



La salud
es de todos

Minsalud

ANÁLISIS DE IMPACTO NORMATIVO ESTABILIDAD DE GASES MEDICINALES

■ MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud

INSTITUTO NACIONAL DE VIGILANCIA DE MEDICAMENTOS Y
ALIMENTOS - INVIMA



FERNANDO RUIZ GÓMEZ
Ministro de Salud y Protección Social

GERMAN ESCOBAR MORALES
Viceministro de Salud Pública y Prestación de Servicios

ANDREA ELIZABETH HURTADO NEIRA
Secretaria General

LEONARDO ARREGOCES CASTILLO
Director de Medicamentos y Tecnologías en Salud



Equipo desarrollador

Ministerio de Salud y Protección Social

Sofía Isabel Laverde Manotas

Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud – Grupo de Medicamentos

Luz Esnedý Pino Arango

Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud – QF Contratista

Luis Sergio Hernández Mojica

Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud – Abogado Contratista

Instituto Nacional de Medicamentos y Alimentos -INVIMA

Flor Mariela Rabón Martínez

Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos

Eduardo Vergel Bayona

Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos



CONTENIDO

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	5
2. ANTECEDENTES Y CONTEXTO.....	6
2.1. REGULACIÓN INTERNACIONAL DE LOS GASES MEDICINALES	7
2.1.1. <i>Mercado Internacional</i>	8
2.2. REGULACIÓN NACIONAL DE LOS GASES MEDICINALES	9
2.2.1. <i>Mercado Nacional</i>	10
3. DEFINICION DEL PROBLEMA	11
3.1. ÁRBOL DEL PROBLEMA: PROBLEMA, CAUSAS Y CONSECUENCIAS	11
3.2. ACTORES AFECTADOS.....	15
3.3. JUSTIFICACIÓN DE LA INTERVENCIÓN	16
4. TABLAS.....	17

Nota: El presente documento somete a consulta pública las secciones del Análisis de Impacto Normativo -AIN relacionadas con la definición del problema, conforme a lo dispuesto en el artículo 2.2.1.7.5.5 del Decreto 1595 de 2015, reiterado por el numeral 2 del artículo 2.2.1.7.5.5 del Decreto 1468 de 2020. Posteriormente, se surtirá la consulta pública del documento de Análisis de Impacto Normativo final tan pronto finalice la construcción del mismo conforme a la metodología AIN – DNP.



1. INTRODUCCIÓN

El Análisis de Impacto Normativo- AIN, como herramienta de análisis técnico que apoya la toma de decisiones en el campo de la definición de política pública, tiene como fin determinar a través de la evidencia y la concertación con el sector involucrado, si se requiere o no una intervención y encontrar si esa intervención es la medida más favorable en términos de salud pública, económicos, sociales y ambientales, siendo el instrumento a utilizar en el presente documento para el abordaje de los gases medicinales y su guía de estabilidad.

Los gases medicinales, como productos de vital importancia para la salud considerados como bienes meritorios¹ y que han cobrado mayor relevancia debido a las necesidades para el manejo de los efectos de la pandemia por la COVID 19, por tanto, no son ajenos a la búsqueda de alternativas eficaces del qué hacer en materia regulatoria, máxime considerando que sus métodos de fabricación son procesos industriales especializados y que requieren un diseño, producción, almacenamiento y distribución especial, diferenciándose de otros medicamentos, como lo son aquellos de síntesis química, biológicos y biotecnológicos, por lo cual, amerita especial atención en la revisión de estas particularidades técnicas.

En este sentido, teniendo en cuenta las funciones del Ministerio de Salud y Protección Social determinadas en el Decreto ley 4107 de 2011² y en cumplimiento del CONPES 3816 de 2014³, los Decretos 1595 de 2015⁴ y 1468 de 2020⁵, se construye el presente documento de Análisis de Impacto Normativo (AIN) para identificar la problemática que sustente la intervención en materia de los estudios de estabilidad aplicables a los gases medicinales, acogiéndose este Ministerio a las Buenas Prácticas Regulatorias para la elaboración, consulta y expedición de la(s) intervención(es) más factible, que permita(n) contar con los elementos necesarios para la toma de decisiones, sin imponer cargas innecesarias a los regulados y dar impulso al sector productor.

¹<https://repositorio.uniandes.edu.co/bitstream/handle/1992/9844/u303525.pdf?sequence=1#:~:text=Los%20bienes%20meritorios%20son%20bienes,planteados%20por%20a%20econom%C3%ADa%20moderna.>

² Por el cual se determinan los objetivos y la estructura del Ministerio de Salud y Protección Social y se integra el Sector Administrativo de Salud y Protección Social.

³ Julio 2018. Análisis de la Problemática – Análisis de Impacto Normativo Ex post a la Resolución 2876 del 05 de julio de 2013. Disponible en:

<https://www.mincit.gov.co/minindustria/temas-de-interes/reglamentos-tecnicos-en-el-mcit/documentos/analisis-de-la-problematica-3.aspx>

⁴ "por el cual se dictan normas relativas al Subsistema Nacional de la Calidad y se modifica el Capítulo VII y la Sección 1 del Capítulo VIII del Título I de la Parte 2 del Libro 2 del Decreto Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo, Decreto número 1074 de 2015, y se dictan otras disposiciones"

⁵ Por el cual se modifican parcialmente las Secciones 2, 5 y 6 del Capítulo 7 del Título 1 de la Parte 2 del Libro 2 del Decreto 1074 de 2015, Único Reglamentario del Sector Comercio, Industria y Turismo, en lo relativo a la aplicación del análisis de impacto normativo en los reglamentos técnicos.



