tabla 14: Resultados conformes muestras de retención componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

Principio activo	Forma Farmacéutica	Laboratorio Fabricante	Titular de Registro Sanitario	Registro Sanitario Invima	Nº de Lote
Acetaminofén	Jarabe	Biogen Laboratorios de Colombia S.A.S	BFC S.A.S.	2008M-010442-R1	OJE E2
		Laboratorios Coaspharma S.A.S	Pentacoop S.A.	2005M-0004801	61686
		Laboratorios Laproff S.A.	Laboratorios Laproff S.A.	2007M-006964-R1	21937
					22401
					22817
					22835
					23383
					25082
					34833
					34834
	2007M-6964-R1	20852			
	22613				
	Lafranco S.A.	American Generics	2012M-0001556-R1	5A5577	
				5A8467	
	6A2231				
	Pharmetique S.A	Laboratorios La Sante S.A.	2005M-001578-R2	B0681A	
	Tableta	Genfar S.A.	Genfar S.A.	2015M-006528-R3	6GCO566E
		Laboratorios Coaspharma S.A.S	Coaspharma S.A.S.	2009M-0009449	51316
		Laboratorios Laproff S.A.	Laboratorios Laproff S.A.	2008M-0007843	16478
					18946
20849					
22467					
24321					
24930					
22343					
Lafranco S.A.		American Generics	2013M-0002317-R1	5A6365	
Okasa Pharma PVT Ltda	Focus Pharmaceutical S.A.S.	2007M-0007602	6A1434		
6A2987					
Pharmetique S.A	Laboratorios La Sante S.A.	2016M-001211-R2	B0871A		
C0101A					
Sanofi-Aventis de Colombia S.A.	Sanofi-Aventis de Colombia S.A.	2015M-002615-R2	6A1263		

Principio activo	Forma Farmacéutica	Laboratorio Fabricante	Titular de Registro Sanitario	Registro Sanitario Invima	Nº de Lote		
Acetaminofén + Codeína	Tableta	Lafranco S.A.	American Generics	2008M-0009035	5A2146		
		Química Patric Ltda	Saluspharma S.A.S	2012M-0013656	15L63		
				2012M-0013764	15J47		
		Sanofi-Aventis de Colombia S.A.	Sanofi-Aventis de Colombia S.A.	Laboratorios Lacico S.A.	2010M-0010912	6CL1107	
				Sanofi-Aventis de Colombia S.A.	2006M-0005316-R1	6CL2395	
					2006M-005316-R1	5CL3738	
						6CL2395	
					2015M-002615-R2	6CL0219	
6CL2395							
Ampicilina + Sulbactam	Polvo estéril para inyección	Farmalogica S.A.	Farmalogica S.A.	2012M-0001779-R1	1900716-1		
		Vitrofarma S.A.	Vitalis S.A	2008M-010590-R1	218004		
Bupivacaina	Solución Inyectable	Laboratorios Písa S.A.	Laboratorios Písa S.A.	2008M-0008025	B14D003		
					B14D004		
					B14D011		
					B14N911		
					B15Y452		
		Ropsohn Laboratorios Ltda.	Ropsohn Laboratorios Ltda.	Ropsohn Laboratorios Ltda.	Ropsohn Laboratorios Ltda.	2005M-002032-R1	50006
							60179
						2006M-004762-R1	50640
							50715
							60080
							60083
							60169
							60196
						2006M-013339-R2	60197
							60276
2012M-012592-R2	60075						
60230							
2015M-002032-R2	60169						
Cefazolina	Polvo estéril para inyección	Farmalogica S.A.	Farmalogica S.A.	2007M-0007250	0155417-2		

