



ANEXO TÉCNICO No. 3

FORMATO A DILIGENCIAR TRATÁNDOSE DE PROYECTOS DE REGULACIÓN QUE DEBAN PUBLICARSE PARA COMENTARIOS DE LA CIUDADANÍA EN GENERAL

(Numeral 8º del Artículo 8º del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo y artículo 2.1.2.1.23 del Decreto 1081 de 2015)

Proyecto normativo: Por la cual se expiden los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales y se dictan otras disposiciones

Cuadro de respuestas consulta pública realizada desde el día 15 de febrero de 2023, hasta el día 1 de marzo de 2023

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
CGI&M	<p>Página 2.</p> <p>Artículo 2. Ámbito de aplicación. La presente resolución aplica a: (...) Parágrafo 2. Los gases medicinales de producción y uso “in situ” para el uso y consumo de la institución que los produce, no son objeto de la presente resolución.</p>	<p>Propuesta de redacción:</p> <p>‘Parágrafo 2. Los gases medicinales de producción y uso ‘in situ’ para el uso y consumo de la institución que los produce no son objeto de la presente resolución, salvo que esta producción se utilice para envasado y almacenamiento/reserva de cilindros, ya sea para uso intrahospitalario o externo’.</p> <p>Justificación: Es importante que el concepto de producción y uso en sitio esté claro: se refiere a la producción que se hace al interior de la IPS para entrega a su propia red de gases medicinales. Cualquier actividad diferente debe seguir las normas aplicables, que permiten garantizar la idoneidad, seguridad del producto y la seguridad del paciente.</p> <p>Lo anterior, de conformidad con definido en el capítulo XXIII, artículo 75, numeral 27 de la Resolución 4410 “El sistema concentrador de oxígeno cuenta con un equipo</p>	<p>En efecto el parágrafo 2 indica de forma expresa que la producción en sitio para uso y consumo de la propia institución no es objeto de realización y presentación de estudios de estabilidad.</p> <p>De esta forma, si una institución va a realizar producción con fines de venta o para uso externo, le aplicaría la normatividad para la realización de estudios de estabilidad.</p> <p>En cuanto al llenado del sistema de reserva en la propia institución, es una circunstancia que es revisada durante la visita de certificación en Buenas Prácticas de Manufactura, en la que se evalúa que la institución maneje una rotación adecuada de los cilindros de gases medicinales, para uso y reserva.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	<p>Parágrafo 3. Los gases medicinales comercializados en estado de líquido criogénico no requieren de estudios de estabilidad. Se debe garantizar el contenido del líquido criogénico declarado en el recipiente al momento de su entrega al usuario final, anexando los respectivos soportes.</p>	<p><i>para el llenado del sistema de reserva, éste debe cumplir con las especificaciones definidas, así como con los requerimientos para el llenado de gases medicinales".</i></p> <p>Es así como el sistema de reserva de la Institución de Salud, teniendo en cuenta que ésta corresponde a un producto terminado cuyos cilindros se van a almacenar, debe cumplir con las especificaciones y requerimientos para el llenado de gases medicinales, y en este contexto se sugiere que sean sujeto del proyecto de norma que se encuentra en construcción.</p> <p>Parágrafo 3. Los gases medicinales comercializados en estado de líquido criogénico no requieren de estudios de estabilidad. Se debe garantizar el contenido del líquido criogénico declarado en el recipiente al momento de su entrega al usuario final, anexando los respectivos soportes.</p> <p>Justificación. No es claro a que se refiere la frase 'anexando los respectivos soportes', teniendo en cuenta que todas las empresas, sin excepción, entregan el producto etiquetando el respectivo envase con la información correspondiente al gas, y en esta etiqueta del lote, se enuncia la cantidad que se entrega, entre otras características. Adicionalmente, en la factura se declara el volumen de líquido entregado al cliente. Lo propio se encuentra en la bibliografía internacional al respecto. Con base en lo anterior, y con el ánimo de evitar confusiones, además de procedimientos y papeleo</p>	<p>Por lo tanto, no se considera pertinente modificar el parágrafo segundo.</p> <p>Se acepta la observación al Parágrafo 3.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
		innecesarios, se sugiere eliminar el segundo párrafo del párrafo 3.	
CGI&M	<p>Página 3.</p> <p>Artículo 3. Listado de gases medicinales altamente estables. Son gases medicinales altamente estables los siguientes:</p> <p>1 OXÍGENO 2 DIÓXIDO DE CARBONO 3 AIRE MEDICINAL 4 ÓXIDO NITROSO 5 DIÓXIDO DE CARBONO + OXÍGENO (mezcla carbógena) 6 OXIGENO + HELIO 7 OXIGENO + ÓXIDO NITROSO</p> <p>Parágrafo. El Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA actualizará, de forma periódica, el listado de gases medicinales altamente estables de acuerdo con la evolución de la evidencia científica o tomando como referencia agencias regulatorias internacionales de reconocida trayectoria. Estas actualizaciones deberán ser publicadas por dicha entidad una vez se realice la modificación del listado.</p>	<p>Artículo 3. Listado de gases medicinales altamente estables. Son gases medicinales altamente estables los siguientes:</p> <p>1 OXÍGENO 2 DIÓXIDO DE CARBONO 3 AIRE MEDICINAL 4 ÓXIDO NITROSO 5 DIÓXIDO DE CARBONO + OXÍGENO (mezcla carbógena) 6 OXIGENO + HELIO 7 OXIGENO + ÓXIDO NITROSO 8 ÓXIDO NÍTRICO</p> <p>Parágrafo. El Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos -INVIMA actualizará, de forma periódica, el listado de gases medicinales altamente estables de acuerdo con la evolución de la evidencia científica, estudios de estabilidad de gases que ya lleven diez (10) o más años comercializándose en el mercado colombiano, o tomando como referencia agencias regulatorias internacionales de reconocida trayectoria. Estas actualizaciones deberán ser publicadas por dicha entidad una vez se realice la modificación del listado.</p> <p>Justificación. Incluir aquellos principios activos que ya llevan más de 10 años en el mercado y que a través de los reiterados estudios de estabilidad se haya demostrado su estabilidad, como es el caso del Óxido Nítrico.</p>	<p>La evidencia bibliográfica y las consultas realizadas en entes regulatorios reconocidos no demuestran evidencia que permita incluir el óxido nítrico en el listado de gases medicinales altamente estables para concederles la vida útil estándar. Por lo tanto no se acepta la sugerencia.</p> <p>El óxido nítrico no se incluyó en esta lista principalmente debido a su naturaleza inestable cuando se mantiene en las condiciones requeridas para su uso por parte del usuario final. Health Canada y la industria de gases medicinales acordaron que la fecha de vencimiento de los productos de óxido nítrico debe continuar según las regulaciones”</p> <p>En las agencias de referencia principalmente Health Canada, FDA y TGA, tomadas como sustento para la elaboración del Análisis de Impacto Normativo-AIN y para la construcción del proyecto normativo, no se reporta el óxido nítrico en lo listados exentos de reportar fecha de expiración para este medicamento.</p> <p>Sumado a lo anterior se consultó a Health Canada sobre la situación puntual del óxido nítrico, asunto sobre el cual se recibió la siguiente respuesta:</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
		<p>A nivel nacional el óxido nítrico cuenta con registros sanitarios incluso de más de quince años, y a nivel mundial de 20 años, que permiten evidenciar la estabilidad del gas. Por ello la sugerencia de inclusión del gas en el listado, y de la condición en el párrafo.</p> <p>Agradecemos si es posible conocer la referencia bibliográfica que está siendo utilizada como referencia, por parte de este Ministerio.</p>	<p>“Los gases medicinales que fueron aceptados bajo la exención de vencimiento son gases que tienen un largo historial de uso seguro y tienen evidencia de estabilidad aceptable a largo plazo si se mantienen en recipientes cerrados apropiados con condiciones de almacenamiento apropiadas</p>