2. ANTECEDENTES Y CONTEXTO

Para el mejor entendimiento de este Análisis de Impacto Normativo, se desarrollará a continuación un recuento generalizado de los principales elementos de carácter técnico que tienen relación con los gases medicinales y su requisito de estabilidad, precisando las siguientes definiciones:

Gases comprimidos. Los gases comprimidos son aquellos que permanecen almacenados en recipientes como botellas o cilindros especiales bajo presión. El estado en el que se conservan varía según las características de cada compuesto químico, algunos son gases líquidos, otros no líquidos o también pueden ser gases disueltos. La presión de almacenaje se ajusta a los valores de cada uno de estos.⁶

Gases criogénicos (Líquidos criogénicos). Para reducir el volumen que ocupa un gas, la alternativa es la licuación. Aquellos gases que no se licúan aplicándoles altas presiones, pueden ser licuados utilizando temperaturas criogénicas. Es el caso como el oxígeno líquido, nitrógeno líquido, hidrógeno.⁷

Gas medicinal. Medicamento constituido por uno o más componentes gaseosos apto para entrar en contacto directo con el organismo humano, de concentración conocida y elaborado de acuerdo con especificaciones farmacopeicas. Los gases medicinales son utilizados en la prevención, diagnóstico, tratamiento, alivio o curación de las enfermedades o dolencias y en terapias de inhalación, anestesia, diagnóstico “in vivo” o para conservar o transportar órganos, tejidos y células destinados a la práctica médica y deben cumplir con las especificaciones de gases medicinales.⁸

Estabilidad. Aptitud de un principio activo o de un medicamento, de mantener en el tiempo sus propiedades originales dentro de las especificaciones establecidas, en relación a su identidad, pureza y apariencia física.⁹

Sobre los estudios de estabilidad es importante anotar que, a través de los mismos, se determina la fecha de vencimiento o vida útil del medicamento y se definen las condiciones de envasado, almacenamiento y transporte críticas que garanticen la conservación del medicamento durante su vida útil.

Fecha de expiración (fecha de vencimiento/ fecha de caducidad): Fecha que señala el tiempo del cual se espera que el Ingrediente farmacéutico Activo (IFA) o el Producto Farmacéutico Terminado (PFT) permanezcan dentro de especificaciones si es almacenado bajo las condiciones establecidas. Ningún IFA o PFT podrá ser utilizado más allá de la finalización de su vida útil estimada.¹⁰

⁶ Julio 2018. Análisis de la Problemática – Análisis de Impacto Normativo Ex post a la Resolución 2876 del 05 de julio de 2013. Disponible en: <https://www.mincit.gov.co/minindustria/temas-de-interes/reglamentos-tecnicos-en-el-mcit/documentos/analisis-de-la-problematica-3.aspx>

⁷ Julio 2018. Análisis de la Problemática – Análisis de Impacto Normativo Ex post a la Resolución 2876 del 05 de julio de 2013. Disponible en: <https://www.mincit.gov.co/minindustria/temas-de-interes/reglamentos-tecnicos-en-el-mcit/documentos/analisis-de-la-problematica-3.aspx>

⁸ Resolución 4410 de 2009 “Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales”

⁹ Decreto 677 de 1195 “Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitaria de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia”

¹⁰ Resolución 3157 de 2018 “Por la cual se expide la “Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química”



La fecha de vencimiento se consigna en la etiqueta del envase del medicamento y debe estar acorde con la vida útil que se aprueba en el registro sanitario, establecida a partir de los estudios de estabilidad presentados, razón por la cual durante el desarrollo del presente documento y en especial al hacer la revisión internacional, se incluyen disposiciones relacionadas con la fecha de vencimiento en el etiquetado de los gases medicinales.

2.1. Regulación Internacional de los Gases Medicinales

En la revisión de la normatividad internacional respecto a los estudios de estabilidad de gases medicinales (ver Tablas No. 1. Revisión Internacional y No. 2 Comparativo Normatividad Internacional Estabilidad de Gases Medicinales con Normatividad Nacional) se encontró lo siguiente:

- **ESPAÑA.** La “*Guía de normas de correcta fabricación de medicamentos de uso humano y veterinario*” señala que no se requieren estudios de estabilidad en curso cuando los estudios iniciales de estabilidad hayan sido sustituidos por datos bibliográficos (ver la guía del CPMP/QWP/1719/00) (EMA 2007 Revisión más adelante).
- **EMA.** En el caso de gases muy estables que han sido utilizados durante mucho tiempo los datos bibliográficos son suficientes, por ejemplo, para el oxígeno.
- **FDA.** No se requieren estudios de estabilidad a menos que la empresa incluya en la etiqueta del gas la fecha de caducidad, caso en el cual debe presentar los estudios de estabilidad que la respalden. Esta situación se encuentra sujeta a revisión durante la inspección en sitio.
- **Australia.** La guía de gases medicinales no es exigible. No existen requisitos para revisar el programa de estabilidad, puesto que las fechas de vencimiento no son exigibles. Exigen la conservación de la documentación de los lotes fabricados.
- **Canadá.** No exige fechas de vencimiento en las etiquetas de los gases: *oxígeno, helio, nitrógeno, dióxido de carbono, aire medicinal y óxido nitroso.*
- **México.** Para los gases medicinales obtenidos por la destilación fraccionada del aire, así como el *aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno y sus mezclas*, no les aplica la realización de programa anual de estabilidades, ya que estas moléculas son muy estables, por lo que su pureza, concentración y características no se modifican durante los procesos de obtención y envasado. Tampoco requieren estudios de estabilidad los gases que se obtienen por la separación fraccionada del aire.
- **Brasil.** Los estudios de estabilidad de seguimiento (estudio de estabilidad a largo plazo o envejecimiento natural) no son necesarios cuando los estudios de estabilidad iniciales fueron sustituidos por datos bibliográficos. Lo anterior no aplica para las mezclas de gases medicinales.
- **Chile.** El proyecto normativo publicado da la opción de exceptuar la presentación de los estudios de estabilidad para el oxígeno.



- **Argentina.** En la obtención de registro sanitario se solicita presentar estudios de estabilidad e incluir el periodo de vida útil asignado y formas de conservación.

2.1.1. Mercado Internacional¹¹

A nivel global existen tres fabricantes que concentran el 69% del mercado de gas industrial (el cual incluye el oxígeno medicinal): *Air Liquide*, *Linde* y *Air Products*.¹²

Por lo tanto, se observa que la situación del mercado en materia de gases medicinales se configura en un oligopolio, puesto que el número de oferentes es muy reducido, de manera que controlan y concentran las ventas, situación que a su vez se replica en el mercado de gases medicinales de cada país.

