REPUBLICA DE COLOMBIA

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

RESOLUCIÓN NÚMERO 003690 DE 2016

(17 AGO 2016

Por la cual se expide la Guía de Estabilidad de Medicamentos Biológicos

EL MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

En ejercicio de sus facultades legales, en especial las conferidas por los numerales 4, 7 y 9 del artículo 2 del Decreto Ley 4107 de 2011 y el numeral 22.3 del artículo 22 del Decreto 1782 de 2014 y en desarrollo del numeral 21.4 del artículo 21 del Decreto 1782 de 2014 y,

CONSIDERANDO

Que conforme al artículo 245 de la Ley 100 de 1993, corresponde al Gobierno Nacional reglamentar el régimen de registro sanitario de los productos cuya vigilancia compete al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, entre ellos los medicamentos.

Que el Gobierno Nacional, mediante el Decreto 1782 de 2014, estableció los requisitos y el procedimiento para las evaluaciones farmacológica y farmacéutica de los medicamentos biológicos en el trámite del registro sanitario.

Que el numeral 21.4 del artículo 21 del mencionado Decreto, señaló que este Ministerio adaptará y adoptará, entre otros instrumentos, las últimas versiones de las guías sobre estabilidad de vacunas y medicamentos biológicos.

Que, por una parte, el artículo 22 del mismo Decreto estableció que las guías de estabilidad que se expidan deberán tomar en cuenta estándares internacionales y, de otro lado, el artículo 23 determina que para la expedición de dichas guías deberá observarse el principio de garantía de calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos biológicos, sin generar barreras innecesarias a la competencia y a su disponibilidad.

Que en cumplimiento de lo anterior, se expide la presente guía tomando en cuenta los siguientes documentos: *"WHO Technical Report Series 962. Annex 3: Guidelines on stability evaluation of vaccines" de la Organización Mundial de la Salud –OMS-, "Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products"* de la Conferencia Internacional de Armonización –ICH- y, en relación con la validación de la cadena de frío, *"Lineamientos que establecen los requisitos que deberán cumplir los interesados en el reconocimiento de los estudios de estabilidad realizados en el extranjero para los medicamentos biotecnológicos y biológicos de importación"* de COFEPRIS (documento S00/190/2011 del 30 de noviembre de 2011).

Que los estudios de estabilidad de los medicamentos, incluidos los biológicos, permiten verificar la pureza y las características moleculares del producto, al igual que los aspectos físico-químicos, bioquímicos e inmunoquímicos, mediante el uso de metodologías que permitan demostrar el periodo de vida útil.

Que de conformidad con lo establecido en el numeral 8 del artículo 8 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, este Ministerio publicó previamente, el proyecto de que trata la presente resolución durante el período comprendido entre el 12 de mayo y el 9 de junio de 2015.

Que en cumplimiento del artículo 2.2.1.7.5.6. del Decreto 1074 de 2015 *"Por medio del cual se expide el Decreto Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo."*, modificado por el Decreto 1595 de 2015, este Ministerio, mediante oficio número 201524000885831 solicitó concepto previo al Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, para determinar si este proyecto normativo debía surtir el proceso de consulta pública ante la Organización Mundial del Comercio – OMC, ante lo cual la Dirección de Regulación de dicho MInisterio, mediante radicado 2-2015-009553 del 1 de julio de 2015, recibido por este Ministerio el 06 de julio del 2015 y con radicado 2015423001144172, manifestó que si bien el proyecto no constituye un obstáculo técnico al comercio, debe surtirse el trámite de *"notificación ante la OMC, Comunidad Andinas y demás socios comerciales en acatamiento del principio de transparencia"*.

Que, atendiendo a lo anterior, la *"Guía de estabilidad de medicamentos biológicos"* contenida en el presente acto, fue objeto de notificación a la Organización Mundial del Comercio - OMC, mediante la signatura GTBTNCOL196-Add 3, del 18 de diciembre de 2015 y sobre la misma no se presentó ninguna observación.

Que frente al proyecto de resolución se emitió el concepto de abogacía de la competencia de que trata el artículo 7 de la Ley 1340 de 2009, reglamentada por el Decreto 2897 de 2010 actualmente compilado por el Decreto 1074 de 2015, en el que el Superintendente Delegado para la Protección de la Competencia de la Superintendencia de Industria y Comercio mediante radicado de esa Entidad 16-178277-1-0 del 21 de julio de 2016, concluyó que *"no encontró elementos que le despierten preocupaciones en relación con la incidencia que pueda tener la nueva regulación sobre la libre competencia en los mercados involucrados"*.

Que los medicamentos, incluidos los biológicos, resultan sensibles a los factores ambientales, tales como cambios de temperatura, humedad y luz, los cuales pueden llegar a modificar las características del medicamento y, por lo tanto, es necesario establecer las condiciones para asegurar la conservación de la actividad biológica y evitar la degradación del producto.

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE

Artículo 1. *Objeto.* La presente resolución tiene por objeto expedir la Guía de Estabilidad de Medicamentos Biológicos, contenida en el anexo técnico que forma parte integral del presente acto administrativo.

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

2.1. Interesados en obtener o renovar el registro sanitario de medicamentos biológicos o modificar el registro por aspectos de estabilidad.

2.2. Titulares, fabricantes e importadores de medicamentos biológicos.

Estos responsables deben garantizar la estabilidad del producto en todo el proceso productivo, desde el ingrediente farmacéutico activo hasta el producto farmacéutico terminado, incluyendo los productos intermedios, si se generan dentro del proceso. Así mismo, deben garantizar la estabilidad del producto durante la vigencia del registro sanitario y su comercialización.

Artículo 3. *Aceptación de estudios realizados con base en otras guías.* El INVIMA aceptará los estudios de estabilidad de medicamentos biológicos realizados conforme a guías de estabilidad, tales como las emitidas por la Organización Mundial de la Salud - OMS, la Conferencia Internacional de Armonización -ICH y la Food and Drug Administration –FDA. En este caso, dichos estudios deben cumplir con la totalidad de la guía escogida.

Para la presentación de los resultados de estabilidad, los interesados deben seguir la estructura establecida en los numerales 3 a 8 y sus respectivos subtítulos del anexo técnico.

Parágrafo. Los medicamentos biológicos que requieran de cadena de frio deben presentar los documentos que soporten la validación de la cadena de frio.

