

 AGROCALIDAD AGENCIA DE REGULACIÓN Y CONTROL FITO Y ZOOSANITARIO	INSTRUCTIVO “MUESTREO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS”	INT/CIP/01
		Rev. 3
		Hoja 1 de 12



LABORATORIO DE CALIDAD DE INSUMOS PECUARIOS

INSTRUCTIVO INT/CIP/01

MUESTREO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS

Rev. 3



ELABORADO	REVISADO	REVISADO	APROBADO
Verónica Ramírez	Patricio García	Carolina Campos	Carla Moreno
Responsable Técnico	Director de Diagnóstico	Responsable Calidad	Coordinador General de Laboratorios
			Fecha: 05/05/2020

 AGROCALIDAD AGENCIA DE REGULACIÓN Y CONTROL FITO Y ZOOSANITARIO	INSTRUCTIVO “MUESTREO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS”	INT/CIP/01
		Rev. 3
		Hoja 3 de 12

ÍNDICE

1. OBJETO	5-4
2. ALCANCE.....	5-4
3. REFERENCIAS	5-4
3.1. Documentos utilizados en la elaboración.....	5-4
3.2. Documentos y Registros a utilizar	5-4
4. GENERAL.....	5-4
4.1. Definiciones.....	5-4
4.2. Abreviaturas.....	5-5
5. DESCRIPCIÓN GENERAL	5-5
5.1. Procedimiento de toma de muestra	5-6
5.1.1. El método de muestreo	5-6
5.1.2. Cantidad de muestra	5-7
5.2. Requisitos para el ingreso de la muestra al laboratorio	5-8
5.2.1. Conservación de la muestra.....	5-8
5.2.2. Envío de muestras para análisis.....	5-8
5.2.3. Estándar analítico	5-9
5.2.4. Estándar interno:.....	5-10
5.2.5. Método analítico	5-10
5.3. Información de la muestra	5-12
6. ANEXOS.....	5-12

	INSTRUCTIVO “MUESTREO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS”	INT/CIP/01
		Rev. 3
		Hoja 4 de 12

1. OBJETO

El presente instructivo es una guía en la cual se describe las condiciones de muestreo de productos farmacológicos y cuyo propósito es la obtención de una muestra representativa de un lote para la cuantificación del ingrediente activo y poder determinar su conformidad con las especificaciones o rangos establecidos para el producto.

2. ALCANCE

Este instructivo está destinado para el personal técnico encargado del control o evaluación de productos comercializados y cuya finalidad sea la toma de muestras de medicamentos veterinarios y posterior envío para análisis en el Laboratorio de Calidad de Insumos Pecuarios de la Agencia de Regulación y Control Fito y Zoosanitario - AGROCALIDAD, para el control de calidad del ingrediente activo farmacológico en muestras y contra-muestras de un lote.

3. REFERENCIAS

Se utiliza la versión vigente de los siguientes documentos:

3.1. Documentos utilizados en la elaboración

- PGC/LA/01, Procedimiento General para la Gestión de la Documentación.
- DOCE/CIP/01 Decisión 483, Normas para el registro, control, comercialización y uso de Productos Veterinarios y Anexo de Términos.
- DOCE/CIP/02 Resolución de Agrocalidad 18 “Instructivo para la supervisión y control de post registro de productos veterinarios”
- DOCE/CIP/03 Vocabulario Internacional de Metrología-Conceptos fundamentales y generales, y términos asociados (VIM), Comité Conjunto sobre Guías en Metrología (JCGM)

3.2. Documentos y Registros a utilizar

- PGC/LA/03-FO13. Orden de Trabajo para el Laboratorio de Calidad de Insumos Pecuarios.

4. GENERAL

4.1. Definiciones

- **Control:** Procedimiento técnico y administrativo mediante el cual se verifica que el producto cumple con las especificaciones de la formulación o composición así como con las de eficacia farmacológica o biológica que se le adjudica, sin tener efectos adversos.
- **Muestreo:** Procedimiento mediante el cual se colecta las muestras representativas para el análisis de calidad de plaguicidas.
- **Muestra:** Es una o más unidades extraídas mediante un procedimiento al azar de un lote, que sirva para obtener la información necesaria, que permite apreciar una o más características de ese lote, lo cual servirá de base para tomar una decisión sobre dicho lote o sobre el proceso que lo produjo.