CGI&M	<p>Página 3. Artículo 5. Vida útil estándar. El INVIMA concederá una vida útil estándar de 24 meses a aquellos gases medicinales altamente estables, a los que alude el artículo 3° y los que se actualicen con esa categoría, cuyos fabricantes opten por no realizar los estudios de estabilidad y cumplan con la normatividad aplicable en lo relacionado con los envases, sistemas de envase-cierre y las condiciones de almacenamiento establecidas en el registro sanitario. Si se solicita una vida útil mayor a la vida útil estándar para los gases altamente estables, se deben presentar los estudios de estabilidad.</p>	<p>Artículo 5. Vida útil estándar. El INVIMA concederá una vida útil estándar de 24 meses a aquellos gases medicinales altamente estables, a los que alude el artículo 3° y los que se actualicen con esa categoría, cuyos fabricantes opten por no realizar los estudios de estabilidad y cumplan con la normatividad de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) aplicable en lo relacionado con los envases, sistemas de envase-cierre y las condiciones de almacenamiento establecidas en el registro sanitario, sin superar la temperatura de los 52 grados centígrados. Si se solicita una vida útil mayor a la vida útil estándar para los gases altamente estables, se deben presentar los estudios de estabilidad.</p> <p>Justificación.</p>	<p>Conservar la certificación en Buenas Prácticas de Manufactura es un requisito aplicable y obligatorio para quien fabrica gases medicinales. Su verificación es inherente al trámite de registro sanitario, por lo tanto, no se considera en este numeral reiterar la obligatoriedad de contar con Buenas Prácticas de Manufactura.</p> <p>De otra parte, las condiciones de almacenamiento establecidas en el registro sanitario deben estar acordes con la temperatura máxima de almacenamiento de los gases medicinales, establecidas en la Resolución 4410 de 2009, esto es 52 °C.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
		<p>Considerando las características diferenciales de los gases medicinales con relación a los medicamentos tradicionales, su guía de estabilidad debe tener en cuenta que su almacenamiento, el cual se realiza en lugares con ventilación natural y en espacios semi abiertos para evitar riesgos de accidente en caso de fugas de gas, en algunas regiones de Colombia no es posible hacerlo a menos de 30 grados centígrados (Ej. Costa Caribe, Barrancabermeja, Honda).</p> <p>Con base en lo anterior se sugiere que se permita <u>expresamente</u> la temperatura de hasta 52 grados centígrados indicada en la Resolución 4410 de 2009, en la bibliografía internacional, y en otras agencias sanitarias, para efectos del almacenamiento y transporte.</p> <p>Se sugiere: <i>“El INVIMA concederá una vida útil estándar de 24 meses a aquellos gases medicinales altamente estables, a los que alude el artículo 3° y los que se actualicen con esa categoría, cuyos fabricantes opten por no realizar los estudios de estabilidad y cumplan con la normatividad aplicable en lo relacionado con los envases, sistemas de envase- cierre y las condiciones de almacenamiento establecidas en el registro sanitario de acuerdo con la temperatura máxima de almacenamiento de los gases medicinales, establecidas en la Resolución 4410 de 2009, esto es 52°C”.</i></p> <p>Lo anterior, para mayor claridad, especialmente cuando se proceda con lo relacionado con el Registro sanitario, ya que en algunas ocasiones se ha exigido una temperatura máxima de</p>	<p>Se redactará así:</p> <p>Artículo 5. Vida útil estándar. El INVIMA concederá una vida útil estándar de 24 meses a aquellos gases medicinales altamente estables, a los que alude el artículo 3° y los que se actualicen con esa categoría, cuyos fabricantes opten por no realizar los estudios de estabilidad y cumplan con la normatividad aplicable en lo relacionado con los envases, sistemas de envase-cierre y adicionalmente su almacenamiento se realice en áreas cubiertas, protegidas de cualquier deterioro externo, sin superar la temperatura máxima establecida en la Resolución 4410 de 2009 o la norma que la modifique o sustituya. Si se solicita una vida útil mayor a la vida útil estándar para los gases</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
		almacenamiento de 30°C, que es la que aplica a los medicamentos convencionales pero que no es posible aplicar a los gases medicinales en todo el territorio nacional, especialmente en aquellas regiones donde la temperatura ambiente supera los <u>30°C</u> (ver justificación tercera columna)	altamente estables, se deben presentar los estudios de estabilidad.
	ANEXO TÉCNICO		
	Página 5. 1.1. Objetivo de la Guía	Se sugiere adicionar este párrafo , aclarando que es aplicable solo cuando se trate de gases que no se encuentren calificados como estables, o para los que se requiera una vida útil superior a los 24 meses.	Lo comentado se encuentra en el numeral 1.2 alcance de la guía, por lo que no es necesario reiterarlo.
CGI&M	Página 6. 1.3. PRINCIPIOS GENERALES. (...) Tercer párrafo. Como resultado de los estudios de estabilidad, se logra establecer el periodo de vida útil del gas medicinal y las condiciones de almacenamiento recomendadas, para lo cual se debe tener en	Como resultado de los estudios de estabilidad, se logra establecer el periodo de vida útil del gas medicinal y las condiciones de almacenamiento recomendadas, para lo cual se debe tener en cuenta también la zona de comercialización del medicamento las Buenas Prácticas de Manufactura para estos medicamentos que permiten un techo de 52 grados centígrados. Justificación. Ver comentario anterior. Es técnicamente imposible asegurar un almacenamiento a	Se acoge la observación en cuanto a eliminar la referencia a “la zona de comercialización del medicamento”. Por otra parte, no se considera necesario reiterar la temperatura máxima de almacenamiento de los gases medicinales, la cual se indica en el desarrollo de la presente guía, numeral 4.1.2 Temperatura de almacenamiento.

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	cuenta también la zona de comercialización del medicamento.	temperaturas inferiores a los 30°C en varias zonas de Colombia. Una norma en contrario sería obligar a lo imposible "Ad impossibilia nemo tenetur".	Finalmente, se anota que en la guía no se establece el almacenamiento a temperaturas inferiores a 30° C.
CGI&M	<p>Página 7.</p> <p>2. Definiciones.</p> <p>Especificación: corresponde a la combinación de pruebas y criterios de aceptación físicos, químicos y microbiológicos, que determinan la conformidad para la utilización de un IFA o un PFT y sus componentes</p> <p>Especificación de liberación: corresponde a la combinación de pruebas y de criterios de aceptación físicos, químicos y microbiológicos, que determinan la conformidad de un IFA o un PFT al momento de su liberación. Por lo general las especificaciones del ensayo de valoración para liberación deben ser más estrechas que las especificaciones establecidas durante la vida útil y debe tener en cuenta el porcentaje de degradación obtenido en los estudios de estabilidad acelerados y naturales.</p> <p>Especificación durante la vida útil: corresponde a la combinación de pruebas y criterios de aceptación físicos, químicos y microbiológicos, que determinan la conformidad hasta el periodo de vida útil para un gas medicinal.</p>	<p>Especificación: corresponde a la combinación de pruebas y criterios de aceptación físicos y químicos y microbiológicos, que determinan la conformidad para la utilización de un IFA o un PFT y sus componentes</p> <p>Especificación de liberación: corresponde a la combinación de pruebas y de criterios de aceptación físicos y químicos y microbiológicos, que determinan la conformidad de un IFA o un PFT al momento de su liberación. Por lo general las especificaciones del ensayo de valoración para liberación deben ser más estrechas que las especificaciones establecidas durante la vida útil y debe tener en cuenta el porcentaje de degradación obtenido en los estudios de estabilidad acelerados y naturales.</p> <p>Especificación durante la vida útil: corresponde a la combinación de pruebas y criterios de aceptación físicos y químicos y microbiológicos, que determinan la conformidad hasta el periodo de vida útil para un gas medicinal.</p> <p>Estudios de estabilidad natural (Estudios a largo plazo): son estudios diseñados para evaluar las características físicas y química y microbiológicas de un</p>	<p>Si bien es cierto que dentro de las monografías de la USP para gases (ej. oxígeno, aire, dióxido de carbono, óxido nitroso) no se incluyen ensayos correspondientes a pruebas microbiológicas; también se debe tener en cuenta la definición de estabilidad para productos farmacéuticos de la USP <1191>, donde se indican los cinco tipos de estabilidad que suelen reconocerse y dentro de los cuales se incluye la estabilidad microbiológica.</p> <p>Adicionalmente, se debe tener en cuenta que el capítulo (1115) de la USP, CONTROL DE BIOCARGA DE FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS NO ESTÉRILES, provee una jerarquía para las grandes categorías de productos farmacéuticos no estériles con respecto al riesgo potencial de contaminación microbiológica, donde se indica que las vías de administración más críticas son inhaladores de dosis fija e inhaladores de polvo seco y atomizadores nasales.</p> <p>Por tanto, se considera necesario garantizar la calidad microbiológica del gas medicinal durante la vida útil que se está solicitando, teniendo en cuenta además que el sistema de envase-cierre es sometido a varios usos y que</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	<p>Estudios de estabilidad natural (Estudios a largo plazo): son estudios diseñados para evaluar las características físicas, química y microbiológicas de un gas medicinal, durante el tiempo de conservación y el periodo de almacenamiento previstos.</p>	<p>gas medicinal, durante el tiempo de conservación y el periodo de almacenamiento previstos.