Artículo 4. *Estabilidad de los medicamentos empleados en ensayos clínicos.* Los medicamentos biológicos empleados en la realización de ensayos clínicos requieren de estudios de estabilidad. Para tal fin, el Ministerio de Salud y Protección Social expedirá la correspondiente guía.

Parágrafo. Hasta tanto se adopte la misma, se aceptarán los resultados de los estudios de estabilidad realizados conforme a estándares internacionales y podrán ser requeridos por el INVIMA durante la evaluación farmacológica o evaluación farmacéutica, para lo cual esa entidad, definirá los lineamientos para su presentación y evaluación.

Artículo 5. *Verificación y seguimiento a los estudios de estabilidad durante la vigencia del registro sanitario, renovación o modificación.* Una vez concedido el registro sanitario, la renovación o modificación en los aspectos de estabilidad, el INVIMA verificará y evaluará los estudios de estabilidad desarrollados, incluidos los estudios de estabilidad de seguimiento.

Artículo 6. *Vigilancia sanitaria, medidas sanitarias de seguridad, procedimientos y sanciones.* El incumplimiento de lo dispuesto en la presente resolución, dará lugar a la aplicación de las medidas sanitarias de seguridad y sanciones contenidas en el Título VIII del Decreto 677 de 1995 o la norma que lo modifique o sustituya.

Artículo 7. *Notificación.* La presente resolución se notificará a la Organización Mundial de Comercio – OMC -, Comunidad Andina de Naciones -CAN- y al Tratado de Libre Comercio -TLC G3 -, a través del Sistema de Información sobre Medidas de Normalización y Procedimientos de Evaluación de conformidad con las normas vigentes.

Artículo 8. *Vigencia.* De conformidad con el numeral 5 del artículo 9 de la Decisión Andina 562, la presente resolución empezará a regir un (1) año después de la fecha de su publicación.

PUBLÍQUESE, NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE,

Dada en Bogotá, D. C., a los 17 AGO 2016

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

ANEXO TÉCNICO
Guía de Estabilidad de Medicamentos Biológicos

1. INTRODUCCIÓN

1.1. OBJETIVO DE LA GUÍA
1.2. ALCANCE
1.3. CONSIDERACIONES GENERALES

2. DEFINICIONES

3. CONSIDERACIONES SOBRE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

3.1. PARA PRESENTACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS
3.2. PARA LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA Y SOLICITUD DE REGISTRO SANITARIO
3.2.1. Estudios de estabilidad del Ingrediente farmacéutico activo (IFA)
3.2.2. Estudios de estabilidad de Productos intermedios
3.2.3. Estudios de estabilidad del Producto farmacéutico terminado
3.2.4. Estudios de estabilidad para producto reconstituido o diluido
3.2.5. Estudios de estabilidad para modificación del registro sanitario
3.2.6. Estudios de estabilidad para el seguimiento del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura
3.3. PARA EVALUAR EL EFECTO DE LAS SALIDAS ACCIDENTALES DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO ESTABLECIDAS
3.4. CASOS ESPECIALES EN VACUNAS
Termoestabilidad para liberación de lotes

4. REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DEL DISEÑO, PROTOCOLO E INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD.

4.1. NOMBRE COMPLETO
4.2. INFORMACIÓN DE LOS LOTES
4.2.1. Identificación del lote
4.2.2. Tamaño y tipo de lote
4.3. INFORMACIÓN GENERAL SOBRE EL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO, PRODUCTO INTERMEDIO Y PRODUCTO FARMACÉUTICO TERMINADO.
4.4. SELECCIÓN Y MUESTREO
4.5. RESPECTO A LA TOMA DE LA MUESTRA
4.6. FRECUENCIA DEL MUESTREO
4.7. METODOLOGÍAS ANALÍTICAS
4.8. PERFIL INDICATIVO DE ESTABILIDAD
4.9. MATERIAL DE ENVASE – CIERRE
4.10. MATERIALES DE REFERENCIA
4.11. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
4.12. DATOS PRIMARIOS, DATOS CONSOLIDADOS Y RESULTADOS
4.13. INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS Y RESULTADOS
4.13.1. Requisitos para la presentación
4.13.2. Manejo matemático y estadistico de los datos

5. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO RESPECTO A LA VIDA ÚTIL, CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MATERIALES DE ENVASE Y CIERRRE DEFINIDOS.

6. VALIDACIÓN DE LA CADENA DE FRÍO

7. RESPONSABILIDADES

8. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Objetivo de la guía

Establecer los parámetros generales para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos biológicos.

1.2. Alcance

Las disposiciones contenidas en la presente guía serán de obligatorio cumplimiento por parte de los fabricantes de medicamentos biológicos ubicados en el territorio nacional o fuera de él.

La presente guía establece los parámetros y lineamientos para la presentación del protocolo de realización de estudios de estabilidad, y la respectiva conclusión para el establecimiento del tiempo de vida útil y las condiciones de almacenamiento.

1.3. Consideraciones generales

La presente guía es adaptada a partir de directrices internacionales de estabilidad de medicamentos biológicos (OMS, ICH, COFEPRIS) teniendo en cuenta que éstos deben incluirse en un programa de pruebas bien definido, diseñado para confirmar el mantenimiento de las condiciones de calidad durante el tiempo de vida útil establecido.

Los componentes activos de los medicamentos biológicos, son típicamente proteínas y/o polipéptidos, en los cuales la conservación de la conformación molecular y de la actividad biológica depende de fuerzas covalentes y no covalentes; en consecuencia, son sensibles a los factores ambientales (temperatura, humedad y luz), a la oxidación, al contenido iónico y a la ruptura por cizalladura, por lo tanto, se requieren condiciones bien definidas de almacenamiento con el fin de asegurar la conservación de la actividad biológica y evitar su degradación.

Los estudios de estabilidad de los medicamentos biológicos permiten verificar aspectos físico-químicos, bioquímicos e inmunoquímicos, análisis de la entidad molecular y detección cuali-cuantitativa de los productos de degradación, siempre y cuando la pureza y las características moleculares del producto permitan el uso de las diferentes metodologías analíticas.

