

## DOCUMENTO DE PREGUNTAS Y RESPUESTAS

### RESOLUCIÓN 3157 DE 2018

#### Por la cual se expide la “Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química”.

#### Tabla de contenido

1. ¿A partir de cuándo entra en vigencia la Resolución 3157 de 2018?.....	3
2. ¿A cuáles medicamentos y a quiénes aplica el cumplimiento? .....	3
3. ¿Qué pasará con los trámites con estudios de estabilidad radicados antes y después de la entrada en vigencia de la norma? .....	3
4. ¿En cuáles circunstancias el Titular del PFT debe desarrollar los estudios de estabilidad del IFA? .....	3
5. ¿Qué información de estabilidad del IFA se debe presentar? .....	3
6. Si se requiere adelantar localmente estudios de estabilidad del IFA, ¿se deben colocar los contenedores originales de los proveedores en las cabinas de estabilidad?.....	4
7. ¿Qué enfoques se pueden manejar para la realización de los ensayos bajo estrés del IFA y cuántos lotes se requieren? .....	4
8. ¿Los estudios de fotoestabilidad se deben realizar a todos los productos que cuenten con registro sanitario vigente o únicamente para los nuevos productos a registrar? .....	4
9. ¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta para los estudios de estabilidad de productos esencialmente acuosos envasados en recipientes semipermeables? .....	4
10. ¿Para la presentación de los estudios de estabilidad de productos envasados en recipientes semipermeables, se puede aplicar el tiempo mínimo descrito en el numeral 3.8 del Anexo Técnico de la Resolución 3157 de 2018? .....	5
11. ¿En qué casos es posible y/o necesario realizar el análisis de sustancias extractables (extraíbles) y lixiviables en el PFT?.....	5
12. ¿Es posible realizar las pruebas de extractables y lixiviables en los tiempos inicial y final de un estudio de estabilidad partiendo de los resultados de estas sustancias suministrados por el fabricante del material de envase? .....	5
13. ¿Se puede aplicar el diseño de extremos para el análisis de sustancias extractables y lixiviables en los estudios de estabilidad de PFTs con diferentes presentaciones que tienen el mismo material de envase? .....	5
14. ¿Se puede utilizar una matriz de riesgo para definir las sustancias extractables y lixiviables que deben ser analizadas durante la estabilidad cuando se han identificado todas las sustancias aportadas por el material de envase?.....	6

15. ¿En qué casos se deben repetir los análisis de sustancias extractables y lixiviables en el PFT? ..... 6
16. ¿Qué impurezas se deben analizar dentro de los estudios de estabilidad?..... 6
17. ¿A qué PFTs aplica y en cuantos lotes se deben realizar los estudios de estabilidad en uso?..... 6
18. ¿Cada cuánto se deben realizar los estudios de estabilidad en uso?..... 6
19. ¿El protocolo del estudio de estabilidad *ongoing* puede ser diferente al protocolo inicial de estabilidad a largo plazo?..... 6
20. ¿Cuántos lotes al año se deben incluir dentro del programa de estabilidad *ongoing*?..... 7
21. ¿En cuáles trámites los interesados pueden presentar la información de los estudios de estabilidad?..... 7

**ACRÓNIMOS:**

**IFA:** Ingrediente Farmacéutico Activo.

**PFT:** Producto Farmacéutico Terminado.

Este documento se emite con el objetivo de resolver las principales inquietudes sobre la Resolución 3157 de 2018 con su Anexo técnico, manifestadas en espacios técnicos realizados previamente con los interesados en relación a su implementación por parte de Invima y su cumplimiento por los sujetos obligados a su cumplimiento.

### 1. ¿A partir de cuándo entra en vigencia la Resolución 3157 de 2018?

R/ La Resolución 3157 de 2018 entra en vigencia a partir del 1 de abril de 2024

### 2. ¿A cuáles medicamentos y a quiénes aplica el cumplimiento?

R/ La Resolución 3157 de 2018 aplica a los medicamentos de síntesis química y deben cumplirla los Titulares, Fabricantes e Importadores interesados en obtener Registros Sanitarios nuevos y en los casos que se hagan modificaciones por cambios que afecten la estabilidad del medicamento a los Registros Sanitarios vigentes.

