



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

RESOLUCIÓN NÚMERO DE 2023

Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones

LA MINISTRA DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

En ejercicio de sus facultades legales, en especial, las conferidas en los numerales 9 y 30 del artículo 2 del Decreto Ley 4107 de 2011 y en desarrollo de los Decretos 677 de 1995 y 334 de 2022 y

CONSIDERANDO

Que los gases medicinales, por ser preparados farmacéuticos que se utilizan en la prevención, diagnóstico, tratamiento, alivio o curación de las enfermedades o dolencias y en terapias de inhalación, anestesia, diagnóstico "in vivo" o en la conservación y transporte de órganos, tejidos y células destinados a la práctica médica, se clasifican como medicamentos.

Que los requisitos para la obtención de los registros sanitarios de medicamentos de síntesis química están contemplados en el Decreto 677 de 1995 y sus modificaciones, norma que dispone, en los artículos 22 literal n) y 31, numeral 1 y su párrafo cuarto, que el interesado en obtener ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA el correspondiente registro sanitario, deberá aportar los estudios de estabilidad que determinan el periodo de vida útil del producto.

Que mediante la Resolución 2514 de 1995, el entonces Ministerio de Salud adoptó la guía práctica para los estudios de estabilidad de los medicamentos de síntesis química, la cual no contempla las particularidades de los gases medicinales.

Que, por su parte, el Gobierno Nacional, mediante el Decreto 334 de 2022, en el artículo 22 determinó que el Ministerio de Salud y Protección Social debe establecer "*los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales que son presentados por el interesado en la obtención del registro sanitario y durante su vigencia*".

Que mediante la Ley 170 de 1994, Colombia aprueba el Acuerdo de la Organización Mundial del Comercio, el cual contiene, entre otros, el "Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio", que reconoce la importancia de que los países miembros adopten medidas necesarias para la protección de los intereses esenciales en materia de seguridad de todos los productos, comprendidos los industriales y agropecuarios, dentro de las cuales se encuentran los reglamentos técnicos.

Que de acuerdo con el artículo 2 del Decreto 1468 de 2020, que modificó el artículo 2.2.1.7.5.4 Buenas prácticas de reglamentación técnica, del Decreto 1074 de 2015, es obligatoria la realización de Análisis de Impacto Normativo (AIN) para la expedición de reglamentos técnicos.

Que en cumplimiento de lo anterior este Ministerio, con el acompañamiento del INVIMA, procedió a realizar el Análisis de Impacto Normativo AIN para la evaluación de alternativas relacionadas con la determinación de la estabilidad de gases medicinales, resultado del cual se determinó que la alternativa viable y que da solución a la problemática identificada es el "Establecimiento de los requisitos para la determinación de estabilidad de gases medicinales de acuerdo con lineamientos internacionales".

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

Que, dentro del estudio realizado y teniendo en cuenta que el tiempo de vida útil es el periodo de tiempo durante el cual un medicamento, si es almacenado en las condiciones establecidas, conserva sus especificaciones de calidad, para el caso de los gases medicinales con larga trayectoria de uso, agencias sanitarias como Health Canada, Therapeutic Goods Administration (TGA) y European Medicines Agency (EMA), reconocen su alta estabilidad, lo que hace viable concederles una vida útil estándar así como a las mezclas de los mismos.

Que respecto de los gases medicinales y mezclas cuya estabilidad no haya sido documentada internacionalmente, se hace necesario el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de acuerdo con las características propias de este tipo de medicamentos con base en la evidencia existente.

Que, de acuerdo con lo establecido en el citado artículo 2.2.1.7.5.4 de Buenas prácticas de reglamentación técnica, del Decreto 1074 de 2015, modificado por el Decreto 1468 de 2020, se notificó el presente reglamento técnico ante la Organización Mundial del Comercio mediante los documentos identificados con la Signatura G/TBT/N/COL/, en la fecha XXXXXX.

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1. Objeto. La presente resolución tiene por objeto establecer los requisitos y criterios para la presentación de la información relacionada con la determinación de la estabilidad de los gases medicinales y, para tal fin, adoptar la "Guía para el desarrollo y la presentación de estudios de estabilidad de gases medicinales" contenida en el Anexo Técnico que hace parte integral de este acto administrativo.

Artículo 2. Ámbito de aplicación. La presente resolución aplica a:

- 2.1. Los interesados en obtener registro sanitario de gases medicinales.
- 2.2. Los titulares de registro sanitario interesados en renovar los registros sanitarios de gases medicinales.
- 2.3. Los titulares de registro sanitario, cuando se presenten modificaciones al mismo, por cambios en aspectos que tienen efecto sobre la estabilidad de los gases medicinales.
- 2.4. Los titulares de registro sanitario, fabricantes e importadores de gases medicinales.

Parágrafo 1. Los destinatarios de la presente resolución garantizarán la estabilidad de los gases medicinales en todo el proceso productivo hasta el final de la vida útil del producto farmacéutico terminado, así como durante la vigencia del registro sanitario, en los términos de la presente resolución.

Parágrafo 2. Los gases medicinales de producción y uso "in situ" para el uso y consumo de la institución que los produce, no son objeto de la presente resolución.

Parágrafo 3. Los gases medicinales comercializados en estado de líquido criogénico no requieren de estudios de estabilidad. Se debe garantizar el contenido del líquido criogénico declarado en el recipiente al momento de su entrega al usuario final, anexando los respectivos soportes.

Artículo 3. Listado de gases medicinales altamente estables. Son gases medicinales altamente estables los siguientes:

No.	Gas medicinal
1	OXÍGENO
2	DIÓXIDO DE CARBONO

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

3	AIRE MEDICINAL
4	ÓXIDO NITROSO
5	DIÓXIDO DE CARBONO + OXÍGENO (mezcla carbógena)
6	OXIGENO + HELIO
7	OXIGENO + ÓXIDO NITROSO

Parágrafo. El Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA actualizará, de forma periódica, el listado de gases medicinales altamente estables de acuerdo con la evolución de la evidencia científica o tomando como referencia agencias regulatorias internacionales de reconocida trayectoria. Estas actualizaciones deberán ser publicadas por dicha entidad una vez se realice la modificación del listado.

Artículo 4. Vida útil. Es el periodo de tiempo durante el cual un gas medicinal, si es almacenado bajo las condiciones establecidas, se espera que cumpla con las especificaciones. El tiempo de vida útil es utilizado para establecer la fecha de expiración de cada lote. Los estudios de estabilidad determinarán dicho período, entre otros elementos de estabilidad del respectivo gas, salvo que el mismo sea categorizado como altamente estable, caso en el cual se aplicará lo previsto en el artículo 5° de esta resolución.

Artículo 5. Vida útil estándar. El INVIMA concederá una vida útil estándar de 24 meses a aquellos gases medicinales altamente estables, a los que alude el artículo 3° y los que se actualicen con esa categoría, cuyos fabricantes opten por no realizar los estudios de estabilidad y cumplan con la normatividad aplicable en lo relacionado con los envases, sistemas de envase-cierre y las condiciones de almacenamiento establecidas en el registro sanitario. Si se solicita una vida útil mayor a la vida útil estándar para los gases altamente estables, se deben presentar los estudios de estabilidad.