Esta guía contiene lineamientos que facilitan el desarrollo de procedimientos de evaluación de la estabilidad de medicamentos biológicos, con el propósito de garantizar el mantenimiento de las condiciones inicialmente presentadas y/o aprobadas para la obtención, renovación o modificación del registro sanitario.

2. DEFINICIONES

Datos suplementarios a la estabilidad: son datos suplementarios, entre otros, los datos de estabilidad en lotes a escala piloto, formulaciones relacionadas, los productos presentados en envases que no sean los previstos para la comercialización y los fundamentos científicos que sustentan los procedimientos analíticos, el periodo de reanálisis o la vida útil propuestos y las condiciones de almacenamiento.

Especificación de liberación: especificaciones que un lote de un producto debe cumplir en el momento de la liberación con el fin de asegurar que mantendrá la calidad a lo largo de su vida útil.

Estabilidad. Capacidad de un ingrediente farmacéutico activo o producto farmacéutico terminado, de mantener a través del tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su calidad, seguridad y eficacia (por ejemplo identidad, concentración o potencia, pureza y apariencia física, etc).

Estabilidad en uso o periodo de utilización: tiempo durante el cual se puede utilizar un producto o un preparado reconstituido una vez el recipiente ha sido abierto.

Estudios de Aseguramiento de Estabilidad (ongoing stability studies): la estabilidad del ingrediente farmacéutico activo (IFA) y del producto farmacéutico terminado (PFT) debe ser monitoreada de acuerdo con un programa continuo y apropiado, que permita la detección de cualquier evento de inestabilidad (por ej. cambios en los niveles de los productos de descomposición). El propósito del programa de Aseguramiento de Estabilidad es monitorear el comportamiento del IFA y del PFT y determinar que este se mantenga dentro de las especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento indicadas en la etiqueta.

Estudios de estabilidad acelerada: estudios diseñados para determinar la tasa de cambio de las propiedades del medicamento biológico en el tiempo como consecuencia de la exposición a temperaturas superiores o inferiores a las recomendadas para el almacenamiento. Estos estudios pueden proporcionar datos de apoyo útiles para establecer las especificaciones de caducidad o de liberación, pero no deben ser utilizados para pronosticar la estabilidad de un medicamento biológico en tiempo y condiciones reales. También podría facilitar información preliminar sobre la estabilidad del medicamento biológico en las etapas tempranas del desarrollo y ayudar a evaluar el perfil de estabilidad después de que se realicen cambios en la fabricación.

Estudios de estabilidad natural: también conocidos como estudios de estabilidad en tiempo y condiciones reales, son estudios sobre las características químicas, físicas, biológicas, inmunológicas, biofarmacéuticas, microbiológicas y toxicológicas de un medicamento biológico, hasta finalizar el período de vida útil, en las condiciones de temperatura y humedad de manipulación y almacenamiento previstas. Los resultados se utilizan para recomendar las condiciones de almacenamiento, así como para establecer el tiempo de conservación (vida útil) y/o las especificaciones de la liberación.

Fecha de fabricación: aquella que se establece en los lotes individuales e indica la fecha en la que se completa la preparación y formulación de los mismos. Se expresa normalmente en mes y año.

Fecha de vencimiento o caducidad: la fecha dada en el contenedor individual (usualmente en la etiqueta) del producto farmacéutico terminado, durante la cual se espera que el producto permanezca dentro de las especificaciones, si se conserva como se recomienda. Se establece para cada lote, añadiendo el periodo de vida útil a la fecha de fabricación o partiendo del último dato de potencia.

Impureza: cualquier componente diferente del ingrediente farmacéutico activo (material a granel) o producto farmacéutico terminado (producto en el envase final) que no sea la entidad química definida como fármaco, excipiente, u otros aditivos del producto farmacéutico terminado.

Parámetros indicativos de estabilidad: criterios que indican directa e indirectamente la calidad, eficacia y seguridad de los medicamentos biológicos demostrados desde los ensayos clínicos. Se utilizan para evaluar la idoneidad del

producto a lo largo de la vida útil. Los parámetros cualitativos, tales como la esterilidad, apariencia entre otros, también deben ser considerados, pero no pueden ser incluidos en el análisis estadístico.

Potencia: es la medida de la actividad biológica, usando un ensayo biológico cuantificable, basado en un atributo del producto que se cree puede estar relacionado con las propiedades biológicas relevantes. Otras medidas de potencia (análisis fisicoquímicos) pueden ser apropiadas basadas en la naturaleza del producto (por ejemplo polisacáridos). En general, el ensayo incluye un material de referencia calibrado directa o indirectamente contra el material nacional o internacional correspondiente.

Producción a escala industrial: fabricación del medicamento biológico en las condiciones definidas para su comercialización (por ejemplo instalaciones, tamaño de lote, etc.).

Producción a escala piloto: la producción de sustancia activa o producto farmacéutico terminado mediante un procedimiento totalmente representativo y que simule lo que se aplicará a escala industrial. Los métodos de expansión celular, cultivo y purificación del producto deben ser idénticos excepto por la escala de producción.

Producto conjugado: se compone de un fármaco (por ejemplo, proteína, péptido) unido en forma covalente o no covalente a un transportador ("carrier") por ejemplo, proteína, péptido, mineral inorgánico, con el objetivo de mejorar la eficacia, o la estabilidad del producto.

Producto de degradación: molécula resultante de un cambio en el ingrediente farmacéutico activo, en el producto intermedio y/o en el producto farmacéutico terminado producido a través del tiempo. Para efectos de las pruebas de estabilidad de los productos descritos en esta guía, dichos cambios podrían ocurrir como resultado del procesamiento, transporte o almacenamiento, (por ejemplo, mediante desamidación, oxidación, agregación, proteólisis, entre otros). Para los medicamentos biológicos, algunos productos de degradación pueden tener actividad biológica.

Producto Intermedio: material producido durante el proceso de fabricación que no es el ingrediente farmacéutico activo, ni el producto farmacéutico terminado, que es crítico para el éxito de la producción. Generalmente, un producto intermedio puede ser cuantificable y se deben establecer las especificaciones y vida útil para determinar la finalización exitosa de las etapas de fabricación antes de continuar con la etapa siguiente del proceso de fabricación. Incluye el material que podrá ser sometido a modificaciones moleculares adicionales o conservado durante un periodo de tiempo extenso antes del procesamiento adicional.