Lo anterior, obedece entre otras causas al costo que representa la construcción de una planta para la obtención de gases, como bien lo afirma Evan Spark-DePass, director de Dinámica de Mercado de PATH¹³, quien en diálogo con la BBC Mundo indicó, que es “... *extremadamente costoso construir una planta de oxígeno líquido.*” y que se debe considerar que las inversiones para la construcción de plantas de oxígeno son realizadas por el sector privado, donde cerca del 90% de la capacidad de una planta es dedicada al consumo industrial de oxígeno, por lo tanto, las empresas deben tener la certeza de que existe una demanda suficiente para que su negocio sea rentable.¹⁴

También se debe tener en cuenta que el sistema de producción, transporte, distribución y almacenamiento de gases es bastante complejo. Por ejemplo, en la mayor parte de Europa y Estados Unidos, el oxígeno es distribuido en camiones y almacenado en grandes contenedores desde donde llega a las camas de los hospitales, sin embargo, en las regiones pobres que carecen de esta infraestructura la obtención del gas medicinal se torna más difícil.¹⁵

Otro aspecto que ha tenido impacto frente a los gases medicinales ha sido la pandemia por COVID-19, donde el mercado internacional de estos y en especial del oxígeno, tuvo que enfrentar grandes retos para tratar de cubrir la demanda por las necesidades de los pacientes. Según información de la Organización Mundial de la Salud (OMS), durante la pandemia algunos hospitales presentaron aumento en la demanda de oxígeno entre cinco y siete veces, debido a la afluencia de pacientes con enfermedades graves y críticas.¹⁶ Es así como, en la India, la necesidad diaria de oxígeno de los pacientes de COVID-19 es de 11,8 millones de metros cúbicos cada día. Brasil, Perú, México, Egipto y Nigeria son, junto con India, los países con mayor demanda de oxígeno en el contexto de la pandemia.¹⁷

¹¹ El mercado internacional descrito toma como referencia el oxígeno medicinal, teniendo en cuenta la importancia que ha cobrado este medicamento durante la pandemia y por ser el gas medicinal del cual se obtiene mayor información.

¹² <https://www.bbc.com/mundo/noticias-56853149>

¹³ PATH (anteriormente conocido como Programa de Tecnología Apropriada en Salud) es una organización internacional de salud global sin fines de lucro con sede en Seattle. PATH se centra en cinco plataformas (vacunas, medicamentos, diagnósticos, dispositivos e innovaciones de sistemas y servicios) para desarrollar innovaciones e implementar soluciones que salvan vidas y mejoran la salud, especialmente entre mujeres y niñas.

¹⁴ Coronavirus: cómo la covid-19 está causando una "crisis de oxígeno" en América Latina y algunos países en desarrollo. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-internacional-55841858>

¹⁵ Coronavirus: cómo funciona el mercado del oxígeno y qué se puede hacer para evitar su escasez en medio de la pandemia. Disponible en: <https://www.bbc.com/mundo/noticias-56853149>

¹⁶ Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19. 27 de mayo de 2020. Orientaciones provisionales. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332638/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.5-spa.pdf>

¹⁷ El oxígeno, clave en la pandemia de coronavirus. Disponible en: <https://www.dw.com/es/el-ox%C3%ADgeno-clave-en-la-pandemia-de-coronavirus/a-57343767>



Esta situación de mayor demanda de oxígeno tiene repercusiones económicas en el costo de este medicamento. De acuerdo con el diario *Times of India*, los precios en el subcontinente se han disparado. Un cilindro de oxígeno puede costar entre 2.500 y 330 dólares estadounidenses, e incluso más. En Perú, el precio ha llegado a superar en algunos momentos los 1.000 dólares por cilindro. En Alemania, un litro de oxígeno cuesta en internet 2,6 euros, mientras que un cilindro de ocho litros se vende por unos 20 euros.¹⁸

De otra parte y no menos importante aún se destaca como la OMS clasifica desde 2017 al oxígeno como un "*medicamento de primera necesidad*". Solo en los países de ingresos bajos y medios fueron necesarios -hasta el 25 de abril de 2021- 25,5 millones de metros cúbicos diarios de oxígeno. En términos anuales, eso supone un costo de 5.600 millones de dólares.¹⁹

2.2. Regulación Nacional de los Gases Medicinales

En Colombia, los gases medicinales se encuentran contenidos en el Manual de Normas Farmacológicas (ver tabla No 3. Norma farmacológica 16.7.0.0.N20), es decir, son considerados medicamentos, y por esta razón deben ajustarse a los requerimientos que señala el **Decreto 677 de 1995**²⁰, el cual establece los requisitos para la obtención del registro sanitario de los medicamentos.

Dentro de estos requisitos se encuentra la presentación de la certificación de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) según requerimientos de la **Resolución 4410 de 2009**²¹, norma específica para los gases medicinales que contempla en el Capítulo XX, artículo 70 "Buenas Prácticas de Control de Calidad" numeral 2, subnumeral 2.16, lo relacionado con la existencia de estudios de estabilidad que soporten el tiempo de vida útil de los gases medicinales y procedimientos específicos para la asignación de la misma a cada lote.

Otro requisito importante es la presentación de los estudios de estabilidad, que para el caso de los gases medicinales se realiza bajo los parámetros que establece la **Resolución 2514 de 1995**²² mediante la cual fue adoptada "*la guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos*".

Es de anotar que en materia de estudios de estabilidad de los medicamentos de síntesis química, la normatividad ha tenido actualizaciones a través de la **Resolución 3157 de 2018**²³ modificada por la Resolución 1839 de 2020²⁴, norma que señala lo siguiente:

"ARTÍCULO 6o. ESTABILIDAD PARA PRODUCTOS FITOTERAPÉUTICOS Y GASES MEDICINALES. La "*Guía para el Desarrollo y Presentación de los Estudios*

¹⁸ El oxígeno, clave en la pandemia de coronavirus. Disponible en: <https://www.dw.com/es/el-ox%C3%ADgeno-clave-en-la-pandemia-de-coronavirus/a-57343767>

¹⁹ El oxígeno, clave en la pandemia de coronavirus. Disponible en: <https://www.dw.com/es/el-ox%C3%ADgeno-clave-en-la-pandemia-de-coronavirus/a-57343767>

²⁰ "Por el cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitarias de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia"

²¹ "Por la cual se expide el Reglamento Técnico que contiene el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"

²² Por la cual se adopta la guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos

²³ Por lo cual se reglamenta parcialmente el Régimen de Registros y Licencias, el Control de Calidad, así como el Régimen de Vigilancia Sanitarias de Medicamentos, Cosméticos, Preparaciones Farmacéuticas a base de Recursos Naturales, Productos de Aseo, Higiene y Limpieza y otros productos de uso doméstico y se dictan otras disposiciones sobre la materia.