Parágrafo 1. No se requieren estudios de estabilidad en curso (*on going*) cuando se haya concedido una vida útil estándar.

Parágrafo 2. Para las renovaciones de los registros sanitarios de gases medicinales altamente estables con una vida útil aprobada mayor a la vida útil estándar, se tiene la opción de continuar con los estudios de estabilidad en curso para conservar la vida útil previamente otorgada o acogerse a la vida útil estándar prescindiendo de la obligación de continuar con los estudios de estabilidad.

Artículo 6. Responsabilidad. Serán responsables del cumplimiento de las disposiciones aquí previstas, los titulares de los registros sanitarios, fabricantes e importadores de los gases medicinales y de la información que se presente ante el INVIMA, garantizando su veracidad y cumpliendo los requisitos y disposiciones señalados en la presente resolución.

Artículo 7. Responsabilidad en las condiciones de almacenamiento. Durante todo el tiempo de vida útil del gas medicinal, el titular de registro, el fabricante, el importador, el acondicionador, el envasador, el distribuidor o cualquiera que intervenga en la cadena de fabricación, comercialización, distribución y utilización, deberá garantizar en lo que le compete, las condiciones de almacenamiento del producto aprobadas por el INVIMA mediante el respectivo registro sanitario.

Artículo 8. Notificación. La presente resolución se notificará a la Organización Mundial de Comercio – OMC -, Comunidad Andina de Naciones -CAN- y al Tratado de Libre Comercio - TLC G3 -, a través del Sistema de Información sobre Medidas de Normalización y Procedimientos de Evaluación de conformidad con las normas vigentes.

Artículo 9. Transitorio. Una vez entre en vigencia el presente reglamento técnico los interesados que, de manera previa, hayan radicado solicitudes de registro sanitario de gases

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

medicinales altamente estables y decidan acogerse a lo dispuesto en el artículo 5° de la presente resolución, podrán hacerlo presentando ante el INVIMA una solicitud expresa en tal sentido.

Artículo 10. Vigencias y Derogatorias. El presente reglamento técnico regirá seis (6) meses después de la fecha de publicación en el diario oficial, de conformidad con el numeral 5 del artículo 9 de la Decisión Andina 562, plazo en el cual los titulares, fabricantes, importadores e interesados deberán disponer lo necesario para el cumplimiento de este reglamento.

El presente acto administrativo deroga la Resolución 2514 de 1995 respecto de su aplicación para los gases medicinales, así como la normatividad que le sea contraria.

PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los

CAROLINA CORCHO MEJÍA
Ministra de Salud y Protección Social

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

**ANEXO TÉCNICO
GUÍA PARA EL DESARROLLO Y LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE
GASES MEDICINALES**

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN
- 1.1. Objetivo de la guía
- 1.2. Alcance de la guía
- 1.3. Principios generales
2. DEFINICIONES
3. ENFOQUE DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD
- 3.1. Para el establecimiento de condiciones de almacenamiento y transporte
- 3.2. Para soportar la solicitud de extensión de vida útil de un producto
- 3.3. Como parte del cumplimiento de las BPM
- 3.4. Para sustentar o justificar el efecto que pueden tener los cambios sobre la calidad y estabilidad de un producto
4. DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD
- 4.1. Aspectos generales
- 4.2. Aspectos específicos
- 4.3. Tipos de estudios de estabilidad
- 4.4. Pruebas o ensayos a realizar
5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
6. EVALUACION DE LOS RESULTADOS
7. PRESENTACION DEL PROTOCOLO E INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD
- 7.1. Elementos del protocolo del estudio de estabilidad
- 7.2. Elementos del informe del estudio de estabilidad
8. ESTUDIOS DE ASEGURAMIENTO DE LA ESTABILIDAD (ON-GOING)
9. BIBLIOGRAFÍA

1. INTRODUCCIÓN

Al no contar con una norma ajustada a sus condiciones particulares, a los gases medicinales se les aplicó la guía de estabilidad exigida para los medicamentos de síntesis química, requisitos contenidos en la Resolución 2514 de 1995 "Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos", la cual contiene los parámetros a aplicar en materia de estudios de estabilidad para otras formas farmacéuticas como jarabes, tabletas, cápsulas, inyectables, etc., pero que dificultan la aplicación de dichos requisitos para la determinación de estabilidad de gases medicinales.

La presente guía se estructura tomando algunos elementos de la Resolución 2514 de 1995, del Informe 43 ("WHO Technical Report Series, número 953, 2009) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de las guías del International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use ICH. Adicionalmente, se toman en cuenta lineamientos internacionales provenientes de agencias reconocidas y el documento técnico elaborado por el sector de gases medicinales.

Es necesario mencionar que, como etapa previa, bajo la normatividad actual en materia de Buenas Prácticas Regulatorias, mediante la metodología de Análisis de Impacto Normativo, se evidenció la necesidad de realizar una regulación específica en materia de estabilidad de gases medicinales, resultado de la evaluación de alternativas de intervención del problema identificado.

1.1. OBJETIVO DE LA GUÍA

El presente documento corresponde a un lineamiento para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales.

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

1.2. ALCANCE DE LA GUÍA

Los lineamientos aquí descritos aplican a los gases medicinales que no se encuentran en el "Listado de gases medicinales altamente estables" o que estando en el citado listado deseen optar por la presentación de los estudios de estabilidad por cuanto requieren solicitar una vida útil mayor que la vida útil estándar.

1.3. PRINCIPIOS GENERALES

El objetivo de un estudio de estabilidad es establecer, con base en el ensayo de un número limitado de lotes de un producto, en un determinado envase y sistema de cierre, una vida útil para el empleo de este, aplicable a todos los futuros lotes del producto manufacturado bajo las mismas condiciones. Esta aproximación supone que las inferencias hechas a partir de un pequeño grupo de lotes y muestras evaluadas, se extienda a todos los futuros lotes. Bajo esta circunstancia los lotes evaluados deben ser representativos en todos los aspectos (composición cualitativa y cuantitativa, características del cilindro y sistema de cierre, proceso de manufactura, entre otros) de la población de todos los lotes de producción de ese producto y estar conformes con todas las especificaciones de calidad.

Los estudios de estabilidad permiten evaluar las interacciones de los componentes (gas-cilindro-sistema de cierre y gas-gas) y el efecto de las condiciones de almacenamiento en el tiempo de vida útil del producto.

Como resultado de los estudios de estabilidad, se logra establecer el periodo de vida útil del gas medicinal y las condiciones de almacenamiento recomendadas, para lo cual se debe tener en cuenta también la zona de comercialización del medicamento.

Adicional a esto, los estudios de estabilidad son el soporte fundamental para el desarrollo de un producto, así como para la vigilancia de su calidad en la etapa de postmercadeo.