Pruebas de estabilidad: serie de pruebas diseñadas para obtener información sobre la estabilidad de un medicamento biológico con el fin de definir su vida útil y su período de utilización bajo condiciones de envase y almacenamiento especificadas.

Pruebas de estrés: estudios realizados para determinar el impacto de los factores ambientales extremos tales como luz y temperatura. Estos estudios no se realizan generalmente como parte de un programa de estabilidad. Se utilizan para establecer condiciones de protección de envase y contenedores, y respaldan las leyendas de etiquetado.

Salidas accidentales de las condiciones de almacenamiento (excursiones de temperatura): son las exposiciones de corto tiempo del medicamento biológico a temperaturas no recomendadas de almacenamiento, es decir demasiado altas o

bajas, teniendo en cuenta que pueden ser inevitables en algún momento, en particular durante la manipulación y transporte o el uso en zonas climáticas con altas temperaturas.

Termoestabilidad. (Como prueba de liberación de lotes de vacunas): estabilidad de la vacuna en cuanto a calidad, seguridad y eficacia, después de la exposición a una temperatura superior de la recomendada para el almacenamiento, por un período determinado de tiempo. Con frecuencia se expresa en términos de cambio de potencia.

Vacunas: clase heterogénea de medicamentos que contienen sustancias inmunogénicas capaces de inducir en el huésped una inmunidad específica, activa y de protección contra las enfermedades infecciosas.

Vacuna combinada: vacuna que consta de dos (2) o más antígenos, combinados por el fabricante en la etapa de formulación final o mezclada inmediatamente antes de la administración. Tales vacunas están destinadas a proteger en contra de más de una enfermedad o contra una enfermedad causada por diferentes cepas o serotipos del mismo microorganismo.

Vacuna conjugada. Es una vacuna producida por la unión covalente entre un antígeno y una proteína transportadora con la intención de mejorar la inmunogenicidad de un antígeno específico. Esta técnica es frecuentemente aplicada a polisacáridos bacterianos para la prevención de una enfermedad bacteriana invasiva.

3. CONSIDERACIONES SOBRE LOS ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

El propósito de los estudios de estabilidad es asegurar que los medicamentos biológicos sean de calidad y que cuenten con perfiles de seguridad y eficacia definidos, que se mantengan hasta el final de la vida útil o durante el periodo de almacenamiento en las condiciones recomendadas de temperatura y humedad.

Así mismo, los estudios de estabilidad proporcionan información para los cambios posteriores, relacionados con modificaciones a los procesos de fabricación o formulación garantizando que el medicamento biológico comercializado se encuentre dentro de las especificaciones durante el tiempo de vida útil. La información que se genere durante los diferentes estudios de estabilidad debe estar disponible y suministrarse en caso que el INVIMA lo requiera.

El titular, el fabricante y el importador (cuando aplique) son responsables de garantizar la calidad del medicamento biológico a través de la realización de los estudios de estabilidad en todas las etapas de producción, con el fin de garantizar la vida útil y las condiciones propuestas de almacenamiento durante la comercialización. Esta información se debe conservar en caso que la autoridad sanitaria lo requiera.

Las especificaciones deben estar basadas en el estudio de estabilidad con un número adecuado de lotes, en la experiencia productiva y analítica con el producto biológico y en los datos de eficacia y seguridad de los lotes utilizados en los ensayos clínicos.

Si las especificaciones no son farmacopeicas, deben ser propuestas y justificadas, por el fabricante, teniendo en cuenta los limites observados en el producto utilizado en los estudios preclínicos y clínicos y en la información técnico científica relevante en términos de seguridad y eficacia que se encuentre disponible a nivel internacional.

Los estudios de estabilidad en tiempo y condiciones reales deben diseñarse para reducir al mínimo la incertidumbre asociada con la caracterización de la variación del medicamento a través del tiempo.
Los estudios de estabilidad se deberán realizar conforme a los lineamientos internacionales que al respecto se encuentren en guías internacionales como OMS, ICH y FDA.

3.1. Para presentación de ensayos clínicos

Los medicamentos biológicos empleados en la realización de ensayos clínicos requieren de estudios de estabilidad. Para tal fin, el Ministerio de Salud y Protección Social expedirá la correspondiente guía.

Hasta tanto se adopte la misma, se aceptarán los resultados de los estudios de estabilidad realizados conforme a estándares internacionales y podrán ser requeridos por el INVIMA durante la evaluación farmacológica o evaluación farmacéutica, para lo cual esa entidad, definirá el procedimiento para su presentación y evaluación.

3.2. Para la evaluación farmacológica y solicitud de registro sanitario

Los datos de estabilidad en tiempo y condiciones reales, se deben presentar para todos los medicamentos biológicos, incluyendo ingredientes farmacéuticos activos, productos intermedios (si aplica) y producto farmacéutico terminado. El INVIMA, basándose en los resultados de los estudios de estabilidad natural, autorizará la vida útil y condiciones de almacenamiento del Ingrediente Farmacéutico Activo, productos intermedios y producto farmacéutico terminado, propuesto en la solicitud del registro sanitario. Los datos de la escala piloto pueden ser aceptables siempre y cuando los lotes a escala de fabricación se pongan a prueba después de la aprobación y previa demostración de la comparabilidad entre el lote a escala piloto y lote a escala de fabricación.

Con lo anterior se pretende garantizar que los medicamentos biológicos mantengan la calidad, seguridad y eficacia durante el tiempo de vida útil asignado, en las condiciones de almacenamiento establecidas, para lo cual el INVIMA realizará las acciones de inspección, vigilancia y control correspondientes.

3.2.1. Estudios de estabilidad del Ingrediente farmacéutico activo (IFA)

Los datos de estabilidad se deben obtener a partir de no menos de tres (3) lotes preferiblemente consecutivos para los que el proceso de producción, las condiciones de almacenamiento y los materiales de envase/cierre sean representativos de los de la escala de fabricación a escala industrial.

Los estudios de estabilidad que deben presentarse en el trámite de registro sanitario, deben ser naturales, por el tiempo de vida útil solicitada. Para los ingredientes farmacéuticos activos con períodos de almacenamiento menores de seis (6) meses, los datos de estabilidad que deben presentarse con la solicitud de registro sanitario, deben ser los equivalentes al tiempo de muestreo que permita soportar la vida útil solicitada y estarán determinados caso a caso.