</p> <p>Justificación. Las definiciones están muy propias de los medicamentos tradicionales. Se resalta que los análisis microbiológicos no aplican para gases medicinales, por las características propias de estos productos y su proceso productivo.</p> <p>Si la monografía de la Farmacopea USP no incluye ensayos microbiológicos, no es pertinente imponer este requisito en una guía para estudios de estabilidad de gases medicinales.</p> <p>Por otro lado, no es menester hacer alusión a la generalidad de productos farmacéuticos ya que el propósito de esta guía, precisamente, es elaborar un documento exclusivo para gases teniendo en cuenta sus particularidades.</p> <p>Adicionalmente, se deben considerar las condiciones bajo las cuales se producen estos gases; por ejemplo, el oxígeno producido por el método criogénico se maneja bajo condiciones extremas (temperaturas de -180°C) que no permiten crecimiento de microorganismos.</p>	<p>los pacientes no deben ser sometidos a una situación de riesgo microbiológico adicional a su estado de salud.</p> <p>De otra parte, la estabilidad microbiológica sería mínimo en dos puntos del estudio: al final y al inicio del estudio, de acuerdo con la vida útil solicitada.</p> <p>Además, si bien es cierto que las monografías no establecen el requisito de ensayos microbiológicos, es cierto que algunos gases como el nitrógeno son utilizados por la industria farmacéutica para generar atmósferas inertes caso en el cual se exige ensayos microbiológicos.</p> <p>Adicionalmente, debe tenerse en cuenta que la propuesta normativa prevé en principio que los estudios de estabilidad sean realizados para gases medicinales nuevos, siendo así importante conocer su comportamiento microbiológico.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
		<p>Lo anterior, sumado al sistema cerrado por tubería y válvulas antirretorno, más la presión positiva que se maneja en los cilindros (alrededor de 2000 psi), imposibilita el ingreso de contaminantes (lo cual es revisado en las visitas de certificación y recertificación de BPM).</p> <p>Finalmente, las válvulas de los cilindros, cuya parte externa no se encuentra catalogada como área estéril, puesto que su exposición y manipulación es constante para poder suministrar el gas al paciente, es una razón más para no justificar las pruebas microbiológicas en un estudio de estabilidad de cilindros de gases medicinales. Este contexto no se ha identificado como un riesgo precisamente porque, como lo indican, el envase-cierre es inerte, y para que haya un crecimiento microbiano deben conjugarse ciertas condiciones básicas de temperatura, humedad y presencia de nutrientes.</p> <p>Con base en lo anterior, y considerando que en estos gases el contenido de agua (humedad) es casi nulo, manifestar que hay un "riesgo microbiológico" porque el envase- cierre es sometido a varios usos" no es acertado debido</p>	

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
		<p>a la</p> <p>ausencia de las mencionadas condiciones.</p>	
CGI&M	<p>Página 7.</p> <p>Estudios de estabilidad "On-Going": luego de que se ha autorizado la comercialización del gas medicinal, la estabilidad del mismo debe ser verificada de acuerdo con un programa de estabilidad continuo, que permita monitorear el producto durante el tiempo de vida útil y determinar que este permanece y puede permanecer dentro de especificaciones bajo las condiciones de almacenamiento establecidas en el Registro Sanitario.</p>	<p>Se sugiere eliminar esta definición y reemplazarla por la siguiente:</p> <p>Estabilidad Acelerada, a Largo Plazo o Natural y de Aseguramiento de Calidad. Los estudios se llevarán a cabo de acuerdo con lo indicado en el numeral 4.3 del ANEXO. Se podrán utilizar espacios de bodega con monitoreo de temperatura y registro de las condiciones no mayor a 52°C en cumplimiento de la Resolución 4410.</p>	<p>Se aclara que, para los gases medicinales altamente estables, se les concederá la vida útil estándar y no requerirán estudios de estabilidad en curso (On-going).</p> <p>Para el caso de los gases que deseen una mayor vida útil o gases medicinales que no se encuentren en el listado de gases altamente estables, se deben realizar los estudios de estabilidad incluyendo los estudios de aseguramiento (on going), los cuales permiten verificar la conservación de las especificaciones a lo largo del tiempo.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
			<p>Adicionalmente las condiciones y temperaturas para llevar a cabo los estudios son abordados en el desarrollo del documento técnico anexo al proyecto normativo.</p> <p>Por lo tanto, no se acoge el comentario.</p>
CGI&M	<p>Página 9.</p> <p>3. ENFOQUE DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD</p>	<p>Se sugiere reiterar que solo aplica para los gases que no están contemplados en tabla del artículo 3°, o para aquellos para los cuales se vaya a solicitar vida útil superior a 24 meses, (artículo 5)</p>	<p>Lo comentado se encuentra en el numeral 1.2 alcance de la guía, por lo que no es necesario reiterarlo.</p>
CGI&M	<p>Página 9.</p> <p>3.3. Como parte del cumplimiento de las BPM. Cuando aplique, de acuerdo con lo recomendado en la presente guía, los Titulares del Registro Sanitario de gases medicinales establecerán un programa de estudios de estabilidad rutinario (on going), con el fin de verificar las condiciones de envejecimiento natural y el cumplimiento de las BPM en el aspecto de estabilidad en los lotes que se encuentran en el mercado.</p>	<p>3.3. Como parte del cumplimiento de las BPM. Cuando aplique, de acuerdo con lo recomendado en la presente guía, los Titulares del Registro Sanitario de gases medicinales establecerán un programa de estudios de estabilidad rutinario (on going), a temperatura ambiente, con el fin de verificar las condiciones de envejecimiento natural y el cumplimiento de las BPM en el aspecto de estabilidad en los lotes que se encuentran en el mercado.</p> <p>Justificación. Considerando la evolución normativa, los estudios de estabilidad on going ya no aplican para gases medicinales.</p> <p>Adicionalmente, no es prudente su realización en cabinas cerradas por razones de seguridad, tanto para los trabajadores como para la infraestructura de las plantas.</p>	<p>La guía adoptada mediante la Resolución 2514 de 1995, en el numeral 2, “<i>Solicitudes de evaluación farmacéutica para la renovación de registros sanitarios</i>” subnumerales 2A y 2B, hace referencia a los programas de seguimiento de la estabilidad, los cuales corresponden y son equivalentes a los estudios on-going. Así mismo, las guías ICH y los documentos técnicos de la OMS, entre ellos el anexo 10 del informe 52 (file:///C:/Users/Usuario/Downloads/9789241210195-eng.pdf), hacen alusión a los estudios de estabilidad On-going.</p> <p>De esta forma, el presente proyecto de actualización normativa pretende fijar unos requisitos particulares en materia de estabilidad de gases medicinales, tomando como referencia lineamientos internacionales en materia de estabilidad de medicamentos.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
		<p>Los estudios de estabilidad on going desaparecen en virtud de la pérdida de vigencia de la circular DG 100-0115-13 que exigía “establecer un programa de estudios de estabilidad rutinaria en condiciones de envejecimiento natural”.</p> <p>*Historial de normas:</p> <p>Decreto 677 de 1995 – No lo exige</p> <p>Resolución 2514 de 1995 – No lo exige (ver art. 2.)</p> <p>Resolución 3157 de 2018 – remite los estudios de estabilidad de gases medicinales a la Res.2514, donde no se exige, derogando así la exigencia de estudios de estabilidad on going para gases medicinales.</p>	<p>Es así como, para el caso de los gases medicinales que no hagan parte del listado o que deseen solicitar una vida útil mayor, tal como lo indica el numeral 8 de la guía, posterior a la obtención del registro sanitario, titulares y fabricantes adquieren la obligación de realizar con lotes industriales los estudios de estabilidad de seguimiento u on-going, como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en las BPM.</p> <p>Por lo tanto, no se acoge el comentario.</p>