### 3. ¿Qué pasará con los trámites con estudios de estabilidad radicados antes y después de la entrada en vigencia de la norma?

R/ En los trámites radicados antes del 1 de abril de 2024, los estudios de estabilidad se evaluarán de acuerdo con lo establecido en la Resolución 2514 de 1995 y la guía acogida por esta.

Los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química que se radiquen en los diferentes trámites a partir del 1 de abril de 2024, se evaluarán de acuerdo con lo establecido en la Resolución 3157 de 2018 y su Anexo Técnico.

### 4. ¿En cuáles circunstancias el Titular del PFT debe desarrollar los estudios de estabilidad del IFA?

R/ Los IFAs se deben mantener bajo las condiciones de almacenamiento y en el material de envase establecidos por el fabricante de estos, de acuerdo con sus estudios de estabilidad. Si esto se mantiene el Titular del PFT no está obligado a realizar los estudios de estabilidad del IFA, pero sí debe presentar la información de estabilidad proporcionada por el fabricante del mismo.

En caso de que no se conserven las condiciones de almacenamiento y/o el material de envase recomendados por el fabricante del IFA, se deben desarrollar y presentar los respectivos estudios de estabilidad a las condiciones de almacenamiento determinadas por la condición climática bajo la cual se destina almacenar el IFA hasta el fin de la vida útil establecida.

### 5. ¿Qué información de estabilidad del IFA se debe presentar?

R/ En el numeral 7 del Anexo Técnico se mencionan los elementos generales que debe contener el informe del estudio de estabilidad del IFA, aclarando que en caso de ausencia de alguno de los aspectos solicitados se debe presentar la debida justificación.

Dentro de las justificaciones a presentar se puede considerar el hecho de que la información de estabilidad no aportada corresponde a la parte confidencial y/o no divulgada del archivo Maestro de la Sustancia activa o “Drug Master File” (DMF por sus siglas en inglés).

**6. Si se requiere adelantar localmente estudios de estabilidad del IFA, ¿se deben colocar los contenedores originales de los proveedores en las cabinas de estabilidad?**

**R/** No, se debe tomar la cantidad de materia prima necesaria para desarrollar los estudios de estabilidad del IFA, la cual se debe envasar en un recipiente de material igual o que simule al máximo el material de envase original.

**7. ¿Qué enfoques se pueden manejar para la realización de los ensayos bajo estrés del IFA y cuántos lotes se requieren?**

**R/** De acuerdo con lo establecido en el numeral 2.2 del Anexo Técnico de la Resolución 3157 de 2018, la naturaleza de los ensayos bajo estrés depende del IFA en particular y del tipo de PFT involucrado, por lo que se pueden utilizar los siguientes enfoques para la evaluación de un IFA:

- a. Cuando exista información disponible, se acepta suministrar los datos importantes que se hayan publicado en la literatura científica con el fin de identificar los productos de descomposición, así como los mecanismos de reacción.
- b. Cuando no haya información disponible, se deben desarrollar los estudios bajo estrés. En este caso los estudios se pueden llevar a cabo sobre un (1) solo lote del IFA.

**8. ¿Los estudios de fotoestabilidad se deben realizar a todos los productos que cuenten con registro sanitario vigente o únicamente para los nuevos productos a registrar?**

**R/** Para los medicamentos de síntesis química que cuenten con registro sanitario vigente y existe evidencia de que el IFA es fotosensible, se debe contar con los estudios de fotoestabilidad del PFT.