2. DEFINICIONES

Para efecto de la aplicación de esta norma, se tendrán en cuenta las siguientes definiciones:

Cambio en el tiempo y variabilidad: Se refiere a las variaciones en los resultados de los ensayos dentro del intervalo de análisis establecido, las cuales son inferiores a lo descrito para cambios significativos. Se considera poco cambio en el tiempo y poca variabilidad aquellos resultados que se mantienen muy cercanos al resultado inicial; mientras que cambio en el tiempo y/o la variabilidad son aquellos resultados que se encuentran dentro del intervalo establecido entre el resultado inicial y el límite considerado como cambio significativo.

Cierre: sistema o dispositivo que impide la salida del contenido de un envase determinado, o el ingreso de cualquier material extraño y es parte constitutivo del envase.

Cilindro: envase destinado a contener gases a baja o alta presión, comprimidos o licuados.

Componentes del envase: cualquier parte del envase o del sistema de envase-cierre.

Compuestos relacionados: Sustancias relacionadas estructuralmente con el principio activo, dichas sustancias pueden ser: impurezas y/o productos de degradación resultantes del proceso de producción o almacenamiento.

Datos de soporte: datos, diferentes a los presentados en los estudios de estabilidad formales, que respaldan los procedimientos analíticos, el periodo de reanálisis o vida útil propuesto y las condiciones de almacenamiento establecidas en la etiqueta. Tales datos incluyen: (1) datos de estabilidad en formulaciones de investigación no propuestas para comercialización, formulaciones relacionadas y producto presentado en envases y cierres distintos a los propuestos para la comercialización; (2) información sobre los resultados de las pruebas en envases y (3) otras razones científicas.

Envase o contenedor: termo criogénico, tanque o cilindro que esté en contacto con el gas medicinal. Los envases criogénicos o Dewards son contenedores portátiles usados para almacenar producto

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

líquido a baja presión y temperatura, pueden ser recipientes estacionarios o móviles, aislados al vacío para contener gas licuado.

Especificación: corresponde a la combinación de pruebas y criterios de aceptación físicos, químicos y microbiológicos, que determinan la conformidad para la utilización de un IFA o un PFT y sus componentes.

Especificación de liberación: corresponde a la combinación de pruebas y de criterios de aceptación físicos, químicos y microbiológicos, que determinan la conformidad de un IFA o un PFT al momento de su liberación. Por lo general las especificaciones del ensayo de valoración para liberación deben ser más estrechas que las especificaciones establecidas durante la vida útil y debe tener en cuenta el porcentaje de degradación obtenido en los estudios de estabilidad acelerados y naturales.

Especificación durante la vida útil: corresponde a la combinación de pruebas y criterios de aceptación físicos, químicos y microbiológicos, que determinan la conformidad hasta el periodo de vida útil para un gas medicinal.

Estudios de estabilidad acelerados (Estudios a corto plazo): son estudios diseñados para incrementar la velocidad de la degradación química y los cambios físicos de un gas medicinal, empleando condiciones extremas de almacenamiento, como parte del programa de evaluación de estabilidad.

Estudios de estabilidad natural (Estudios a largo plazo): son estudios diseñados para evaluar las características físicas, química y microbiológicas de un gas medicinal, durante el tiempo de conservación y el periodo de almacenamiento previstos.

Estudios de estabilidad "On-Going": luego de que se ha autorizado la comercialización del gas medicinal, la estabilidad del mismo debe ser verificada de acuerdo con un programa de estabilidad continuo, que permita monitorear el producto durante el tiempo de vida útil y determinar que este permanece y puede permanecer dentro de especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento establecidas en el Registro Sanitario.

Extrapolación: es la práctica de utilizar un conjunto de datos conocidos para inferir información sobre datos futuros.

Fecha de expiración (fecha de vencimiento/ fecha de caducidad): fecha que señala el tiempo del cual se espera que el gas medicinal permanezca dentro de especificaciones si es almacenado bajo las condiciones establecidas. Ningún gas medicinal podrá ser utilizado más allá de la finalización de su vida útil estimada.

Forma farmacéutica (Forma de dosificación): combinación de IFA(s) y/o excipientes en cantidades y formas físicas diseñadas para permitir una administración exacta y eficiente del PFT al paciente humano o animal (p. ej. tableta, cápsula, solución, crema).

Impureza: cualquier componente de un IFA o un PFT, diferente a la entidad química definida como principio activo. Las impurezas pueden ser: Orgánicas (Compuestos relacionados, intermediarios de síntesis, productos de degradación), Inorgánicas (Sales inorgánicas, metales pesados) y Solventes residuales.

Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA): cualquier sustancia o mezcla de sustancias a ser usadas en la fabricación de un gas medicinal, la cual ejerce una acción terapéutica.

Intervalo de confianza: corresponde a un rango de valores, cuya distribución es normal y en el cual se encuentra, con alta probabilidad, el valor real de una determinada variable. Esta "alta probabilidad" se ha establecido por consenso en 95%. Así, un intervalo de confianza de 95% nos indica que dentro del rango dado se encuentra el valor real de un parámetro con 95% de certeza.

Límites de confianza: están constituidos por el menor y el mayor valor de un intervalo de confianza.

Límite inferior del 95% de confianza: se denomina así al intervalo existente entre el valor medio

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

correspondiente a un parámetro y el menor valor existente dentro del 95% más probable. Este límite suele ser empleado como el más adecuado para seleccionar un valor determinado, en atención a que presenta una probabilidad del 95% de ocurrencia o éxito.

Lote piloto (también denominado piloto industrial): un lote de un gas medicinal, elaborado en escala menor a la industrial, fabricado mediante un procedimiento totalmente representativo y que simula el proceso que va a ser aplicado a un lote manufacturado a escala completa (industrial). Por ejemplo, un lote a escala piloto es por lo general el que tiene un tamaño mínimo de 1/10 con relación al de escala de producción industrial o lo que sea mayor.

Lote de producción (Industrial): es un lote de un gas medicinal elaborado en escala de producción industrial, utilizando los equipos y las instalaciones de manufactura que se especificaron en la solicitud.

Muestra: cantidad de unidades o partes de un todo, extraída con criterio racional y al azar, para asegurar que la misma es estadísticamente representativa del material a analizar. Las unidades deben ser evaluadas en forma independiente.

Muestra simple: en diseño experimental se refiere a la muestra conformada por una sola unidad de dosificación, la que debe ser procesada en forma independiente, dando lugar a un solo dato que se analiza de forma individual.

Producto a granel: estado intermedio de un producto que ha completado todas las etapas del procesamiento, hasta el envasado final, pero sin incluir este último.

Producto Farmacéutico Terminado (PFT): producto que ha sido sometido a todas las etapas de producción, incluyendo el envasado en el recipiente final y el etiquetado.

Protocolo de estudio de estabilidad: documento que describe con claridad el procedimiento a seguir para desarrollar un estudio de estabilidad definido. En él se establece tanto el diseño experimental, como la metodología para evaluar la información y obtener las conclusiones.

Pruebas de estabilidad: serie de ensayos diseñados para obtener información sobre la estabilidad de un PFT, producto intermedio, con el objetivo de definir su tiempo de vida útil y/o período de reanálisis, bajo condiciones específicas de almacenamiento y envase.

