

REPUBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE SALUD

RESOLUCIÓN NUMERO 002514 DEL 11 DE JULIO DE 1995

Por la cual se adopta la guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos.

EL MINISTERIO DE SALUD

En ejercicio de sus atribuciones legales, especialmente las conferidas por el Decreto Ley 1292 de 1994 y en desarrollo del Decreto 677 de 1995.

RESUELVE:

ARTICULO PRIMERO: Adóptase oficialmente la guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamento para la solicitud de evaluación farmacéutica (Anexo 1), la cual hace parte integral de la presente resolución, requisito de obligatorio cumplimiento por parte de la industria farmacéutica, conforme a lo dispuesto en el Decreto 677 de 1995.

ARTICULO SEGUNDO: El incumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución, dará lugar a la aplicación de las sanciones contenidas en el título VIII del Decreto 677 de 1995.

ARTICULO TERCERO: La presente resolución rige a partir de la fecha de su publicación.

ALFONSO GOMEZ DUQUE
Ministro de Salud

JOSE VICENTE CASAS DIAZ
Secretario General

RESOLUCIÓN NUMERO 002514 DE 1995

(Julio 11)

Por la cual se adopta la guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos.

El Ministro de Salud, en ejercicio de sus atribuciones legales, especialmente las conferidas por el Decreto Ley 1292 de 1994 y en desarrollo del Decreto 677 de 1995.

RESUELVE

Artículo Primero. Adóptase oficialmente la guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamento para a solicitud de evaluación farmacéutica (Anexo 1), la cual hace parte integral de la presente resolución, requisito de obligatorio cumplimiento por parte de la industria farmacéutica, conforme a lo dispuesto en el Decreto 677 de 1995.

Artículo Segundo: El incumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución, dará lugar a la aplicación de las sanciones contenidas en el título VIII del Decreto 677 de 1995.

Artículo Tercero: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su publicación.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C, a de julio de 1995

Comuníquese, publíquese y cúmplase.

El Ministro de Salud

Alonso Gómez Duque

El Secretario General

José Vicente Casas Díaz

INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS – INVIMA –

Requisitos para el Desarrollo de Estudios de Estabilidad de Medicamentos, para Solicitar la Evaluación Farmacéutica.

1. Estudios de estabilidad para productos que van a obtener Registro Sanitario por primera vez.

Los requisitos de este grupo también deben aplicarse a la renovación de los registros correspondientes a productos que no se han comercializado hasta la fecha.

Se deben presentar dos tipos de estudios a saber; los estudios de corto plazo terminados y los primeros datos correspondientes a los estudios de largo plazo (a

tiempo cero y a los tres meses). Los estudios de corto plazo pueden ser acelerados por efecto térmico cuando el producto así los permita o realizados a las condiciones recomendadas por el laboratorio para el almacenamiento y manejo del producto (por ejemplo productos biológicos). Los estudios de corto plazo por ningún motivo pueden ser inferiores a 3 meses.

1.1. Pruebas de Estabilidad de Corto Plazo y/o Aceleradas:

1.1.A. Condiciones para el desarrollo del estudio:

- a. Duración de estudio: 3 meses como mínimo;
- b. Número de lotes del estudio: dos o tres, de acuerdo con la legislación vigente, identificados apropiadamente;
- c. Tiempos de muestreo: Al tiempo cero (0), al mes (1), a los dos (2) meses y a los tres (3) meses;
- d. Muestras totales por lote: El fabricante tomará tantas muestras como necesite, según la presentación comercial y la forma farmacéutica para realizar los análisis como mínimo en tres muestras independientes, a los tiempos indicados;
- e. Temperatura del estudio: Cualquiera superior a 40°C, según criterio del fabricante, con excepción de aquellos productos en que por sus características no corresponda o no sea apropiado. Por ejemplo, que la elevación de la temperatura altere significativamente la estabilidad física del producto;
- f. Porcentaje de humedad relativa: Mayor o igual al 75% (cuando corresponda, tal es el caso de los medicamentos en forma de tabletas, cápsulas, sachets, etc.)
- g. Presentaciones comerciales: Los estudios deberán realizarse en los mismos envases y empaques en que se comercializará el producto. Especificarán con claridad y precisión el material de los mismos y/o tipo;
- h. Se debe presentar la documentación correspondiente a la validación de la técnica analítica, de acuerdo a los criterios de validación de la USP para efectos de estabilidad. El método debe estar validado en los siguientes aspectos: Especificidad, Sensibilidad, Precisión y exactitud;
- i. Cuando usted desee emplear la técnica de Arrhenius para el estudio de estabilidad acelerado por efecto térmico recuerde que debe hacer estudios por lo menos a tres 3 temperaturas, con diferencias de no menos de 7°C entre cada temperatura elegida. Además, debe disponer y anexar copia del soporte bibliográfico que demuestre que temperatura es el factor catalítico apropiado;
- j. Se puede emplear cualquier otro tipo de metodología de la establecidas para estudios de estabilidad de corto plazo y/o acelerados, siempre y cuando se presente el soporte bibliográfico correspondiente;
- k. Para los productos multidosis de reconstitución en el momento del uso, se deben presentar los estudios ya mencionados y además, se deberá realizar el estudio a condiciones normales de envejecimiento, que sustente la utilización del producto durante el tiempo indicado después de su reconstitución, y las condiciones establecidas por el fabricante.