²⁴ Por la cual se modifica la Resolución número 3157 de 2018 en relación con la ampliación y unificación del plazo previsto para la entrada en vigencia de la Guía para el desarrollo y presentación de los estudios de estabilidad de medicamentos de síntesis química.



de Estabilidad de Medicamentos”, adoptada en la Resolución 2514 de 1995, aplicará únicamente para gases medicinales y productos fitoterapéuticos.”

En este sentido es necesario reiterar que la Resolución 2514 de 1995 expedida por el Ministerio de Salud, actualmente Ministerio de Salud y Protección Social, continúa siendo a la fecha la norma que se aplica para el desarrollo y presentación de estudios de estabilidad de los gases medicinales.

En cuanto a los cilindros y envases de los gases medicinales, la Resolución 2876 de 2013²⁵ y sus modificaciones, señalan los requisitos a los que se deben ajustar estos productos.

2.2.1. Mercado Nacional

Al igual que el comportamiento a nivel mundial, en Colombia el mercado de los gases industriales y medicinales también se comporta como un oligopolio.²⁶

El sector de Gases Industriales y Medicinales en el país mueve alrededor de \$1 billón al año y genera alrededor de 3.000 empleos directos y 15.000 indirectos. Las inversiones de la industria de gases se vienen adelantando en Colombia desde casi 90 años, con la construcción de plantas de separación del aire; importación de cilindros y tanques para la comercialización del gas, pues no existe la producción nacional de estos envases; importación de diversos tipos de maquinaria y vehículos para logística y transporte.²⁷

Actualmente, en el país hay 10 empresas afiliadas a la Cámara de Gases Industriales y Medicinales de la Asociación Nacional de Empresarios de Colombia -ANDI, a saber: *Air Liquide Colombia SAS, Amanecer Médico, Fonos Gases Industriales y Medicinales SAS, Gases industriales de Colombia SA -Cryogas, Messer, Oxígenos de Colombia Ltda -Linde PLC, Oxiviva Gases del Aire Ltda, Oxy Express SAS, Oxi 50 Oxígeno Medicinal y Oxisalud SAS*²⁸, de las cuales cuatro son compañías multinacionales de gases que brindan atención a lo largo y ancho del país; y seis de origen nacional, centradas en atender mercados regionales. En Colombia hay ocho plantas de producción de oxígeno ubicadas principalmente en Cundinamarca, Antioquia, Valle y la Costa Caribe.²⁹

Como se observa en la *Tabla No. 4 Registros sanitarios de gases medicinales en Colombia*, se encuentran vigentes 32 registros sanitarios y 7 registros sanitarios en trámite de renovación de los gases medicinales: Aire medicinal, Oxígeno, Dióxido de carbono, Óxido nitroso, Helio y mezclas de Oxígeno y Helio, y de Óxido Nitroso y Oxígeno; figurando como titulares de dichos registros 16 empresas.

²⁵ Por la cual se expide el reglamento técnico aplicable a la información del estampe original, etiquetado y aspecto físico de cilindros transportables sin costuras o sin soldaduras, de alta presión para gases industriales y medicinales, que se importen o se fabriquen nacionalmente para su comercialización o uso en Colombia.

²⁶ Una mirada estratégica del sector de gases industriales para CRYOGAS. Artículo de grado. ROSIBEL GOMEZ, NORILIZ TILBES. 2012. Disponible en: <https://www.mincit.gov.co/minindustria/temas-de-interes/reglamentos-tecnicos-en-el-mcit/documentos/tesis-sobre-mercado-de-praxair.aspx>

²⁷ <https://www.larepublica.co/empresas/hay-80000-cilindros-de-oxigeno-que-estan-abandonados-o-guardados-3161248>