	INSTRUCTIVO “MUESTREO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS”	INT/CIP/01
		Rev. 3
		Hoja 5 de 12

- **Patrón de referencia:** Se utiliza como referencia para obtener valores medidos e incertidumbres de medida asociadas para otras magnitudes de la misma naturaleza, estableciendo así la trazabilidad metrológica, mediante calibración de otros patrones, instrumentos o sistemas de medida.
- **Material de referencia:** Acompañado por la documentación emitida por un organismo autorizado, que proporciona uno o varios valores de propiedades especificadas con incertidumbres y trazabilidades asociadas, empleando procedimientos válidos.
- **Inserto, prospecto o folleto:** Impreso que contiene información complementaria a la consignada en la etiqueta de un producto veterinario.
- **Almacenamiento:** Se entiende como tal la conservación de los productos veterinarios en condiciones adecuadas, en locales autorizados, que se encuentren bajo la responsabilidad de una persona natural o jurídica para su posterior comercialización, cumpliendo los requisitos de la presente Decisión.
- **Lote:** Partida total o porción de partida completamente mezclada en un solo recipiente, con una única orden de fabricación y en un mismo ciclo de producción, con uniformes características en calidad y cantidad que se identifica mediante un sistema definido de codificación.
- **Principio activo:** Componente farmacológico o biológicamente activo, identificado en la formulación por su estructura físico-química y con actividad definida específicamente por sus efectos fisiológicos, nutricionales, preventivos o terapéuticos sobre el organismo animal.
- **Producto farmacológico:** Sustancias de estructura físico-química determinada, de origen natural mineral, vegetal, animal, sintético o biotecnológico, que convenientemente prescrita y aplicada, ejerce acciones sobre el organismo animal, con los efectos indicados en la definición de producto veterinario.
- **Muestra:** Parte representativa de una producción, utilizada para fines de control de un número de unidades, la cual debe cumplir con los requisitos de la presente Decisión.

4.2. Abreviaturas

- RT: Responsable Técnico
A: Analista
NA: No aplica
USP: Farmacopea de Estados Unidos
U.I.: Unidad Internacional
S.I.: Sistema Internacional de Unidades



5. DESCRIPCIÓN GENERAL

Para iniciar con la toma de la muestra deberá tener en cuenta las siguientes actividades.

 AGROCALIDAD AGENCIA DE REGULACIÓN Y CONTROL FITO Y ZOOSANITARIO	INSTRUCTIVO “MUESTREO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS”	INT/CIP/01
		Rev. 3
		Hoja 6 de 12

Las muestras del lote o lotes deberán tomarse de conformidad con el plan de muestreo anual o mensual, en donde se establecen las prioridades de muestreo, nivel de riesgo del producto o consumidor, incidencia o nivel de comercialización o denuncia por efectos secundarios o problemas de cumplimiento en calidad del producto.

A fin de llevar una sistemática adecuada para los planes de muestreo, deberá asegurarse mediante procedimientos estadísticos la selección aleatoria de las unidades de muestra.

En caso de que el muestreo sea destinado a inspecciones o control, se considerará que todas las unidades del lote deberían ser accesibles y deberá hacerse todo lo posible para asegurar que la muestra obtenida sea representativa del lote.

A menudo los lotes de medicamentos veterinarios pueden contener remesas con varios códigos de lote. En tales casos y antes de proceder a la toma de muestras deberá determinarse si cada código de lote será sometido a muestreo separadamente y qué plan de muestreo se utilizará para cada uno, considerando el objetivo de control o vigilancia que se vaya a realizar.

Cuando se disponga de la(s) unidad(es) de muestra (blíster, jeringas, sobres, grageas etc.), estas deberán ser identificada de forma que cualquier defecto o incumplimiento que se encuentren puedan ser referidos a una determinada unidad o lote, por temas logísticos es necesario mantener los registros o documentos que respalden cada actividad ejecutada así como la ubicación y la o las personas involucradas en la inspección para su seguimiento o control.

5.1. Procedimiento de toma de muestra

Para el caso de toma de muestras en centros de comercialización se debe realizar actividades tales como la determinación de:

5.1.1. El método de muestreo

Es importante que el muestreo sea determinado según la necesidad o el objeto de la inspección así podría ser:

Muestreo dirigido: Cuando tengo una denuncia o requiero evaluar una muestra cuyo ingrediente activo se encuentra categorizado bajo un nivel elevado de riesgo o cuando se considere una necesidad su inspección. También podrán tomarse otras muestras para controlar la parte más delicada de un proceso (ejemplo inicio o final de un proceso).

