	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN</b>		
Código: ASS-RSA-GU055	Versión: 02	Fecha de Emisión: 30/08/2018	Página 1 de 12

## 1. OBJETIVO:

Brindar los lineamientos para la presentación de los estudios de estabilidad realizados a los medicamentos que se sometán para la realización de estudios clínicos en el país.

## 2. ALCANCE:

La presente guía es aplicable para la presentación ante el Invima de los estudios de estabilidad realizados en los medicamentos utilizados en el desarrollo de un estudio clínico. Esta actividad debe estar bajo la responsabilidad del patrocinador, representante o CRO delegada.

## 3. DEFINICIONES

**Certificado Analítico:** Documento emitido por Control de Calidad por el cual se informa el cumplimiento o no de las respectivas especificaciones de una materia activa, de un producto o de un material en general, como consecuencia de su análisis y en el que se debe incluir el concepto de aprobado o rechazado.

**Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura o equivalente:** documento que soporta el cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura por un laboratorio fabricante, acondicionador y demás involucrados en el proceso de fabricación, emitido o publicado oficialmente por una agencia sanitaria de referencia nacional. Los documentos emitidos en idioma extranjero deben estar traducidos oficialmente al español y apostillados o legalizados según el caso, de acuerdo con la normatividad vigente.

**Concentración de Principio Activo:** Cantidad del compuesto biológicamente activo expresada por unidad de volumen o de masa de un producto terminado.

**Condiciones de Almacenamiento:** Son aquellas condiciones específicas (humedad relativa, temperatura y otras) bajo las que se mantiene un producto farmacéutico terminado o sus componentes, para conservar su estabilidad.


**Condiciones Ambientales:** Son aquellas condiciones de humedad relativa y temperatura, imperantes en un lugar determinado.

**Condiciones de Estrés:** Hacen referencia a las condiciones extremas o exageradas empleadas para el almacenamiento de un producto en un estudio de estabilidad acelerada y bajo las cuales se espera que los cambios en la estabilidad se manifiesten en un corto tiempo.

**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.

**Contaminación:** Acción y efecto que lleva a la presencia de sustancias extrañas, en especial, partículas o microorganismos, en una materia prima, material o producto terminado, como consecuencia de un acto imprevisto, erróneo o intencional.

**Elaboración y Adecuación:** Realizar preparaciones magistrales y/o adecuación y ajuste de concentraciones de dosis de medicamentos oncológicos y demás medicamentos para cumplir con las dosis prescritas, cumpliendo con las Buenas Prácticas de Elaboración, establecidas en la normatividad para cada actividad y/o proceso en particular.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN</b>		
Código: ASS-RSA-GU055	Versión: 02	Fecha de Emisión: 30/08/2018	Página 2 de 12

**Envase:** Es cualquier recipiente o envoltura en el cual éste contenido el producto para su almacenamiento o transporte. Tiene la función de proteger, conservar e identificar el producto que contiene, a la vez que facilita su manejo, transporte y uso, se clasifica envase primario cuando se trata del envase inmediato del producto, es decir tiene contacto directo con este.

**Envase Impermeable:** Recipiente diseñado para proveer una barrera permanente al paso de gases y solventes. Ejemplo tubos de aluminio para semisólidos, ampollas de vidrio para soluciones, blisters aluminio/aluminio para formas farmacéuticas sólidas, etc.

**Envase Semipermeable:** Un recipiente que permite el paso de un solvente, frecuentemente el agua, pero previene el paso de la sustancia disuelta o soluto, resultando así en un incremento de la concentración a través del tiempo. Este recipiente puede permitir el ingreso de material volátil extraño. El paso del solvente, vapores, u otro material volátil ocurre a través del recipiente por absorción en la superficie del envase, difusión a través del material del envase y desorción desde la otra superficie. El proceso ocurre a causa de un gradiente parcial de presión.

**Empaque (Envase Secundario):** Recipiente definitivo de distribución dentro del que se coloca el envase primario que contiene el medicamento en su forma farmacéutica definitiva.


**Especificación:** Corresponde a la combinación de pruebas y criterios de aceptación físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, que determinan la conformidad para la utilización de un Producto Farmacéutico Terminado y sus componentes.

**Especificación de Liberación:** Corresponde a la combinación de pruebas y de criterios de aceptación físicos, químicos, biológicos y microbiológicos, que determinan la conformidad de un producto al momento de su liberación

**Estabilidad:** Aptitud de un Ingrediente Farmacéutico Activo de un medicamento o de un producto en general, de mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, concentración y/o potencia, pureza y apariencia física. También se denomina así a la capacidad de un producto farmacéutico para conservar sus propiedades químicas, físicas, microbiológicas y biofarmacéuticas dentro de límites especificados, a lo largo de su tiempo de vida útil.