Registro del estudio de estabilidad: es el documento propiedad del titular del registro sanitario, donde se lleva el registro de los resultados y cálculos de todas las pruebas y análisis efectuados, así como también las observaciones realizadas en los estudios de estabilidad. Este documento o archivo (con existencia en cualquier medio comprobable) debe estar refrendado por la persona responsable de la realización del estudio. Podrá ser sometido a inspección por la autoridad sanitaria pertinente.

Réplica: datos obtenidos cuando una misma muestra es sometida dos o más veces a un mismo análisis o a determinaciones repetidas. Los resultados de las réplicas no pueden ser tomados como resultados de análisis de muestras independientes.

Resultado atípico: cualquier valor que esté dentro de las especificaciones establecidas, pero que es "irregular" o "diferente" de los demás valores de un mismo grupo de datos o se encuentra fuera de las tendencias de los resultados dentro del estudio de estabilidad.

Sistemas de envase y cierre: se refiere al conjunto de los componentes de los envases y válvulas, que contienen y protegen la forma de dosificación.

Tiempo de vida útil (Periodo de vida útil o vida de anaquel): es el periodo de tiempo durante el cual un gas medicinal, si es almacenado bajo las condiciones establecidas, se espera que cumpla con las especificaciones. El tiempo de vida útil es utilizado para establecer la fecha de expiración de cada lote.

Tiempo de vida útil definitivo: es el tiempo de vida útil finalmente asignado a un producto y determinado por el desarrollo de los estudios de estabilidad natural, realizados sobre el producto en

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

el envase y empaque en que se va a comercializar.

Tolerancia en las condiciones de almacenamiento: son las variaciones aceptables de temperatura, en las instalaciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad.

Validación: procedimiento para establecer la evidencia documentada, que provee un alto grado de seguridad, de que un proceso específico entrega los resultados esperados.

Válvula: dispositivo mecánico empleado para graduar o interrumpir el flujo de gas contenido de un cilindro

3. ENFOQUE DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

3.1. Para el establecimiento de condiciones de almacenamiento y transporte

Los estudios de estabilidad, cuando se requieran, definirán las condiciones de envasado, almacenamiento y transporte críticas que garanticen el tiempo de vida útil del gas medicinal. Los estudios demostrarán las condiciones que pueden afectar al cilindro y características del gas, con el fin de ser identificadas en las etiquetas del producto terminado.

3.2. Para soportar la solicitud de extensión de vida útil de un producto

Estos estudios se utilizan para demostrar el tiempo de vida útil de un gas inicialmente propuesto en la información suministrada para la obtención del Registro Sanitario y de ser requerida su extensión posterior.

3.3. Como parte del cumplimiento de las BPM

Cuando aplique, de acuerdo con lo recomendado en la presente guía, los Titulares del Registro Sanitario de gases medicinales establecerán un programa de estudios de estabilidad rutinario (*on-going*), con el fin de verificar las condiciones de envejecimiento natural y el cumplimiento de las BPM en el aspecto de estabilidad en los lotes que se encuentran en el mercado.

3.4. Para sustentar o justificar el efecto que pueden tener los cambios sobre la calidad y estabilidad de un producto

Su finalidad es evaluar el efecto que diversas modificaciones efectuadas sobre el medicamento o su envase puedan tener sobre la calidad y estabilidad del producto. Dentro de las Buenas Prácticas de Manufactura, se puede considerar que estos estudios forman parte de las actividades de estandarización de los cambios efectuados.

Este tipo de estudios se deben realizar bajo las siguientes circunstancias (WHO, 2009, Informe 43):

- Cambio cualitativo o cuantitativo de la formulación.
- Cambio del fabricante del principio activo, incluyendo los cambios de lugar de las instalaciones o planta de un mismo fabricante.
- Cambios en el proceso de manufactura (incluyendo cambio de equipos).
- Cambios o modificaciones en las instalaciones de fabricación y en los sistemas de apoyo crítico del área de fabricación.
- Cambio en el sistema de envase- cierre del producto, incluida la modificación del material.

En todos los casos, previo a la implementación de una modificación o cambio, se deberá investigar y soportar si el cambio efectuado tendrá o no un impacto sobre las características de calidad del gas medicinal y en consecuencia sobre su estabilidad. Es importante recordar que las modificaciones o cambios que se efectúen y puedan afectar la estabilidad del producto terminado, conducen a la obsolescencia de las conclusiones del estudio de estabilidad inicial.

4. DISEÑO DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Para el diseño de los estudios de estabilidad se debe tener en cuenta lo descrito a continuación:

4.1. Aspectos generales

Para la realización de los estudios de estabilidad se debe tener en cuenta que deberán realizarse estudios de estabilidad para cada planta fabricante.

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

4.1.1. Metodología analítica indicadora de estabilidad

Los métodos analíticos utilizados en los estudios de estabilidad deben ser los establecidos en las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia, debiendo estar estos previamente verificados analíticamente por el fabricante. En caso de utilizar métodos analíticos no farmacopeicos, el fabricante deberá incluir los estudios de validación respectivos del método analítico desarrollado, tomando como referencia inicial los criterios de validación de la USP para efectos de estabilidad y considerando al menos los aspectos de especificidad, selectividad, precisión y exactitud. (Ministerio de Salud, 1995, Resolución 2514)

También puede tomarse en cuenta en la validación de métodos analíticos lo indicado en la guía ICH Q2 (R1). Se debe establecer con toda claridad cada uno de los parámetros evaluados en la validación para permitir verificar esta cuando sea requerida por parte de la autoridad sanitaria. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018, Resolución 3157)

Todos los métodos de ensayo utilizados en un estudio de estabilidad deben ser descritos en forma clara y completa. Estos deben demostrar que son capaces de detectar las concentraciones del principio activo en el gas medicinal.

El método utilizado para cuantificar el principio activo durante los estudios de estabilidad debe ser apto para diferenciar entre la molécula del principio activo y otros contaminantes que puedan estar presentes en el gas.

4.1.2. Temperatura de almacenamiento

Por motivos de seguridad los cilindros que contengan un gas medicinal no deberán ser almacenados a temperaturas superiores a 52°C, o aquella temperatura que determine la normatividad sanitaria vigente para los gases medicinales. (Ministerio de la Protección Social, 2009, Resolución 4410)

Se deben especificar las temperaturas reales de almacenamiento (numéricamente) utilizadas durante los estudios de estabilidad y estas deberán ser registradas y conservadas con la información que reposa en las instalaciones del fabricante.

Se debe considerar un estudio de los efectos de las fluctuaciones de temperatura como las que se presentan durante las condiciones de transporte y almacenamiento del gas medicinal, por ejemplo, el gas medicinal ya empacado debe ser sometido a ciclos de condiciones de temperatura, que simulen los cambios que pueden ser encontrados una vez que el producto está en distribución.

4.1.3. Humedad

La humedad relativa no se tendrá en cuenta para esta guía debido a las características del sistema envase-cierre utilizado para contener los gases medicinales. Adicionalmente la humedad relativa no es una variable que afecte este tipo de productos.

4.1.4. Calidad microbiológica

Las pruebas microbiológicas deben realizarse al menos al principio y al final de los estudios de estabilidad.