La muestra para este caso se tomará considerando datos como la empresa, nombre comercial del producto, principio activo, fechas de caducidad, sitio de comercialización, presentación farmacológica, condiciones conservación, entre otros datos que puedan dirigir el muestreo.

Muestreo aleatorio: Se realizará cuando se disponga de un universo extenso y el objeto sea poder determinar al azar el número de productos que cumplen con especificaciones establecidas o estándares de calidad.

La muestra para este caso se tomará considerando herramientas estadísticas que permitan por probabilidad determinar el número de los productos a ser muestreados o unidades y/o lotes de muestra deben ser seleccionadas de manera aleatoria.

5.1.2. Cantidad de muestra

Para determinar la cantidad mínima de muestra que han de tomarse de un lote se podrá proceder como se indica en los ejemplos descritos en la tabla 1.

Tabla 1. Cantidad de muestra

Presentación comercial	Cantidad	Forma farmacéuticas
Jeringas, goteros, jarabes, ampollas inyectables y líquidos.	Volumen : Mínimo 100 ml	Suspensiones inyectables oleosas
		Colirios en gel
		Colirios en gotas
		Emulsiones
		Gotas nasales
		Jarabes
		Soluciones inyectables
		Suspensión oral
Sólidos	Mínimo 60 unidades	Cápsulas
		Tabletas
		Grageas
		Granulados
		Comprimido
		Perlas
		óvulos
	Mínimo 100 gramos	Polvo
		Polvo granulado
Otras presentaciones	Mínimo 8 unidades	Supositorios
		Espuma
		Tópico
		Aerosoles o Spray
	Mínimo 4 unidades Considerar su presentación comercial.	Pellet
		Pasta
		Loción
		Lilimento
		Cremas
		Geles
		Pomadas /ungüentos

Nota: En el caso de existir otro tipo de presentación comercial, consultar al personal del laboratorio para definir la cantidad de muestra necesaria para el análisis.

El número de muestras, deberán ser establecidas según las características de cada producto y a los efectos del control y seguimiento.

Cada muestra se tomará de un lugar o sitio determinado (centro de almacenamiento o comercialización) en el cual se encuentre el producto con un mismo lote elegido al azar, en la medida de lo posible.

Las muestras recolectadas deberán contener el número suficiente de unidades para proporcionar la muestra o muestras de laboratorio necesarias procedentes de un mismo lote y debiendo ser conservadas según lo establecido por el fabricante del producto y acordé a lo que se establezcan para cada producto por su propia naturaleza.

	INSTRUCTIVO “MUESTREO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS”	INT/CIP/01
		Rev. 3
		Hoja 8 de 12

5.2. Requisitos para el ingreso de la muestra al laboratorio

El análisis no será efectuado si hubiere indicios de violación de sellos o seguridad de la muestra o contra muestra, o al presentarse derrames o daños externos en el recipiente de comercialización.

5.2.1. Conservación de la muestra

- a. El primer paso será observar cuidadosamente el aspecto externo de los envases, prestando particular atención a la fecha de caducidad o vencimiento del producto que para temas de inspección o control será mínimo un año y su posterior envío al laboratorio para su análisis.
- b. Las muestras deberán tomarse en envases originales que no hayan sido abiertos, que estén intactos y mantenidos las condiciones de conservación estipuladas en la etiqueta.
- c. Cada unidad de medicamento que conforma la muestra deberá conservarse en los envases de comercialización, así como sus empaques primario y/o secundario (Inserto, prospecto o folleto si fuera el caso), a fin de mantener la trazabilidad del producto a comercializarse.
- d. La etiqueta del envase del producto deberá mantenerse en condiciones tales que no sufra daño o se pierda la información del producto y que garantice los datos de trazabilidad para ello deberán disponer los siguientes datos de identificación:

Nombre comercial del producto.

Composición de la formulación (Ingrediente(s) activo(s)).

Unidades y concentración del ingrediente activo declarado en el producto (en porcentaje %, g/L, g/Kg. En caso de unidades internacionales, indicar equivalencia en p/p o p/v).

Fecha de elaboración.

Fecha de caducidad.

Condiciones de conservación (temperatura).

Fabricante/ formulador y País de origen.

Titular del Registro o Casa Comercial y Dirección en Ecuador.

Número del Lote.

N° Registro: si aplica.