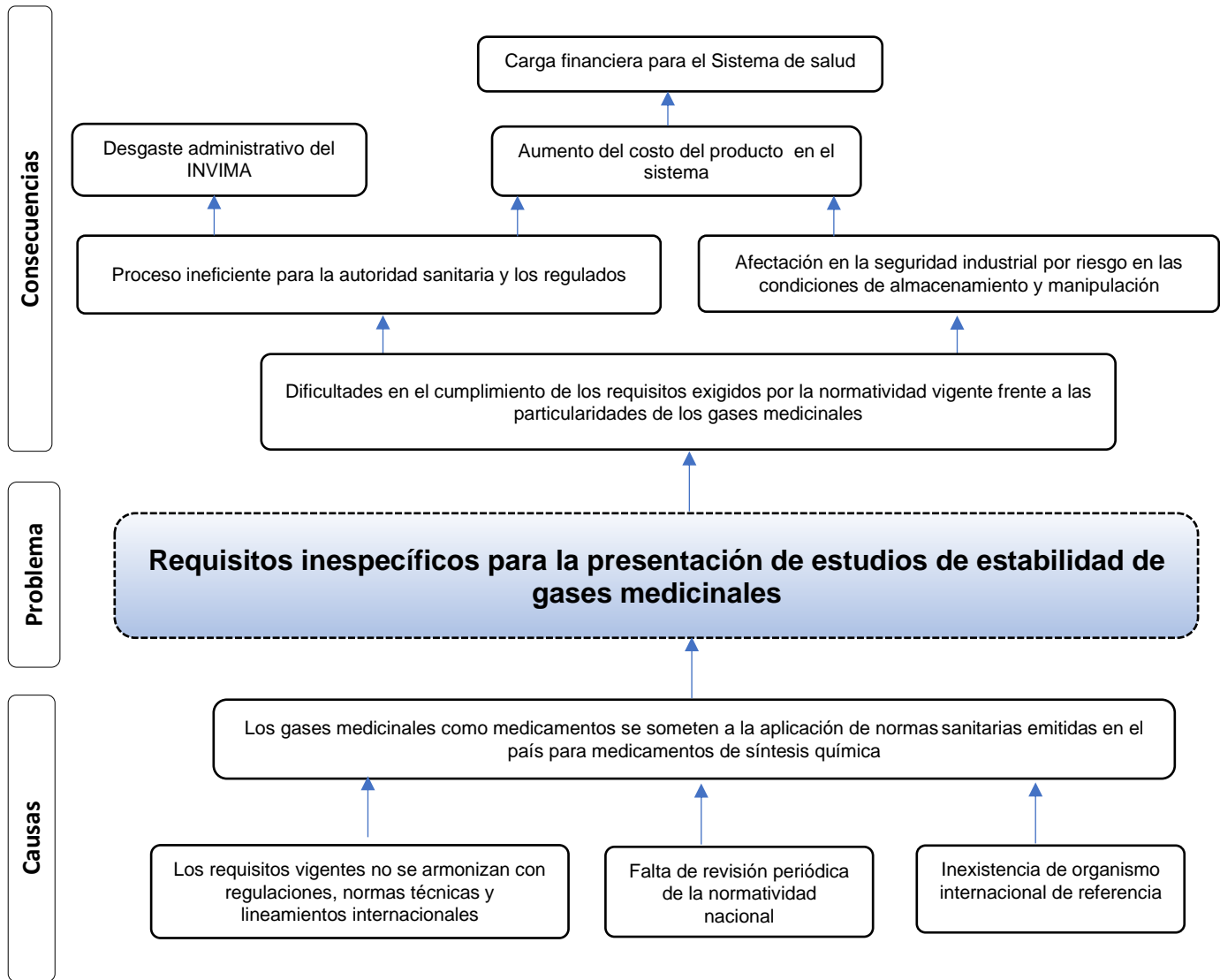
²⁸ <http://www.andi.com.co/Home/Camara/12-gases-industriales-y-medicinales>

²⁹ <https://www.larepublica.co/empresas/hay-80000-cilindros-de-oxigeno-que-estan-abandonados-o-guardados-3161248>



3. DEFINICION DEL PROBLEMA

3.1. Árbol del problema: Problema, Causas y Consecuencias





En la actualidad, para la determinación de la estabilidad de los gases medicinales se aplican requisitos inespecíficos, los cuales fueron determinados de manera general para los medicamentos convencionales y se encuentran contemplados en la “Guía para el Desarrollo y Presentación de los Estudios de Estabilidad de Medicamentos”, acogida por la Resolución 2514 de 1995.

Esa Guía contempla información relacionada con ensayos de estabilidad en producto terminado, métodos de estudio, estudios de estabilidad bajo otras condiciones, definición del producto bajo estudio, características a evaluar, consideraciones sobre los métodos de evaluación, presentación de resultados, discusión e interpretación de los resultados y conclusiones, precisiones sobre el diseño de estudios de estabilidad y presentación del informe del estudio de estabilidad.

Si bien esta guía y el objetivo de la misma fue asegurar que los requisitos para la presentación de los estudios de estabilidad se ajustaran a unas condiciones generales, los gases medicinales por sus características propias, que se amplían más adelante, necesitan condiciones diferenciales.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Decreto 843 de 2016 *“Por el cual se simplifica el procedimiento para la renovación y modificación de los registros sanitarios de los medicamentos de síntesis química y gases medicinales y se dictan medidas para garantizar la disponibilidad y control de los medicamentos en el país”* facultó al Ministerio de Salud y Protección Social para el establecimiento de requisitos particulares para la realización y presentación de estos estudios, así:

“Artículo 7. Estudios de estabilidad de los medicamentos de síntesis química y gases medicinales. Para los medicamentos de síntesis química y gases medicinales, el Ministerio Salud y Protección Social establecerá los requisitos y criterios para la realización y presentación de los estudios de estabilidad que serán presentados por el interesado en la obtención registro sanitario y durante su vigencia.”

En este mismo sentido, en la evaluación ex – Post³⁰ del Decreto 677 de 1995, efectuada durante el año 2020, se hace referencia expresa a la necesidad de regular la estabilidad de los gases medicinales.

Ahora bien, esta problemática encuentra sus causas en las situaciones que se describen a continuación:

Los gases medicinales como medicamentos se someten a la aplicación de normas sanitarias emitidas en el país para los medicamentos de síntesis química. Los gases medicinales al ser considerados y clasificados como medicamentos deben someterse a todos los requerimientos que aplican a estos productos, como es el caso de la obtención del registro sanitario para su comercialización, trámite que conlleva entre otros la presentación del Certificado de Cumplimiento de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) y de estudios de estabilidad.

³⁰ <https://www.invima.gov.co/consulta-publica-evaluacion-expost-decreto-677-de-1995>



Para el caso de las BPM de los gases medicinales, inicialmente se aplicó la normatividad establecida para los medicamentos en general, de acuerdo con la Resolución 3183 de 1995³¹, posteriormente les fueron aplicados requisitos específicos establecidos inicialmente en la Resolución 1672 de 2004³² y luego en la Resolución 4410 de 2009, siendo esta última la que se encuentra actualmente vigente.

Respecto de los estudios de estabilidad, se aplica la Resolución 2514 expedida hace más de 25 años, determinada para los medicamentos en general y particularmente enfocada en medicamentos de síntesis química con formas farmacéuticas convencionales, como tabletas, cápsulas, soluciones, emulsiones y jarabes. De esta forma, los requisitos aplicables a los estudios de estabilidad de gases tienen su sustento en una norma general que no se armoniza con la realidad técnica de estos, en gran medida por cuanto **no se ha realizado una revisión periódica de esta normatividad nacional**, siguiendo las Buenas Prácticas Regulatorias.