4.1.5. Productos de descomposición o degradación (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018, Resolución 3157)

Cuando en la literatura se reporten productos de descomposición potencialmente riesgosos, provenientes del Ingrediente Farmacéutico Activo- IFA, se debe entregar la siguiente información:

- Identidad y estructura química (siempre que se encuentren definidas).
- Resumen donde se referencia la información disponible acerca del efecto biológico de los productos de descomposición.
- Especificaciones e instrucciones del ensayo para detectar la presencia de los productos de descomposición al nivel o concentraciones esperadas.

4.1.6. Impurezas y sustancias extrañas

Además de las pruebas prescritas en la respectiva monografía del gas medicinal de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia, se deben aplicar otras pruebas y criterios de aceptación adecuados para detectar y controlar impurezas que pudieran resultar de cambios en los métodos de procesamiento o que provengan de fuentes externas.

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

4.1.7. Valoración

Dentro de los ensayos a desarrollar se encuentra la valoración, la cual se usa para determinar la concentración del principio activo (o su contenido) en el gas medicinal como producto terminado y es una prueba específica e indicadora de la estabilidad. Cuando se justifica el empleo de una metodología analítica de valoración no específica se debe asegurar mediante otros procedimientos analíticos de sustento la capacidad de detectar cualquier especie interferente. Los resultados de la valoración a menudo se informan como porcentaje de la cantidad declarada, con criterios de aceptación que por lo general están en el intervalo de 90,0% a 110,0% de lo declarado, el cual toma en cuenta la variabilidad de la fabricación y la estabilidad durante la vida útil. (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018, Resolución 3157)

4.2. Aspectos específicos

4.2.1. Consideraciones para el diseño experimental

Se debe tener en cuenta, la variabilidad individual entre las unidades de dosificación, la variabilidad de los recipientes dentro de un lote y la variabilidad de los lotes entre sí, con el fin de asegurar que los datos resultantes para cada lote sean realmente representativos del lote como un todo y sirvan para cuantificar la variabilidad de lote a lote. El grado de variabilidad afecta la confianza que se pueda tener en la probabilidad de que un futuro lote permanezca dentro de las especificaciones hasta su fecha de expiración.

4.2.2. Consideraciones sobre el número de lotes a utilizar

Por lo menos tres (3) lotes, deben ser evaluados para permitir la estimación de la variabilidad de lote a lote y para probar la hipótesis de que es justificable una vida útil para todos los lotes que se fabriquen en el futuro. El estudio de un solo lote no permite evaluar la variabilidad de lote a lote y el ensayo de dos lotes suministra un estimado poco confiable.

Los lotes sometidos a estudio deben ser por lo menos lotes de escala piloto industrial.

4.2.3. Consideraciones sobre el muestreo y número de muestras

Para el desarrollo de un estudio de estabilidad el muestreo estará conformado por un número apropiado de cilindros, en donde se considera que tres cilindros por lote es el valor mínimo aceptable.

La selección de los cilindros de los lotes escogidos para el estudio se debe llevar a cabo de tal manera que se asegure que las muestras representan la totalidad del lote. Esto puede ser logrado mediante la toma al azar de mínimo tres cilindros a partir del lote una vez terminado, utilizando un plan en donde se comienza en un punto al azar y a partir de éste se toma el enésimo recipiente de cada fila (n muestras son tomadas de la totalidad del lote). También se puede emplear cualquier otro plan de muestreo que garantice una selección no sesgada de las muestras. Es importante recordar que el procedimiento de muestreo forma parte integral de los protocolos de los estudios de estabilidad.

Los tres cilindros por lote seleccionados para el estudio serán los analizados en el transcurso del estudio de estabilidad y durante los diferentes tiempos de muestreo, dado que los gases medicinales al ser envasados herméticamente generan una presión positiva al interior del cilindro, por lo tanto, el efecto de abrir y cerrar estos cilindros para el retiro del gas de muestra durante las pruebas no va a causar el ingreso de contaminantes ambientales o contaminación externa, permitiendo que el mismo cilindro sea usado para tomar múltiples muestras durante todo el estudio.

El número de muestra a tomar para cada uno de los ensayos a realizar, con excepción de la cuantificación del principio activo, debe estar de acuerdo con lo indicado en las farmacopeas oficiales y/o en la técnica del laboratorio fabricante.

Para la cuantificación del principio(s) activo(s) en cada tiempo de muestreo, se deben valorar como mínimo tres (3) unidades (cilindros) de cada lote, independientemente.

4.2.4 Consideraciones sobre los envases

Los gases son envasados bajo presión en cilindros fabricados en materiales de muy alta duración como diferentes aleaciones de acero entre otras, lo que permite su almacenamiento de manera segura por periodos largos de tiempo. Los cilindros son impermeables y resistentes a la luz dada la naturaleza del producto que contienen y deben cumplir las características indicadas en el reglamento técnico

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

correspondiente.

Los materiales de fabricación de las válvulas han mostrado que no son reactivos con los gases medicinales en prueba, por lo tanto, no se requieren ensayos adicionales específicos para la interacción de los gases con los sistemas de cierre, no obstante, se requiere que los estudios de estabilidad de los gases medicinales sean realizados con cilindros provistos con los mismos materiales en el sistema de cierre usados con el producto que será comercializado, con el fin de garantizar la homogeneidad del estudio.

Considerando que los cilindros de volumen comercial son de gran tamaño y peso, lo que puede dificultar su manejo en las cámaras o cabinas de estabilidad, los estudios de estabilidad pueden ser desarrollados en envases de tamaño menor al de los envases en los que será comercializado el gas medicinal, siempre y cuando correspondan al mismo material y sistema de envase- cierre, usados en la fabricación de los lotes comerciales.

4.3. Tipos de estudios de estabilidad (WHO, 2009, Informe 43)

a) Para Gases Puros

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis / ensayos
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C	3 meses	0, 1 y 3 meses
Estabilidad a largo plazo o natural	30° C ± 2°C	3 meses	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses

b) Para Mezclas

Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis / ensayos
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C	6 meses	0, 3 y 6 meses
Estabilidad a largo plazo o natural	30° C ± 2°C	6 meses	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses

Notas:

- En ambos casos, para el Registro Sanitario se deben presentar los resultados de estabilidad acelerada y los de largo plazo al menos de 3 o 6 meses concluidos satisfactoriamente, según se trate de gases puros o mezclas respectivamente.
- Se consideran representativos 3 puntos de muestreo para estabilidad acelerada siguiendo criterios internacionales.
- En caso de que para la estabilidad natural o a largo plazo se decida emplear una temperatura superior a 30° C, puede hacerse bajo la condición que se conserve esa temperatura controlada y monitoreada durante el tiempo del estudio. Si se toma esta alternativa el interesado debe considerar el balance riesgo/beneficio de mantener esa temperatura por un tiempo extendido.
- En caso de que la empresa presente únicamente estudios de estabilidad natural, el periodo de vida útil o de vigencia a otorgar, dependerá del estudio de estabilidad presentado.
- En el caso de importaciones, se podrán utilizar los estudios de estabilidad remitidos por el fabricante y que cumplan con la zona climática IVb. Se deberán realizar en Colombia los estudios de aseguramiento de la estabilidad (on-going), o se podrán aceptar los que le remita el fabricante si son realizados bajo las condiciones de la presente guía.
- Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada:
 - a) El 5% de variación de la valoración inicial.
 - b) Cuando no se cumpla con las especificaciones de propiedades físicas.