Principio activo	Forma Farmacéutica	Laboratorio Fabricante	Titular de Registro Sanitario	Registro Sanitario Invima	Nº de Lote
Clonazepam	Tableta	Farmatech S.A.	Humax Pharmaceutical S.A.	2008M-0007780	5G612
				2009M-0010285	56873
					5D189
					5J576
					5N878
					5S869
					5S870
		5S874			
		Laboratorios Siegfried S.A.S	Laboratorios Siegfried S.A.S	2013M-0002375-R1	3560316
		Productos Roche S.A.	F Hoffman La Roche Ltd	2005M-007555-R2	RJ0999
Sanofi-Aventis de Colombia S.A.	Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.	Sanofi-Aventis de Colombia S.A.	2007M-0007357	5CL3525	
		2007M-0007357	6CL0228		
		2007M-0007358	5CL1562		
			6CL0227		
Clopidogrel	Tableta	Genfar S.A.	Genfar S.A.	2007M-0007343	5GC7506C
					6GC1634A
		Laboratorios Coaspharma S.A.S	Pentacoop S.A.	2012M-0012800	70285
		Laboratorios La Sante S.A.	Laboratorios La Sante S.A.	2015M-0003364-R1	3159928
					3165140
					E0616
		Laboratorios Laproff S.A.	Laboratorios Laproff S.A.	2013M-0014165	24013
					26031
					26031
		Lafrancol S.A.	American Generics	2006M-0005364-R1	6A0504
					6A1642
6A1649					
6A2443					
			6A2942		
Sanofi Winthrop Industrie	Sanofi-Aventis de Colombia S.A.	2008M-011829	4A965		

Principio activo	Forma Farmacéutica	Laboratorio Fabricante	Titular de Registro Sanitario	Registro Sanitario Invima	Nº de Lote	
Lamivudina + Zidovudina	Tableta	Laboratorios Legrand S.A.	Laboratorios Legrand S.A.	2012M-0001394-R1	AW1603	
					AW1701	
Levetiracetam	Solución oral	Colompack S.A.	A.H. Robins S.A.S.	2016M-0001732-R1	116	
Levotiroxina	Tableta	Laboratorios Siegfried S.A.S	Laboratorios Siegfried S.A.S	2006M-0005365	3250316	
					9680815	
		Merck S.A.	Merck S.A.	2006M-005064-R1	12521115	
					2008M-007042-R1	M61081
		Procaps S.A.	Procaps S.A.	2009M-010642-R2	M61445	
					2007M-0007334	1105479
		Servicio Técnico Gonher Farmaceutica Ltda	Bioquifar Pharmaceutica S.A	2015M-0004507-R1	916	
					2416	
		Tecnoquimicas S.A.	Tecnoquimicas S.A.	2007M-0007584	217	
					2008M-0008141	6A0706
						6B1026
						6B1027
						6C1095A
						6D1384
6D1420B						
2011M-0012602	6C1216					
Losartán + Hidroclorotiazida	Tableta	Laboratorios Ecar S.A.	Laboratorios Ecar S.A.	2016M-0011289-R1	1510393	
					1512316	
					1605199	
		Merck Sharp	Merck Sharp	2007M-007109-R1	L042057	
		Tecnoquimicas S.A.	Tecnoquimicas S.A.	2009M-0010300	5D1470A	
					6C1133A	

Principio activo	Forma Farmacéutica	Laboratorio Fabricante	Titular de Registro Sanitario	Registro Sanitario Invi m a	Nº de Lote
Meropenem	Polvo estéril para inyección	ACS Dobfar Spa	Astrazeneca Uk Limited	2007M-006423-R1	MJ662
				2007M-006499-R1	MJ739
		Farmalogica S.A.	Farmalogica S.A.	2008M-0008044	0911616
				2016M-0005798-R1	1051016
					2031015
		Laboratorio Internacional Argentino S.A.	Laboratorio Internacional Argentino S.A./ Laboratorios Synthesis S.A.S (Importador)	2005M-0004979	0671016-1
					32947
		Laboratorios Pisa S.A.	Laboratorios Pisa S.A.	2009M-0010250	J16A372
					J16A398
					J16E012
					J16J653
					J16J654
		Pharmayect S.A.	Colmed Ltda.	2010M-0010487	1092584
					1112564
Procaps S.A.	2010M-0010488		1113961		
			1116271 SLA		
2010M-0010486	1073172				
	1108498				
Vitrofarma S.A.	Vitrofarma S.A.	2009M-0010266	1112565		
C160037					
Metoclopramida	Tableta	Laboratorios Coaspharma S.A.S	Pentacoop S.A.	2015M-14670-R2	66246
N-Acetilcisteína	Granulado	Biochem Farmacéutica de Colombia S.A.	Biochem Farmacéutica de Colombia S.A.	2011M-0012375	8914
		Laboratorios Coaspharma S.A.S	Inversiones Comefar S.A.	2011M-0012109	51716