**Estudios de Estabilidad Acelerados (Envejecimiento Acelerado):** Forman parte de los estudios formales de estabilidad y son estudios diseñados para incrementar la velocidad de la degradación química y los cambios físicos de un fármaco o de un medicamento empleando condiciones extremas de almacenamiento, como parte del programa de evaluación de estabilidad. El objetivo de estos estudios es predecir la vida útil tentativa del producto en condiciones normales de almacenamiento y por lo tanto la vida útil derivada de estos ensayos se le debe considerar provisional. Los datos así obtenidos unidos a los que se derivan de los estudios de largo plazo, se pueden utilizar, para estimar los efectos químicos en condiciones no aceleradas y para evaluar el efecto que tendrían las salidas accidentales de la condición de almacenamiento indicada en la etiqueta, tal como podría ocurrir en el transporte. Los resultados que provienen de estudios acelerados no son siempre predictivos de cambios físicos.

**Estudios de Estabilidad en Tiempo Real (Estudios de largo plazo, Estudios de envejecimiento natural):** Experimentos relacionados con la evaluación de las características físicas, químicas, biológicas, biofarmacéuticas y microbiológicas de un medicamento, durante y más allá del tiempo de conservación y el periodo de almacenamiento previstos. Estos se efectúan en muestras mantenidas en condiciones de almacenamiento semejantes a las que se encontrará el Producto para su uso en el estudio clínico. Los resultados se utilizan para determinar el tiempo de conservación o vida útil definitiva o confirmar el tiempo de conservación preestablecido en los estudios acelerados y recomendar las condiciones de almacenamiento.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN</b>		
Código: ASS-RSA-GU055	Versión: 02	Fecha de Emisión: 30/08/2018	Página 3 de 12

**Fabricación / Manufactura:** Todas las operaciones involucradas en la preparación de un Producto Farmacéutico Terminado, comprendiendo desde la recepción de materiales, su procesamiento y envase, hasta obtener el producto terminado.

**Fecha de Expiración (Fecha de Vencimiento / Fecha de Caducidad):** Fecha que señala el tiempo máximo hasta el cual se garantiza la potencia y/o concentración, la pureza, las características fisicoquímicas y las otras especificaciones aprobadas que corresponden a la naturaleza e indicación de un medicamento, y que se recomienda, con base en los resultados de los estudios de estabilidad realizados para tal efecto. Ningún producto podrá ser utilizado más allá de la finalización de su vida útil estimada, la cual es colocada sobre la etiqueta de un producto farmacéutico terminado que indica el límite de vida útil.

**Institución Prestadora de Servicio de Salud:** Grupos de práctica profesional que cuentan con infraestructura física para prestar servicios de salud.

**Investigador:** Persona responsable de la conducción de un estudio clínico en la institución. Si un estudio es conducido por un grupo de individuos, el investigador es el líder responsable del grupo y se le llamará investigador principal.

**Lote:** Una cantidad definida de materia prima, material de envasado o producto procesado en un solo proceso o en una serie de procesos, de tal manera que puede esperarse que sea homogéneo. En el caso de un proceso continuo de producción, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, que se caracterice por la homogeneidad que se busca en el producto.

**Lote de Investigación:** Mínima cantidad producida para fines de experimentación, por lo general de menor tamaño que el lote de producción industrial.

**Organización de Investigación por Contrato (CRO):** Persona u organización (comercial, académica o de otro tipo), contratada por el patrocinador, para realizar una o más de las labores y funciones del patrocinador relacionadas con el estudio.


**Patrocinador:** Individuo, compañía, institución u organización responsable de iniciar, administrar/ controlar y/o financiar un estudio clínico. Esta función puede ser desempeñada por una corporación u agencia externa a la institución o por el investigador o institución hospitalaria.

**Producto en Investigación / Medicamento en investigación:** Forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo que se está probando o usando como referencia en un estudio clínico, incluyendo un producto con una autorización de comercialización cuando se utiliza o se acondiciona (formulado o empacado) en una manera diferente a la aprobada o cuando se usa para obtener mayor información sobre un uso previamente aprobado

**Protocolo de Estudio de Estabilidad:** Documento que describe el procedimiento a seguir para desarrollar un estudio de estabilidad definido en que se establece tanto el diseño experimental, como la metodología para evaluar la información y obtener las conclusiones.

**Tiempo de Vida Útil (Periodo de vida útil o vida de anaquel):** Es el periodo de tiempo durante el cual un medicamento, si es almacenado correctamente, se espera que cumpla con las especificaciones, como fue determinado por los estudios de estabilidad sobre un número de lotes del producto. El tiempo de vida útil es utilizado para establecer la fecha de expiración de cada lote desde el momento de la liberación por control de calidad

**Zona Climática:** Comprende los sectores que se distinguen en el mundo por sus características prevalentes en las condiciones climáticas anuales, con base en el concepto de W.Green. Para Colombia le corresponde la zona climática IVB: Temperatura de 30+/-2°C y Humedad Relativa de 75+/-5%

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN</b>		
Código: ASS-RSA-GU055	Versión: 02	Fecha de Emisión: 30/08/2018	Página 4 de 12

#### 4. LINEAMIENTOS PARA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD:

El solicitante tendrá la responsabilidad de descargar y diligenciar el “Formato para la Presentación de Estudios de Estabilidad de Medicamentos en Investigación” Código: [ASS-RSA-FM088](#) para radicar junto con los documentos de soporte, ante la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.

