

**MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL****RESOLUCIÓN NÚMERO 00000525 DE 2025****(28 MAR 2025)**

Por la cual se modifica el numeral 3.8 y 3.8.1 del Anexo Técnico "*Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química*" de la Resolución 3157 de 2018 y se dictan otras disposiciones

EL MINISTRO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

En ejercicio de sus facultades legales, en especial las conferidas por el artículo 455 de la Ley 09 de 1979, el artículo 245 de la Ley 100 de 1993, el numeral 3 del artículo 25 del Decreto 4107 de 2011, y

CONSIDERANDO

Que el artículo 49 de la Constitución Política, modificado por el artículo 1 del Acto Legislativo 2 de 2009, establece una garantía universal de accesibilidad a los servicios de "*promoción, protección y recuperación de la salud*", y señala que corresponde al Estado "*organizar, dirigir y reglamentar la prestación de servicios de salud*", teniendo en cuenta los principios de eficiencia, universalidad y solidaridad.

Que el artículo 455 de la Ley 09 de 1979 establece que "*Es responsabilidad de los fabricantes establecer, por medio de ensayos adecuados, las condiciones de estabilidad de los productos farmacéuticos producidos. El Ministerio de Salud reglamentará el cumplimiento de esta disposición*".

Que el Ministerio de Salud y Protección Social en la Resolución 1160 de 2016 advirtió que los cambios significativos en la infraestructura, instalaciones, equipos y procesos que puedan afectar la calidad del producto farmacéutico deben ser calificados y validados y estar acorde con el registro sanitario. Así mismo, precisó en el numeral 17.26 de su anexo técnico que: "*La estabilidad debe determinarse antes de la comercialización y después de cualquier cambio significativo en los procesos, equipos, materiales de embalaje, etc. Dichos cambios deben informarse a las autoridades sanitarias*".

Que mediante la Resolución 3157 de 2018, el Ministerio de Salud y Protección Social expidió la "*Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química*", la cual entró en aplicación a partir del 01 de abril de 2024. En consecuencia, los interesados en obtener registro sanitario o modificaciones al mismo que puedan afectar el registro obtenido inicialmente, deben seguir los lineamientos dispuesto en el anexo técnico del precitado acto administrativo.

Que el artículo 1 del Decreto - Ley 2106 de 2019 señaló que su objeto es "*simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la Administración Pública; bajo los principios constitucionales y legales que rigen la función pública, con el propósito de garantizar la efectividad de*

Continuación de la Resolución: "Por la cual se modifica el numeral 3.8 y 3.8.1 del Anexo Técnico "Gula para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química" de la Resolución 3157 de 2018 y se dictan otras disposiciones".

los principios, derechos y deberes de las personas consagrados en la Constitución mediante trámites, procesos y procedimientos administrativos sencillos, ágiles, coordinados, modernos y digitales".

Que la Resolución 1411 de 2022 expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social señala que *"Se están perdiendo las capacidades de producción de medicamentos y tecnologías estratégicas en salud en el país. De acuerdo con la Encuesta Anual Manufacturera (EAM) entre 2015 y 2020 se redujo en un 15% el número de establecimientos dedicados a la fabricación de productos farmacéuticos en el país"*.

Que, en aras de mitigar el riesgo asociado a la reducción de la oferta manufacturera local de medicamentos, es necesario establecer medidas o estrategias orientadas a promover e incentivar las capacidades industriales de producción local de medicamentos de síntesis química, biotecnológicos, dispositivos médicos, radiofármacos, y componentes sanguíneos y anatómicos, como otras tecnologías estratégicas en salud, con acciones como la línea contemplada en el numeral 6.2.1. del anexo técnico de la Resolución 1411 de 2022 *"Estructurar y convertir la capacidad industrial de producción local como pilar de la seguridad sanitaria"*.

Que la Resolución 1497 de 2023 expedida por el Ministerio de Salud y Protección Social tiene por objeto establecer los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad de gases medicinales además define los gases altamente estables y su vida útil.

Que el CONPES 4129 de 2023 *"POLÍTICA NACIONAL DE REINDUSTRIALIZACIÓN"*, busca aumentar la generación de valor agregado en la producción de bienes y servicios de los sectores económicos que componen la base productiva a través de una apuesta transversal por los territorios y su tejido productivo, siendo una de las apuestas estratégicas intersectoriales del orden nacional: 3.3. *"(iii) la reindustrialización a partir los sectores de salud;"*, el cual en el punto 5. Definición de la Política en su línea de acción 5.2 indica: *"Facilitar la eficiencia y calidad normativa para la actividad productiva mediante la creación de estrategias de mejora regulatoria continua"*, precisando frente a los procesos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-INVIMA el de: *"(...) agilizar los procesos necesarios para la obtención de los registros sanitarios y certificaciones para la producción de bienes relacionados con las apuestas de la política de reindustrialización. Esta acción se implementará entre 2024 y 2028."*

Que el artículo 161 de la Ley 2294 del 2023, por la cual se expide el Plan Nacional de Desarrollo 2022 – 2026, estableció las medidas para el fortalecimiento y agilización de las autorizaciones en los procesos de fabricación, venta e importación de medicamentos y dispositivos y tecnologías en salud.

