



DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
ARVARS / SM / FSM / PNB

## ESTABLECE PROCEDIMIENTO DE MUESTREO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SOMETIDOS A CONTROL DE SERIE, DEL DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS.

02481 03.12.2021

SANTIAGO,

**VISTOS** estos antecedentes; la providencia interna núm. 1660, de fecha 11 de agosto de 2021, del Jefe Asesoría Jurídica; el memorando núm. 503, de fecha 6 de agosto de 2021, del Jefe (S) Depto. Agencia Nacional de Medicamentos; y

### CONSIDERANDO

**PRIMERO:** Que, conforme a lo dispuesto en el inciso tercero del artículo 57 del D.F.L N° 1 del año 2005, que "Fija texto Refundido, Coordinado y Sistematizado del Decreto Ley N° 2.763, de 1979 y de las Leyes N° 18.933 Y N° 18.469", el Instituto de Salud Pública de Chile, será la autoridad encargada de servir de laboratorio nacional y de referencia en los siguientes campos de su competencia, como lo son entre otros, la microbiología y farmacología.

Asimismo, al tenor del artículo 59 del mismo cuerpo normativo, "*Serán funciones del Instituto: letra b) Ejercer las actividades relativas al control de calidad de medicamentos, alimentos de uso médico y demás productos sujetos a control sanitario (...)*".

**SEGUNDO:** Que, en sede reglamentaria, el Decreto Supremo N° 3, año 2010, del Ministerio de Salud, que aprobó el "Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano", señala acerca de los requisitos de la calidad de los productos farmacéuticos en su artículo 178 que, "*Los requerimientos de calidad de las especialidades farmacéuticas serán los establecidos en las especificaciones del producto y los métodos de control que se utilizarán serán los aprobados al otorgarse el respectivo registro sanitario o en sus modificaciones posteriores*".

Asimismo, el inciso segundo del artículo 173 establece que "*La responsabilidad por la calidad de los productos corresponderá a los fabricantes, importadores, distribuidores, expendedores o tenedores a cualquier título, según corresponda y en lo que fuere pertinente*".

**TERCERO:** Que, el "Control de Serie" corresponde a un proceso de evaluación de lotes o sublotes de productos farmacéuticos, realizado de manera previa a su distribución y/o uso, el cual es ejecutado por el Instituto de Salud Pública de Chile a través del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos; por medio del cual se procede a la revisión documental de los antecedentes de producción y control, así como el análisis de laboratorio de cada lote o sub lote de producto farmacéutico, sean estos importados o fabricados nacionalmente, alcanzando a los productos farmacéuticos biológicos y a otros que por diversas condiciones se ha estimado necesario controlar; todo ello con el fin de garantizar a la población chilena la calidad y seguridad de estos productos mediante controles objetivos y realizados por el Laboratorio Nacional de Control, entidad de referencia a nivel nacional.

**CUARTO:** Que, habida consideración de lo expuesto, el Decreto Supremo N° 3, en su apartado "Del Control de Serie", viene en establecer en su artículo 180 lo siguiente: *"Sin perjuicio de las disposiciones generales de control de calidad señaladas precedentemente, el Instituto, mediante resolución fundada, podrá someter a control de serie, en forma temporal o permanente, a cualquier producto, teniendo en consideración su naturaleza, la variabilidad de los métodos de análisis empleados en su control u otras razones debidamente fundamentadas"*.

En este sentido y, sin perjuicio de la aprobación que pueda efectuar esta autoridad respecto del lote o sublote del producto sometido a control de serie, tal circunstancia no exime al titular del registro sanitario, de realizar todos los controles de calidad que en sus especificaciones técnicas se encuentran autorizadas, de acuerdo con las exigencias del reglamento y su normativa complementaria.

Es así, que el control de serie constituye una herramienta adicional que permite a este Instituto controlar la calidad de una especialidad farmacéutica, considerando para ello las características propias del producto que será liberado al mercado, de su naturaleza, la variabilidad de los métodos de análisis empleados en su control u otras razones, debidamente fundadas por parte de este Servicio.