En el caso de medicamentos de síntesis química para los que se solicite el registro sanitario a partir del 1 de abril de 2024, se deben realizar los estudios de fotoestabilidad del PFT cuando los resultados obtenidos en los estudios de degradación forzada demostraron fotosensibilidad de la formulación y/o del IFA. Los estudios de fotoestabilidad del IFA sólo se deben presentar para las nuevas entidades químicas

Estos estudios se deben realizar una vez en al menos un (1) lote primario, pero se deben repetir si se realizan las siguientes modificaciones de la guía ASS-RSA-GU82 *“Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos síntesis química, gases medicinales y radiofármacos.”*:

- a. **9.3.** Cambios en composición.
- b. **9.9.** Cambios en sistema envase cierre

**9. ¿Qué consideraciones se deben tener en cuenta para los estudios de estabilidad de productos esencialmente acuosos envasados en recipientes semipermeables?**

**R/** Los productos esencialmente acuosos envasados en recipientes semipermeables se deben evaluar para establecer la pérdida potencial de agua. Esta evaluación se puede llevar a cabo bajo condiciones de humedad relativa (HR) baja, para demostrar que pueden resistir ese tipo de ambientes.

Una alternativa a los estudios a HR baja, es desarrollar los estudios de estabilidad a una HR mayor y relacionar la pérdida de agua a una HR menor por medio de cálculos como se describe en la guía (Ver numeral 3.8.3.1 del Anexo Técnico de la Resolución 3157 de 2018).

**10. ¿Para la presentación de los estudios de estabilidad de productos envasados en recipientes semipermeables, se puede aplicar el tiempo mínimo descrito en el numeral 3.8 del Anexo Técnico de la Resolución 3157 de 2018?**

**R/** Si, en el caso de los estudios de estabilidad desarrollados para productos en envases semipermeables aplica lo descrito en el numeral 3.8 del Anexo Técnico de la Resolución 3157 de 2018, en cuanto a que los ensayos a largo plazo deben cubrir por lo menos una duración de 12 o 6 meses, de acuerdo con las características allí descritas para el IFA y PFT.

**11. ¿En qué casos es posible y/o necesario realizar el análisis de sustancias extractables (extraíbles) y lixiviables en el PFT?**

**R/** No es posible cubrir todas las situaciones que podrían requerir una evaluación de sustancias extraíbles y lixiviables en una explicación general. El proceso de diseñar esta evaluación implica equilibrar el conocimiento científico y gestionar los riesgos de manera efectiva con énfasis en la seguridad del paciente y la calidad del producto.

En los capítulos generales de la USP (1663) "*Evaluación de sustancias extraíbles relacionadas con envases farmacéuticos y sistemas de administración*" y (1664) "*Evaluación de sustancias lixiviables en medicamentos relacionadas con envases farmacéuticos y sistemas de administración*"<sup>1</sup>, se encuentran los principios y prácticas recomendadas, basadas en la interpretación consensuada de conocimientos científicos y pueden aplicarse a cualquier situación que requiera evaluar dichas sustancias.

**12. ¿Es posible realizar las pruebas de extractables y lixiviables en los tiempos inicial y final de un estudio de estabilidad partiendo de los resultados de estas sustancias suministrados por el fabricante del material de envase?**

**R/** Si, se pueden realizar estas pruebas en los tiempos inicial y final de un estudio de estabilidad, considerando los resultados suministrados por el fabricante del material de envase, ya que estos datos son valiosos y ayudan a establecer las pruebas con el producto terminado y en especial en las etapas de desarrollo para la selección de los materiales de envase y cierre del producto.

Para los productos que cuenten con registro sanitario vigente, cuando estos análisis no fueron realizados al momento de la solicitud del registro sanitario se pueden realizar estas pruebas en los tiempos inicial y final de un estudio de estabilidad *ongoing*.

**13. ¿Se puede aplicar el diseño de extremos para el análisis de sustancias extractables y lixiviables en los estudios de estabilidad de PFTs con diferentes presentaciones que tienen el mismo material de envase?**

**R/** Si, los diseños de extremos pueden ser apropiados para la evaluación de extractables y lixiviables en diferentes presentaciones.