Principio activo	Forma Farmacéutica	Laboratorio Fabricante	Titular de Registro Sanitario	Registro Sanitario Invima	Nº de Lote
Omeprazol	Cápsula	C.I. Farmacapsulas S.A.	Novamed S.A.	2012M-0013109	1601000922
					1602000872
					1605000402
		Genfar S.A.	Genfar S.A.	2006M-003363-R1	5GC8740C
		Laboratorios Legrand S.A.	Laboratorios Legrand S.A.	2014M-0003018-R1	CY1510
		Takeda S.A.S	Takeda S.A.S	2008M-013239-R2	11174434
					2012M-013239-R2
11169316					
			11231021		
Oxitocina	Solución Inyectable	Laboratorios Sanderson S.A.	Laboratorios Sanderson S.A.	2011M-0000353-R1	75GL2834
					75IF0993
					75IM2843
Piperacilina + Tazobactam	Polvo estéril para inyección	Farmalogica S.A.	Farmalogica S.A.	2006M-0005799	1221116-2
Risperidona	Tableta	Farmatech S.A.	Humax Pharmaceutical S.A.	2013M-0014164	5T084
		Tecnoquimicas S.A.	Tecnoquimicas S.A.	2009M-0010046	5P3754
				2009M-0010066	6B0845
				2009M-0010132	6E1685A
Warfarina	Tableta	Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.	Bristol Myers Squibb Holdings Pharma Ltda	2004M-004506-R3	AAB6689D
				2014M-014870-R2	AAG3685C
		Farmatech S.A.	Humax Pharmaceutical S.A.	2012M-0012793	5,00E+140
					5N160
		Servicio Técnico Gonher Farmaceutica Ltda	Bioquifar Pharmaceutica S.A	2009M-0010286	0115
					0515
					0516
					0815
					0915
					0216
					0316
					0415
					0416
0615					
Tecnoquimicas S.A.	Tecnoquimicas S.A.	2011M-0012784	6B1002		
			6E1799		



# PROGRAMA REACTIVO DE VIGILANCIA EN RESPUESTA A DENUNCIAS, QUEJAS, RECLAMOS, SUGERENCIAS Y ALERTAS

## METODOLOGÍA DE TRABAJO

El Invima ha fortalecido su interacción con todos los actores del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) para conocer de primera mano y en forma anticipada cualquier indicio de falla de calidad de un medicamento comercializado en el país. Así, además del componente proactivo del Programa DeMuestra la Calidad, el Instituto ha dispuesto de múltiples medios para recibir quejas, reclamos, alertas y sugerencias relacionadas con fallas en los medicamentos que puedan afectar su eficacia y seguridad.

Una vez el indicio de fallo en calidad es recibido, el Invima realiza el estudio y análisis técnico del caso, determina la recurrencia de la situación denunciada (incluyendo variables como: establecimientos y productos involucrados) y establece las acciones de Inspección, Vigilancia y Control sanitario (IVC)

que amerite la situación sanitaria identificada. Una de las acciones es el muestreo y el análisis de laboratorio de los aspectos de calidad de los medicamentos denunciados.

La evaluación de los medicamentos incluidos en el programa reactivo de vigilancia se realizó en una sola fase de análisis, a muestras recolectadas en establecimientos farmacéuticos como fabricantes, titulares o importadores en el territorio nacional, empleando la metodología analítica de la farmacopea vigente a la fecha de realización de los análisis y/o a la técnica de análisis del establecimiento fabricante, solicitada durante la visita de toma de muestras. Estas muestras corresponden a 47 registros sanitarios y pertenecen a 19 laboratorios fabricantes diferentes.

## PRODUCTOS ANALIZADOS Y TOMA DE MUESTRAS

En 2016, el Invima analizó 67 muestras, 31 principios activos y 7 formas farmacéuticas en seguimiento a denuncias, quejas, reclamos, sugerencias (PQRS) y alertas (ver Tabla 15).

**TABLA 15:** Medicamentos analizados dentro del componente reactivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

N°	Principio Activo	Forma Farmacéutica	Grupo Terapéutico
1	Acetaminofén	Suspensión Oral	Analgésico
		Tableta	
2	Ácido Tranexámico	Solución Inyectable	Antihemorrágicos
3	Atorvastatina	Tableta	Agentes modificadores de lípidos
4	Azitromicina	Tableta	Antibacterianos para uso sistémico.
5	Bupivacaína Clorhidrato + Epinefrina	Solución Inyectable	Anestésicos
6	Bupivacaína + Glucosa	Solución Inyectable	Anestésicos
7	Fentanilo	Solución Inyectable	Anestésicos
8	Cefazolina	Solución Inyectable	Antibacterianos para uso sistémico.