**QUINTO:** Que, para efectos del control de serie, el Instituto de Salud Pública determinará, por resolución fundada, la realización de todo o parte de los ensayos o análisis incluidos en las especificaciones de producto terminado, autorizados en el respectivo registro sanitario y su frecuencia para cada producto.

**SEXTO:** Que, de acuerdo a lo señalado en el artículo 185 del reglamento, para efectuar el procedimiento de control de serie, se deberá tomar dos muestras del lote respectivo, debiendo dicha actividad llevarse a cabo mediante procedimientos de muestreo, los cuales serán determinados a través de resolución de este Instituto.

**SÉPTIMO:** Que, con fecha 27 de noviembre de 2008, por intermedio de la Resolución Exenta N° 7582, se aprobó administrativamente el Procedimiento de Toma de Muestras y Liberación de Lotes de Productos Farmacéuticos sometidos a Control de Serie.

**OCTAVO:** Que, por medio del memorándum 503, de fecha 6 de agosto de 2021, el Jefe (S) del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos manifiesta la necesidad de actualizar el citado procedimiento, atendido que este se encuentra desactualizado respecto de los requerimientos del Sistema de Gestión Integrado de la Calidad de este Instituto.

**NOVENO:** Que, dicho lo anterior, corresponde entonces aprobar la nueva versión del procedimiento antedicho y dejar, en consecuencia, sin efecto la versión anterior, por lo que

**TENIENDO PRESENTE** lo dispuesto en la Ley Orgánica Constitucional N° 18.575, de Bases Generales de la Administración del Estado; en la Ley N° 19.880, de Base de los procedimientos administrativos que rigen los actos de los órganos de la Administración del Estado; en los artículos 57 y 59 letra a) del Decreto con Fuerza de Ley N° 1 de 2005, del Ministerio de Salud que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del Decreto Ley N° 2763 de 1979 y de las Leyes N° 18.933 y N° 18.469; en el Decreto Supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud, que "Aprueba Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos de Uso Humano"; la Resolución N° 7 de 2019, de la Contraloría General de la

República, y las facultades que me confiere el Decreto N° 51, de 2020, del Ministerio de Salud, dicto la siguiente:

## RESOLUCION:

1. **APRUÉBASE** procedimiento de muestreo de productos farmacéuticos sometidos a control de serie:

### PROCEDIMIENTO DE MUESTREO DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS SOMETIDOS A CONTROL DE SERIE

#### I.- OBJETIVO:

Proporcionar a los titulares de registros sanitarios como asimismo a funcionarios del Subdepartamento Nacional de Control del Departamento Agencia Nacional de Medicamentos de este Instituto, una herramienta orientadora acerca de los parámetros de representatividad estadística, entre otras exigencias de carácter objetivo, que permitirán obtener resultados confiables en la aplicación de procedimientos de muestreo de productos farmacéuticos que se encuentren sujetos a "*Control de Serie*", tales como los productos biológicos y aquellos productos que el Instituto mediante resolución fundada determine que sean sujetos a la exigencia, regulada en las normas de Control de Serie, contenidas en el Decreto Supremo N° 3, año 2010, del Ministerio de Salud.

En atención a lo expuesto, debe determinar cuáles atributos de índole técnico deben encontrarse presentes en los procedimientos de muestreo de productos farmacéuticos que son sometidos a control de serie. En este sentido, los procedimientos deben ser implementados en base a ciertos parámetros de carácter aleatorio, para lo cual los regulados por la normativa, deben contar con un Plan de Muestreo y un Método de Extracción, los que permitirán entre otros atributos, que los procedimientos de toma de muestras entreguen, -a partir de parámetros de representatividad estadística y objetiva-, resultados confiables en los análisis respectivos.

Es así, que para obtener un muestreo aleatorio (plan de muestreo y método de extracción), este procedimiento deberá basarse en la "NORMA CHILENA OFICIAL NCh44:2007", "Procedimientos de muestreo para inspección por atributos - Planes de muestreo indexados por nivel de calidad aceptable (AQL) para la inspección lote por lote y NORMA CHILENA OFICIAL NCh43.Of61, "Selección de muestras al azar".