Se deben presentar datos estimativos de los tiempos de almacenamiento individuales de los ingredientes farmacéuticos activos antes de la fabricación de Producto Farmacéutico Terminado, con el fin de determinar el tiempo máximo de almacenamiento para cada ingrediente farmacéutico activo que permita garantizar la estabilidad del Producto Biológico terminado hasta el fin de su vida útil.

Los datos de estudios realizados con lotes a escala de planta piloto del ingrediente farmacéutico activo producido a una escala reducida de la fermentación y purificación podrán proporcionarse en el momento en que el expediente se presente al INVIMA, con la obligatoriedad de colocar en el programa de estabilidad a largo plazo los tres primeros lotes a escala de fabricación industrial. Cuando se cuente con los estudios de lotes industriales, deberán presentarse al INVIMA.
Las características de calidad del ingrediente farmacéutico activo deben ser las mismas tanto en la elaboración de medicamentos biológicos para estudios preclínicos, clínicos, de desarrollo de producto, como para la fabricación de los lotes piloto y/o lotes industriales.

Los lotes de ingrediente farmacéutico activo que entren al programa de estabilidad se deben almacenar en envases que representen adecuadamente los contenedores que se utilizarán durante la fabricación. Los envases de tamaño reducido pueden ser aceptables para las pruebas de estabilidad de un ingrediente farmacéutico activo con la condición que estén elaborados con el mismo material y utilicen el mismo tipo de sistema de envase/cierre destinado a ser utilizado durante la fabricación.

El estudio de estabilidad que se realice para el ingrediente farmacéutico activo debe ser uno de los soportes para concluir respecto a las condiciones de almacenamiento y transporte para el mismo.

3.2.2. Estudios de estabilidad de Productos intermedios

Los procesos de producción de medicamentos biológicos implican, en algunos casos, la manufactura de productos intermedios (según la naturaleza del biológico) como cosechas, antígenos a granel purificados, granel de antígenos adsorbidos/adyuvantes y graneles finales. Estos productos intermedios, por lo general, no se procesan inmediatamente y pueden ser almacenados durante varios años, a menos que dicho intermedio sea inestable o requiera procesamiento inmediato por razones logísticas. Las pruebas de estabilidad se deben realizar en diferentes etapas de la producción, es decir, en la recolección, en los graneles monovalentes, en los graneles polivalentes y en el granel final. En los casos en los que la manufactura del medicamento biológico involucre la obtención de productos intermedios la estabilidad se debe probar experimentalmente para dichos productos intermedios y se debe proporcionar la documentación por cada una de las etapas mencionadas para el producto en consideración.

La confirmación de los resultados de estudios de estabilidad a escala piloto se debe realizar con lotes fabricados en procesos a escala industrial.

Los productos intermedios deben contar con datos que demuestren la estabilidad en tiempo y condiciones reales. La aceptación final del período de almacenamiento se debe basar en estos datos.

3.2.3. Estudios de estabilidad del Producto farmacéutico terminado

Para la obtención del registro sanitario de los medicamentos biológicos, se deben presentar los resultados de los estudios de estabilidad natural en tres (3) lotes de producto farmacéutico terminado, elaborados en lo posible a partir de tres (3) lotes diferentes de granel o ingrediente farmacéutico activo (IFA), donde el proceso de fabricación, las condiciones de almacenamiento, los materiales de envase y cierre, y los materiales de empaque sean representativos de condiciones de fabricación a escala industrial.

Se debe determinar la estabilidad a través de la definición de los parámetros a ser evaluados y establecer las especificaciones tanto para el ingrediente farmacéutico activo (granel) como para el producto farmacéutico terminado.

Los estudios de estabilidad que deben presentarse en el trámite de registro sanitario, deben ser naturales, por el tiempo de vida útil solicitada. Para los productos farmacéuticos terminados con períodos de almacenamiento menores de seis (6) meses, los datos de estabilidad que deben presentarse con la solicitud de registro sanitario, deben ser los equivalentes al tiempo de muestreo que permita soportar la vida útil solicitada y estarán determinados caso a caso.

Las características de calidad del medicamento biológico en el contenedor final que entre en el programa de estabilidad debe ser representativa de la calidad del material utilizado en los estudios preclínicos y clínicos, y de la calidad del material a ser utilizado para la fabricación de los lotes piloto y/o lotes industriales

Los lotes a escala piloto del producto se pueden proporcionar con la documentación para la obtención del registro sanitario, con la obligatoriedad de colocar los primeros tres (3) lotes a escala de fabricación en el programa de estabilidad a largo plazo después de la obtención del registro sanitario y cuando se cuente con los resultados de los estudios con lotes a escala industrial, deben ser presentados al INVIMA.

Los lotes de medicamentos biológicos que entren al programa de estabilidad se deben almacenar en envases que representen adecuadamente los contenedores que se utilizarán durante la fabricación a escala industrial.

El estudio de estabilidad que se realice para el producto farmacéutico terminado debe ser uno de los soportes para concluir respecto a las condiciones de almacenamiento y transporte para el mismo.

En el caso de las renovaciones, se deben presentar los estudios de estabilidad de los últimos tres lotes que demuestren y hayan culminado el tiempo de vida útil otorgada y/o los estudios de estabilidad *on going* que posea a la fecha, siempre y cuando no exista un cambio sustancial previo que afecte la calidad, seguridad y eficacia del producto.

3.2.4. Estudios de estabilidad para producto reconstituido o diluido

Se debe demostrar la estabilidad de los medicamentos biológicos después de su reconstitución o dilución en las condiciones, medios de reconstitución o dilución y periodo de almacenamiento máximo especificados en los envases, empaques e insertos.

En el estudio de estabilidad de los productos reconstituidos o diluidos se deben incluir los tiempos de muestreo que cubran toda la vida útil propuesta del producto farmacéutico terminado.

El etiquetado deberá incluir el tiempo de vida útil del producto farmacéutico terminado, antes y después de ser reconstituido o diluido, en el solvente o diluente empleado.