- e. La muestra deberá ser transportada asegurándose el cumplimiento de todas las condiciones establecidas por el fabricante como temperatura (manténgase en refrigeración, no se conserve a temperaturas superiores a 20 °C, mantener refrigerado (4°C a 8°C), conservación fuera de luz, libre de condiciones extremas de húmedas), etc.

5.2.2. Envío de muestras para análisis

Las muestras tomadas deberán ser almacenadas adecuadamente para evitar roturas y rasgaduras y ser mantenidas bajo las condiciones indicadas en el rotulado de cada

 AGROCALIDAD AGENCIA DE REGULACIÓN Y CONTROL FITO Y ZOOSANITARIO	INSTRUCTIVO “MUESTREO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS”	INT/CIP/01
		Rev. 3
		Hoja 9 de 12

producto para lo cual deberá asegurar que la información de identificación del paquete o muestra no se pierda y no romper la cadena de frío (temperatura de conservación).

Para este propósito de conservación o almacenamiento de la(s) muestra(s) deberán ser extraídas y convenientemente selladas o empacadas en las fundas autosellables o ziploc destinadas para esta finalidad, asegurándose su inviolabilidad.

Para el caso de una contra muestra se deberá proceder de la misma manera que la descripción hecha para la muestra.

5.2.3. Estándar analítico

- a. El estándar analítico debe ser material de referencia o patrón primario, se aceptará estándar secundario siempre que este mantenga la trazabilidad a la USP o presente el certificado trazabilidad a la Norma ISO 17034 o GUIA ISO 034, ISO 17025.
- b. Cuando el estándar presente como dato potencia expresado en U.I., en este caso deberá presentar información de equivalencia en unidades del sistema internacional (S.I.)
- c. La cantidad mínima requerida: 200 mg o presentación comercial, la misma que será acordada previo el análisis con el laboratorio.
- d. El estándar analítico debe encontrarse sellado, además de mantener el empaque, etiquetado y envase de fabricación.
- e. Presentar certificado que garantice la naturaleza del estándar primario o su trazabilidad, con la siguiente información:
 - Nombre del Ingrediente Activo.
 - Pureza.
 - Lote.
 - Cantidad o presentación comercial
 - Fecha de fabricación.
 - Fecha de caducidad.
 - Condiciones de almacenamiento.
 - Certificado de Análisis de la Casa Fabricante/Sintetizadora o certificadora.
 - Para los declarados en potencia especificar la equivalencia a unidades de peso.



Nota:

*El estándar analítico, proveniente del fabricante, este mediante su trazabilidad podrá garantizar su inviolabilidad, por lo cual la información solicitada podría en este caso se consultada en la página oficial del proveedor, por lo que no es necesario trasvasar, etiquetar, ni escribir nada en los envases y empaques del estándar analítico.

*No se aceptará materia prima como remplazo al estándar analítico.

*Previo la entrega del estándar analítico al laboratorio deberá asegurarse que no se ha roto la cadena de frío (temperatura de conservación refrigeración o congelación), mediante la verificación de los certificados y de ser el caso podrá tomar la temperatura del envase de entrega o a su vez solicitará los documentos de trazabilidad al cliente.

 AGROCALIDAD AGENCIA DE REGULACIÓN Y CONTROL FITO Y ZOOSANITARIO	INSTRUCTIVO “MUESTREO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS”	INT/CIP/01
		Rev. 3
		Hoja 10 de 12

5.2.4. Estándar interno:

Para el caso de que el método analítico lo determina en cromatografía de gases, deberá describir su preparación y los datos de identificación en la cromatografía.

5.2.5. Método analítico

El método analítico debe contener las condiciones de operación para identificar y cuantificar el ingrediente activo del medicamento veterinario como producto farmacológico formulado registrado o a ser registrado.

El método analítico presentado al laboratorio deberá ser el mismo que se utiliza para el análisis de control de calidad del Laboratorio del fabricante o del formulador.