CGI&M	<p>Página 9.</p> <p>3.4. Para sustentar o justificar el efecto que pueden tener los cambios sobre la calidad y estabilidad de un producto (...) Este tipo de estudios se deben realizar bajo las siguientes circunstancias (WHO, 2009, Informe 43):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio cualitativo o cuantitativo de la formulación. 	<p>3.4. Para sustentar o justificar el efecto que pueden tener los cambios sobre la calidad y estabilidad de un producto (...) Este tipo de estudios se deben realizar bajo las siguientes circunstancias (WHO, 2009, Informe 43):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambio cualitativo o cuantitativo de la formulación. - Cambio del fabricante del principio activo, incluyendo los cambios de lugar de las instalaciones o planta de un mismo fabricante. - Cambios en el proceso de manufactura (incluyendo cambio de equipos). 	<p>Los cambios en las instalaciones de fabricación y en los sistemas de apoyo crítico que afecten el producto, pueden darse tanto para medicamentos tradicionales como para gases medicinales, por lo tanto, se amerita el estudio del cambio para evaluar su efecto.</p> <p>Ahora bien, desde el punto de vista técnico, debe realizarse la valoración del cambio para determinar su incidencia en el producto, por lo tanto, se ajusta el texto comentado para incluir la evaluación del impacto o riesgo, así:</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	<ul style="list-style-type: none"> - Cambio del fabricante del principio activo, incluyendo los cambios de lugar de las instalaciones o planta de un mismo fabricante. - Cambios en el proceso de manufactura (incluyendo cambio de equipos). - Cambios o modificaciones en las instalaciones de fabricación y en los sistemas de apoyo crítico del área de fabricación. - Cambio en el sistema de envase- cierre del producto, incluida la modificación del material. 	<p>- Cambios o modificaciones en las instalaciones de fabricación y en los sistemas de apoyo crítico del área de fabricación.</p> <p>- Cambio en el sistema de envase- cierre del producto, incluida la modificación del material.</p> <p>Justificación. Se sugiere la eliminación de la viñeta resaltada en rojo, por tenerse que es de aplicación propia para medicamentos tradicionales.</p>	<p><i>Cambio o modificaciones en las instalaciones de fabricación y en los sistemas de apoyo crítico de acuerdo con la evaluación del impacto o riesgo.</i></p>
CGI&M	<p>Página 9.</p> <p>4. Diseño del estudio de estabilidad.</p> <p>4.1. Aspectos generales.</p> <p>Para la realización de los estudios de estabilidad se debe tener en cuenta que deberán realizarse estudios de estabilidad para cada planta fabricante.</p>	<p>Se sugiere la eliminación del numeral 4.1.</p> <p>Justificación.</p> <p>Si se exige cabina para los estudios de estabilidad, donde se somete el producto a una condición extrema, sus resultados son estándar, lo que facilita que puedan ser reproducibles en todo el territorio nacional y por tanto aplicables para todas las plantas del país de la compañía que lo haya elaborado.</p> <p>Por lo tanto, no se requieren estudios de estabilidad para un mismo producto manufacturado en diferentes sedes de una misma compañía mientras se maneje el mismo proceso de fabricación, controles, especificaciones, materias primas, tipo de equipos y todas las plantas tengan certificado vigente de Buenas Prácticas de Manufactura.</p> <p>En caso de que se acepte la propuesta indicada en la casilla sobre la definición Estudios de estabilidad</p>	<p>En la estabilidad y la calidad del producto hay que tener en cuenta otros factores adicionales a la temperatura como lo son los equipos, las áreas y procesos, los cuales varían en cada planta fabricante.</p> <p>Por lo tanto, se ratifica que los estudios de estabilidad deben ser realizados para cada planta fabricante.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
		<p>“On-Going”, y el numeral 3.3. del Anexo, en la que se sugiere su modificación y se permita la elaboración de estudios de estabilidad a temperatura ambiente, sin necesidad de cabinas controladas, si se precisará un estudio particular para cada planta fabricante.</p> <p>Actualmente, en un único Registro Sanitario, no se exige estudio de estabilidad por planta, sino por producto.</p>	
CGI&M	<p>Página 10.</p> <p>4.1.2. Temperatura de almacenamiento. Por motivos de seguridad los cilindros que contengan un gas medicinal no deberán ser almacenados a temperaturas superiores a 52°C, o aquella temperatura que determine la normatividad sanitaria vigente para los gases medicinales. (Ministerio de la Protección Social, 2009, Resolución 4410). Se deben especificar las temperaturas reales de almacenamiento (numéricamente) utilizadas durante los estudios de estabilidad y estas deberán ser registradas y conservadas con la información que reposa en las instalaciones del fabricante. Se debe considerar un estudio de los efectos de las fluctuaciones de temperatura como las que se</p>	<p>4.1.2. Temperatura de almacenamiento. Por motivos de seguridad, los cilindros que contengan un gas medicinal no deberán ser almacenados a temperaturas superiores a 52°C, o aquella temperatura que determine la normatividad sanitaria vigente para los gases medicinales. (Ministerio de la Protección Social, 2009, Resolución 4410). Se deben especificar las temperaturas reales de almacenamiento (numéricamente) utilizadas durante los estudios de estabilidad y estas deberán ser registradas y conservadas con la información que reposa en las instalaciones del fabricante. Se debe considerar un estudio de los efectos de las fluctuaciones de temperatura como las que se presentan durante las condiciones de transporte y almacenamiento del gas medicinal, por ejemplo, el gas medicinal ya empacado debe ser sometido a ciclos de condiciones de temperatura, que simulen los cambios que pueden ser</p>	<p>Se aclara que el subtítulo comentado hace referencia a la temperatura de almacenamiento durante los estudios de estabilidad, por lo tanto, se ajusta el título así: “4.1.2. Temperatura de almacenamiento durante los estudios de estabilidad”.</p> <p>De otra parte, se anota que los registros de las temperaturas son necesarios para mantener controladas las condiciones de bajo las cuales se realiza el estudio de estabilidad.</p> <p>Finalmente, en atención al comentario se elimina lo relacionado con el estudio de los efectos de las fluctuaciones de temperatura.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	<p>presentan durante las condiciones de transporte y almacenamiento del gas medicinal, por ejemplo, el gas medicinal ya empacado debe ser sometido a ciclos de condiciones de temperatura, que simulen los cambios que pueden ser encontrados una vez que el producto está en distribución.</p>	<p>encontrados una vez que el producto está en distribución</p> <p>Justificación. Se sugiere eliminar el segundo y tercer párrafo del numeral, teniendo en cuenta que no es posible determinar un valor numérico exacto por la variabilidad de la temperatura, a lo largo de un día, en los lugares de almacenamiento ubicados en las diferentes regiones del país.</p> <p>Los gases medicinales son elementos puros o moléculas químicamente estables que no requieren para la preservación de sus propiedades de pureza o efectividad un rango de temperatura específico, por lo que su transporte y almacenamiento se realiza exponiéndolos a la temperatura del medio ambiente.</p> <p>Con base en lo anterior, en el transporte en Colombia a la fecha no se exige estudio de los efectos de la temperatura, considerando que los vehículos también son abiertos por cuestiones de seguridad ante eventuales fugas de gas. Queda entonces la inquietud sobre cómo se podrían monitorear las fluctuaciones de temperatura en el almacenamiento y transporte, lo que constituiría un procedimiento nuevo, de prácticamente imposible cumplimiento, que se podría entender como un obstáculo al comercio.</p>	
CGI&M	<p>Página 10.</p> <p>4.1.4. Calidad microbiológica</p>	<p>Se sugiere la eliminación del numeral 4.1.4.</p> <p>Justificación. Se reitera que los análisis microbiológicos no aplican para gases medicinales, por</p>	<p>Explicación ya enunciada en los comentarios relacionados con las pruebas microbiológicas. No se acepta la modificación propuesta.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	Las pruebas microbiológicas deben realizarse al menos al principio y al final de los estudios de estabilidad.	<p>las características propias de estos productos y su proceso productivo.</p> <p>Se reitera justificación y contrapropuestas presentadas en la fila de comentarios sobre el Anexo Técnico, 2. Definiciones</p>	
CGI&M	<p>Páginas 10 y 11.</p> <p>4.1.5. Productos de descomposición o degradación (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018, Resolución 3157)</p> <p>4.1.7. Valoración. (...) Ministerio de Salud y Protección Social, 2018, Resolución 3157)</p>	<p>4.1.5. Productos de descomposición o degradación (Ministerio de Salud y Protección Social, 2018, Resolución 3157)</p> <p>4.1.7. Valoración. (...) Ministerio de Salud y Protección Social, 2018, Resolución 3157)</p> <p>Justificación. Se sugiere eliminar de las definiciones la referencia a la Resolución 3157, considerando que es esta una norma de aplicación para medicamentos tradicionales, y precisamente lo que se encuentra en construcción es una guía técnica propia para gases medicinales.</p> <p>Adicionalmente, en la actualidad los estudios de estabilidad se llevan a cabo conforme a la Resolución 2514</p>	Se acepta la eliminación de la referencia relacionada con la Resolución 3157 de 2018.
CGI&M	<p>Página 11.</p> <p>4.2.3. Consideraciones sobre el muestreo y número de muestras.</p>	<p>4.2.3. Consideraciones sobre el muestreo y número de muestras.</p> <p>Para el desarrollo de un estudio de estabilidad el muestreo estará conformado por un número apropiado</p>	Se acepta lo sugerido y se realiza el ajuste correspondiente.