3.2.5. Estudios de estabilidad para modificación del registro sanitario

Se deben presentar los estudios de estabilidad en los casos en que el laboratorio fabricante efectúe modificaciones en cualquier etapa del proceso de fabricación o cambio de proveedores de ingredientes farmacéuticos activos u otros materiales de partida, material de envase, cambios en la formulación, cambio en el lugar de fabricación y otros que impacten la estabilidad del producto, con el fin de asegurar el mantenimiento de las características inicialmente otorgadas (seguridad, calidad y eficacia), de sustentar las especificaciones de vida útil y perfeccionar el perfil de estabilidad del medicamento biológico.

3.2.6. Estudios de estabilidad para el seguimiento del cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura

Una vez concedido el registro sanitario, el laboratorio fabricante deberá contar con un programa anual de estabilidad que permita verificar el cumplimiento de las buenas prácticas de manufactura de los lotes que están en el mercado. Esta información debe tenerla el fabricante, el importador y el titular y será verificada por parte del INVIMA en el seguimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura BPM o cuando lo requiera. Cada medicamento biológico debe contar con un protocolo de estabilidad que incluya, entre otra la siguiente información: el objetivo, el número de lotes a incorporar en el estudio, la identificación de los lotes y su histórico (relación del origen y lote del ingrediente farmacéutico activo a granel), el fabricante y su domicilio, el tipo de muestra, la frecuencia del muestreo, las pruebas analíticas a realizar y las especificaciones debidamente soportadas.

3.3. Para evaluar el efecto de las salidas accidentales de las condiciones de almacenamiento establecidas

Un medicamento biológico debe conservar durante todo el ciclo de vida útil las condiciones de almacenamiento aprobadas, con el fin de garantizar su calidad, seguridad y eficacia.

Se deben tomar todas las medidas posibles para evitar la exposición del medicamento biológico a temperaturas no recomendadas de almacenamiento. El uso de dispositivos de registro de temperatura y humedad relativa (cuando aplique) es indispensable para detectar desviaciones en las condiciones de almacenamiento previamente definidas.

Los estudios que evalúan las salidas accidentales de las condiciones de almacenamiento establecidas deben incluir la exposición del producto farmacéutico terminado a temperaturas diferentes a las recomendadas para el almacenamiento, durante un período definido, e indicar dentro del estudio la posibilidad de emplear el producto o no.

Estos estudios deben incluir los parámetros que reflejen la calidad, seguridad y eficacia, del medicamento biológico.

La información correspondiente al comportamiento del producto fuera de las condiciones de almacenamiento establecidas en el estudio de estabilidad debe presentarse ante la autoridad sanitaria.

3.4. Casos especiales en vacunas

Termoestabilidad para liberación de lotes

La termoestabilidad se debe considerar como una característica que proporciona un indicador de la consistencia de la producción en el contexto de liberación de lotes. La prueba de termoestabilidad no está diseñada para proporcionar un valor predictivo de la estabilidad en tiempo real, pero si, para poner a prueba una confirmación frente a las especificaciones definidas para un producto ensayado.

Las pruebas de estabilidad térmica son parte de las especificaciones de liberación de lotes de vacunas vivas atenuadas como Vacuna Polio Oral (VPO), Vacuna Triple de Sarampión Paperas y Rubéola (MMR), y Vacuna de Fiebre Amarilla.

En las recomendaciones actuales de la OMS para las vacunas individuales, la termoestabilidad se considera como una especificación de la vida útil. Sin embargo, se debe considerar la pertinencia de dicha prueba para la liberación de lotes de vacunas inactivadas y se debe justificar la necesidad de la prueba. En principio, si la tasa de cambio

no tiene relevancia para la seguridad y la eficacia de una vacuna en particular, es difícil justificar la prueba de termoestabilidad para la liberación de lotes a menos que sea como una indicación de la consistencia lote a lote. Por ejemplo, la determinación del contenido de antígeno podría ser detectada después de la exposición de la vacuna a temperaturas elevadas, pero puede o no estar directamente relacionada con la inmunogenicidad y la posterior eficacia de la vacuna. Por lo tanto, se debe considerar la conveniencia de tales ensayos sobre una base caso por caso.

4. REQUISITOS PARA LA PRESENTACIÓN DEL DISEÑO, PROTOCOLO E INFORME DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Un protocolo de estabilidad debe incluir de manera secuencial todas las pruebas realizadas para demostrar la vida útil del medicamento en particular. El protocolo debe describir el estudio de estabilidad realizado.

La información se debe presentar en forma lógica y ordenada, con una tabla de contenido que permita verificar la trazabilidad de la información suministrada.

El diseño de los estudios de estabilidad de los ingredientes farmacéuticos activos, productos intermedios y productos farmacéuticos terminados, para los medicamentos biológicos debe contener, como mínimo, la información que se presenta a continuación para facilitar las decisiones relacionadas con la aceptación de la vida útil propuesta:

a. Propósito del estudio
b. Nombre completo
c. Información de los lotes
d. Método de muestreo
e. Frecuencia del muestreo
f. Metodologías analíticas
g. Perfil indicativo de estabilidad
h. Fórmula cuali-cuantitativa
i. Material de envase-cierre
j. Materiales de referencia.
k. Condiciones de almacenamiento
l. Datos primarios, datos consolidados y resultados
m. Interpretación de los datos y resultados.
n. Conclusiones del estudio respecto a la vida útil, condiciones de almacenamiento y materiales de envase y cierre definidos.

Debe tenerse en cuenta la variabilidad de los ensayos biológicos y su impacto en el diseño del estudio.

4.1. Nombre completo

Corresponde a la denominación común internacional del Ingrediente Farmacéutico Activo-IFA.

4.2. Información de los lotes

4.2.1. Identificación del lote

El informe contendrá la identificación de los lotes incluidos en el estudio, el lugar y la fecha de manufactura de los mismos.

4.2.2. Tamaño y tipo de lote

Debe informar el tamaño de los lotes empleados, los cuales pueden ser a escala piloto o industrial. Cuando se presenten cambios en el proceso de manufactura tales como el incremento en la escala, el fabricante debe evaluar los atributos de calidad relevantes para demostrar que la modificación no produjo un cambio no deseado en la calidad, seguridad y eficacia del producto.

Al respecto, se deben tener en cuenta los lineamientos de guías internacionales como ICH, OMS y FDA.