Sumado a lo anterior se tiene que en el país, no se ha realizado un análisis comparativo (Benchmarking) de nuestra normatividad frente a las regulaciones de otros países, lo que conlleva a un rezago normativo puesto que **los requisitos exigidos no se encuentran armonizados con regulaciones, normas técnicas y lineamientos internacionales**, considerando que a nivel internacional existen lineamientos regulatorios emitidos por agencias de países tales como Canadá, Australia, España, Estados Unidos, México, Argentina y Brasil, en los que se aplican requisitos diferenciales para los gases medicinales en cuanto a su estabilidad y etiquetado, reconociendo que son productos altamente estables y con una trayectoria de uso en materia de salud durante muchos años.

En este punto es importante tener en cuenta que la información técnica y bibliográfica disponible respalda la baja reactividad química de los gases medicinales, que por ser elementos puros y moléculas químicamente estables, la preservación de las propiedades de su pureza y efectividad, no se alteran, y por lo tanto pueden conservarse en un rango de temperatura determinado.

Considerando lo anterior, algunas de las agencias internacionales de los países antes mencionados no contemplan que sea obligatorio la presentación de estudios de estabilidad, ni la fijación de la vida útil o fecha de vencimiento de estos productos en las etiquetas, mientras que en otros casos aceptan la presentación de soportes bibliográficos para respaldar la estabilidad.

Esta situación pone al país en desventaja competitiva al aplicar requisitos que no responden a la naturaleza de los gases medicinales en comparación con los requisitos aplicados en otros países que se encuentran respaldados técnicamente, garantizando la calidad y eficacia de los productos.

Ahora bien, la **inexistencia de un organismo internacional de referencia único en materia de gases medicinales**, tal como la Organización Mundial de la Salud-OMS para los medicamentos de síntesis química y medicamentos biológicos, dificulta la adopción y adaptación de un lineamiento para abordar los requisitos específicos en materia de estabilidad de gases medicinales.

³¹ "Por la cual se adopta el manual de buenas prácticas de manufactura"

³² "Por la cual se adopta el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de los Gases Medicinales"



En cuanto a las **consecuencias** derivadas de la problemática de aplicar en nuestro país requisitos no específicos para la presentación de los estudios de estabilidad de los gases medicinales, se tienen:

Dificultades en el cumplimiento de requisitos exigidos por la normatividad vigente frente a las particularidades de los gases medicinales. Dadas las particularidades relacionadas con la naturaleza química de los gases medicinales, los cuales requieren un diseño, almacenamiento, distribución y transporte especiales, puesto que sus métodos de obtención obedecen a procesos industriales especializados y diferentes a los empleados respecto de los demás medicamentos; la estabilidad, el desarrollo y la presentación de sus estudios deben obedecer a características propias alineadas con directrices internacionales ampliamente documentadas para permitir la demostración de la conservación de la calidad desde la fabricación hasta el uso.

En el caso particular del oxígeno líquido/criogénico, no es viable en la práctica realizar estudios de estabilidad porque con el tiempo el oxígeno líquido se gasifica, por ese motivo, en su lugar se solicita definir el plazo máximo en el que se garantiza que el producto líquido cumple con parámetros de calidad y cantidad al ser almacenado en Termo/Contenedor criogénico portátil, e incluir esta información en el rotulado de los termos (por ejemplo, “Se garantiza el 100% del contenido durante *n* días después de la fecha de llenado registrada en el rotulo” o similar) y presentar soportes técnicos para el plazo definido.

Para entender las dificultades que representa para los gases medicinales, el cumplimiento de los requisitos inespecíficos que actualmente se les aplica, es necesario comprender que el concepto de estabilidad conlleva el almacenamiento de los medicamentos por un periodo de tiempo determinado y la ejecución de unos análisis que demandan costos y tiempo.

Ahora bien, teniendo en cuenta que el tamaño de los cilindros es muy superior al de un medicamento convencional, los estudios de estabilidad de los gases medicinales conllevan el uso de grandes espacios para el almacenamiento de los cilindros y a mayor área, más complejo se torna el control de las condiciones de humedad y temperatura, con el consecuente costo de almacenamiento. Esta situación se dificulta aún más en los estudios de envejecimiento natural, puesto que el envejecimiento natural requiere mayor tiempo de almacenamiento de los cilindros para la realización de dichos estudios.

El número de medicamentos que deben ser sometidos a los estudios de estabilidad corresponde a otro de los requisitos establecidos en la normatividad que no se ajusta a las particularidades de producción de los gases medicinales dado que se genera un alto número de lotes con lo cual se incrementa la cantidad de envases con producto sometidos a los estudios de estabilidad.

Sumado a esto, las condiciones exigidas tales como las frecuencias en los tiempos de muestreo no se corresponden con las características físicas y químicas de los gases medicinales que les permiten conservar por largos periodos de tiempo las especificaciones de calidad.

De estas dificultades en el cumplimiento de requisitos exigidos, se deriva ***en una afectación en la seguridad industrial por riesgo en las condiciones de almacenamiento y manipulación*** en espacios confinados o que ofrecen poca aireación o ventilación o en condiciones desfavorables para la manipulación.



Todos los gases, especialmente si son más pesados que el aire, pueden causar asfixia al desplazar el oxígeno en el aire atmosférico, o pueden reducir el porcentaje de oxígeno a un nivel muy bajo. Esto, especialmente en aquellos ambientes cerrados o poco ventilados. Debido a que los gases son incoloros y muchas veces inodoros, los escapes de gas no son apreciables a simple vista y los síntomas de asfixia pueden ser detectados demasiado tarde.³³

En el caso específico de almacenamiento de cilindros de oxígeno o con un alto porcentaje de este gas en espacios confinados y poco ventilados, se corre el riesgo de generación de atmósferas sobre oxigenadas, en las cuales pueden arder materiales que no arden en una atmósfera normal e incluso materiales clasificados como ignífugos.³⁴

Otra consecuencia derivada de las dificultades en el cumplimiento de tales requisitos, es que los estudios de estabilidad se tornan en un **proceso ineficiente para la autoridad sanitaria y los regulados**. Esto puede representar un **aumento del costo del producto** y una probable **carga financiera para el Sistema de salud**, teniendo en cuenta que la disposición de un determinado número de cilindros para los estudios de estabilidad implica que así mismo un alto número de cilindros deban salir de operación y no se encuentren disponibles para la atención de pacientes además de impedir el retorno de la inversión, afectando de esta forma los costos de inventario de las empresas, lo que se refleja de forma directa en la disponibilidad de estos medicamentos para la atención en salud de los pacientes que lo requieren, sumado al costo de inversión que representa el almacenamiento de los cilindros así como llevar a cabo las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas para el control de calidad, bien sea que estas actividades sea realizada directamente por el laboratorio fabricante o que deban recurrir a laboratorios externos.