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	<p>Para el desarrollo de un estudio de estabilidad el muestreo estará conformado por un número apropiado de cilindros, en donde se considera que tres cilindros por lote es el valor mínimo aceptable. La selección de los cilindros de los lotes escogidos para el estudio se debe llevar a cabo de tal manera que se asegure que las muestras representan la totalidad del lote. Esto puede ser logrado mediante la toma al azar de mínimo tres cilindros a partir del lote una vez terminado, utilizando un plan en donde se comienza en un punto al azar y a partir de éste se toma el enésimo recipiente de cada fila (n muestras son tomadas de la totalidad del lote). También se puede emplear cualquier otro plan de muestreo que garantice una selección no sesgada de las muestras Es importante recordar que el procedimiento de muestreo forma parte integral de los protocolos de los estudios de estabilidad.</p>	<p>de cilindros, en donde se considera que tres cilindros por lote es el valor mínimo aceptable. La selección de los cilindros de los lotes escogidos para el estudio se debe llevar a cabo de tal manera que se asegure que las muestras representan la totalidad del lote. Esto puede ser logrado mediante la toma al azar de mínimo tres cilindros a partir del lote una vez terminado, utilizando un plan en donde se comienza en un punto al azar y a partir de éste se toma el enésimo recipiente de cada fila (n muestras son tomadas de la totalidad del lote). También se Se puede emplear cualquier otro plan de muestreo que garantice una selección no sesgada de las muestras Es importante recordar que el procedimiento de muestreo forma parte integral de los protocolos de los estudios de estabilidad.</p> <p>Justificación. Se tiene que el párrafo resaltado en rojo puede llegar a confundir más que a aclarar. Se sugiere eliminarlo, apelando a la simpleza y practicidad para las consideraciones sobre el muestreo de conformidad con los procesos propios que tenga cada compañía, que defieren y no es posible estandarizar para todas las empresas.</p>	
CGI&M	<p>Página 11.</p> <p>4.2.4 Consideraciones sobre los envases. (...)</p> <p>Considerando que los cilindros de volumen comercial son de gran tamaño y peso, lo que puede dificultar su manejo en las cámaras o cabinas de estabilidad, los estudios de estabilidad pueden ser desarrollados en envases de tamaño</p>	<p>(...)</p> <p>Considerando que los cilindros de volumen comercial son de gran tamaño y peso, lo que puede dificultar su manejo en las cámaras o cabinas de estabilidad, los estudios de estabilidad pueden ser desarrollados a temperatura ambiente en envases de tamaño menor al de los envases en los que será comercializado el gas medicinal, siempre y cuando correspondan al mismo</p>	<p>Se acepta la eliminación en el numeral 4.2.4 de la mención a las cámaras o cabinas de estabilidad. No obstante, no se acepta la inclusión de condiciones de temperatura por cuanto este numeral hace referencia exclusivamente al tamaño de los envases.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada																														
	<p>menor al de los envases en los que será comercializado el gas medicinal, siempre y cuando correspondan al mismo material y sistema de envase- cierre, usados en la fabricación de los lotes comerciales.</p>	<p>material y sistema de envase- cierre, usados en la fabricación de los lotes comerciales.</p> <p>Justificación. Se reitera que el almacenamiento de producto gaseoso comprimido en cuartos cerrados, con limitada o nula ventilación, implica el incumplimiento de un parámetro básico de seguridad, siendo uno de los principales requisitos para el manejo seguro de gases el que no se realice en un espacio cerrado y con deficiente ventilación. El estudio de estabilidad no debe descuidar la seguridad, por lo que los cilindros deberían mantenerse a temperatura ambiente.</p>																															
CGI&M	<p>Página 12.</p> <p>4.3. Tipos de estudios de estabilidad.</p> <p>8) Para Gases Puros</p> <table border="1" data-bbox="356 971 966 1057"> <thead> <tr> <th>Tipo de estudio</th> <th>Condiciones de almacenamiento</th> <th>Periodo mínimo</th> <th>Frecuencia de análisis / ensayos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Estabilidad acelerada</td> <td>40°C ± 2°C</td> <td>3 meses</td> <td>0, 1 y 3 meses</td> </tr> <tr> <td>Estabilidad a largo plazo o natural</td> <td>30° C ± 2°C</td> <td>3 meses</td> <td>0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses</td> </tr> </tbody> </table> <p>b) Para Mezclas</p> <table border="1" data-bbox="356 1114 966 1200"> <thead> <tr> <th>Tipo de estudio</th> <th>Condiciones de almacenamiento</th> <th>Periodo mínimo</th> <th>Frecuencia de análisis / ensayos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Estabilidad acelerada</td> <td>40°C ± 2°C</td> <td>6 meses</td> <td>0, 3 y 6 meses</td> </tr> <tr> <td>Estabilidad a largo plazo o natural</td> <td>30° C ± 2°C</td> <td>6 meses</td> <td>0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses</td> </tr> </tbody> </table> <p>Notas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - En ambos casos, para el Registro Sanitario se deben presentar los resultados de estabilidad acelerada y los de largo plazo al menos de 3 o 6 meses concluidos satisfactoriamente, según se trate de gases puros o mezclas respectivamente. 	Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis / ensayos	Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C	3 meses	0, 1 y 3 meses	Estabilidad a largo plazo o natural	30° C ± 2°C	3 meses	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses	Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis / ensayos	Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C	6 meses	0, 3 y 6 meses	Estabilidad a largo plazo o natural	30° C ± 2°C	6 meses	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses	<p>Se sugiere reemplazar la redacción y tablas por lo siguiente:</p> <p>4.3. Tipos de estudios de estabilidad. Los estudios se pueden desarrollar acelerados o de largo plazo. Las condiciones para desarrollar cualquiera de los dos tipos de estudio considerará como factor la temperatura, la cual será inferior a 52°C. En cualquier caso, los tiempos serán los indicados a continuación, según aplique:</p> <table border="1" data-bbox="991 1114 1672 1271"> <thead> <tr> <th>Tipo de estudio</th> <th>Periodo Mínimo para Registro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Estabilidad acelerada</td> <td>3 meses</td> </tr> <tr> <td>Estabilidad a largo plazo o natural</td> <td>3 meses</td> </tr> </tbody> </table> <p>Notas:</p> <ul style="list-style-type: none"> -En ambos casos, para el Registro Sanitario se deben presentar los resultados de estabilidad acelerada y los 	Tipo de estudio	Periodo Mínimo para Registro	Estabilidad acelerada	3 meses	Estabilidad a largo plazo o natural	3 meses	<p>Para las solicitudes de registro sanitario se requieren los dos tipos de estudios de estabilidad: naturales y acelerados.</p> <p>Ahora bien, la temperatura de 52°C es una condición de seguridad, en tanto que las temperaturas descritas en el presente numeral son referidas para la realización de los estudios de estabilidad y son fijadas de acuerdo con <i>WHO Technical Report Series, No. 953, 2009 Annex 2 Stability testing of active pharmaceutical ingredient and finished pharmaceutical products</i> y con <i>ICH Topic Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products</i>.</p> <p>En cuanto a la observación realizada para la primera nota se precisa que es necesario</p>
Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis / ensayos																														
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C	3 meses	0, 1 y 3 meses																														
Estabilidad a largo plazo o natural	30° C ± 2°C	3 meses	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses																														
Tipo de estudio	Condiciones de almacenamiento	Periodo mínimo	Frecuencia de análisis / ensayos																														
Estabilidad acelerada	40°C ± 2°C	6 meses	0, 3 y 6 meses																														
Estabilidad a largo plazo o natural	30° C ± 2°C	6 meses	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 meses																														
Tipo de estudio	Periodo Mínimo para Registro																																
Estabilidad acelerada	3 meses																																
Estabilidad a largo plazo o natural	3 meses																																