N°	Principio Activo	Forma Farmacéutica	Grupo Terapéutico
9	Clindamicina Clorhidrato	Cápsula	Antibacterianos para uso sistémico.
10	Desloratadina	Tableta	Antihistamínicos para uso sistémico.
11	Dexametasona	Solución Inyectable	Corticosteroides
12	Diclofenaco	Tableta de Liberación Retardada	Productos antiinflamatorios y antireumáticos
13	Dicloxacilina	Polvo para Reconstituir a Suspensión Oral	Antibacterianos para uso sistémico.
14	Dorzolamida + Timolol	Solución Oftálmica	Preparaciones antiglaucoma y mióticos
15	Enalapril Maleato	Tableta	Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina.
16	Esomeprazol	Tableta	Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos.
17	Fenobarbital	Tableta	Antiepilépticos
18	Ibuprofeno	Tableta	Productos antiinflamatorios y antireumáticos
19	Insulina Glulisina	Solución Inyectable	Medicamentos usados en diabetes
20	Levotiroxina Sódica	Tableta	Terapia tiroidea
21	Lidocaina Clorhidrato + Epinefrina	Solución Inyectable	Anestésicos
22	Metformina Clorhidrato	Tableta	Medicamentos usados en diabetes
23	Misoprostol	Tableta	Otros productos ginecológicos
24	Piroxicam	Cápsula	Productos antiinflamatorios y antireumáticos
25	Podofilina	Solución Tópica	Antibióticos y quimioterápicos para uso dermatológico.
26	Ranitidina Clorhidrato	Tableta	Agentes para el tratamiento de alteraciones causadas por ácidos.
27	Rifaximina	Tableta	Antimicóticos
28	Cloruro de Sodio 0,9%.	Solución Inyectable	Sustitutos del plasma y soluciones para perfusión.
29	Solucion Hartmann	Solución Inyectable	Sustitutos del plasma y soluciones para perfusión.
30	Trimetoprim + Sulfametoxazol	Tableta	Antibacterianos para uso sistémico.
31	Vecuronio Bromuro	Solución Inyectable	Relajantes musculares

## RESULTADOS

Dentro de los análisis efectuados por el laboratorio de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías del Invima, se encontró que el 13.7% de los registros analizados (6/47), tuvieron uno o más resultados no conformes en las pruebas realizadas. Las

pruebas que presentaron mayor número de no conformidades fueron las de Disolución, y Apariencia, las cuales corresponden al 50% de resultados no conformes (ver Tabla 16).

**TABLA 16:** Pruebas de calidad no conformes en medicamentos dentro del componente reactivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

PRUEBA DE CALIDAD NO CONFORME	N° PRUEBAS NO CONFORMES	PORCENTAJE
Disolución	2	25,0%
Apariencia	2	25,0%
Valoración de principio activo	1	12,5%
Variación de peso	1	12,5%
Peso promedio	1	12,5%
Uniformidad de contenido	1	12,5%
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>100,0%</b>

La prueba de disolución fue no conforme en los medicamentos Ibuprofeno tabletas y Levotiroxina tabletas y la prueba de apariencia fue no conforme para Bupivacaina + Epinefrina Solución Inyectable y - Podofilina Resina Solución Tópica. Del mismo modo, las pruebas de valoración de principio activo y de uniformidad de contenido fueron no conformes en el medicamento Levotiroxina tabletas; y las pruebas de variación de peso y peso promedio, fueron no conformes en los medica-

mentos Esomeprazol tabletas y Clindamicina cápsulas. Los resultados obtenidos de estos análisis sirvieron como insumo para alimentar la matriz de riesgos del Modelo IVC-SOA y seleccionar los principios activos a analizar dentro del programa DeMuestra la calidad 2017.

Los principios activos que presentaron las no conformidades dentro de este programa, se presentan en la Tabla 17.