Este formato se debe presentar para aprobación del Invima siempre que 1) se someta un protocolo nuevo y 2) se presenten cambios relevantes que afecten la estabilidad tales como:


- Fabricante del producto de investigación o principio activo
- Áreas de fabricación
- Proceso de fabricación
- Nuevo perfil de impurezas
- Cambios en especificaciones, cuando los rangos de aceptación se amplíen o cuando los ensayos de calidad se cambien o se eliminen.
- Formula cuali-cuantitativa
- Cambio en el material del envase primario, sistema de cierre y/o condiciones de almacenamiento
- Extensión de vida útil más allá, o por fuera, de lo definido en el protocolo de estabilidad aprobado por el Invima.
- Reconstitución o condiciones de uso.

En el primer caso el estudio del trámite se encuentra incluido en la tarifa de Evaluación de Protocolos de Investigación Clínica. En el segundo caso se requiere el pago de tarifa Evaluación de Estudios de Estabilidad de medicamentos en Investigación vigente correspondiente y demás documentos que se requieran según la modificación que se presente para la respectiva asignación de vida útil y/o actualizaciones de información inicialmente aprobadas por el Invima. Por ejemplo un cambio de fabricante (o demás involucrados en la producción) implica la presentación del certificado de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) o su equivalente, vigente, según la normatividad actual. Si se trata de extensión de vida útil contemplada en el protocolo de estabilidad sometido, no se requiere la aprobación del Invima. Sin embargo el patrocinador o CRO delegada, adquiere la responsabilidad de notificar al Invima los datos generados al finalizar programa de estabilidad y/o en el caso que se presenten las posibles variaciones o anomalías, junto con las medidas de manejo adecuadas.

Es necesario considerar que según la Organización Mundial de la Salud, Colombia se encuentra ubicada en la zona climática IV B (cálida/húmeda), por tanto para los productos en las que sus condiciones normales de almacenamiento sean ambientales, se recomienda que los estudios de estabilidad se desarrollen bajo las siguientes condiciones de temperatura  $30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$  y humedad relativa  $75\%\pm 5\%$ . En caso de que se consideren otras condiciones para estos estudios, debe justificarse y garantizarse que las condiciones de almacenamiento y uso del producto en investigación en Colombia son las mismas empleadas en el estudio de estabilidad, para garantizar la calidad y vida útil del producto.

Una vez establecidas las condiciones de almacenamiento óptimas del medicamento en investigación con base en los estudios de estabilidad, el patrocinador, representante y/o CRO debe garantizar que durante la cadena de transporte y almacenamiento, incluyendo el manejo por parte de los sujetos, el medicamento se mantendrá bajo dichas condiciones. Esta información debe estar contenida en el formulario [ASS-RSA-FM088](#) y etiqueta correspondiente, junto con los documentos adicionales que se consideren tales como manuales o instructivos de manejo del producto u otros estudios de estabilidad entre otros.

Para efectos de la evaluación de la estabilidad o vida útil del medicamento en investigación, se recibirá en medio físico la carta de solicitud o formulario exigido por el trámite con información básica y el desprendible

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS		
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN</b>			
	Código: ASS-RSA-GU055	Versión: 02	Fecha de Emisión: 30/08/2018	Página 5 de 12


de pago original emitido por la Entidad Bancaria y la documentación en medio magnético (CD o DVD), formato PDF navegable<sup>1</sup> según el Instructivo para radicar documentos en medio magnético [AIC-AST-IN005](#):

- a. Formato para la Presentación de Estudios de Estabilidad de Medicamentos en Investigación ([ASS-RSA-FM088](#)) completamente diligenciado
- b. Protocolo de estabilidad en español e inglés que incluya estudio de estabilidad natural y acelerado (cuando aplique) del medicamento en investigación, que contenga como mínimo:
  - Formulación cuali-cuantitativa
  - Identificación de lotes incluyendo tamaño y número de lote o lotes del medicamento de investigación sometidos al estudio de estabilidad, cuya calidad debe ser representativa de la calidad del producto que será usado en el estudio clínico. Se prefiere presentar los datos de al menos dos lotes por producto. En caso de considerarse un número menor de lotes, se debe justificar técnicamente la representatividad de la calidad del producto empleado en los estudios de estabilidad y la calidad del producto que se empleará en la investigación, por ejemplo presentando datos adicionales de lotes fabricados bajo procesos previos de manufactura y su comparabilidad.
  - Descripción de la metodología de los ensayos físicos, químicos, microbiológicos y biológicos. Deben corresponder a aquellos parámetros críticos indicativos de estabilidad y por lo tanto deben estar apropiadamente justificados (por ejemplo según origen, forma farmacéutica en estudio y proceso de manufactura). En el caso de medicamentos biológicos se requiere un ensayo de potencia adecuado a menos que se justifique lo contrario, por ejemplo en el caso de vacunas.
  - Criterios de aceptación / especificaciones de calidad establecidos para el producto y su justificación
  - Referencias para los métodos de ensayo y descripciones de los mismos.
  - Plan de estudios de estabilidad en el que se relacione la frecuencia (Intervalo de muestreo) y método de muestreo.