Que las bases del Plan Nacional de Desarrollo, establece en el apartado *"Hacia un sistema de salud garantista, universal, basado en un modelo de salud preventivo y predictivo"*, literal e), Acceso equitativo a medicamentos dispositivos médicos y otras tecnologías, que *"Se implementarán políticas para asegurar la disponibilidad, acceso, continuidad, calidad, y uso seguro y adecuado de tecnologías en salud a través de las siguientes estrategias: (i) implementar estrategias para el abastecimiento, acceso y disponibilidad de las tecnologías en salud para lo cual se formulará entre otras una nueva política farmacéutica (...)"*.

Continuación de la Resolución: "Por la cual se modifica el numeral 3.8 y 3.8.1 del Anexo Técnico "Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química" de la Resolución 3157 de 2018 y se dictan otras disposiciones".

Que entre las políticas y medidas que le permiten al Gobierno Nacional, a través de Ministerio de Salud y Protección Social y el INVIMA, agilizar las autorizaciones de los procesos de fabricación, venta de medicamentos, está la de simplificar o reformar trámites, con el fin de minimizar los impactos que su implementación pueda tener sobre el acceso y disponibilidad de medicamentos en el mercado local.

Que los estudios de estabilidad son de alta relevancia técnica y científica, toda vez que se consideran como el soporte fehaciente de estabilidad del medicamento a determinadas condiciones ambientales y por ende la vida útil del mismo.

Que actualmente, el lineamiento en materia de estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química dispuesto en el Anexo Técnico de la Resolución 3157 de 2018 establece la obligatoriedad de presentar los datos de estudios naturales a doce (12) meses y acelerados con un mínimo de seis (6) meses. Para los Productos Farmacéuticos Terminados (PFT) que contienen un Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA) científicamente y experimentalmente conocido por su estabilidad, y donde no se observan cambios significativos en los estudios de estabilidad del PFT a condiciones aceleradas y a largo plazo hasta los seis (6) meses, se pueden presentar los datos que cubran al menos seis (6) meses de duración. Este requisito tiene sustento técnico y experimental para su exigencia, sin embargo, en el trámite de obtención del registro sanitario, en aquellos casos en los que un fabricante ya cuenta con registro sanitario y requiere realizar un cambio de planta a otra ubicación geográfica, manteniendo los mismos procesos y equipos de manufactura, puede afectar la recuperación, en el corto plazo, de la capacidad de producción, dificultando así el abastecimiento continuo de la demanda de su nicho.

Que los cambios de planta a otra ubicación geográfica en el territorio nacional resulta de alta importancia en términos de salud pública asociada al abastecimiento de medicamentos, máximo en los casos donde el número de oferentes es reducido o único, generando un impacto relevante en la continuidad de tratamientos farmacológicos de los pacientes y por ende en la salud pública, frente a lo cual el Ministerio de Salud y Protección Social y el INVIMA, deben priorizar mecanismos que minimicen tal impacto y agilicen dichos trámites regulatorios.

Que siempre y cuando la autoridad sanitaria pueda contar con dichos datos oportunamente para la respectiva evaluación farmacéutica y calidad debido a el rigor técnico y científico que la agencia debe mantener, se considera viable proporcionar alternativas para los trámites de modificación del registro, bajo una óptica de análisis y gestión del riesgo, respecto de la presentación de datos de estudios de estabilidad acelerado o natural del medicamento cuando se busca modificar el registro sanitario por cambio de planta de un mismo fabricante a otra ubicación geográfica, manteniendo los mismo procesos y equipos de manufactura.

Que el sector farmacéutico a nivel local y global, es uno de los más dinámicos y están en constante cambio y mejora continua, dentro de las cuales pueden surgir decisiones estratégicas en sus modelos de negocio, que conlleven modificaciones al registro sanitario obtenido inicialmente, como por ejemplo la decisión de mover su infraestructura y procesos farmacéuticos de una dirección a otra, lo cual tiene implicaciones relevantes a nivel del titular de registro sanitario en cuanto a la recuperación ágil de su capacidad de manufactura en el nuevo lugar y la continuidad de producto en el mercado y así solventar las necesidades o demanda del mismo, siendo necesario poder contar con procesos regulatorios y operativos simplificados y ágiles que faciliten esta transición y cambios estratégicos de la industria, a la vez

Continuación de la Resolución: "Por la cual se modifica el numeral 3.8 y 3.8.1 del Anexo Técnico "Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química" de la Resolución 3157 de 2018 y se dictan otras disposiciones".

que se minimizan los impactos asociados a estos, como lo es la disponibilidad de medicamentos para tratamientos farmacológicos de los pacientes o consumidores en procura de la salvaguarda de la salud pública.

