

RESOLUCIÓN NÚMERO 1497 DE 2023

(septiembre 21)

por la cual se establecen los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales; se definen los gases altamente estables, su vida útil y se dictan otras disposiciones.

El Ministro de Salud y Protección Social, en ejercicio de sus facultades legales, en especial, las conferidas en el parágrafo 2° del artículo 22 del Decreto 677 de 1995, el artículo 22 del Decreto 334 de 2022 y el numeral 9 del artículo 2° del Decreto Ley número 4107 de 2011, y

CONSIDERANDO:

Que se considera medicamento aquel preparado farmacéutico obtenido a partir de principios activos, con o sin sustancias auxiliares, presentado bajo forma farmacéutica que se utiliza para la prevención, alivio, diagnóstico, tratamiento, curación o rehabilitación de la enfermedad.

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, si bien los gases medicinales son considerados medicamentos, la reglamentación vigente en materia de estudios de estabilidad, esto es la Resolución 2514 de 1995, no contempla las particularidades en sus propiedades químicas, en su forma farmacéutica y en los procesos de fabricación que son diferentes a los utilizados en la producción de medicamentos.

Que los requisitos para la obtención de los registros sanitarios de medicamentos 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 parágrafo cuarto, que el interesado en obtener ante el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (Invima) el registro sanitario deberá aportar los estudios de estabilidad que determinan el periodo de vida útil del producto.

Que no hay norma específica para la determinación de los requisitos y criterios para la elaboración de los estudios de estabilidad para gases medicinales dadas las particularidades anteriormente mencionadas.

Que, en ese escenario, este Ministerio con el acompañamiento del Invima realizó el Análisis de Impacto Normativo (AIN) para evaluar las alternativas relacionadas con la determinación de la estabilidad de gases medicinales, resultado de lo cual se definió como imprescindible el “Establecimiento de los requisitos para la determinación de estabilidad de gases medicinales de acuerdo con lineamientos internacionales”, a través de un acto administrativo, alternativa viable y que da solución a la problemática identificada.

Que, dentro del referido estudio, se concluyó que, 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 definir un listado de gases medicinales altamente estables y concederles una vida útil estándar, así como a las mezclas de estos.

Que, de acuerdo con lo establecido en el artículo 2.2.1.7.5.4 del Decreto 1074 de 2015, Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo, se solicitó concepto previo sobre el presente proyecto a la Dirección de Regulación del Ministerio de Comercio, Industria y Turismo con radicado número 202324000803371, quienes emitieron respuesta con radicado número 202342301224072 informando que la medida no es un reglamento técnico a la luz del Acuerdo sobre Obstáculos Técnicos al Comercio, toda vez que no busca afectar la producción, la importación o comercialización de un producto. Por lo tanto, el proyecto no requiere surtir el trámite de notificación internacional ante los países miembros de la Organización Mundial del Comercio, Comunidad Andina de Naciones y los países con los cuales Colombia tenga Acuerdos Comerciales.

Que, atendiendo lo previsto en el artículo 2.2.2.30.5 del Decreto 1074 de 2015, Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo, este Ministerio analizó las posibles afectaciones a la libre competencia y diligenció el cuestionario “evaluación de incidencia sobre la libre competencia”, concluyendo que los temas que se van a regular a través del presente acto administrativo no limitan el número o la variedad de las empresas en el mercado, ni la capacidad de éstas para competir, razón por la cual no se hace necesario solicitar concepto de abogacía de la competencia ante la Superintendencia de Industria y Comercio.

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

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1°. *Objeto.* La presente resolución tiene por objeto establecer los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales, los cuales se encuentran contenidos en el anexo técnico que hace parte integral de este acto administrativo, así como definir los gases altamente estables y su vida útil.

Parágrafo. 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.

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.
- 2.5. El INVIMA.

Artículo 3°. *Vida útil.* Es el periodo de tiempo durante el cual un gas medicinal cumple con las especificaciones de calidad, siempre que sea almacenado bajo las condiciones establecidas por el fabricante y aprobadas por el Invima.