En caso de contemplarse extensiones de vida útil, el protocolo de estabilidad debe contener la propuesta de extensión de vida útil y criterios técnicos sobre los cuales se extenderá la misma durante un estudio en curso siempre que tales estudios se lleven a cabo en paralelo al desarrollo del estudio clínico. La propuesta debe indicar entre otros las especificaciones que se emplearán en el análisis del producto, los criterios técnicos para extrapolación de los datos, análisis de tendencias, extensión propuesta basada en datos en tiempo real y estudios acelerados aceptables. Los datos que se vayan obteniendo de los estudios de estabilidad en curso contemplados en el programa de estabilidad, deben ser únicamente notificados al final del programa completado o cuando se presenten variaciones o anomalías en los resultados obtenidos

- Descripción del sistema(s) de envase y cierre indicando tipo de material, capacidad, presentación entre otros
- Descripción del material de empaque
- Descripción de las condiciones de almacenamiento.
- Tabulación de los resultados obtenidos en cada periodo de análisis conforme con el intervalo de muestreo establecido, especificando el número de lote, fecha de fabricación, fecha de inicio del estudio de estabilidad, laboratorio fabricante, identificación del proceso, composición, ensayo, criterio de aceptación y resultados
- Análisis de resultados obtenidos indicando la metodología utilizada, los cálculos y análisis estadísticos de respaldo, que sustente entre otras el tiempo de vida útil propuesto. Se debe incluir discusión sobre tendencia de los datos y sobre cambios significativos y/o fuera de especificaciones, acciones preventivas, correctivas y conclusiones al respecto.

<sup>1</sup> Esto requiere que se puedan realizar búsquedas por palabras claves en el texto.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS		
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN</b>			
Código: ASS-RSA-GU055	Versión: 02	Fecha de Emisión: 30/08/2018	Página 6 de 12	

En todo caso el medicamento de investigación al igual que un medicamento comercial, no debe tener una vida útil mayor de 60 meses (5 años). Parágrafo 2, literal ñ, artículo 22 del Decreto 677 de 1995.

El o los lotes del producto usados en el estudio clínico deben mantener sus especificaciones durante todo el periodo de estudio, de lo contrario se debe informar al Invima, junto con las acciones adecuadas de manejo.


Cuando se produzcan cambios relevantes en el producto y no se cuente con suficientes datos de estabilidad natural para soportar la calidad y vida útil del/los lotes que se emplearán en la investigación, se deben someter para aprobación del Invima, estudios de comparabilidad para garantizar que tales cambios no afectan la calidad del producto y así definir las condiciones de estabilidad del mismo.

El alcance y diseño de estos estudios debe fundamentarse en las características e información del producto y los resultados deben ser comunicados al Invima. Se podrá exigir la presentación de estudios acelerados por ejemplo para ampliar la información sobre perfiles de degradación o extensión de vida útil.

Cuando los estudios de estabilidad ya hayan sido presentados y aprobados previamente por Invima para el mismo producto de investigación empleado en otro estudio clínico, (es decir se trata de la misma formulación, presentación, envase, cierre, empaque y mismo fabricante) y no existan datos adicionales a los contemplados para la aprobación emitida del Invima; al someter un nuevo protocolo de investigación se podrá referenciar la resolución u oficio de aprobación de tiempo de vida útil, en el formato [ASS-RSA-FM088](#) del nuevo sometimiento. En estos casos se aprobará el mismo tiempo de vida útil para el producto en los estudios y no será necesario adjuntar nuevamente la información de estudios de estabilidad. El valor correspondiente al trámite se encuentra incluido en la tarifa de protocolo nuevo y por tanto no se requiere ningún pago adicional.

Cuando los estudios de estabilidad ya hayan sido presentados y aprobados previamente por Invima para el mismo producto de investigación empleado en otro estudio clínico, (es decir se trata de la misma formulación, presentación, envase, cierre, empaque y mismo fabricante) y no existan datos adicionales a los contemplados para la aprobación emitida del Invima; al someter un trámite de modificación de vida útil se podrá referenciar la resolución u oficio de aprobación de tiempo de vida útil otorgado al producto en otro estudio clínico en el formato [ASS-RSA-FM088](#). En estos casos se aprobará el mismo tiempo de vida útil para el producto en los estudios y no será necesario adjuntar nuevamente la información de estudios de estabilidad. Puesto que se requiere modificar la resolución de aprobación del protocolo de interés, será necesario efectuar el pago correspondiente a la tarifa Evaluación de estudios de estabilidad de medicamentos en investigación para ampliación de vida útil.