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	<p>- Se consideran representativos 3 puntos de muestreo para estabilidad acelerada siguiendo criterios internacionales.</p> <p>- En caso de que para la estabilidad natural o a largo plazo se decida emplear una temperatura superior a 30° C, puede hacerse bajo la condición que se conserve esa temperatura controlada y monitoreada durante el tiempo del estudio. Si se toma esta alternativa el interesado debe considerar el balance riesgo/beneficio de mantener esa temperatura por un tiempo extendido.</p> <p>- En caso de que la empresa presente únicamente estudios de estabilidad natural, el periodo de vida útil o de vigencia a otorgar, dependerá del estudio de estabilidad presentado.</p>	<p>de largo plazo al menos de 3 o 6 meses concluidos satisfactoriamente, y los de largo plazo con los resultados corridos hasta la fecha de solicitud, según se trate de gases inestables o las mezclas que aplique¹.</p> <p>-Se consideran representativos 3 puntos de muestreo para estabilidad acelerada siguiendo criterios internacionales^{2,34,38}.</p> <p>-En caso de que para la estabilidad natural o a largo plazo se decida emplear una temperatura superior a 30° C, puede hacerse bajo la condición que se conserve esa temperatura controlada y monitoreada durante el tiempo del estudio. Si se toma esta alternativa el interesado debe considerar el balance riesgo/beneficio de mantener esa temperatura por un tiempo extendido.</p> <p>-En caso de que la empresa presente únicamente estudios de estabilidad natural, el periodo de vida útil o de vigencia a otorgar, dependerá del estudio de estabilidad presentado.</p> <p>-En caso de que la empresa decida hacer estudios de estabilidad acelerada o de largo plazo se realizará a una temperatura inferior a 52°C.</p> <p>-En el caso de importaciones, se podrán utilizar los estudios de estabilidad remitidos por el fabricante en cumplimiento con la ICH, la cual será válida. Y que cumplan con la zona climática Ivb. Se deberán realizar en Colombia los estudios de aseguramiento de la estabilidad (on-going), o se podrán aceptar los que le</p>	<p>establecer el periodo mínimo de ejecución del estudio de estabilidad en condiciones naturales y aceleradas, que se aceptará para la solicitud inicial del registro sanitario, condición que no se definiría con la redacción propuesta.</p> <p>En cuanto a la observación realizada para la segunda nota se informa que no se acepta su eliminación, por cuanto esta nota brinda la posibilidad de realizar los estudios a temperatura superior a 30°C, siempre y cuando sea controlada.</p> <p>En cuanto a la observación realizada para la tercera nota se precisa que no se acepta su eliminación por cuanto esta nota da la posibilidad de que la empresa presente estudios únicamente de envejecimiento natural.</p> <p>En cuanto a la nota que se sugiere adicionar, que señala “En caso de que la empresa decida hacer estudios de estabilidad acelerada o de largo plazo se realizará a una temperatura inferior a 52°C”, se reitera que la temperatura de 52°C es una condición de seguridad, mientras que las temperaturas descritas en el presente numeral son referidas para la realización de los estudios de estabilidad y son fijadas de acuerdo con las guías internacionales:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. WHO Technical Report Series, No. 953, 2009 Annex 2 2. Stability testing of active pharmaceutical ingredient and finished pharmaceutical

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	<p>- En el caso de importaciones, se podrán utilizar los estudios de estabilidad remitidos por el fabricante y que cumplan con la zona climática Ivb. Se deberán realizar en Colombia los estudios de aseguramiento de la estabilidad (on-going), o se podrán aceptar los que le remita el fabricante si son realizados bajo las condiciones de la presente guía.</p> <p>- Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada:</p> <p>a) El 5% de variación de la valoración inicial.</p> <p>b) Cuando no se cumpla con las especificaciones de propiedades físicas.</p> <p>(...)</p>	<p>remita el fabricante si son realizados bajo las condiciones de la presente guía.</p> <p>-Se consideran cambios significativos durante la estabilidad acelerada (...)</p> <p>Justificación. Se propone la presente redacción y tabla con el objetivo de armonizarla con las referencias a la temperatura máxima de 52°C indicadas en varios comentarios anteriores.</p> <p>No es acertado indicar que se requiera de los dos tipos de estudios de estabilidad. El estudio acelerado es para proyectar el tiempo de vida útil, es un estimado, por eso la necesidad del estudio de estabilidad natural que se desarrolla por el mismo tiempo de vida útil, en el que al final se comprueba el sostenimiento de las especificaciones y por ende la estabilidad del producto.</p> <p>No hay necesidad de llevar a cabo estudio de estabilidad acelerado, ya que el estudio de estabilidad natural <u>es suficiente</u> para demostrar la estabilidad del producto y establecer su vida útil.</p> <p>El señalar que se necesitan los dos tipos de estudios lleva a concluir que se requieren dos condiciones de almacenamiento diferentes, al igual que la utilización de</p>	<p>products. ICH Topic Q 1 A (R2) Stability Testing of new Drug Substances and Products</p> <p>En el caso de medicamentos importados debe darse cumplimiento a las condiciones que se han establecido en la guía, es decir que la estabilidad del medicamento importado se haya realizado bajo las condiciones de la zona climática que le corresponde al país: IVB, por lo tanto no se acepta lo sugerido.</p> <p>En cuanto a la propuesta de unificar a tres meses el periodo mínimo de estudios para registros de gases puros y de mezclas, se acepta y se realiza el ajuste correspondiente.</p> <p>Teniendo en cuenta lo anterior y para dar mayor claridad en el proyecto se plantea así la redacción:</p> <p>- Para el registro sanitario es posible:</p> <p>a. Presentar los resultados de los estudios estabilidad acelerada completos hasta el mes 3 y los de largo plazo mínimo hasta tres meses concluidos.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
		<p>dos cabinas, manteniéndose el riesgo que éstas conllevan y acarreado doble trabajo.</p> <p>Finalmente, se resalta que la bibliografía citada corresponde a ingredientes farmacéuticos activos y productos terminados (medicamentos convencionales), y, considerando las diferencias significativas que tienen con los medicamentos gaseosos, no es menester tomar dicha bibliografía como único referente a considerar como base de la guía de estabilidad de gases</p> <p>De lo contrario se caería nuevamente en la imposición a nuestra industria de requerimientos técnicos que no se ajustan a su especificidad, que es lo que se pretende solucionar con este proyecto normativo.</p> <p>El planteamiento relacionado con la tercera nota da a entender que si es posible adelantar el estudio solo con estabilidad natural.</p>	<p>b Presentar únicamente estudios de estabilidad natural finalizados hasta la vida útil deseada.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se consideran representativos 3 puntos de muestreo para estabilidad acelerada siguiendo criterios internacionales. - En caso de que para la estabilidad natural o a largo plazo se decida emplear una temperatura superior a 30° C, pero en todo caso inferior a 52°C, puede hacerse bajo la condición que se conserve esa temperatura controlada y monitoreada durante el tiempo del estudio. Si se toma esta alternativa el interesado debe considerar el balance riesgo/beneficio de mantener esa temperatura por un tiempo extendido.

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
			<p>- En el caso de importaciones, se podrán utilizar los estudios de estabilidad remitidos por el fabricante y que cumplan con la zona climática IVb. Se deberán realizar en Colombia los estudios de aseguramiento de la estabilidad (on-going), o se podrán aceptar los que le remita el fabricante si son realizados bajo las condiciones de la presente guía.</p>
CGI&M	<p>Página 13.</p> <p>4.4. Pruebas o ensayos a realizar. (...) La valoración de las características químicas de los gases medicinales incluirá: (...) b) para mezclas de dos gases puros será necesario valorar cada uno de los gases y de las impurezas. (...)</p>	<p>Se sugiere redactar el literal b de la siguiente manera:</p> <p>b) para mezclas a las que aplique estudios de estabilidad no es necesario valorar cada uno de los gases y de las impurezas. Será suficiente valorar el gas que domine la composición de la mezcla.</p> <p>Justificación. Si son dos gases puros no tienen impurezas. De acuerdo con la Resolución 4410, artículo 79, numeral 2.12, solo es necesario identificar y cuantificar uno de los gases e identificar el otro, en al menos un cilindro al igual que los posibles contaminantes.</p>	<p>En atención al comentario, después de revisar la monografía del aire medicinal y considerando que se deberá atender el caso particular de cada mezcla, se modifica la redacción del numeral 4.4 así:</p> <p><i>4.4. Pruebas o ensayos a realizar</i></p> <p><i>Los estudios de estabilidad deben incluir la evaluación en todos los puntos de muestreo, de aquellos atributos críticos de calidad que son susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que se conoce influyen sobre la calidad, seguridad y eficacia.</i></p> <p><i>En todo caso, se deben realizar todos los ensayos de la monografía (sea farmacopeica o no) mínimo al inicio y al final del estudio de estabilidad.</i></p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
		<p>El argumento descrito por el Ministerio para este numeral no se observa consistente con el expuesto para el Anexo Técnico, 2. Definiciones. Aquí se señala: "En todo caso, se deben realizar todos los ensayos de la</p>	<p><i>La pureza (contenido de principio(s) activo(s) o IFA) y el máximo nivel de contaminantes permitido en los gases medicinales, se evaluarán frente a las especificaciones según lo establecido en las monografías de las farmacopeas vigentes reconocidas oficialmente en el país o en caso de no ser farmacopeico de acuerdo con las especificaciones fijadas por el fabricante, por ejemplo, la prueba de olor para ciertos tipos de gases y las que dieran lugar para certificar la calidad del producto: descripción, ensayos de identidad, vapor de agua, pruebas de pureza, valoración, según aplique.</i></p> <p><i>En el caso de una mezcla, durante el tiempo que se utilice el cilindro debe ser evaluada la homogeneidad de esta mediante un método analítico validado por el fabricante o por quien éste designe.</i></p> <p>Finalmente se aclara que la Resolución 4410 de 2009, en el artículo 79, no contiene numerales.</p> <p>Finalmente, se confirma que se deben realizar ensayos microbiológicos, mínimo al principio y al final del estudio</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
		monografía (sea farmacopeica o no) mínimo al inicio y al final del estudio de estabilidad”, cuando en la monografía no se exige ensayo microbiológico, por tanto, ciñéndose al argumento, no tendría por qué exigirse tampoco este último, evitando una falta de aplicación equitativa de la normatividad.	