La vida útil permite establecer la fecha de expiración de cada lote y es determinada por los estudios de estabilidad, salvo que el gas medicinal sea categorizado como altamente estable, caso en el cual se aplicará lo previsto en el artículo 4° de esta resolución.

Artículo 4°. *Listado de gases medicinales altamente estables.* Son gases medicinales altamente estables los siguientes:

Número	Gas medicinal
1	OXÍGENO
2	DIÓXIDO DE CARBONO
3	AIRE MEDICINAL
4	ÓXIDO NITROSO
5	DIÓXIDO DE CARBONO + OXÍGENO (mezcla carbógena)
6	OXÍGENO + HELIO
7	OXÍGENO + ÓXIDO NITROSO

Estos gases tendrán una vida útil estándar de 24 meses siempre que cumplan con la normativa aplicable en lo relacionado con los envases, sistemas de envase-cierre y su almacenamiento se realice en áreas cubiertas, protegidas de cualquier deterioro externo, sin superar la temperatura máxima establecida en la Resolución 4410 de 2009 o la norma que la modifique o sustituya.

Los destinatarios de esta resolución podrán solicitar ante el Invima se conceda una vida útil mayor a la vida útil estándar para los gases altamente estables, caso en el cual deberán presentar el estudio de estabilidad en los términos previstos en este acto administrativo.

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

Artículo 5°. *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 registro sanitario.

Así mismo, 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.

Artículo 6°. *Transitorio*. Se establecen las siguientes disposiciones transitorias:

6.1. Quienes de manera previa a la entrada en vigencia de la presente resolución hayan radicado solicitudes de registro sanitario de gases medicinales altamente estables y decidan acogerse a lo dispuesto en el artículo 4° de la presente resolución, podrán hacerlo presentando ante el Invima una solicitud expresa en tal sentido.

6.2. A las solicitudes de registro sanitario de gases medicinales que se presenten ante el Invima a partir del 1 de abril de 2024 se les exigirán los estudios de estabilidad en los términos previstos en la presente resolución.

6.3. En aquellas solicitudes de registro sanitario de gases medicinales presentadas ante el Invima hasta el 31 de marzo de 2024 se evaluarán los estudios de estabilidad conforme a lo establecido en la Resolución 2514 de 1995, salvo que se solicite de manera expresa ser evaluados atendiendo las disposiciones contenidas en este acto administrativo.

6.4. Los titulares de los registros sanitarios de gases medicinales altamente estables con una vida útil aprobada mayor a la vida útil estándar podrán continuar con los estudios de estabilidad que vienen desarrollando para conservar la vida útil previamente otorgada o acogerse a la vida útil estándar prevista en esta resolución con base en lo cual podrán adelantar la modificación del registro, de acuerdo a lo previsto en la guía de modificaciones de calidad de qué trata el Decreto 334 de 2022 o la norma que la modifique o sustituya.

Artículo 7°. *Vigencia.* La presente resolución rige a partir de su publicación. Publíquese y cúmplase.

Dada en Bogotá, D. C., a 21 de septiembre de 2023. El Ministro de Salud y Protección Social,

Guillermo Alfonso Jaramillo Martínez.

ANEXO TÉCNICO

REQUISITOS Y CRITERIOS PARA EL DESARROLLO Y LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE GASES MEDICINALES

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN
 - 1.1. Objetivo
 - 1.2. Alcance
 - 1.3. Principios generales
 2. DEFINICIONES
 3. CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN 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. REQUISITOS DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD
 - 4.1. Aspectos generales
 - 4.2. Aspectos específicos
 - 4.3. Tipos de estudios de estabilidad
 - 4.4. Pruebas o ensayos por realizar
 5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
 6. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS
 7. PRESENTACIÓN 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**

Este documento se estructura partiendo de 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 normativa 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

El presente documento contiene los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales.