4.3. Información general sobre el ingrediente farmacéutico activo, producto intermedio y producto farmacéutico terminado.

a. Fórmula cuali-cuantitativa
b. Fecha de fabricación
c. Fecha de vencimiento
d. Nombre del fabricante y lugar de fabricación
e. Concentración, actividad biológica o potencia
f. Información sobre materiales de partida empleados
g. Número de unidades de dosificación seleccionadas, aclarando si los ensayos fueron sobre unidades individuales o sobre la combinación de unidades individuales (muestra compuesta).

4.4. Selección y muestreo

Cuando un producto se distribuye en lotes de diferente volumen de llenado (por ejemplo, 1 mililitro (mL), 2 mL, o 10 mL), en unidades calibradas (por ejemplo, 10 unidades, 20 unidades, o 50 unidades), o masa (por ejemplo, 1 miligramo (mg), 2 mg o 5 mg), las muestras que se someterán al programa de estabilidad pueden ser seleccionadas sobre la base de un sistema de matrixing o bracketing, debidamente justificado.

a. Diseño matricial (matrixing), es decir, el diseño estadístico de un estudio de estabilidad en el que diferentes fracciones de las muestras se ensayan a diferentes puntos de muestreo, se debe aplicar sólo cuando se proporcione la documentación apropiada que confirme que la estabilidad de las muestras analizadas representa la estabilidad de todas las muestras. Las diferencias para el mismo producto farmacéutico deben ser identificadas como, por ejemplo, incluir diferentes lotes, diferentes contenidos de dosificación, diferentes tamaños de un mismo cierre y posiblemente, en algunos casos, diferentes sistemas de envase/cierre. En los casos en que no se puede confirmar que los productos responden de manera similar bajo las condiciones de almacenamiento, no debe aplicarse el diseño matricial.

b. Análisis de extremos (Bracketing): Cuando se utilicen los mismos contenidos de dosificación y un mismo sistema de envase/cierre para tres o más envases llenos, el fabricante podrá optar por colocar sólo el tamaño de recipiente más pequeño y más grande en el programa de estabilidad. El diseño de un protocolo que incorpora bracketing asume que la estabilidad de las muestras a condiciones intermedias está representada por los que están en los extremos. En ciertos casos, se pueden necesitar datos para demostrar que todas las muestras están representadas adecuadamente por los datos recogidos en los extremos.

Para cada muestreo se deben incluir un mínimo de tres lotes, que provengan en lo posible de componentes independientes de fabricación. Se pueden utilizar más de tres lotes con el fin de obtener una estimación más fiable de estabilidad.

Al respecto, se deberá tener en cuenta los lineamientos de guías internacionales como ICH, OMS y FDA.

4.5. Respecto a la toma de la muestra

Se debe establecer el método de muestreo, el origen e identificación de la muestra y esta debe ser representativa de la calidad y la escala productiva. Así mismo, debe corresponder con la calidad de los materiales usados en los estudios pre-clínicos y clínicos, manteniendo las condiciones de envase-cierre, empaque y almacenamiento.

4.6. Frecuencia del muestreo

El tiempo de estudio debe ser equivalente a la vida útil que se va a solicitar, teniendo en cuenta que son estudios de estabilidad natural en tiempo y condiciones reales de temperatura y humedad relativa.

Cuando se proponen vidas útiles de un año o menos, los estudios de estabilidad en tiempo y condiciones reales deben llevarse a cabo mensualmente durante los primeros tres meses, y en intervalos de tres meses a partir del tercer mes (0, 1, 2, 3, 6, 9, 12).

Para los productos con vida útil propuesta de más de un año, los estudios deben realizarse cada tres meses durante el primer año de almacenamiento, cada seis meses durante el segundo año, y anualmente a partir del segundo año (0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60). Cuando se reduzcan los tiempos de muestreo se debe justificar científica y técnicamente.

Al respecto, se deberá tener en cuenta los lineamientos de guías internacionales como ICH, OMS y FDA.

4.7. Metodologías analíticas

El interesado debe presentar una relación de las metodologías analíticas validadas, usadas dentro del estudio de estabilidad, con su correspondiente versión. Estas deben abarcar todos los aspectos contemplados dentro del perfil indicativo de estabilidad del medicamento biológico.

Las metodologías analíticas deben ser cuidadosamente seleccionadas y optimizadas de tal forma que permitan la detección oportuna de las diferencias significativas en los atributos de calidad del producto.

Así mismo se deben conocer las limitaciones de las técnicas analíticas y la capacidad de separación y análisis de diferentes variantes del producto basados en las propiedades químicas, físicas y biológicas subyacentes de las moléculas.

4.8. Perfil indicativo de estabilidad

No hay ningún ensayo o parámetro indicador general que oriente las características de estabilidad de un producto biológico. En consecuencia, el fabricante debe proponer un perfil indicativo de estabilidad que contenga pruebas físico-químicas, biológicas microbiológica, toxicológicas y evaluación de los aditivos, según corresponda y de conformidad con los requerimientos del producto específico.

4.9. Material de envase – cierre

Se debe indicar el material de envase cierre usado en los lotes sometidos a estudios de estabilidad.

El impacto del sistema de envase/cierre en la estabilidad y la calidad del ingrediente farmacéutico activo, producto intermedio y producto farmacéutico terminado, debe probarse mediante la exposición y conservación de las muestras en diferentes posiciones durante un cierto período. Estas posiciones deben imitar algunas situaciones que pueden ocurrir durante el transporte y almacenamiento, y que proporcionan un contacto entre el medicamento biológico y el sistema de envase/cierre (posición vertical, horizontal o invertida). Al respecto, se deberá tener en cuenta los lineamientos de guías internacionales como ICH, OMS y FDA.

4.10. Materiales de referencia

En el caso de existir estándares oficiales (nacionales o internacionales) estos deberán ser empleados. En su defecto se utilizaran materiales de referencia caracterizados completamente por el fabricante de acuerdo a las normas internacionales.

Al respecto, se deberá tener en cuenta lineamientos de guías internacionales como ICH, OMS y FDA.

4.11. Condiciones de almacenamiento

Para los ingredientes farmacéuticos activos, productos intermedios y producto farmacéutico terminado deben definirse con precisión las condiciones de almacenamiento (temperatura, humedad, luz o cualquier otro factor que el fabricante considere que afecta al producto).