CGI&M	<p>Página 13</p> <p>6. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS Debe adoptarse un enfoque sistemático en la presentación y evaluación de la información del estudio de estabilidad; la información debe incluir los resultados de las pruebas físicas y químicas y microbiológicas,</p>	<p>6. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS Debe adoptarse un enfoque sistemático en la presentación y evaluación de la información del estudio de estabilidad; la información debe incluir los resultados de las pruebas físicas y químicas y microbiológicas,</p> <p>Justificación. Se reitera la sugerencia de eliminación de la alusión a ‘microbiológicos’.</p>	<p>Ver respuesta de los comentarios realizados sobre pruebas microbiológicas.</p> <p>No se acepta la observación.</p>
CGI&M	<p>Página 15</p> <p>7.1 Elementos del protocolo del estudio de estabilidad (...)</p>	<p>7.1 Elementos del protocolo del estudio de estabilidad (...) o) Especificaciones del gas medicinal (fisicoquímicas y microbiológicas), incluyendo sus características físicas y químicas.</p>	<p>Ver respuesta de los comentarios realizados sobre pruebas microbiológicas.</p> <p>No se acepta la observación</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	o) Especificaciones del gas medicinal (físicoquímicas y microbiológicas), incluyendo sus características físicas y químicas.	Justificación. Se reitera la sugerencia de eliminación de la alusión a 'microbiológicos'.	
CGI&M	<p>Página 16</p> <p>7.2. Elementos del informe del estudio de estabilidad</p> <p>El informe para un estudio de estabilidad debe incluir, pero no está limitado a lo descrito para el protocolo y entre otros, adicionar los siguientes parámetros:</p> <p>8) Número de unidades de dosificación seleccionadas y aclarando si los ensayos fueron realizados sobre unidades individuales o sobre compuestos de unidades individuales (muestra compuesta).</p> <p>(...)</p> <p>d) Los datos obtenidos (p.ej. en valoración o potencia, impurezas, etc.) deben ser presentados en forma tabulada individual. También deben ser tabulados los promedios resultantes de los datos, con los límites de confianza del 95%, debidamente identificados.</p> <p>e) Anexar la documentación sobre los métodos estadísticos apropiados y las fórmulas utilizadas en el análisis de los datos y resultados intermedios.</p> <p>f) Anexar la evaluación de los datos, incluyendo los cálculos, análisis estadísticos y gráficas.</p> <p>(...)</p> <p>8) Análisis técnico detallado de resultados con cambios significativos, acciones</p>	<p>Se sugiere la eliminación del literal a) ya que no aplica para gases medicinales. Nuestra unidad es un cilindro que se dosifica de acuerdo con el regulador, diferente, por ejemplo, de una tableta.</p> <p>Es confusa la redacción del literal a). Se agradece aclarar.</p> <p>Se propone unificar los literales d), e) y f) en un solo ítem, ya que aluden a una misma referencia, permitiendo simplificar el texto.</p>	<p>En cuanto al literal a) se ajusta la redacción aclarando que se refiere a número de cilindros, así:</p> <p><i>Número de cilindros empleados para realizar los ensayos, aclarando si cada muestra evaluada fue tomada de cilindros diferentes (unidades individuales) o si, por el contrario, cada muestra evaluada corresponde a una combinación (mezcla) de muestras de varios cilindros (muestra compuesta).</i></p> <p>Para los literales d), e) y f) se acepta su unificación así:</p> <p><i>d) Presentar los datos (tabulados en forma individual e incluyendo sus promedios con límites de confianza del 95% debidamente identificados) y su evaluación, con la información de los métodos estadísticos, gráficos y fórmulas utilizadas, incluyendo los resultados intermedios.</i></p> <p>En cuanto a la consulta sobre el literal i) se aclara que el análisis técnico detallado corresponde a la descripción de las situaciones o características que se presentaron en el estudio, de tal forma que si se presentaron</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	preventivas, correctivas y conclusiones al respecto.	<p>Literal i. ¿A qué se refiere con el 'Análisis técnico detallado'?</p> <p>Se agradece la aclaración del literal i) y se sugiere hacerla parte de la redacción de la norma</p>	<p>desviaciones se investigue y se dé respuesta en el informe, indicando las acciones tomadas.</p> <p>Se aclara literal i) en el proyecto normativo</p>
CGI&M	<p>Página 16</p> <p>8. ESTUDIOS DE ASEGURAMIENTO DE LA ESTABILIDAD (ON-GOING)</p>	<p>Se sugiere eliminar este numeral.</p> <p>Justificación: Considerando la evolución normativa, los estudios de estabilidad on going ya no aplican. Adicionalmente, no es prudente su realización en cabinas por razones de seguridad. (Ver comentarios anteriores).</p>	<p>No se acepta el comentario, se reitera la respuesta dada a la observación realizada al numeral 3.3 sobre la estabilidad on going.</p>
S.C.A.R.E	<p>Consideraciones "Que los gases medicinales, por ser preparados farmacéuticos que se utilizan en la prevención, diagnóstico, tratamiento, alivio o curación de las enfermedades o</p>	<p>Solicitamos que no se comprenda dentro del presente proyecto de norma a los gases medicinales usados en anestesia, y que los mismos sigan la Ruta de Síntesis Química por la que se han manejado hasta ahora por las siguientes razones:</p> <p>En primer lugar, como se expresaba, ya se tiene una ruta instaurada para dichos gases que es la Ruta de Síntesis Química que establece lo relacionado con los estudios que deben presentar, la biodisponibilidad, entre otros aspectos, dado entonces que con este proyecto de</p>	<p>El presente proyecto normativo tiene como alcance los gases medicinales clasificados como tal en el Manual de Normas Farmacológicas. Así las cosas, los gases anestésicos, como por ejemplo el Sevoflurano, no se encuentran clasificados en las normas farmacológicas como "gas medicinal", sino como "anestésico general".</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	<p>dolencias y en terapias de inhalación, anestesia, diagnóstico “in vivo” o en la conservación y transporte de órganos, tejidos y células destinados a la práctica médica, se clasifican como medicamentos.”</p> <p>Artículo 2. Ámbito de aplicación. La presente resolución aplica a: 2.1. Los interesados en obtener registro sanitario de gases medicinales. 2.2. Los titulares de registro sanitario interesados en renovar los registros sanitarios de gases medicinales. 2.3. Los titulares de registro sanitario, cuando se presenten modificaciones al mismo, por cambios en aspectos que tienen efecto sobre la estabilidad de los gases medicinales. 2.4. Los titulares de registro sanitario, fabricantes e importadores de gases medicinales. Parágrafo 1. Los destinatarios de la presente resolución garantizarán la estabilidad de los gases medicinales en todo el proceso productivo hasta el final de la vida útil del producto farmacéutico terminado, así como durante la vigencia del registro sanitario, en los términos de la presente resolución. Parágrafo 2. Los gases medicinales de producción y uso “in situ” para el uso y consumo de</p>	<p>norma se está creando otra vía de estabilidad de gases medicinales, consideramos se están corriendo unos riesgos toda vez que el proyecto de norma simplifica los requisitos técnicos que les resultan aplicables.</p> <p>En este sentido se debe recordar que los medicamentos usados en anestesia como el Sevorane, están inicialmente en estado líquido y es a través del vaporizador que posteriormente, por su efecto térmico se convierten en un gas, motivo por el cual no se puede considerar comprendido en este proyecto dado que no se puede equiparar con los demás gases medicinales.</p> <p>Adicionalmente no se puede perder de vista que la anestesia, conforme con lo establecido en la Ley 6 de 1991 “Por la cual se reglamenta la especialidad médica de anestesiología y se dictan otras disposiciones” artículo 1, ha sido catalogada como una especialidad de alto riesgo por el riesgo potencial al que se expone a los pacientes y por la permanente exposición a inhalación a gases tóxicos, radiaciones y situaciones de estrés que genera, motivo por el cual amerita una regulación más exigente.</p> <p>Finalmente se debe tener en cuenta que los gases medicinales utilizados sobre todo en anestesia y en cuidado intensivo, tienen que ser de la más alta pureza y libres de partículas debido a que cuando se intuba a una persona o se da oxígeno directamente a la laringe o faringe, los gases tienen que ser libres completamente de impurezas por lo que, de bajar el estándar en estos casos, se estaría atentando contra la seguridad de los</p>	<p>Ver normas farmacológicas en el siguiente enlace:</p> <p>https://www.invima.gov.co/documents/20143/1350186/Normas-farmacologicas-Junio-2019.pdf/2ed5326b-335b-0435-8c93-e87a204ee83a?t=1565885725471</p> <p>De esta forma los gases anestésicos no se encuentran contemplados en el ámbito de aplicación del presente proyecto.