Cuando se sospeche (con base en la experiencia adquirida) que los resultados de un estudio de estabilidad acelerada se aproximan al criterio de cambio significativo, se debe incrementar el número de ensayos, bien sea adicionando muestras en el punto final o incluyendo un cuarto punto en el diseño del estudio. (WHO, 2009, Informe 43)

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

Se pueden utilizar los datos provenientes de las condiciones aceleradas de almacenamiento para evaluar el efecto de las desviaciones de corta duración por fuera de las condiciones de almacenamiento etiquetadas, durante el almacenamiento y la distribución.

4.4. Pruebas o ensayos a realizar

Los estudios de estabilidad deben incluir la evaluación de aquellos atributos críticos de calidad que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que se conoce influyen sobre la calidad, seguridad y eficacia.

La pureza (contenido de principio activo o IFA) y el máximo nivel de contaminantes permitido en cada gas medicinal se evaluarán frente a las especificaciones según lo establecido en las monografías de las farmacopeas vigentes reconocidas oficialmente en el país o en caso de no ser farmacopeico de acuerdo con las especificaciones fijadas por el fabricante, por ejemplo, la prueba de olor para ciertos tipos de gases y las que dieran lugar para certificar la calidad del producto: descripción, ensayos de identidad, vapor de agua, pruebas de pureza, valoración, según aplique.

Debe considerarse la evaluación de productos de descomposición o degradación e impurezas o sustancias extrañas o contaminantes, cuando aplique llevándolo a cabo tanto al inicio como al final del estudio.

La valoración de las características químicas de los gases medicinales incluirá:

- a) valoración del principio activo, cuando se trate de un solo gas.
- b) para mezclas de dos gases puros será necesario valorar cada uno de los gases y de las impurezas.
- c) para mezclas de tres tipos de gases se valorará como mínimo dos de los tres gases que componen la mezcla, con este esquema se continúa si la cantidad de componentes de la mezcla es superior.

En el caso de una mezcla, durante el tiempo que se utilice el cilindro debe ser evaluada la homogeneidad de esta mediante un método analítico validado por el fabricante o por quien éste designe.

En todo caso para las mezclas debe hacerse una valoración de todos los componentes al inicio y al final del estudio.

5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios escogidos deben ser lo suficiente para cubrir el tiempo de almacenamiento, la distribución y el uso subsecuente. Las condiciones de almacenamiento deben ser monitoreadas y registradas.

Los estudios se llevarán a cabo de acuerdo con lo indicado en el numeral 4. La condición de cada estudio (acelerada o natural) deberá mantenerse durante el periodo que dure el estudio y en el caso de estabilidad a largo plazo o natural debe durar el tiempo de vida útil solicitado para cada producto; si se desea extender el tiempo de vida útil del producto, el estudio se extenderá hasta finalizar el tiempo solicitado.

Los estudios de estabilidad pueden realizarse en cámaras, cabinas, cuartos o salas climatizadas calificadas a las condiciones de temperatura del estudio, en todo caso se deben controlar las condiciones de almacenamiento dentro de los rangos definidos. Se aceptan y son inevitables los cambios ambientales de corta duración debido a la apertura de las puertas. Las desviaciones (excursiones) que exceden las tolerancias definidas por más de 24 horas se deben describir en el informe del estudio y se deben evaluar sus efectos. (WHO, 2009, Informe 43)

6. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS

Debe adoptarse un enfoque sistemático en la presentación y evaluación de la información del estudio de estabilidad; la información debe incluir los resultados de las pruebas físicas, químicas y microbiológicas, incluidas las relacionadas con atributos particulares del gas medicinal.

Los análisis e interpretación de los estudios de estabilidad se requieren para establecer, con un alto

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

grado de confianza, un período de vida útil durante el cual el promedio de las características (por ejemplo, la potencia y/o concentración) del lote de producto permanece dentro de las especificaciones. Este período de vida útil debe ser aplicable a todos los futuros lotes producidos por medio del mismo proceso de manufactura establecido para el gas medicinal. No es suficiente que un período de vida útil propuesto asegure que el proceso promedio está dentro de las especificaciones, es indispensable considerar las variaciones de los lotes en forma individual, de manera que, al final del tiempo de vida útil todas las muestras garanticen que los lotes se encuentran dentro de especificaciones.

Aunque se esperan variaciones normales de fabricación y procesos analíticos, es importante que el gas medicinal se formule con la intención de proporcionar el 100% de la cantidad etiquetada del IFA en el momento de la liberación del lote. Si los valores de ensayo de los lotes utilizados para soportar la solicitud del registro sanitario son superiores al 100% de lo indicado en la etiqueta en el momento de la liberación del lote, se puede sobrestimar la vida útil propuesta en la solicitud. Por otra parte, si el valor de ensayo de un lote es inferior al 100% de lo indicado en la etiqueta en el momento de la liberación del lote, podría caer por debajo del criterio de aceptación inferior antes del final de la vida útil propuesta. Los datos de los estudios de estabilidad y, cuando proceda, los datos de soporte deben evaluarse para determinar los atributos críticos que puedan influir en la calidad y el desempeño del gas medicinal. Cada atributo debe evaluarse por separado y debe hacerse una evaluación general de los hallazgos con el fin de proponer un período de vida útil. El periodo de vida útil propuesto no debe exceder el predicho para ningún atributo individual.

Cualquier evaluación debe cubrir no solamente la valoración, sino también los niveles de los productos de descomposición y otros atributos apropiados. Donde sea conveniente, se debe poner atención a la revisión de la adecuación de la evaluación que une la estabilidad del producto farmacéutico terminado y el comportamiento de degradación durante el estudio. (WHO, 2009, Informe 43)

Cuando los datos presentan tan poca degradación y variabilidad que se puede concluir, de la observación de los datos, que el periodo de vida útil será confirmado, no sería necesario recurrir a la realización de un análisis estadístico para los estudios de largo plazo si se suministra la respectiva justificación. Este caso es más la excepción que la regla y la decisión definitiva sobre la necesidad de los cálculos se basa en la justificación presentada.

Una aproximación para el análisis de los datos de un atributo cuantitativo que se espera cambie con el tiempo, es determinar el momento en el que el límite de confianza del 95% de una sola cola (la inferior) para la curva promedio intercepta el criterio de aceptación. Si el análisis muestra que la variabilidad lote a lote es pequeña, es ventajoso combinar los datos y hacer una sola estimación global. Esto puede realizarse si se aplica primero un ensayo estadístico apropiado (por ejemplo, valores de p para un nivel de significancia de rechazo de más de 0,25) a las pendientes de las líneas de regresión y a los interceptos a tiempo cero para los lotes individuales. Si no es apropiado combinar los datos de diferentes lotes, el periodo de vida útil global debe basarse en el tiempo mínimo al que un lote se espera que permanezca dentro del criterio de aceptación.