- c. Estudio de estabilidad del producto reconstituido / diluido, cuando se requiera. Cabe resaltar entre otras cosas que si el producto requiere de diluyente, este es considerado parte integral del medicamento y por tanto, los estudios de estabilidad del medicamento deben contener análisis del diluyente, que sustenten sus características a través del tiempo
- d. Resumen de validación de metodologías analíticas que incluya la descripción, especificaciones y validación de las metodologías analíticas empleadas en los ensayos indicativos de estabilidad. Los resultados de la validación pueden ser presentados en un resumen tabulado el cual debe proporcionar información referente a la confiabilidad del método. En el caso de estudios fase I, no se requiere presentar el resumen de validación. En el caso de métodos incluidos en las farmacopeas de referencia nacional, no se requiere

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS		
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN</b>			
	Código: ASS-RSA-GU055	Versión: 02	Fecha de Emisión: 30/08/2018	Página 7 de 12

validación completa siempre que se cuente con resultados favorables de verificación de idoneidad de los métodos bajo las condiciones de su uso.<sup>2</sup>

- e. Otros estudios de estabilidad (por ejemplo estudios de degradación forzada o en condiciones de estrés, fotoestabilidad, comparabilidad, pérdida de humedad etc), que puedan ser necesarios para soportar las características del producto.

Si el producto en investigación, corresponde a un medicamento con registro sanitario en Colombia (misma forma farmacéutica, mismo envase y cierre, misma fórmula cuali-cuantitativa e igual laboratorio fabricante) no se requerirá la presentación de estudios de estabilidad y se considerará el tiempo de vida útil aprobado en el registro sanitario.

Si el producto de investigación cuenta con registro en Colombia pero existen estudios de estabilidad adicionales en curso que soportan una vida útil superior al periodo otorgado en el registro, estos podrán presentarse para evaluación ante el Invima para los lotes de investigación considerando la duración del estudio clínico. En este caso el patrocinador debe considerar la notificación al grupo de registros sanitarios para que se estudie la necesidad de modificación de registro.

Para el placebo, en caso de no contar con un estudio de estabilidad, se puede presentar el certificado de análisis de liberación del lote más reciente, el cual contenga como mínimo un análisis microbiológico (según aplique para la forma farmacéutica) y se determine la ausencia del principio activo.

- f. Último certificado de análisis no mayor a 6 meses de la fecha de sometimiento ante el Invima, de un lote representativo del producto a utilizar durante el desarrollo del estudio clínico


## 5. CONDICIONES PARA LA PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN

El usuario se comprometerá a cumplir con las condiciones enunciadas a continuación:

- Presentar copia magnética del formato de presentación código [ASS-RSA-FM088](#) a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos.
- Adjuntar la documentación requerida para la evaluación de la estabilidad del medicamento en investigación. Incluyendo certificados de BPM para fabricantes, estudios complementarios de estabilidad de acuerdo a la sección 4, y/o solicitud de nuevas importaciones de suministros (Formato [ASS-RSA-FM052](#)) cuando aplique.
- Adjuntar el comprobante de pago correspondiente a la tarifa “Evaluación de estudios de estabilidad de medicamentos en investigación para ampliación de vida útil” si aplica de acuerdo con la sección 4.

Nota: En caso de que la información se encuentre incompleta o no sea clara, este Instituto puede realizar requerimiento al interesado, el cual deberá ser respondido por el solicitante de conformidad con lo establecido en el artículo 17 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo.

<sup>2</sup> Conforme a lo establecido en la farmacopea americana vigente. En el momento de revisión se consideró lo establecido en la USP 40 - NF 35 The United States Pharmacopeia and National Formulary 2017.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN</b>		
Código: ASS-RSA-GU055	Versión: 02	Fecha de Emisión: 30/08/2018	Página 8 de 12

## 6. INSTRUCCIONES PARA EL DILIGENCIAMIENTO DEL FORMATO CODIGO [ASS-RSA-FM088](#):

Este formato debe ser diligenciado en su totalidad por el patrocinador o por la organización de investigación por contrato.