---

<sup>1</sup> Estos capítulos son oficiales desde el 01 de diciembre de 2020

**14. ¿Se puede utilizar una matriz de riesgo para definir las sustancias extractables y lixiviables que deben ser analizadas durante la estabilidad cuando se han identificado todas las sustancias aportadas por el material de envase?**

**R/** Si, se puede utilizar el análisis de riesgo para definir las sustancias a evaluar dentro del estudio de estabilidad.

**15. ¿En qué casos se deben repetir los análisis de sustancias extractables y lixiviables en el PFT?**

**R/** Cuando se realizan cambios en la formulación del producto o en los componentes del envase, es importante realizar pruebas de lixiviables y extractables para asegurarse de que no afecten negativamente la estabilidad del medicamento.

**16. ¿Qué impurezas se deben analizar dentro de los estudios de estabilidad?**

**R/** Dentro de los estudios de estabilidad se debe presentar la información de análisis de las impurezas que correspondan a compuestos relacionados y productos de degradación que se puedan generar o aumentar durante el periodo de vida útil de un IFA o PFT a las condiciones de almacenamiento determinadas.

**17. ¿A qué PFTs aplica y en cuantos lotes se deben realizar los estudios de estabilidad en uso?**

**R/** El desarrollo de los estudios de estabilidad en uso aplica a PFTs que requieren manipulación o preparación antes de la administración, incluida la dilución, reconstitución o mezcla, así como a aquellos PFT presentados en envases multidosis. El ensayo debe simular el uso del PFT en la práctica.

Estos estudios se deben desarrollar en mínimo dos (2) lotes, en un tamaño de escala por lo menos de lote piloto industrial durante el tiempo de uso propuesto, como parte fundamental de los estudios de estabilidad tanto al inicio y al final de la vida útil propuesta para el PFT.

**18. ¿Cada cuánto se deben realizar los estudios de estabilidad en uso?**

**R/** Siempre que se hayan desarrollado estos estudios hasta el tiempo final de la vida útil propuesta, en general no es necesario realizarlos nuevamente.

Estos estudios se deben repetir si se realizan modificaciones que requieran este requisito de acuerdo con lo establecido en la guía ASS-RSA-GU82 “*Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos síntesis química, gases medicinales y radiofármacos.*”.

**19. ¿El protocolo del estudio de estabilidad *ongoing* puede ser diferente al protocolo inicial de estabilidad a largo plazo?**

**R/** Si, el protocolo del programa de estabilidad *ongoing* puede ser diferente al de los estudios iniciales de estabilidad a largo plazo, siempre y cuando el cambio esté justificado y documentado en el protocolo. Estas diferencias pueden ser, por ejemplo, en la frecuencia de los ensayos.

## 20. ¿Cuántos lotes al año se deben incluir dentro del programa de estabilidad *ongoing*?

**R/** Al año, se debe incluir en el programa de estabilidad *ongoing* por lo menos un lote de producción en cada concentración y tipo de envase primario, (a menos que ningún lote se produzca durante el año).

Sin embargo, en algunas ocasiones deben incluir lotes adicionales en el programa de estabilidad *ongoing*, como por ejemplo en los casos descritos en el numeral 3.14 del Anexo Técnico de la Resolución 3157 de 2018.

## 21. ¿En cuáles trámites los interesados pueden presentar la información de los estudios de estabilidad?

**R/** Los interesados pueden presentar los estudios de estabilidad dentro de los siguientes trámites:

- Solicitud de Registro Sanitario.
- Modificaciones establecidas en la guía ASS-RSA-GU82 “*Guía para realizar modificaciones a los registros sanitarios con impacto en la calidad de medicamentos síntesis química, gases medicinales y radiofármacos.*”:

El Invima a través de las actividades de Inspección, Vigilancia y Control y certificaciones de Buenas Prácticas de Manufactura y Laboratorio puede verificar el cumplimiento de lo establecido en la Resolución 3157 de 2018 y su Anexo Técnico.