1.2. ALCANCE

Este documento aplica a:

- a) Los gases medicinales que no hagan parte del “*Listado de gases medicinales altamente estables*”.
- b) Los gases medicinales que estando en el “*Listado de gases medicinales altamente estables*” deseen solicitar una vida útil mayor a la vida útil estándar.

Los gases medicinales comercializados en estado de líquido criogénico no requieren estudios de estabilidad.

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. 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 posmercadeo.

2. DEFINICIONES

Para efecto de la aplicación de esta norma, se tendrán en cuenta las definiciones establecidas en el artículo 3 de la Resolución 4410 de 2009 y las siguientes:

2.1. 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 variabilidad 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.

2.2. 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.

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

2.4. 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.

2.5. Datos de soporte: datos, diferentes a los presentados en los estudios de estabilidad formales, que respaldan los procedimientos analíticos, el período 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.

2.6. 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.

2.7. 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.

2.8. 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.

2.9. 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.

2.10. 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.

2.11. Estudios de estabilidad “On-going”: luego de que se ha autorizada 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.

2.12. 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.

2.13. 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.

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

2.16. 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.

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

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

2.19. 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.

2.20. 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.

2.21. 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 por analizar. Las unidades deben ser evaluadas en forma independiente.

2.22. 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.

2.23. 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.

2.24. 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.

2.25. Protocolo de estudio de estabilidad: documento que describe con claridad el procedimiento por 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.

2.26. 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.

2.27. 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.

2.28. 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.

2.29. 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.

2.30. 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.

2.31. 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 el envase y empaque en que se va a comercializar.

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

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

2.34. álvula: dispositivo mecánico empleado para graduar o interrumpir el flujo de gas contenido de un cilindro.

3. CRITERIOS PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN 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 que sean identificadas en las etiquetas del producto terminado.

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

En los casos en que se requiera solicitar la extensión de la vida útil inicialmente otorgada en el registro sanitario, deberán aportarse los estudios de estabilidad que soporten esta solicitud.

3.3. Como parte del cumplimiento de las BPM

Los titulares del registro sanitario de gases medicinales que no sean altamente estables o que siéndolo desean obtener una vida útil superior a la estándar deberán establecer 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):

- a) Cambio cualitativo o cuantitativo de la formulación.
- b) Cambio del fabricante del principio activo, incluyendo los cambios de lugar de las instalaciones o planta de un mismo fabricante.
- c) Cambios en el proceso de manufactura (incluyendo cambio de equipos).
- d) Cambios o modificaciones en las instalaciones de fabricación y en los sistemas de apoyo crítico de acuerdo con la evaluación del impacto o riesgo.
- e) 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 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 puedan afectar la estabilidad del producto terminado conducen a la obsolescencia de las conclusiones del estudio de estabilidad inicial.**

4. REQUISITOS 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

Deberán realizarse estudios de estabilidad para cada planta fabricante.

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.

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.

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 durante los estudios de estabilidad

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 normativa 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.

4.1.3. Humedad

La humedad relativa no se tendrá en cuenta en el presente documento 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

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

- a) Identidad y estructura química (siempre que se encuentren definidas).
- b) Resumen donde se referencia la información disponible acerca del efecto biológico de los productos de descomposición.
- c) 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

Se deben aplicar las pruebas prescritas en la monografía del gas medicinal de las farmacopeas oficialmente aceptadas en Colombia y/o en la técnica del laboratorio fabricante, que sean necesarias para detectar y controlar impurezas que pudieran resultar de cambios en los métodos de procesamiento o que provengan de fuentes externas.

4.1.7. Valoración

Entre los ensayos por 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.

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 por 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 de cilindros que no podrá ser inferior a tres cilindros por lote.