La naturaleza de cualquier relación de descomposición determinará, cuando los datos deben transformarse para un análisis de regresión lineal. Usualmente las relaciones pueden ser representadas por una función rectilínea, cuadrática o cúbica sobre una escala aritmética o logarítmica. Tanto como sea posible, la selección de un modelo debería justificarse por un razonamiento físico y/o químico y también tendría en cuenta la cantidad de datos disponibles (principio de parsimonia) para asegurar una predicción robusta. Los métodos estadísticos deben ser empleados para evaluar la bondad de ajuste de los datos de todos los lotes y los lotes combinados (donde sea apropiado) a la línea o curva de descomposición supuesta.

Si se justifica se podría extrapolar el límite de los datos provenientes del estudio en condiciones de largo plazo más allá del rango de observación, para extender el periodo de vida útil. Esta justificación debe estar fundamentada en lo que se conoce acerca del mecanismo de degradación, los resultados del ensayo bajo condiciones aceleradas, la bondad de ajuste a cualquier modelo matemático, tamaño de lote y la existencia de datos de estabilidad de soporte. Sin embargo, esta extrapolación supone que la misma relación de descomposición continuará aplicándose más allá de los datos observados. (WHO, 2009, Informe 43)

En el Apéndice A de la Guía ICH Q1E se describe un enfoque escalonado para la evaluación de los datos de estabilidad, así como cuándo y cuánto se puede considerar la extrapolación para una vida útil

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

propuesta. La corrección del supuesto patrón de cambio es crítica cuando se considera la extrapolación. Una vida útil concedida sobre la base de la extrapolación siempre debe verificarse mediante datos adicionales de estabilidad a largo plazo tan pronto como estos datos estén disponibles.

Para los PFTs destinados a ser almacenados bajo las condiciones de la Zona climática establecida, la evaluación debe comenzar con cualquier cambio significativo en la condición acelerada y progresar a través de las tendencias y la variabilidad de los datos a largo plazo. En el Apéndice A, de la Guía ICH Q1E se proporciona un árbol de decisión para este fin.

Cuando no se produzca un cambio significativo en la condición acelerada, el período de vida útil dependerá de la naturaleza de los datos a largo plazo y acelerados.

Cuando se produce un cambio significativo en la condición acelerada, el período de vida útil dependerá del resultado de los estudios de estabilidad en la condición a largo plazo.

Se deben investigar los resultados que se salen de las especificaciones o las tendencias atípicas significativas. En el caso de estudios de estabilidad natural concluidos y de aseguramiento de la estabilidad (on-going) se debe informar inmediatamente y por escrito a la autoridad sanitaria todo cambio significativo confirmado, los resultados que se salen de especificaciones o las tendencias atípicas significativas. La autoridad sanitaria evaluará el posible impacto sobre los lotes disponibles en el mercado.

Las condiciones estándar para el análisis de datos e interpretación de los estudios de estabilidad y los ejemplos de enfoques estadísticos para el análisis de datos se encuentran descritos en la guía ICH Q1E y sus respectivas actualizaciones.

En caso de emplear procedimientos estadísticos, para la estimación del período de vida útil, distintos a los descritos en la guía ICH Q1E, se debe presentar la información correspondiente donde se describa de forma detallada el procedimiento desarrollado, junto con la debida justificación, para ser evaluado por la autoridad regulatoria.

7. PRESENTACIÓN DEL PROTOCOLO E INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Se recomienda que el protocolo e informe del estudio de estabilidad incluyan la siguiente información y datos, para facilitar las decisiones relacionadas con la aceptación del estudio de estabilidad y la vida útil propuesta. En caso de ausencia de alguno de los aspectos solicitados se debe presentar la justificación técnica al respecto.

7.1 Elementos del protocolo del estudio de estabilidad

El protocolo para un estudio de estabilidad se debe prolongar hasta el final del periodo de vida útil y debe incluir, pero no está limitado, a los siguientes parámetros:

- a) Nombre del IFA (en Denominación Común Internacional) y del gas medicinal.
- b) Titular del Registro Sanitario e Importador (según corresponda).
- c) Fabricante del IFA, producto intermedio y/o gas medicinal, envasador y/o Acondicionador si aplica, y domicilio.
- d) Objetivo del estudio de estabilidad.
- e) Lugar donde se realiza el estudio de estabilidad.
- f) Laboratorio de análisis quien realiza el estudio de estabilidad.
- g) Tipo de estudio de estabilidad.
- h) Condiciones del estudio incluyendo almacenamiento.
- i) Tipo, número y tamaño de los lotes de gas medicinal a evaluar, incluyendo fecha de fabricación.
- j) Forma farmacéutica, concentración y presentación comercial evaluada, incluyendo todos los componentes de las mezclas (cuando aplique). Se debe informar cuando se somete a estudio más de un gas medicinal, con variaciones en propiedades organolépticas y otros aspectos menores.
- k) Duración de los estudios de estabilidad.
- l) Frecuencia, tiempos de muestreo y análisis.
- m) Fórmula cualicuantitativa del gas medicinal.
- n) Descripción general del proceso de fabricación.
- o) Especificaciones del gas medicinal (físicoquímicas y microbiológicas), incluyendo sus características

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

físicas y químicas.

- p) Descripción del sistema de envase (s) y cierre. Se debe informar la composición, tipo y tamaño del cilindro.
- q) Ensayos a realizar por cada uno de los tiempos.
- r) Metodología de análisis oficial o validada, del o los IFAS, en el producto terminado. La información obtenida sobre la validación de la metodología analítica se debe presentar de una manera tabulada y gráfica apropiada.
- s) Descripción del número de unidades a utilizar por cada muestra y ensayo en cada tiempo de muestreo y el número total de unidades ingresadas al estudio.
- t) Número, código y/o nombre del método analítico validado (según corresponda).
- u) Información de los estándares utilizados.
- v) Diseño experimental propuesto.

7.2. Elementos del informe del estudio de estabilidad

El informe para un estudio de estabilidad debe incluir, pero no está limitado a lo descrito para el protocolo y entre otros, adicionar los siguientes parámetros:

- a) Número de unidades de dosificación seleccionadas y aclarando si los ensayos fueron realizados sobre unidades individuales o sobre compuestos de unidades individuales (muestra compuesta).
- b) Metodología estadística aplicada al muestreo, tratamiento y análisis de los datos y resultados.
- c) Fechas de muestreo y análisis.
- d) Los datos obtenidos (p.ej. en valoración o potencia, impurezas, etc.) deben ser presentados en forma tabulada individual. También deben ser tabulados los promedios resultantes de los datos, con los límites de confianza del 95%, debidamente identificados.
- e) Anexar la documentación sobre los métodos estadísticos apropiados y las fórmulas utilizadas en el análisis de los datos y resultados intermedios.
- f) Anexar la evaluación de los datos, incluyendo los cálculos, análisis estadísticos y gráficas.
- g) Señalar la vida útil propuesta y su justificación correspondiente.
- h) Análisis de tendencia de los datos.
- i) Análisis técnico detallado de resultados con cambios significativos, acciones preventivas, correctivas y conclusiones al respecto.
- j) Análisis y evaluación de los efectos de las excursiones de temperatura que excedan las tolerancias definidas por más de 24 horas. Acciones preventivas, correctivas y conclusiones al respecto.
- k) Definición de las condiciones de almacenamiento para el gas medicinal.
- l) Condiciones recomendadas para la distribución.
- m) Conclusiones del estudio de estabilidad.
- n) Datos y soportes de los análisis realizados según corresponda.
- o) Observaciones y recomendaciones finales.