1. **Nombre del medicamento en investigación:** Diligenciar el nombre de la molécula a la cual se está estudiando la eficacia y seguridad así como su Concentración, Forma Farmacéutica y origen , en la cual se debe seleccionar entre Biológico, Vacuna o Síntesis Química.
2. **Título Científico del Protocolo de Investigación:** Titulo científico del estudio clínico asignado por el patrocinador. Registrar en idioma español, y cabal al protocolo sometido.
3. **Código del Protocolo asignado por el patrocinador:** Código del estudio clínico asignado por el patrocinador. Verificar que el código tenga los mismos caracteres que el protocolo sometido.
4. **Código del Protocolo asignado por el INVIMA:** Código alfanumérico asignado por el INVIMA, el cual se otorga durante la aprobación inicial del protocolo.
5. **Número de expediente (cuando aplica):** número del expediente asignado en la radicación inicial del protocolo de investigación.
6. **Número y fecha de acto administrativo donde se aprobó el desarrollo del protocolo de estudio clínico por parte del Invima (si aplica):** Número de resolución, con el cual se aprobó el desarrollo del estudio clínico en el país cuando aplique.
7. **Número y fecha del acto administrativo en el que se otorgó la vida útil para el mismo producto en investigación (si aplica):** indicar el número de resolución en la que se aprobó con anterioridad la vida útil para el mismo producto que se somete, cuando aplique. En este caso no se requiere adjuntar los estudios de estabilidad nuevamente pero si completar la totalidad del formato.
8. **Patrocinador:** Nombre o Razón Social de la institución u organización que financia el estudio clínico y asume las responsabilidades como patrocinador de acuerdo a los requerimientos de la Resolución 2378 de 2008.
9. **Organización de Investigación por Contrato:** Nombre o Razón Social de la organización con representación legal en el país, la cual es contratada para realizar algunas funciones del patrocinador (cuando aplique).
10. **Motivo de la solicitud:** marque con una x según corresponda el motivo de solicitud (protocolo inicial o cambio relevante) y el tipo de cambio si aplica.
11. **¿Dónde se realiza la manufactura del producto en investigación?:** Marque con una X si la fabricación del producto en investigación es realizada a nivel nacional o a nivel internacional e indique:
  - Dentro de la línea al frente de la frase “Señale el nombre y dirección del laboratorio fabricante”, complete el nombre del laboratorio farmacéutico fabricante y su dirección de ubicación.
  - Dentro de la línea al frente de la frase “De existir participación de más de un laboratorio fabricante, señale la actividad específica que se realiza y el nombre del laboratorio” diligencie la información relacionada con la producción (comprendiendo desde la recepción de materiales, su procesamiento, envase, empaque, acondicionamiento, re-etiquetado si aplica hasta obtener el producto terminado) cuando esta es realizada por más de un laboratorio farmacéutico, identifique que actividad realiza cada uno de ellos.



- En lo referente a “El (Los) laboratorio (s) fabricante (s) debe contar con **certificado de cumplimiento en Buenas Prácticas de Manufactura** emitido por alguna agencia regulatoria internacional” de referencia, en el que se identifique el número del certificado y su fecha de vencimiento. En caso de que exista alguna novedad con este documento, descríbala claramente dentro del espacio otorgado con el fin de determinar la pertinencia del documento aportado para certificar el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura. Para el caso específico de certificados emitidos por la Unión Europea el Invima aceptará los certificados de Buenas Prácticas de Manufactura o su equivalente emitidos por la agencia reguladora de la Unión Europea, para los laboratorios ubicados en la Unión Europea o por fuera de este territorio, así como los otorgados por las autoridades sanitarias de países con los cuales dicha agencia haya suscrito acuerdos de mutuo reconocimiento.

Se debe tener en cuenta que el certificado de BPM debe allegarse apostillado y traducido oficialmente al español. Sin embargo, puesto que actualmente algunas autoridades sanitarias publican el listado de los establecimientos que cumplen la normatividad de Buenas Prácticas de Manufactura, sin que exista firma visible en el documento, se imposibilita la imposición del apostille o legalización. En estos casos y de acuerdo con el Artículo 251 del Código General del Proceso, se debe presentar la copia traducida oficialmente de la consulta realizada en página web de la autoridad sanitaria de referencia.

- A la pregunta “El producto necesita adecuación de dosis por parte de los centros de investigación” marque con una X Si o No teniendo en cuenta si el producto necesita de alguna adecuación y/o ajuste con relación a la presentación inicial, antes de ser administrado al sujeto en investigación

**12. El producto cuenta con aprobación de comercialización en algún país del mundo (incluido Colombia):** Marque con “X” Si o No según corresponda y responda en caso de ser afirmativa la respuesta:

- Cuál es el país: relacionar el país en el cual se está comercializando el producto.
- Desde qué año se encuentra comercializado: Indicar el año en el que se autorizó la comercialización en dicho país.
- Cuál es la presentación del producto comercializado: Indicar la presentación que utiliza el producto en su comercialización señalando la forma farmacéutica y su concentración.

**13. Relacione la siguiente información de acuerdo con lotes usados del producto farmacéutico en investigación para el estudio de estabilidad:** Diligenciar la tabla que se muestra con la información del producto en investigación (PI) o placebo (PB) utilizado en los estudios de estabilidad. Indique el laboratorio fabricante, número de lote de cada producto, concentración, fecha de manufactura, condiciones de temperatura y humedad (T y HR) empleadas en los estudios, fecha de inicio del estudio e intervalo en meses de los muestreos.