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. Se puede emplear cualquier otro plan de muestreo que garantice una selección de muestras que no sea sesgada. 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 de estabilidad serán los analizados en el transcurso de este y durante los diferentes tiempos de muestreo, dado que los gases medicinales al ser envasados herméticamente generan una presión positiva en el 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 muestras que se tomará para cada uno de los ensayos por realizar, con excepción de la cuantificación del principio activo, debe estar de acuerdo con lo indicado en las farmacopeas oficiales 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 la reglamentación 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, 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)

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

4.3.1 Para el registro sanitario es posible:

- Presentar los resultados de los estudios de estabilidad acelerada completos hasta el mes 3 y los de largo plazo mínimo hasta 3 meses concluidos.
- Presentar únicamente estudios de estabilidad natural finalizados hasta la vida útil deseada.

4.3.2 Se consideran representativos 3 puntos de muestreo para estabilidad acelerada siguiendo criterios internacionales.

4.3.3 En caso de que para la estabilidad natural o a largo plazo se decida emplear una temperatura superior a 30 °C, pero en todo caso inferior a 52 °C, puede hacerse bajo la condición de 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.

4.3.4 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 del presente documento.

4.3.5 Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada:

- El 5% de variación de la valoración inicial.
- 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).

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 por realizar

Los estudios de estabilidad deben incluir la evaluación en todos los puntos de muestreo, 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. En todo caso, se deben realizar todos los ensayos de la monografía (sea farmacopeica o no) mínimo al inicio y al final del estudio de estabilidad.

La pureza (contenido de principio(s) activo(s) o IFA) y el máximo nivel de contaminantes permitido en los gases medicinales, 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:

- valoración del principio activo, cuando se trate de un solo gas.
- 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 todo caso para las mezclas debe hacerse una valoración de todos los componentes al inicio y al final del estudio.

Cuando se trate 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.

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 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 propuesta. La corrección del supuesto patrón de cambio es crítica cuando se considera la extrapolación. Una vida útil concebida 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 PFT 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 periodo 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 periodo 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 periodo 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

El protocolo e informe del estudio de estabilidad debe incluir 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, gas medicinal, envasador y 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 por 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.
incluyendo sus características físicas y químicas.
- m) Fórmula cualicuantitativa del gas medicinal.
- n) Descripción general del proceso de fabricación.
- o) Especificaciones del gas medicinal (físicoquímicas y microbiológicas), incluyendo sus características físicas y químicas.
- p) Descripción del sistema de envase(s) y cierre. Se debe informar la composición, tipo y tamaño del cilindro.
- q) Ensayos que se harán 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 que se utilizará 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 cilindros empleados para realizar los ensayos, aclarando si cada muestra evaluada fue tomada de cilindros diferentes (unidades individuales) o si, por el contrario, cada muestra evaluada corresponde a una combinación (mezcla) de muestras de varios cilindros (muestra compuesta).
- b) Metodología estadística aplicada al muestreo, tratamiento y análisis de los datos y resultados.
- c) Fechas de muestreo y análisis.
- d) Presentar los datos (tabulados en forma individual e incluyendo sus promedios con límites de confianza del 95% debidamente identificados) y su evaluación, con la información de los métodos estadísticos, gráficos y fórmulas utilizadas, incluyendo los resultados intermedios. 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) Señalar la vida útil propuesta y su justificación correspondiente.
- f) Análisis de tendencia de los datos.
- g) Análisis técnico detallado de resultados con cambios significativos, acciones preventivas, correctivas y conclusiones al respecto, el cual corresponde a la descripción de las situaciones o características que se evidenciaron en el estudio, incluyendo la investigación y acciones tomadas frente a desviaciones que se puedan presentar.
- h) 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.
- i) Definición de las condiciones de almacenamiento para el gas medicinal.
- j) Condiciones recomendadas para la distribución.
- k) Conclusiones del estudio de estabilidad.
- l) Datos y soportes de los análisis realizados según corresponda.
- m) 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 ejemplo, se debe hacer un estudio de 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.

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-e-evaluation-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-r-2-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_Farmaceuticos_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 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/qas21_875_gmp_for_medical_gases.pdf?sfvrsn=3f37d54e_3

(C. F.).