1.1.B. Presentación de los Resultados:

- a. se deben presentar los datos primarios en forma tabulada (no promedios) que incluyan como parámetro fundamental la concentración remanente del principio(s) activo(s) durante el tiempo de estudio. Cuando exista más de un principio activo en el medicamento y uno de ellos (de los principios activos) es más lábil que el otro u otros (ejemplo productos vitamínicos), se acepta hacer el seguimiento tan solo del compuesto más lábil, pero la evaluación completa del producto debe estar el inicio y al final del estudio para elaborar los supuestos.
- b. Para las formas sólidas, donde ya sea oficial la prueba de disolución, se deberá incluir como mínimo los resultados de dos (2) pruebas, una al inicio y otra al final del estudio;
- c. Se debe explicar y presentar el tratamiento matemático y estadístico apropiado para el manejo de los datos primarios logrados, con el fin de obtener los resultados;
- d. Para estudios correspondientes a los productos de multidosis para reconstruir antes del uso, de debe presentar la gráfica isoterma de concentración remanente vs. Tiempo perteneciente al estudio del producto ya reconstituido, indicando en ella con claridad el intercepto de la curva del límite de confianza inferior del 95% con el valor del control límite establecido (porcentaje mínimo aceptado para retiro). Cuando el compuesto es farmacopeico, este valor de retiro lo fija la farmacopea. Cuando el principio activo no es oficial en farmacopea alguna, el valor de retiro se debe sustentar con base en información bibliográfica apropiada o con base en investigación propia adecuadamente desarrollada de acuerdo con la metodología internacionalmente aceptada.

La vida útil establecida por este método sólo cubre las condiciones experimentales (la temperatura), a la cual se efectuó el estudio;

- e. Los estudios efectuados de acuerdo con Arrhenius deben mostrar el procedimiento de manejo de los datos correspondientes a esta modalidad.

2. Pruebas de Estabilidad a largo plazo o envejecimiento natural

Para la presentación de la documentación con el fin de solicitar la Evaluación Farmacéutica para el Registro Sanitario, solo se requiere informar:

- a) Diseño experimental utilizado;
- b) Los datos primarios tabulados del muestreo a tiempo 0 (cero) y a los 3 (tres) meses.

1.2.A. Condiciones para el desarrollo del estudio:

- a. Duración del estudio tanto como la vida útil que se piense solicitar;
- c. Tiempos de muestreo: al tiempo 0, cada 3 meses por el primer año, cada 6 meses por el segundo año y cada 12 meses por los siguientes años o sea a los 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses. La última muestra debe ser tomada por lo menos en el límite de vida útil que se desea solicitar:

- d. Muestras totales por lote: El fabricante tomará tantas muestras como necesite, según la presentación comercial y la forma farmacéutica para realizar los análisis como mínimo en tres muestras independientes, a los tiempos indicados;
- e. Estos estudios se desarrollan a la temperatura ambiente oficial (USP) del almacenamiento y otra que el laboratorio haya establecido como pertinente dentro de sus instalaciones o fuera de ellas;
- f. Porcentaje de humedad relativa: La correspondiente al sitio de almacenamiento seleccionado o en su defecto la oficial USP;
- g. Presentación(es) comercial(es): Los estudios deberán realizarse en los mismos envases y empaques en que se comercializará el producto. Especificar con claridad y precisión el material de los mismos y/o tipo;
- h. Se debe presentar la documentación correspondiente a la validación técnica analítica, de acuerdo con los criterios de validación de la USP para efectos de estabilidad. El método debe estar validado en los siguientes aspectos: Especificidad, sensibilidad, Precisión y exactitud;
- i. Se debe llevar un registro permanente de la temperatura y humedad del sitio de almacenamiento de las muestras, la cual debe ser reportada.