En caso de no contar con los estudios de estabilidad del placebo, se puede allegar los análisis de liberación microbiológica y fisicoquímica, emitido del placebo en tiempo cero y tiempo final, tomándose este tiempo final como el equivalente al último mes de muestreo analizado para el producto en investigación.

**14. Con base en la información anterior, cuáles son las condiciones de almacenamiento demostradas para el producto de investigación, solicitadas para aprobación:** Diligenciar tabla con la información de resumen solicitada para aprobación de las condiciones similares a las que estaría sometido durante todo el período de utilización (condiciones normales de almacenamiento) del producto de investigación con base en los estudios indicados en el numeral anterior. Especificar la concentración del producto, la vida útil propuesta en meses (no mayor a 60 meses), el material de envase y empaque del producto.

En las características del material de envase tenga en cuenta permeabilidad, protección a luz, si es un envase de unidades múltiples o envase unitario, etc. Incluir tipo de material, capacidad, características del cierre, volumen de llenado si aplica

En las características del material de empaque: indique las que correspondan incluyendo el material.

En otras características condiciones de almacenamiento demostradas para el producto tenga en cuenta a demás fotoestabilidad u otras características relevantes. En caso de que el producto necesite de la adecuación de dosis, se debe describir también las condiciones de almacenamiento de este producto después de la adecuación en la cual se debe indicar el tiempo exacto de vida útil

- **Resumen (en español) de análisis de resultados:** incluya el resumen de análisis de resultados obtenidos indicando la metodología utilizada, los cálculos, análisis estadísticos y conclusiones, que sustente entre otras el tiempo de vida útil propuesto.
- **De qué manera se encuentra empacado el producto:** marque con una X si se trata de un empacado individual o se realiza en forma de kit y en caso de que sea un kit, describir lo que contiene y la razón para empacarse de esta manera.

**15. El programa de estabilidad contempla extensiones de vida útil:** Marque Si o no si se contemplan extensiones durante el programa de estabilidad. En caso afirmativo se debe indicar los folios donde se encuentra el compromiso de estabilidad junto con lo descrito en esta guía sobre extensiones de vida útil, y un resumen de la propuesta de extensión. En todo caso el patrocinador adquiere el compromiso de realizar únicamente la(s) extensión(es) de vida útil incluida(s) en el programa de estabilidad que presenta. Si las extensiones no se contemplan en la presentación del protocolo inicial, debe presentar los estudios de estabilidad correspondientes, para aprobación del Invima, por tratarse de cambios relevantes.

**16. Información sobre estudios complementarios:** Diligencie el tipo de estudio complementario, si se considera necesario o no para soportar las características de almacenamiento y estabilidad del producto, los folios donde se describe y las principales conclusiones con relación a la tabla del numeral 14. Es de aclarar que dependiendo del tipo de producto, de cambios relevantes en el producto o disponibilidad de datos de estabilidad natural presentados para los lotes de investigación, estos estudios pueden ser requeridos por el Invima para confirmar las características del mismo.


**17. Relacione el lote del producto y placebo que se usará en el desarrollo del estudio clínico:**

Diligenciar la tabla que se muestra con la información del producto farmacéutico con el que se desarrollará el estudio clínico en el país. Si el lote o los lotes del producto en investigación y/o del placebo a utilizar son diferentes a los utilizados en los estudios de estabilidad mencionados en el numeral 13, se debe allegar el certificado de análisis del producto en investigación no mayor a 12 meses. Para el placebo se acepta el certificado de análisis más reciente.

**18. Requiere llevar a cabo la actividad de re-etiquetado:** Marque X en "Si", si el lote del producto que se encuentra en estudio clínico en el país, se va a re-etiquetar. Esto puede ser necesario en el caso de extensión de vida útil contemplada o no el protocolo de estabilidad En caso de que la respuesta sea afirmativa indique:

- La actividad se realizará: Marcar con una X si esta actividad se realizará en Colombia o fuera del país.

En caso de realizar la actividad a nivel nacional marque X entre las opciones, (a. cada centro de investigación o b. establecimiento tal como operador logístico o laboratorio autorizado) cuál será la utilizada para el proceso.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN</b>		
Código: ASS-RSA-GU055	Versión: 02	Fecha de Emisión: 30/08/2018	Página 11 de 12

En caso de que se trate de cada centro de investigación se tendrán en cuenta las certificaciones de BPE vigentes otorgadas por el Invima para los centros en los que se conduce o conducirá el estudio.

En caso de establecimiento tal como operador logístico, laboratorio autorizado u otro indique el Nombre del establecimiento: Enunciar claramente la institución que desarrollará el proceso de re-etiquetado. El establecimiento que realiza esta actividad debe contar con certificado de cumplimiento en Buenas Prácticas de Manufactura (Laboratorio u operador logístico) o Buenas prácticas de Elaboración (Centrales de Mezclas u otros) según aplique, por tanto relacione el Número de certificado de BPE o BPM vigente para el establecimiento según aplique.