Que en consideración de lo anterior, se considera necesario contar con una modificación al contenido del anexo técnico de la Resolución 3157 de 2018 que optimice la respuesta regulatoria y operativa frente a cambios estratégicos de la industria farmacéutica y a su vez impactar positivamente en la recuperación de capacidad de manufactura de dicha industria, que permita atender oportunamente la demanda de medicamentos en el mercado.

Que, en aras de la agilización y optimización de procesos se considera relevante que documentos de naturaleza eminentemente técnica como lo es el anexo técnico de la resolución en mención, puedan tener un proceso de actualización más expedito lo cual es más factible si los mismos se expiden como guías por parte del INVIMA en los términos del artículo 6 del Decreto 334 de 2022 o aquel que lo modifique o sustituya.

En mérito de lo expuesto,

RESUELVE:

Artículo 1. Modifíquese el numeral 3.8 y el 3.8.1 del Anexo Técnico "Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química" de la Resolución 3157 de 2018, el cual, quedará así:

"3. ESTABILIDAD EN LOS PRODUCTOS FARMACEUTICOS TERMINADOS (PFTs)

(...)

3.8 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO PARA EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

Por lo general, un PFT debe ser evaluado bajo condiciones de almacenamiento con tolerancias específicas que prueban su estabilidad térmica y si es aplicable, su sensibilidad a la humedad o a la pérdida potencial del solvente. Las condiciones de almacenamiento y la duración de los estudios escogidos, deben ser lo suficiente para cubrir el tiempo de almacenamiento, la distribución y el uso subsecuente, teniendo en cuenta las condiciones climáticas en las que el producto pretende ser comercializado (1,2).

Es necesario incluir en el protocolo la orientación del producto durante el almacenamiento, por ejemplo, de pie vs. invertido o acostado, en aquellos casos donde se espera que el contacto del producto con el sistema del cierre, pueda afectar la estabilidad del producto contenido o donde se haya hecho un cambio en el sistema de envase/cierre del producto (1).

Las condiciones de almacenamiento deben ser monitoreadas y registradas. El equipo utilizado debe ser capaz de controlar las condiciones de almacenamiento dentro de los rangos definidos en esta guía. Se aceptan y son inevitables los cambios ambientales de corta duración debido a la apertura de las puertas de las instalaciones de almacenamiento. Los efectos de las desviaciones causadas por las fallas del equipo se deben evaluar, analizar y reportar, si se juzga que afectan los resultados de estabilidad. Las desviaciones (excursiones) que exceden las tolerancias definidas

Continuación de la Resolución: "Por la cual se modifica el numeral 3.8 y 3.8.1 del Anexo Técnico "Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química" de la Resolución 3157 de 2018 y se dictan otras disposiciones".

por más de 24 horas se deben describir en el informe del estudio y se deben evaluar sus efectos (1).

Los ensayos de largo plazo deben cubrir por lo menos una duración de doce meses, en el momento de presentar la solicitud de registro sanitario y se deben continuar por un periodo de tiempo lo suficientemente largo para cubrir la vida útil propuesta (1,2). Para un PFT que contiene un IFA que se conoce científica y experimentalmente que es estable y donde no se observan cambios significativos en los estudios de estabilidad del PFT a condiciones aceleradas y a condiciones de largo plazo hasta los seis meses, se pueden presentar los datos que cubran por los menos seis meses de duración (1).

Sin embargo, con el fin de mantener el adecuado abastecimiento de la demanda del mercado y evitar afectaciones a la disponibilidad y continuidad de los procesos de manufactura de medicamentos por parte de fabricantes en el territorio nacional, cuando se considere necesario hacer cambio de dirección y/o domicilio por parte de una planta de producción del lugar e instalaciones de manufactura actual al nuevo, manteniendo los mismos procesos y equipos de manufactura, caso en el cual, el titular podrá presentar estudios de estabilidad del PFT a condiciones aceleradas y de largo plazo por lo menos de tres (3) meses para el trámite de modificación al registro sanitario, cuando cuyos IFAs se conoce científica y experimentalmente que son estables y donde no se han observado cambios significativos en los estudios de estabilidad acelerados y a condiciones a largo plazo del PFT, comprometiéndose a la entrega obligatoria al Invima de los resultados a seis (6) mes una vez sean obtenidos. Lo anterior, es aplicable a fabricantes locales o en el extranjero que hayan obtenido certificación en BPM otorgadas por Invima, y no es aplicable para el trámite de cambio de fabricante.