1.2.B. Presentación de resultados:

- a. Se deben presentar los datos primarios en forma tabulada (no promedios) que incluyan como parámetro fundamental la concentración, remanente del principio(s) activo(s) durante el tiempo de estudio. Cuando exista más de un principio activo en el medicamento y uno de ellos (de los principios activos) es más lábil que el otro y otros (ejemplo productos vitamínicos), se acepta hacer el seguimiento tan solo del compuesto más lábil, pero la evaluación completa del producto debe estar al inicio y al final del estudio, para corroborar los supuestos;
- b. Para las formas sólidas, donde ya sea oficial la prueba de disolución, se deberá incluir como mínimo los resultados de dos (2) pruebas, para el inicio y otra el final del estudio;
- c. Se deben explicar y presentar el tratamiento matemático y estadístico apropiado para el manejo de los datos primarios logrados, con el fin de obtener los resultados.
- d. Se debe presentar la gráfica isoterma de concentración remanente vs. Tiempo, indicando en ella con claridad el intercepto de la curva del límite de confianza inferior del 95% con el valor del control límite establecido (porcentaje mínimo aceptado para retiro). Cuando el compuesto es farmacopeico, este valor de retiro lo fija la farmacopea. Cuando el principio es activo no es oficial en farmacopea alguna, el valor de retiro se debe sustentar con base en información bibliográfica apropiada o concentrada en investigación propia adecuadamente

desarrollada de acuerdo con la metodología internacionalmente aceptada.

La vida útil establecida por este método solo cubre las condiciones experimentales (la temperatura) a la cual se efectuó el estudio.

2.Solicitudes de Evaluación Farmacéutica para la Renovación de Registros Sanitarios.

Estos estudios pueden ser efectuadas en tres modalidades a saber:

2.A. Los estudios pueden ser realizados sobre muestras de retención de los lotes fabricados en diferentes años.

Cuando se solicite un máximo de 3 años de vida útil, por cada año solicitado se evaluarán muestras correspondientes a estos años, de acuerdo con el siguiente plan de muestreo.

De número de lotes Fabricados por año.	De número de lotes a evaluar por cada año de vida útil Solicitada.
Únicamente 1 lote	1 lote
Únicamente 2 lotes	2 lotes
3 lotes o más	3 lotes

Nota: Si por ejemplo solicito una vida útil de 3 años y se producen 12 lotes por año, debo seleccionar 3 lotes por cada uno o sea un total de 9 lotes. Los lotes deben cubrir apropiadamente y en intervalos lo más regulares posibles el tiempo total de muestreo por ejemplo: a los 4,8,12,16,20,24,28,32 y 36. El valor a tiempo cero lo conforman los datos de control de calidad inicial de cada lote, apropiadamente manejados.

Cuando se soliciten más de 3 años de vida útil, hasta 5 años, por cada año solicitado se evaluarán muestras correspondientes a estos años, de acuerdo con el siguiente plan de muestreo.

De número de lotes Fabricados por año	De número de lotes a evaluar por cada año de vida útil Solicitada
Únicamente 1 lote	1 Lote
Únicamente 2 lotes más	2 lotes

Nota: si por ejemplo solicito una vida útil de 5 años y se producen 12 lotes al año, debo seleccionar 2 lotes por cada uno o sea un total de 10 lotes. Los lotes deben cubrir apropiadamente y en intervalos lo más regulares posibles el tiempo total de muestreo, por ejemplo: a los 6,8,12,16,20,24,28,32,36,42,48,54 y 60. El valor a tiempo cero lo conforman los datos de control de calidad inicial de cada lote,

apropiadamente manejados. Esta información se utiliza adecuadamente para obtener el mismo tipo de gráfico indicado en 1.B.d.

2.b. Si el fabricante tiene un programa de seguimiento de estabilidad a las muestras de retención de acuerdo con normas internacionales de BPM, puede tomar de sus archivos y presentar los datos correspondientes al estudio de 3 (tres) lotes fabricados en un mismo año, cuyo seguimiento cubra el tiempo de vida útil pedido, con su respectivo tratamiento matemático, que sustente la vida útil solicitada. Recuerde que en este caso, el muestreo debe cubrir como mínimo los siguientes intervalos:

Por el primer año (el más reciente), 3 tiempos (cada 4 meses).

Por el segundo año, 2 tiempos (cada 6 meses)

Por el 3º , 4º y 5º años, un tiempo por cada año así a los 36, 48 y 60 meses.

2.c. El fabricante podrá desarrollar esos estudios de estabilidad de acuerdo con lo establecido por la UPS XXIII en el numeral 196, página 1960 para estudios de largo plazo y en un número de lotes apropiado de acuerdo con la legislación vigente. Si así lo efectuare, estos estudios tendrán el carácter de definitivos, siempre y cuando no efectúe más cambios en la escala productiva o en el proceso de manufactura y otras variables consideradas de importancia dentro de las BPM.

Nota: A los estudios presentados según la modalidad 2ª se les estipulará como máximo una vida útil de tres (3) años. Para el caso de la modalidad 2B, se considerará en forma independiente cada caso, según la información presentada.

Observación General:

Cuando los datos se toman de archivos, se debe indicar claramente dónde se encuentran éstos para su verificación.

Cuando el estudio está en desarrollo como sucede con los de largo plazo, de debe indicar dónde se encuentran almacenadas estas muestras y los documentos correspondientes para su verificación.