En caso de que el re-etiquetado se realice en Colombia por parte de establecimientos diferentes al centro de investigación, se debe allegar contrato o convenio vigente entre el patrocinador o responsable del estudio y el establecimiento encargado de esta actividad.

En caso de que el re-etiquetado se realice fuera del país tenga presente que esta actividad debe estar incluida dentro del certificado de BPM correspondiente al fabricante o laboratorio encargado.

Se debe tener en cuenta que se debe allegar los artes finales, puede ser una imagen.

- Observaciones: diligencie este campo en caso de requerir explicar o presentar información adicional relevante.

**19. La etiqueta del producto farmacéutico en investigación cumple con los siguientes lineamientos:**

Marcar con una X en la tabla que se muestra si la etiqueta del producto cuenta con la información planteada. En caso que algún lineamiento no se encuentre en la etiqueta, diligenciar las razones por las cuales no se tiene contemplado.

Se debe tener en cuenta que se debe allegar los artes finales, puede ser una imagen.


**20. Describa cuáles son los controles llevados a cabo durante el transporte del producto en investigación a las diferentes zonas climáticas del país:** Describir cuales son las medidas tomadas para garantizar que el transporte del producto en investigación cumple con las condiciones de almacenamiento requeridas por el producto farmacéutico a las diferentes zonas climáticas del país.

**21. El producto usado como comparador presenta registro sanitario en algún país (incluido Colombia):** : Si cuenta con registro sanitario, indicar en la tabla el país de registro, número de registro, nombre del fabricante y dirección, adjuntando certificado de análisis del producto o certificado de venta libre en caso de países diferentes a Colombia. En caso negativo indique nombre de fabricante, dirección y país de origen presentando certificado de cumplimiento de BPM y certificado de análisis del producto para consideración del Invima. Si se trata de placebo o el estudio no emplea comparador, marque la opción "No se requiere comparador".

En el caso de productos comparadores que cuentan con registro sanitario, se debe garantizar que de requerirse importaciones para el estudio clínico, los mismos corresponden a los autorizados mediante registro (es decir presentan el mismo fabricante, formulación, envase y empaque entre otros).

**22. Observaciones:** Utilice este espacio en caso de que necesite dar claridad a algún punto de la notificación, de lo contrario márquelo como No Aplica.

**23. Nombre de la persona de contacto:** Diligenciar con el nombre de la persona responsable del desarrollo del estudio clínico, el trámite y de la presentación de documentos ante el Invima.

	ASEGURAMIENTO SANITARIO	REGISTROS SANITARIOS Y TRAMITES ASOCIADOS	
	<b>GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN</b>		
Código: ASS-RSA-GU055	Versión: 02	Fecha de Emisión: 30/08/2018	Página 12 de 12

- 24. Cargo que desempeña en la Entidad:** Enunciar el cargo asignado en la entidad de la persona de contacto
- 25. Entidad:** Enunciar la entidad a la que pertenece la persona de contacto.
- 26. Dirección / Ciudad:** Enunciarla dirección del lugar en el cual se desarrollan las actividades a nivel nacional. Tener en cuenta que a esta dirección se enviara cualquier tipo de correspondencia relacionada con el trámite.
- 27. Teléfono / Fax:** Registrar el número telefónico y el número del fax, colocando entre paréntesis el indicativo de la ciudad.
- 28. Correo electrónico:** Registrar el correo electrónico de la persona de contacto
- 29. Firma del solicitante:** Registrar la firma de la persona que somete el protocolo de investigación ante el INVIMA.

## 7. PUNTOS DE CONTROL:

Formato para la Presentación de Estudios de Estabilidad de Medicamentos en Investigación [ASS-RSA-FM088](#) completamente diligenciado por el usuario.

Formato de informe de evaluación evaluado por los profesionales del Invima.

## 8. BIBLIOGRAFÍA:

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials. Marzo de 2012. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/05/WC500127370.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/05/WC500127370.pdf)

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials. Marzo de 2006. Disponible en: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/18540104en\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/18540104en_en.pdf)

Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución Número 3690 de 2016, por la cual se expide la guía de medicamentos biológicos. Agosto de 2016. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-3690-2016.pdf>

World Health Organization. Draft guideline on stability evaluation of vaccines. Octubre de 2006. Disponible en: [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/stability/Stability%20final%20BS%20204909\\_Nov\\_06.pdf](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/stability/Stability%20final%20BS%20204909_Nov_06.pdf)

Ministerio de Salud y Protección Social. Proyecto de resolución por la cual se establece la guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de los medicamentos de síntesis química y se dictan otras disposiciones. Consultado en agosto de 2017. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/MET/Proyecto-resolucion-guia-estabilidad-medicamentos-sintesis-quimica.pdf>

Health Canada. Guidance Document - Quality (Chemistry and Manufacturing) Guidance: Clinical Trial Applications (CTAs) for Pharmaceuticals. Diciembre de 2008. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/clinical-trials/quality-chemistry-manufacturing-guidance-clinical-trial-applications-pharmaceuticals.html#a4>