Los datos adicionales acumulados durante el periodo de evaluación de la solicitud del registro, se deben someter a evaluación de la autoridad sanitaria. Los datos provenientes de las condiciones aceleradas de almacenamiento se pueden utilizar para evaluar el efecto de las desviaciones de corta duración por fuera de las condiciones de almacenamiento etiquetadas (tal como puede ocurrir durante la distribución). Las condiciones de almacenamiento para el PFT, de largo plazo y aceleradas, se detallan en los numerales 3.8.1 a 3.8.6. El caso general se aplica si el PFT no está específicamente cubierto por las condiciones indicadas en los numerales 3.8.2 al 3.8.6. (1,2). Igualmente, el titular del registro se compromete a allegar los datos de estabilidad hasta finalización el estudio para la vida útil propuesta, incluyendo el fuera de especificación que se llegue a presentar durante el mismo, en aras de tomar las medidas que permitan mitigar el riesgo de desabastecimiento y la salud pública.

3.8.1 Caso general

Tabla 4. Caso general (1,2)

Estudio	Condición de almacenamiento	Periodo mínimo cubierto por los datos
Natural	30°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	12 meses o 6 o 3 meses como se refiere en la sección 3.8, según aplique.
Acelerado	40°C ± 2°C / 75% ± 5% HR	6 meses o 3 meses como se refiere en la sección 3.8, según aplique.

Si en los estudios de estabilidad acelerada desarrollados ocurre un "cambio significativo", la estabilidad estaría determinada por los datos a largo plazo y la extrapolación no se considera apropiada. Por lo general se define cambio significativo para un PFT, en el estudio acelerado, como (1,2):

Continuación de la Resolución: "Por la cual se modifica el numeral 3.8 y 3.8.1 del Anexo Técnico "Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química" de la Resolución 3157 de 2018 y se dictan otras disposiciones".

- a) Un cambio del 5% o más en el contenido inicial del IFA o IFAs, detectado en la valoración, o una falla para cumplir los criterios de aceptación para potencia, cuando se utilizan procedimientos biológicos o inmunológicos. (NOTA: Si se justifica se pueden aplicar otros valores para algunos productos, tales como multivitamínicos).
- b) Cualquier producto de descomposición que exceda su criterio de aceptación.
- c) Fallas para el cumplimiento de los criterios de aceptación con relación a la apariencia, los atributos físicos y los ensayos de funcionalidad (p. ej.: color, separación de fases, redispersabilidad, compactación, dureza, dosis liberada por aplicación). Sin embargo, se pueden esperar algunos cambios en los atributos físicos (por ejemplo, ablandamiento de los supositorios diseñado para fundirse a 37 °C, si el punto de fusión está demostrado claramente, fusión de las cremas, pérdida parcial de la adhesión para un producto transdérmico), bajo condiciones aceleradas y en estas circunstancias, no se considera como un cambio significativo. También se entiende como cambio significativo, cuando sea apropiado para la forma farmacéutica (1,2):
- d) Fallas para cumplir el criterio de aceptación de pH.
- e) Fallas para cumplir el criterio de aceptación de doce unidades en el ensayo de disolución.

En estudios de estabilidad natural, si en cualquier tiempo del estudio los resultados en el test de valoración o potencia están por fuera de las especificaciones establecidas o sucede lo descrito en los literales b, c, d y e del presente numeral, es un indicador de fallas en el PFT sometido a estudio, lo que requiere los respectivos ajustes (p.ej. formulación, diseño, envase, etc.)".

Artículo 2. Competencia del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-Invima para la actualización de la guía. En adelante, la actualización de la "Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química", estará a cargo del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos-Invima previo visto bueno del Ministerio de Salud y Protección Social, en los términos del artículo 6 del Decreto 334 de 2022 o aquel que lo modifique o sustituya.

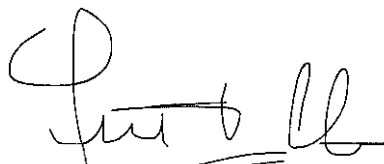
Parágrafo. En materia de estudios de estabilidad, los gases medicinales, se regirán por la Resolución 1497 de 2023.

Artículo 3. Vigencia. La presente resolución rige a partir de su expedición.

PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE

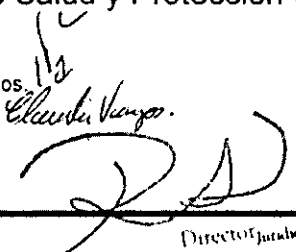
Dada en Bogotá, D. C., a los

28 MAR 2025



GUILLERMO ALFONSO JARAMILLO MARTÍNEZ
Ministro de Salud y Protección Social

Aprobó:
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios,
Directora de Medicamentos y Tecnologías en Salud,
Director Jurídico (E), Rodolfo Salas Figueroa.



Director Jurídico