4.12. Datos primarios, datos consolidados y resultados

Los datos obtenidos deben ser presentados en forma tabulada individual, indicando la fuente de cada uno (como es el caso de lote, envase, compuesto, etc). También deben ser tabulados los promedios resultantes de los datos consolidados.

4.13. Interpretación de los datos y resultados

4.13.1. Requisitos para la presentación

El solicitante deberá presentar:

a. La documentación sobre los métodos estadísticos apropiados y las fórmulas utilizadas en el análisis de los datos y resultados intermedios.
b. La evaluación de los datos, incluyendo los cálculos, análisis estadísticos, ubicación de puntos o gráficas.
c. Los resultados de las pruebas estadísticas utilizadas para llegar a la estimación de la vida útil propuesta.
d. El límite de la variación permitido en la actividad biológica y/o potencia del ingrediente farmacéutico activo, producto intermedio y Producto Farmacéutico Terminado en estudio y la referencia bibliográfica correspondiente. Cuando no se encuentre referenciada en la literatura, se debe presentar una descripción resumida del ensayo, los datos y el análisis estadístico correspondiente a la estimación de éste valor límite, realizada o contratada su ejecución por el propio fabricante del medicamento.

4.13.2. Manejo matemático y estadístico de los datos

Los estudios de estabilidad se pueden realizar por bracketing y matrixing (diseño de análisis extremos y diseño de análisis de matriz respectivamente), que pueden utilizarse para disminuir la cantidad de pruebas requeridas para determinar la vida útil del medicamento.

Con la información obtenida en cada tiempo de muestreo, se debe efectuar una prueba estadística para establecer si no se detecta una diferencia estadísticamente significativa entre el comportamiento de los lotes en estudio. Este resultado es la base para poder combinar todos los datos obtenidos de los 3 lotes o más en estudio y así obtener un promedio globalizado expresado con sus límites de confianza.

5. CONCLUSIONES DEL ESTUDIO RESPECTO A LA VIDA ÚTIL, CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y MATERIALES DE ENVASE Y CIERRRE DEFINIDOS

El interesado debe señalar con fundamento en los resultados estadísticos obtenidos, la vida útil propuesta para el medicamento biológico, el ingrediente farmacéutico activo y el producto intermedio, determinada en los materiales de envase/cierre empleados y en las condiciones de almacenamiento demostradas durante el estudio. Así mismo, debe fijar las especificaciones para la liberación de producto farmacéutico terminado y las especificaciones de estabilidad.

6. VALIDACIÓN DE LA CADENA DE FRÍO

Para los casos en que la temperatura de conservación de los medicamentos sea refrigeración o congelación, deben presentar la validación de la cadena de frío que cumpla con los siguientes requisitos:

a. Que garantice el conjunto de condiciones o elementos cuyo objetivo sea almacenar, conservar y transportar a una temperatura controlada el medicamento biológico, desde el momento de su fabricación, incluyendo sus productos intermedios (cuando aplique), hasta su distribución en el territorio nacional, con el fin de asegurar la perfecta conservación de los componentes que lo constituyen y evitar procesos de degradación que disminuyan su potencia y/o modifiquen su perfil de estabilidad.

b. Las cámaras o contenedores de refrigeración que se empleen durante el transporte o almacenamiento de los productos deben ser de fácil acceso y poder ubicarse en un área donde se desarrollen otras actividades como embalaje, carga, envío y transporte del producto.

c. Las cámaras y contenedores de refrigeración deben estar conectados a un sistema eléctrico con mínima variación de voltaje y deben contar con un sistema alterno de energía.

d. Las cámaras y contenedores de refrigeración, deben contar con un termostato que permita mantener la temperatura requerida para la conservación de los medicamentos biológicos. Así mismo, debe contar con un dispositivo de registro de las condiciones de temperatura durante el transporte o cualquier otra actividad que requiera conservar la cadena de frío.

e. Las cámaras y contenedores de refrigeración, deben estar calibradas y contar con el informe respectivo de calificación de equipo, dentro de la temperatura establecida de interés.

f. Las cámaras y contenedores de refrigeración deben contar con termómetros calibrados en su interior, los cuales deben estar ubicados en diferentes áreas. Los registros deben hacerse como mínimo dos veces al día.

g. El transporte, ya sea aéreo, terrestre o marítimo, se debe realizar en forma refrigerada utilizando cámaras o contenedores de refrigeración en los que se consideren los requisitos señalados en los literales c a f.

h. En caso de imposibilidad en el cumplimiento de lo dispuesto en el literal anterior, se podrán utilizar neveras o cajas isotérmicas de transporte en las cuales se introduzca un marcador de tiempo-temperatura o de máximas y mínimas, y activarlo antes de cerrar la nevera o caja isotérmica.

i. En caso de optar por esta opción, los monitores de temperatura se deben colocar conforme al diseño validado en el empaque. En el caso de caja isotérmica se debe colocar al menos dos indicadores, uno en la parte central junto con los productos y otro en un punto alejado de la fuente de corriente eléctrica o similar.

Para los medicamentos que no requieran cadena de frio para su conservación debe presentarse la validación conforme a la temperatura autorizada.

7. RESPONSABILIDADES

En el informe de estabilidad se debe señalar claramente quién es la o las personas que realizaron los estudios de estabilidad y elaboraron los correspondientes informes técnicos, así como la entidad a la que pertenecen. Esos informes deben estar firmados por el personal responsable autorizado para ello.

8. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Se debe anexar con la documentación de los estudios de estabilidad la información que permita identificar el nombre, la dirección y responsabilidad de cada uno de los actores involucrados en cada una de las etapas del proceso de producción del producto farmacéutico terminado, incluyendo los laboratorios contratados, tanto para el proceso de fabricación como de control de calidad, así:

a. El fabricante del Ingrediente Farmacéutico Activo - IFA.
b. El fabricante de las demás materias primas, que intervengan en el proceso de manufactura, incluidos los proveedores del material de envase, empaque y sistema de cierre.
c. El fabricante de los productos intermedios que se obtengan tanto para el IFA, si es el caso, como para el producto farmacéutico terminado, cuando aplique.
d. El fabricante del producto farmacéutico terminado y si aplica, del acondicionador primario y secundario del medicamento biológico.
e. El responsable de realizar el control de calidad y la liberación del producto.
f. El responsable de realizar los estudios de estabilidad.