Los registros e informes de los estudios de estabilidad deben revisarse en periodos de tiempo definidos y estar disponibles para inspecciones en cualquier momento. Los registros de laboratorio incluyen un registro completo de datos y descripción de muestras tales como almacenamiento, ubicación, cantidad, lote, fecha de recepción, etc. Los datos de estabilidad deben ser trazables y tener los soportes que los sustenten en caso de inspecciones por la entidad regulatoria.

8. ESTUDIOS DE ASEGURAMIENTO DE LA ESTABILIDAD (ON-GOING) (WHO, 2009, Informe 43)

Posterior a la obtención del registro sanitario, titulares y fabricantes adquieren la obligación de realizar con lotes industriales los estudios de estabilidad on-going, como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en las Buenas Prácticas de Manufactura vigentes.

El número de lotes y la frecuencia de análisis debe suministrar los datos suficientes para permitir evaluar la tendencia del análisis.

Se debe incluir en el programa de estabilidad por lo menos 1 lote por año en cada concentración y tipo de cilindro (a menos que ningún lote se produzca durante el año). Se puede aplicar el principio de diseño de extremos o matrices, si se justifica en el protocolo desde el punto de vista científico.

En ciertas situaciones se deben incluir lotes adicionales en el programa de estabilidad on-going (por

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

ejemplo, se debe hacer un estudio estabilidad on-going después de cualquier cambio o desviación significativos del proceso de fabricación o del sistema de envase y cierre, que pueda tener un impacto sobre la estabilidad del principio activo).

Para estudios on-going, las muestras pueden analizarse a intervalos de 6 meses para confirmar la vida útil, o cada 12 meses para productos de reconocida estabilidad. Los productos que contienen sustancias medicamentosas menos estables y aquellos para los que se dispone de poca información de estabilidad deben someterse a prueba cada 3 meses en el primer año, cada 6 meses en el segundo año y luego anualmente hasta el final de su vida útil.

El programa de estabilidad se debe describir en un protocolo escrito y los resultados se formalizan en un informe.

El protocolo para un programa de aseguramiento de estabilidad se debe extender hasta el final del periodo de vida útil y debe incluir, pero no estar limitado a

- a) Número de lotes por concentraciones y diferentes tamaños de lote, si aplica. Si se emplean diferentes tamaños de lote, se debe registrar el tamaño de lote.
- b) Métodos de ensayo.
- c) Criterios de aceptación.
- d) Referencias para los métodos de ensayo.
- e) Descripción del tipo de cilindro.
- f) Frecuencia de ensayo (muestreo).
- g) Descripción de las condiciones de almacenamiento (se deben utilizar condiciones estandarizadas para los ensayos de largo plazo consistentes con el etiquetado del producto).
- h) Otros parámetros aplicables al producto.

9. BIBLIOGRAFÍA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (2010). *Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario*.

<https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/guia-de-normas-de-correcta-fabricacion/>

Barajas, O (2020). *Precauciones 2020 de seguridad con cilindros de gas*. Consejo Colombiano de Seguridad. <https://ccs.org.co/portfolio/precauciones-2020-de-seguridad-con-cilindros-de-gas/>

CGA (2021). *Health Canada Issues Interim Policy Exempting Medical Gases from Expiration Dating Requirements*. Compressed Gas Association. <https://www.cganet.com/health-canada-interim-policy-exempts-medical-gases-from-expiration-dating/>

Decreto 334 de 2022 [Ministerio de Salud, Colombia]

EMA (2008). *Guideline on Medicinal Gases: Pharmaceutical Documentation (Including Recommendation on Nonclinical Safety Requirements for Well Established Medicinal Gases)*.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-medicinal-gases-pharmaceutical-documentation-including-recommendation-non-clinical-safety_en.pdf

Eudralex (2010). *Good Manufacturing Practice Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 6. Manufacture of Medicinal Gases*. https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/2009_07_annex6_0.pdf

Government of Canada (2023). *Notice to Stakeholders: Expiration Dating for Medical Gases*. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/notice-expiration-dating-medical-gases.html>

Huynh-Ba, K. (2009). *Handbook of Stability Testing in Pharmaceutical Development Regulations, Methodologies and Best Practices*. Springer.

Continuación de la Resolución "Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones"

- ICH (2003). *Evaluation of Stability Data*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-e-evaluation-stability-data-step-5_en.pdf
- ICH (2002). *Harmonized Tripartite Guideline Bracketing and Matrixing Designs for Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1D*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-d-bracketing-matrixing-designs-stability-testing-drug-substances-drug-products-step-5_en.pdf
- ICH (2003). *Harmonised Tripartite Guideline. Evaluation for Stability Data Q1E*. https://vnras.com/wp-content/uploads/2017/05/Q1E_EVALUATION-FOR-STABILITY-DATA.pdf
- ICH (2005). *Harmonized Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2 (R1)*. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>
- ICH (2003). *Stability testing of new drug substances and drug products - Scientific guideline*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-1-r2-stability-testing-new-drug-substances-products-step-5_en.pdf
- ICH (1996). *Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products Q1B*. <https://gxp-academy.org/upload/iblock/994/9944e3302b7e2bea9541bc18361a1a03.pdf>
- Ministerio de Salud de Perú (n.d.). *Directiva sanitaria que establece la información mínima que debe contener el documento de especificaciones técnicas de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA), excipientes, producto terminado y materiales de envase*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Directiva_Ingredientes_Farmacuticos_Activos.pdf
- Ministerio de Salud Pública de Uruguay (2012). *Guía para fabricantes de gases medicinales. Producción de oxígeno*. http://www.comprasestatales.gub.uy/Aclaraciones/aclar_llamado_361095_1.pdf
- Quintero, E. (2010). *Gestión de gases medicinales*. GAM Artes Gráficas.
- Resolución 2514 de 1995. [Ministerio de Salud, Colombia]
- Resolución 4410 de 2009. [Ministerio de la Protección Social, Colombia]
- Resolución 1432 de 2020. [Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, Colombia]
- Resolución 3157 de 2018. [Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia]
- Resolución 1130 de 2000. [Ministerio de Salud, Argentina]
- WHO (1996). *Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conventional dosage forms*. https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2008/6_Annex_5_report_34.pdf
- WHO (2009). *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations* (Informe 43)
- WHO (2021). *WHO good manufacturing practices for medicinal gases*. https://www.who.int/docs/default-source/medicines/norms-and-standards/current-projects/gas21_875_gmp_for_medical_gases.pdf?sfvrsn=3f37d54e_3