Ahora bien, debido a la naturaleza de las muestras/ítems de cada ensayo, deberán ser aplicados los principios y conceptos utilizados en la NCh44 en los planes de muestreo. Las muestras/ítems de ensayo corresponden a productos terminados, cuyos procesos de fabricación y liberación de lotes, se deberán desarrollar a través de un proceso uniforme, consistente y esencialmente continuo, para lo cual es posible utilizar planes de muestreo simples para inspección reducida.

Con respecto a la extracción de las muestras, y con el fin de asegurar que cada miembro de la población tenga iguales oportunidades de ser seleccionados en la muestra, obteniendo resultados

representativos dentro del universo muestral, debe utilizarse como método "la extracción sistemática de una muestra", regulado en el artículo 13° de la norma NCh 43. Of61 denominada "Selección de muestras al azar", dado que este método dará garantías de una selección equitativa del universo de muestras.

## II.- MARCO LEGAL:

1. Decreto con Fuerza de Ley N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud.
2. Código Sanitario.
3. Decreto Supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud.

## III.- MUESTREO ALEATORIO:

Para obtener un muestreo aleatorio, es dable tener presente lo dispuesto por la Norma Chilena Oficial NCH 43.Of61 referida a la "Selección de muestras al azar", la que señala que "El proceso de extracción de muestras debe abordarse en todos aquellos casos en que se desea obtener la estimación de cierta característica de calidad de un lote. Tal estimación es necesaria cuando la aceptación o el rechazo de un lote, el control de un proceso de fabricación u otro tipo de acción, quedan determinados por los posibles valores de las características de calidad bajo inspección".

Asimismo, para desarrollar un muestreo aleatorio en los términos antes indicados, esto es en virtud de un plan de muestreo y un método de extracción, estas actividades se implementarán de acuerdo a las NORMA CHILENA OFICIAL NCh44:2007 referida a "Procedimientos de muestreo para inspección por atributos - Planes de muestreo indexados por nivel de calidad aceptable (AQL) para la inspección lote por lote".

Así el muestreo de los productos farmacéuticos de uso humano, objeto de las solicitudes de Controles de Serie, será realizado y registrado en el acta respectiva, por el equipo de profesionales de la Unidad de Toma de Muestra y Liberación, del Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control, de acuerdo a los siguientes requisitos:

- a) **Determinación de un plan de muestreo:** Se confeccionará el plan de muestreo respectivo, en relación al tipo de producto sometido a control de serie y la capacidad técnica habilitada en el Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control. Cada solicitud de Control de Serie, según tipo de muestras/items de ensayo, será revisada en virtud de los conceptos de la NCh44. Of2007, "Procedimientos de muestreo para inspección por atributos - Planes de muestreo indexados por nivel de calidad aceptable (AQL) para la inspección lote por lote".
- b) **Calendarización del muestreo a través de una programación diaria,** Esta programación será posible según la disponibilidad del producto y el sitio especificado para la toma de muestra, siguiendo un orden cronológico de ingreso de las solicitudes de control de serie desde la conformidad de los antecedentes; pudiendo dicho orden ser alterado, producto de situaciones catalogadas como urgentes, las cuales deben ser autorizadas mediante resolución fundada.
- c) **Ejecución del muestreo,** Una vez que se ha confirmado la disponibilidad del producto en el sitio de muestreo, los profesionales de la Unidad de Toma de Muestra y Liberación se constituirán en los establecimientos autorizados y especificados en la solicitud de control de serie para la toma de muestra. En terreno se verificará la conformidad de las condiciones establecidas por la normativa sanitaria vigente. En caso de no constatarse dicho cumplimiento, el proceso será reprogramado en razón de causales de buen servicio.


servicio. Así, en presencia del Director Técnico del establecimiento respectivo u otro profesional químico farmacéutico designado por este, se ejecutará el procedimiento de toma de muestras, el cual se da inicio con un muestreo aleatorio, a través del método de extracción sistemática de una muestra, dispuesto en el artículo 13° de la norma chilena NCh 43. Of61 "Selección de muestras al azar".