**TABLA 17:** Medicamentos con resultados no conforme dentro del componente reactivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

N°	Principio activo	Forma farmacéutica	Registro Sanitario Invima	Laboratorio Fabricante	No. Lote	Prueba con resultado no conforme definitivo
1	Esomeprazol	Tableta	20015M- 0015660	Fabrifarma S.A.	1482015	Variación de Peso
2	Bupivacaina + Epinefrina	Solución Inyectable	2012M-012592-R2	Ropsohn Laboratorios S.A.S	40466	Apariencia
3	Clindamicina	Cápsula	2009M-0010204	Servicio Técnico Gonher Farmacéutica Ltda.	46214	Peso promedio
4	Podofilina	Solución Tópica	2010M-0010540	Nutrimak S.A.S.	1,50E+84	Apariencia
5	Ibuprofeno	Tableta	2010M-0010493	Bioquimico Pharma S.A.	M13315	Disolución
6	Levotiroxina	Tableta	2007M-0007584	Servicio Técnico Gonher Farmacéutica Ltda.	0315	Disolución, Uniformidad de contenido y Valoración de Principio Activo.

## RESULTADOS CONFORMES DEFINITIVOS

El 87% de los registros sanitarios evaluados en el componente reactivo del programa fueron conformes (59/67) (ver Tabla 18).

**TABLA 18:** Resultados conformes del componente reactivo programa DeMuestra La Calidad 2016.

Principio activo	Forma Farmacéutica	Laboratorio Fabricante	Titular de Registro Sanitario	Registro Sanitario Invima	Nº de Lote
Acetaminofén	Tableta	Bioquimico Pharma S.A.	Bioquimico Pharma S.A.	2013M-0014139	M16515 M08815
	Jarabe	Colompack S.A.	Laboratorios Best S.A.	2011M-0011969	216
Ácido Tranexámico	Solución Inyectable	Ropsohn Laboratorios Ltda	Ropsohn Therapeutics S.A.S	2008M-011537 R-1	50087
Atorvastatina	Tableta	Sanofi Aventis de Colombia S.A.	Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.	2006M-0006092	5CL0838
Azitromicina	Tableta	Coaspharma S.A.S.	Memphis Products S.A.	2011M-0012610	510216
Bupivacaína Clorhidrato + Epinefrina	Solución Inyectable	Ropsohn Laboratorios Ltda.	Ropsohn Laboratorios Ltda.	2012M-012592-R2	40825
Bupivacaína + Glucosa	Solución Inyectable	Pisa Farmacéutica de Colombia S.A	Pisa Farmacéutica de Colombia S.A.	2008M-0008025	B140004
Fentanilo	Solución Inyectable	Corporación de Fomento Asistencial del Hospital Universitario San Vicente de Paul - Corpaul.	Corporación de Fomento Asistencial del Hospital Universitario San Vicente de Paul - Corpaul.	2010M - 0011736	FN1412131
Cefazolina	Solución Inyectable	Vitrofarma S.A	Vitalis S.A. C.I.	2007M-006186-R1	C150004
Clindamicina Clorhidrato	Cápsula	Sanofi-Aventis de Colombia S.A.	Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.	2007M-0007090	5CL0478
		Gonher Farmacéutica Ltda.	LABQUIFAR Ltda.	2009M-0010204	215
Desloratadina	Tableta	Colompack S.A.	Medline Ltda.	2006M-0006716	160308
Dexametasona	Solución Inyectable	Vitrofarma S.A.	Vitalis S.A. C.I.	2008M-0007728	A150632
Diclofenaco	Tableta	Bioquimico Pharma S.A.	Bioquimico Pharma S.A.	2009M- 0010011	M07815 M16915
		Servicio Tecnico Gonher Farmaceutica Ltda.	Bioquifar Pharmaceutica S.A.	2003M- 0002653	108214