De otra parte, se ocasiona un **desgaste administrativo al interior del INVIMA** puesto que la revisión de requisitos no específicos para gases medicinales definidos en la Resolución 2514 de 1995, representa una inversión de personal y tiempo para la entidad que podría ser orientado a otras actividades.

3.2. Actores afectados

- **Ministerio de Salud y Protección Social**, quien en su rol de regulador tiene la responsabilidad de revisar la normatividad y detectar las necesidades de intervención que generen en el sector regulado mayor competitividad así como incentivos a la producción.
- **INVIMA**, como entidad encargada de atender los trámites relacionados con el registro sanitario de los gases medicinales y de asegurar el cumplimiento de la normatividad en materia de presentación de estudios de estabilidad, se ve impactada en los tiempos dedicados a la evaluación del registro sanitario y en la revisión de este aspecto en las visitas de certificación de Buenas Prácticas de Manufactura.

³³ Tomado de: Norma /Estándar Operacional Cilindros de Gas para Uso Industrial; Dirección de Administración y Protección de los Recursos; Subgerencia Gestión Integral de Seguridad, Calidad y Ambiente; CODELCO - Chile.

³⁴ <https://estrucplan.com.ar/riesgo-de-incendio-y-explosion-en-atmosferas-sobreoxigenadas-parte-1/>



- **Fabricantes de gases medicinales.** Son responsables de la realización de los estudios de estabilidad bajo los requisitos exigidos en la normatividad vigente, por lo tanto se ven afectados por las dificultades en el cumplimiento de estos requisitos.
- **Titulares de Registro Sanitario de gases medicinales,** quienes son los responsables de la presentación de los estudios de estabilidad ante la entidad reguladora y responden solidariamente con los fabricantes por la información presentada. Así mismo en la medida que la información solicitada en el país para los estudios de estabilidad de gases medicinales, no se encuentra acorde con directrices o lineamientos internacionales.
- **Establecimientos distribuidores, almacenadores, transportadores y envasadores,** quienes son responsables de mantener y asegurar la conservación de las condiciones fijadas en la etiqueta del producto medicinal.
- **Empresas aseguradoras del Sistema General de Seguridad Social en Salud,** en la medida que deben garantizar la disponibilidad y el suministro oportuno de gases medicinales para los tratamientos y necesidades en salud de los consumidores.
- **Usuarios finales de los gases medicinales,** quienes requieren acceso a estos medicamentos a través de los diferentes canales de adquisición y con las características de calidad, seguridad y eficacia.
- **En el ámbito industrial,** los trabajadores de las empresas, laboratorios y bodegas de almacenamiento del sector de gases medicinales, quienes deben afrontar situaciones de seguridad ante los riesgos asociados al almacenamiento, manipulación y transporte de cilindros de gases medicinales.

3.3. Justificación de la intervención

La problemática en que centra su atención el presente Análisis de Impacto Normativo, descrita en las secciones anteriores conjuntamente con sus causas y consecuencias, ponen de manifiesto la necesidad de una intervención por parte del Ministerio de Salud y Protección Social, como entidad competente para orientar la política pública en materia de medicamentos, siendo necesaria la búsqueda de alternativas de intervención que permitan superar las dificultades expresadas en materia de estabilidad de los gases medicinales como productos vitales para la atención en salud.



4. TABLAS

Tabla 1. Revisión internacional

PAÍS	TIPO DE LINEAMIENTO	ENFOQUE	ENLACE
Argentina	Resolución 1130/2000 <i>Apruébese el "Reglamento para la fabricación, importación, comercialización y registro de gases medicinales"</i>	Año 2000 Los gases medicinales tienen norma para registro sanitario, solicitan estudios de estabilidad, pero no existe norma específica para estabilidad. ARTICULO 12. — Rotulado 1 - En el rótulo de los envases que contengan gases medicinales licuados y/o en estado gaseoso, constarán como mínimo los siguientes datos: (...) Fecha de llenado y fecha de vencimiento, cuando corresponda. FORMULARIO B - SOLICITUD DE AUTORIZACION PARA ELABORAR Y COMERCIALIZAR GASES MEDICINALES FABRICADOS EN EL PAIS Y/O IMPORTADOS. (...) 11 - ESTUDIO DE ESTABILIDAD 11-1- Número de lotes estudiados. 11-2- Condiciones en que se realizó el estudio. 11-3- Descripción del envase definitivo. 11-4- Frecuencia de controles. 11-5- Período de vida útil asignado y forma de conservación	http://www.cofa.org.ar/wp-content/uploads/2017/07/Ministerio-de-salud-de-la-Nacion-Res1130.pdf
Chile	Proyecto normativo, le precede una norma técnica NCh 2196 del 2014	Año 2020 PROCESO DE PRODUCCIÓN DE GASES MEDICINALES: (...) Identificación del lote de producción. En todo lote producido debe identificarse el nombre del producto, el volumen o peso, número de lote, y la fecha de elaboración, fecha de vencimiento, lo que debe quedar estampado en cada envase, ya sea por medio de etiquetas u otros sistemas. REGISTRO SANITARIO DE LOS GASES MEDICINALES: (...) Para el caso de oxígeno, podrán exceptuarse la documentación a presentar en relación con estudios clínicos de acuerdo con su uso habitual y estudios de estabilidad del producto en los envases tradicionales.	https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:H1SXk-j1Z8IJ:https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/10/0-Reglamento_Gases_Medicinales_Consulta_Publica_septiembre_2020.doc+&cd=1&hl=es-419&ct=clnk&gl=co
Ecuador	Reglamento que establece las normas de buenas prácticas de fabricación, llenado, almacenamiento y distribución de gases medicinales (Acuerdo No. 0763)	Año 2004 El número de lote, la fecha de llenado y/o la fecha de expiración pueden figurar en una etiqueta adicional, adherida al recipiente, en forma firme, segura y en lugar visible. Nota: No describe si se realizan y exigen estudios de estabilidad.	https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2015/09/A-0763-Reglamento-de-Buenas-Pr%C3%A1cticas-de-Gases-Medicinales.pdf
		Año 2019 Guía de inspección en BPM de gases consigna el requisito de conservar documentos por periodo igual a la fecha de vencimiento, pero no hace seguimiento de <i>estabilidad a largo plazo o envejecimiento natural</i> , ni contiene requisitos de estabilidad	https://www.controlsanitario.gob.ec/wp-content/uploads/downloads/2019/03/GUIA-VERIFICACION-BPM-GASES-MEDICINALES.pdf