</p> <p>Ahora bien, en cuanto a los gases medicinales, el proyecto normativo no disminuye los estándares de calidad para estos medicamentos, los cuales deben seguir cumpliendo con todas las pruebas de control de calidad que establece la monografía para cada gas medicinal, entre estas, la determinación de impurezas y la valoración (pureza). El proyecto establecerá unas condiciones especiales para la realización de los estudios de estabilidad, atendiendo las características fisicoquímicas particulares para este tipo de medicamentos.</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	la institución que los produce, no son objeto de la presente resolución. Parágrafo 3. Los gases medicinales comercializados en estado de líquido criogénico no requieren de estudios de estabilidad. Se debe garantizar el contenido del líquido criogénico declarado en el recipiente al momento de su entrega al usuario final, anexando los respectivos soportes.	pacientes. Igual razonamiento aplica con el CO2 que se utiliza para laparoscopia debido a que se meten en una cavidad, por lo que las condiciones de pureza tienen que ser muy altas. (Igual con el óxido nitroso)	
	<p>Página 2 - Artículo 3. Listado de gases</p> <p>medicinales altamente estables. Son gases medicinales altamente estables los siguientes: 1. Oxígeno 2. Dióxido de Carbono 3. Aire Medicinal 4. Óxido Nitroso 5. Dióxido de Carbono + Oxígeno (mezcla carbógena) 6. Oxígeno + Helio 7. Oxígeno + Óxido Nitroso Parágrafo. El Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA actualizará, de forma periódica, el listado de gases medicinales altamente estables de acuerdo con la evolución de la evidencia científica o tomando como referencia agencias regulatorias internacionales de reconocida trayectoria. Estas actualizaciones deberán ser publicadas por dicha entidad una vez se realice la modificación del listado.</p>	<p>En el artículo 3 ustedes realizan una lista de los gases medicinales altamente estables, y en el parágrafo anotan que el Instituto de vigilancia medicamentos y alimentos INVIMA actualizará de forma periódica, el listado de gases medicinales, altamente estables, de acuerdo con la evolución de la evidencia científica o tomando como referencia agencias regulatorias internacionales de reconocida trayectoria; estas actualizaciones deberán ser publicadas por dicha entidad una vez se realice la modificación del listado.</p> <p>Teniendo en cuenta lo dicho respecto de la actualización periódica, resulta procedente que indiquen el periodo exacto en el que se realizará (6 meses, 1 año, etc.)</p>	<p>El artículo comentado pretende establecer que el Invima actualizará el listado tan pronto como surja nueva evidencia científica o que agencias internacionales de reconocida trayectoria adopten medidas en la materia, por lo tanto, no es posible indicar el periodo exacto en el que esto ocurrirá y en el cual el Invima actualizará el listado en mención, no obstante el proyecto indica que tan pronto se den las actualizaciones el Invima deberá publicar el listado para que sea de conocimiento de los interesados.</p>
	Página 3 - Artículo 5. Vida útil estándar. El INVIMA concederá una vida útil estándar de 24 meses a aquellos gases medicinales altamente estables, a los que alude el artículo 3° y los que se actualicen	En el artículo quinto de vida útil estándar ustedes afirman: el INVIMA concederá una vida útil estándar de 24 meses a aquellos gases medicinales altamente estables a los que alude el artículo tercero y los que se	En cuanto al tiempo en el cual se inicia a contabilizar la vida útil estándar de 24 meses, se precisa que la vida útil de un medicamento

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
	<p>con esa categoría, cuyos fabricantes opten po no realizar los estudios de estabilidad y cumplan con la normatividad aplicable en lo relacionado con los envases, sistemas de envase-cierre y las condiciones de almacenamiento establecidas en el registro sanitario. Si se solicita una vida útil mayor a la vida útil estándar para los gases altamente estables, se deben presentar los estudios de estabilidad. Parágrafo 1. No se requieren estudios de estabilidad en curso (on going) cuando se haya concedido una vida útil estándar. Parágrafo 2. Para las renovaciones de los registros sanitarios de gases medicinales altamente estables con una vida útil aprobada mayor a la vida útil estándar, se tiene la opción de continuar con los estudios de estabilidad en curso para conservar la vida útil previamente otorgada o acogerse a la vida útil estándar prescindiendo de la obligación de continuar con los estudios de estabilidad</p>	<p>actualicen con esa categoría, cuyos fabricantes opten por no realizar los estudios de estabilidad y cumplan con la normatividad aplicable lo relacionado con los envases, sistema de envase cierre y las condiciones de almacenamiento establecidas en el registro sanitario.</p> <p>Les solicitamos aclarar ¿cuál será el mecanismo para poder visualizar el tiempo en el cual se inicia a contabilizar la vida útil estándar de 24 meses?</p> <p>¿Qué estudios científicos o justificación atiende al rango de 24 meses de vida útil?</p> <p>¿Quién es el garante de esa vida útil, es decir, quién será el encargado de verificar lo relacionado con este estándar de 24 meses?</p>	<p>(incluida la vida útil estándar) se inicia a contabilizar a partir de su fecha de fabricación y es responsabilidad del fabricante y titular del registro sanitario la fijación de la fecha de vencimiento de acuerdo con lo autorizado por el Invima.</p> <p>En cuanto a los estudios o justificación de la vida útil estándar de 24 meses, se anota que en la búsqueda de evidencia internacional respecto de la estabilidad de los gases medicinales se encontró que agencias sanitarias internacionales de reconocida trayectoria tales como Health Canada, Therapeutic Goods Administration (TGA) y European Medicines Agency (EMA), reconocen la alta estabilidad de los gases medicinales con larga trayectoria de uso, por lo que no les exigen la realización de estudios de estabilidad. Además, para el caso de Health Canada quien cuenta con el lineamiento más reciente emitido en la materia, no exigen la fijación de la fecha de vencimiento en las etiquetas de estos productos. Ver referencia:</p> <p>https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/notice-expiration-dating-medical-gases.html</p> <p>De esta forma se sustenta la definición de una vida útil estándar para estos gases con larga trayectoria de uso. Ahora bien, el término de 24 meses, obedece a la vida útil otorgada en promedio por el Invima desde hace más de 10</p>

Entidad o persona que formula el comentario	Párrafo y página del documento	Comentario, observación o propuesta formulada	Planteamiento del Ministerio de Salud y Protección Social, frente al comentario, observación o propuesta formulada
			<p>años, para los gases medicinales durante el trámite de su registro sanitario.</p> <p>En lo relacionado con el garante de la vida útil, se expresa que de acuerdo con el artículo 102 del Decreto 677 de 1995, los fabricantes y titulares de registro sanitarios son los responsables de la veracidad de la información suministrada para la solicitud de registro sanitario incluido lo relacionado con la vida útil, así como también son responsables del cumplimiento de las normas sanitarias.</p> <p>Corresponde al Invima la vigilancia y control sanitario de este cumplimiento de acuerdo con lo establecido en el artículo 103 del Decreto 677 de 1995, cuya labor debe ejercida en coordinación con las direcciones seccionales y distritales de Salud</p>
Salud ambiental	<p>Artículo 2. Ámbito de aplicación. La presente resolución aplica a:</p> <p>2.1. Los interesados en obtener registro sanitario de gases medicinales.</p> <p>2.2. Los titulares de registro sanitario interesados en renovar los registros sanitarios de gases medicinales.</p> <p>2.3. Los titulares de registro sanitario, cuando se presenten modificaciones al mismo, por cambios en aspectos que tienen efecto sobre la estabilidad de los gases medicinales.</p> <p>2.4. Los titulares de registro sanitario, fabricantes e importadores de gases medicinales.</p>	<p>Sugerimos que en el campo de aplicación se relacione al INVIMA, como autoridad nacional competente en materia de los temas regulados en el acto administrativo.</p>	<p>Se acepta la observación y se realiza el ajuste correspondiente.</p>