Principio activo	Forma Farmacéutica	Laboratorio Fabricante	Titular de Registro Sanitario	Registro Sanitario Invima	Nº de Lote
Dicloxacilina	Polvo Para Reconstituir A Suspensión Oral	Genfar S.A.	Genfar S.A.	2011M-012515-R2	5GB0225A
					5GB0279A
Dorzolamida + Timolol	Solución Oftálmica	Tecnoquímicas S.A.	Tecnoquímicas S.A.	2008M-0008331	5M799-1
					5P873-1
					6D256
Enalapril	Tableta	Genfar S.A.	Genfar S.A.	2014M-014957-R2	5GC5061A
					5GC3949A
					4GC1585
Fenobarbital	Elixir	Laboratorios Synthesis S.A.S.	Fondo Nacional de Estupefacientes	2010M-0014108	4A7951
	Tableta			2010M-14109-R1	5A7205
				5A7206	
				5A7309	
Ibuprofeno	Tableta	Bioquímico Pharma S.A	Bioquímico Pharma S.A	2009 M-0009846	M06514
				2010 M-0010493	M09315
		Laboratorios Laproff S.A.	Laboratorios Laproff S.A.	2004M- 0003732 R1	5333
				2006M- 0005162	9256
				2011M-0012061	5561
				2011M-0012061	9138
		Genfar S.A.	Genfar S.A.	2004M-014958-R1	4GC3801
		Insulina Glulisina	Solución Inyectable	Sanofi-Aventis deutschland GmbH	Sanofi Aventis de Colombia S.A
Levotiroxina Sódica	Tableta	Tecnoquímicas S.A.	Tecnoquímicas S.A.	2008M-0008141	6D1384
Lidocaina Clorhidrato + Epinefrina	Solución Inyectable	Ropsohn Laboratorios S.A.S.	Ropsohn Laboratorios S.A.S.	2012M-012798-R2	40622
Metformina Clorhidrato	Tableta	Colompack S.A.	Memphis Products S.A.	2013M-0002288-R1	5061015
		Sanofi-Aventis de Colombia S.A	Winthrop Pharmaceuticals de Colombia S.A.	2009M-13957-R1	5CL0473
Misoprostol	Tableta	Tecnoquímicas S.A.	Tecnoquímicas S.A.	2010 M-0011274	5A0644
Piroxicam	Cápsula	Bioquímico Pharma S.A	Bioquímico Pharma S.A	2009M-0009740	M00915
Podofilina	Solución Tópica	Nutrimack S.A.S.	Salus Pharma Labs S.A.S.	2010M-0010540	1,50E+84
Ranitidina Clorhidrato	Tableta	Reyoung Pharmaceutical Co Ltd - China	Bcn Medical S.A.	2007-0007412	153121026

Principio activo	Forma Farmacéutica	Laboratorio Fabricante	Titular de Registro Sanitario	Registro Sanitario Invima	Nº de Lote
Rifaximina	Tableta	Colompack S.A.	Garmisch Pharmaceutical S.A.	2012M-0013616	160273
Cloruro de Sodio	Solución Inyectable	Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.	Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.	2007M-0007404	D15N847
					D15D892
Solución Hartmann	Solución Inyectable	Laboratorios Pisa S.A. de C.V	Laboratorios Pisa, S.A. de C.V.	2007M-0007403	D15T778
					D15T787
Trimetoprim + Sulfametoxazol	Tableta	Bioquímico Pharma S.A.	Bioquímico Pharma S.A.	2010M-0010586	M10515
		Genfar S.A.	Genfar S.A.	2005M-003367 R-1	5GC0783A
Vecuronio Bromuro	Polvo Liofilizado Para Reconstituir A Solución Inyectable	Vitrofarma S.A.	Vitalis S.A. C.I.	2014M-0002652-R1	N150272
					N150388
				2012M-0001026-R1	N140718
					L140336
	N150484				

## CONCLUSIONES

- Diez por ciento (**10%**) de los registros sanitarios analizados en el componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016, presentaron resultados de no conformidad atribuibles al proceso de fabricación. Este resultado no es extrapolable a todos los productos farmacéuticos que se comercializan en Colombia, ya que la mayoría de los productos seleccionados para muestreo por el programa, corresponden a aquellos que representan un mayor riesgo.
- **90%** de los registros sanitarios evaluados dentro del componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016, tuvieron un resultado conforme definitivo.
- **40%** de no conformidades en la segunda etapa de análisis del componente prospectivo programa DeMuestra La Calidad 2016, se relacionaron con la prueba de valoración de principio activo.
- **14%** de los registros analizados en el componente reactivo programa DeMuestra la Calidad 2016, tuvieron resultados no conformes.
- **25%** de no conformidades en el componente reactivo programa DeMuestra la Calidad 2016, se relacionaron con la prueba de disolución.
- El programa DeMuestra La Calidad 2016 llevó a la toma de treinta y cinco (**35**) medidas sanitarias de seguridad.
- El Invima continuará ampliando el programa en un trabajo coordinado con las secretarías de salud y continuará trabajando de forma conjunta con fabricantes, titulares de registro y distribuidores para que se tomen los correctivos necesarios en los procesos de fabricación, transporte y comercialización de los medicamentos que se comercializan en el país. En el componente prospectivo del programa DeMuestra La Calidad 2017, actualmente en curso, el Invima aumento el número de principios activos en un **90%**, pasando de 22 a 42 principios activos evaluados.



**PROTEGEMOS  
LO ESENCIAL  
PARA CUIDAR TU VIDA**