- d) **El embalaje de la muestra se debe realizar en un contenedor o embalaje apropiado.** Debe facilitarse por el establecimiento en donde se realiza el muestreo, que existan las condiciones que permitan al recinto embalar adecuadamente la muestra, de manera tal que se asegure el traslado de las muestras en condiciones óptimas, desde el sitio de muestreo hasta su recepción en el Instituto. El recinto con el objeto de garantizar las condiciones de temperatura durante el traslado de las muestras al ISP, deberá disponer de un dispositivo para estos fines (recolector/sensor de temperatura).
- e) **Condiciones de Transporte y Almacenamiento.** El Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control de este Instituto chequeará el cumplimiento de las condiciones de transporte y almacenamiento (cadena de frío u otras condiciones especiales) por los medios probatorios disponibles, y al mismo tiempo realizará el muestreo a los productos sujetos a control de serie, cuando proceda.
- f) **Durante la visita,** Se debe proporcionar el acceso a las instalaciones y a la documentación solicitada por los encargados de muestreo y liberación, debiendo verificarse Nombre del producto farmacéutico, forma farmacéutica, el universo del lote, el N° de serie, fecha de vencimiento, N° de Registro ISP o resolución de autorización de importación, todo lo cual debe corresponder a cabalidad con la información señalada en la solicitud de control de serie. Asimismo, se verificará que los envases secundarios y/ o terciarios cumplan con su acondicionamiento según lo autorizado en el registro sanitario.
- g) **Se deberá tomar dos muestras del lote respectivo,** El profesional de muestreo y liberación, de manera presencial tomará una muestra de manera representativa (según el plan de muestreo), seleccionando las unidades necesarias. Asimismo, dejará en un envase sellado y etiquetado como "Muestras Retenidas", una segunda muestra tomada bajo las mismas características, como contra-muestra, la que será custodiada bajo la responsabilidad del Director Técnico del establecimiento de almacenaje, dando conformidad a la reglamentación vigente.
- h) **Se levanta acta al término del muestreo de productos farmacéuticos,** Al finalizar el proceso de muestreo, los profesionales de la Unidad de Toma de Muestras del ISP y el Director Técnico del establecimiento, o el profesional químico farmacéutico designado por este, levantarán una acta de muestreo debidamente firmada en la que se dejará constancia de la actividad de muestreo, entregándose al profesional del establecimiento una copia del documento.
- i) **Resolución,** El control de serie para un lote o sublote determinado de un producto farmacéutico y/o sus trámites de excepción finaliza con la emisión de la resolución respectiva, período durante el cual no puede ser comercializado a ningún título.
- j) **Plazos,** La aprobación o rechazo de un lote o sublote sometido a control de serie, se efectuará en el plazo legal de 20 o de 40 días hábiles en el caso, este último de las vacunas. Estos plazos se encuentran establecidos en el artículo 186 del Decreto Supremo N° 3 de 2010, del Ministerio de Salud y se conceden una vez se encuentren conformes los antecedentes presentados en la solicitud de control de serie. Los plazos antes señalados, pueden ser ampliados por el Instituto mediante resolución fundada.

2.- DÉJASE SIN EFECTO la Resolución Exenta N° 7582, del 27 de noviembre de 2008, de la Dirección de este Instituto de Salud Pública de Chile, por la que "Establece procedimiento de Toma de Muestra y Liberación de Lotes de Productos Farmacéuticos sometidos a Control de Serie".

3.- PUBLÍQUESE el presente acto administrativo en la página web institucional y un extracto del mismo en el Diario Oficial.

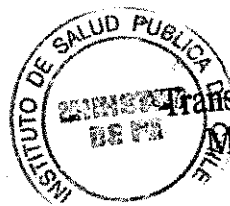
Anótese, comuníquese y publíquese

  
MINISTERIO DE SALUD  
QF. HERIBERTO GARCÍA ESCORZA  
DIRECTOR \*DIRECTOR(S)  
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

22/11/2021  
Resol. A1/N°1121  
ID N° 751938

Distribución:

- Asesoría Jurídica. ✓
- Departamento Agencia Nacional de Medicamentos.
- Subdepartamento Laboratorio Nacional de Control.
- Subdepartamento Autorizaciones y Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos Nuevos y Biológicos
- Gestión de Trámites.



Transcrito Fielmente  
Ministro de Fé