El método analítico de cuantificación del ingrediente activo del (los) medicamentos veterinarios farmacológicos, deberán cumplir con la siguiente información mínima, siempre que así aplique para la evaluación del producto:

Cromatografía

- Título del método.
- Identificación/ código del método.
- Alcance de aplicación para el producto.
- Forma farmacéutica.
- Principio, introducción del método.
- Autores/laboratorio desarrollante.
- Año/firmas, de desarrollo, revisión, aprobación del método.
- Reactivos y Químicos a utilizarse.
- Precauciones y aspectos de seguridad a considerar.
- Equipos, software y aparatos con sus respectivas marcas y modelos.
- Columna con su respectiva marca y características.
- Datos de rango lineal, áreas vs. concentración, curva de calibración en rango de evaluación del ingrediente activo (parte de desarrollo del método) y sus respaldos que lo documenten.
- Preparación de la(s) solución(es) de estándar(es) para calibración.
- Preparación detallada de la muestra.
- Preparación de la fase móvil y soluciones a utilizarse.
- Condiciones Cromatográficas: longitud de onda, volumen de inyección, Temperaturas de Inyección, Horno, Detector, Tiempos de retención, Tiempo total de corrida, Flujo, etc.
- Secuencias de inyección, (criterios).
- Cromatograma/s de la solución del estándar (Aplicación del método), emitido por el software utilizado. Estas será como respaldo de la linealidad del método.
- Cromatograma/s de la muestra. (Aplicación del método), emitido por el software utilizado.
- Especificaciones (rangos) de las concentraciones declaradas del ingrediente activo en la formulación.



Espectrofotometría

- Título del método.
- Identificación/ código del método.
- Forma farmacéutica.
- Alcance de aplicación para el producto.
- Principio, introducción del método.
- Autores/laboratorio desarrollante.

	INSTRUCTIVO “MUESTREO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS”	INT/CIP/01
		Rev. 3
		Hoja 11 de 12

- Año/firmas, de desarrollo, revisión, aprobación del método.
- Reactivos y Químicos a utilizarse.
- Precauciones y aspectos de seguridad.
- Equipos (marca y modelo) y materiales.
- Preparación de soluciones a utilizar (descripción detallada).
- Preparación de la muestra.
- Preparación de los estándares.
- Presentar datos de linealidad (lecturas obtenida y curva de calibración) y sus documentados de respaldos.
- Datos de lectura obtenidos al analizar la muestra (detalle de factores de utilizados, dilución, constante, etc.).
- Presentar evaluación del producto y la cuantificación del ingrediente activo realizado por el laboratorio (informe de laboratorio o evidencia de la cuantificación del ingrediente y la aplicación del método).
- Especificaciones (rangos) de las concentraciones declaradas de ingrediente activo en la formulación.

Volumetría

- Identificación, código y Título del método.
- Alcance de aplicación para el producto y presentación farmacológica.
- Principio, introducción del método.
- Forma farmacéutica.
- Autores/laboratorio desarrollante.
- Año/firmas de desarrollo, revisión, aprobación del método.
- Reactivos y Químicos a utilizarse.
- Precauciones y aspectos de seguridad a considerar.
- Equipos y/o aparatos a utilizarse.
- Preparación de la muestra y soluciones.
- Datos de lecturas obtenidos del tratamiento de la muestra.
- Valoración de la solución de titulación y su preparación
- Cálculos y resultados obtenidos al analizar la muestra (detalle de factores utilizados: dilución, constante etc.) y valoración del ingrediente activo en la formulación motivo del registro (reporte de laboratorio).
- Especificaciones (rangos) de las concentraciones declaradas del ingrediente activo en la formulación.

La información que se entregue para valoración del método deberá ser actualizada (cuantificación o evaluación del ingrediente activo en el producto a ser registrado o comercializado) así como todos los cálculos deberán constar de manera detallada.

El laboratorio podrá solicitar al cliente información adicional a lo descrito en los anteriores párrafos a fin de obtener la réplica del método.

Cuando el Laboratorio lo considere, podrá solicitar información detallada adicional a la descrita en los párrafos anteriores.

En algunos casos se podrá realizar la evaluación del ingrediente activo con método interno, desarrollado por el Laboratorio de Calidad de Insumos pecuarios.

	INSTRUCTIVO “MUESTREO PARA MEDICAMENTOS VETERINARIOS”	INT/CIP/01
		Rev. 3
		Hoja 12 de 12

5.3. Información de la muestra

Para ingresar la muestra el cliente proporcionará información para el análisis en el laboratorio, es importante que en la “Orden de Trabajo del Laboratorio de Calidad de Insumos Pecuarios PGC/LA/03-FO13”, se describa la información del producto y de trazabilidad del requerimiento del análisis y en la cual se estable la aplicación del método del cliente o formulador o método interno del laboratorio de Calidad de Insumos Pecuarios aplicado en algunos casos excepcionales (ejemplo un control no programado).

6. ANEXOS

NA