<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">España</p>	<p>Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario</p>	<p>Año 2010</p> <p>Anexo 6: Fabricación de gases medicinales</p> <p>Control de Calidad. No se requieren estudios de estabilidad en curso cuando los estudios iniciales de estabilidad, hayan sido sustituidos por datos bibliográficos (ver la guía del CPMP/QWP/1719/00) (EMA 2007 Revisión más adelante)</p>	<p>https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/anexos/19_anexo-6.pdf?x49127</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Canadá</p>	<p>Aviso hasta tanto se realice la enmienda</p>	<p>Año 2021</p> <p>Health Canada emite este aviso para comunicar el enfoque provisional del Departamento sobre la exención de ciertos gases médicos y sus mezclas médicamente apropiadas del requisito de tener una fecha de vencimiento en la etiqueta del producto según la División 1 de la Parte C de las Regulaciones de Alimentos y Medicamentos (las regulaciones).</p> <p>Health Canada mantendrá este enfoque sobre la fecha de Vencimiento de los gases medicinales hasta el momento en que se puedan realizar las enmiendas correspondientes a las Regulaciones. Health Canada continuará examinando otros productos de gases medicinales caso por caso para considerar la exención de la fecha de vencimiento en las etiquetas de los productos.</p> <p>Health Canada ya no exige que los fabricantes de gases medicinales de los siguientes gases y sus mezclas médicamente apropiadas tengan fecha de vencimiento en las etiquetas de sus productos; <i>oxígeno, helio, nitrógeno, dióxido de carbono, aire medicinal y óxido nitroso.</i></p> <p>Para los productos que incluyen un marcador de posición para la fecha de vencimiento en la (s) etiqueta (s) de su paquete, Health Canada aceptará lo siguiente: "EXP: Ninguno" " Fecha de vencimiento: ninguna" "Caducidad: ninguna" Inicialmente se exceptuaron a los gases medicinales de la presentación de los estudios.</p> <p>Actualmente se exceptúan de declarar fecha de vencimiento y presentación de estudios de estabilidad.</p> <p>Justificación de Health Canadá:</p> <p>Razón fundamental: La intención del requisito de fecha de vencimiento en el <i>Reglamento</i> es indicar el tiempo aprobado antes del cual se espera que el medicamento permanezca dentro de las especificaciones de estabilidad aprobadas si se almacena en las condiciones recomendadas. Dadas las características físicas y químicas únicas de los gases médicos, su diferencia en la fabricación y el uso, Health Canada consideró recientemente si el requisito de fecha de vencimiento en las etiquetas era razonable para este tipo de productos farmacéuticos, dado que la División 2 exime a los gases médicos del requisito de conducir pruebas de estabilidad. Health Canada examinó la naturaleza química y de fabricación del oxígeno, helio, nitrógeno, dióxido de carbono, aire medicinal y óxido nitroso. Se eligieron estos seis gases porque tienen una larga historia de uso seguro en Canadá.</p> <p>Health Canada también consideró la aplicación de las regulaciones de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP) para gases medicinales y ha reconocido que pueden ser diferentes de otros productos farmacéuticos. Por ejemplo, la fabricación de un gas médico puede resultar en el uso de un gas como materia prima, o puede venderse como un medicamento a granel o como un producto empaquetado terminado. <u>Nota 1</u>. Estas diferencias hacen necesario modificar las expectativas de las BPF al abordar dichos productos. Health</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>Canada ha publicado una guía específica para gases medicinales (GUI-0031) para aclarar las expectativas del Departamento.</p> <p>Health Canada no exige que los fabricantes de los siguientes gases medicinales y sus mezclas tengan fecha de vencimiento en las etiquetas de sus productos; oxígeno, helio, nitrógeno, dióxido de carbono, aire medicinal y óxido nítrico.</p> <p>Health Canada emitió su Aviso a las partes interesadas: Fecha de vencimiento para gases médicos el 23 de marzo de 2021, para comunicar el enfoque provisional del Departamento sobre la exención de ciertos gases médicos y sus mezclas médicamente apropiadas del requisito de tener una fecha de vencimiento en la etiqueta del producto como según la División 1 de la Parte C del Reglamento sobre alimentos y medicamentos (el Reglamento).</p>	<p>https://www.cganet.com/health-canada-interim-policy-exempts-medical-gases-from-expiration-dating/</p>
Australia	Medicinal gases guidance	<p>Año 2019</p> <p>Esta guía no es obligatoria ni exigible por ley. No tiene la intención de ser restrictivo. Describe una forma en que un fabricante de gases medicinales puede operar para demostrar el cumplimiento de la Guía PIC / S de GMP, PE009-13.</p> <p>No hay requisitos para revisar el programa de monitoreo de estabilidad cuando las fechas de vencimiento no se requieren en los registros de lotes individuales o en las etiquetas de los cilindros.</p> <p>Documentación: Conserve la documentación de los lotes de los productos: • con una fecha de vencimiento, para el período más largo, de: - un año después de la expiración del lote al que se refiere O - al menos cinco años después de la liberación para el suministro del lote por la persona autorizada • sin fecha de caducidad: - durante al menos 6 años después de la finalización de la fabricación de la mercancía, de conformidad con artículo 20 del Reglamento sobre productos terapéuticos de 1990</p> <p>Nota: Siendo Australia miembro de PIC/S se acoge a la guía PIC para BPM, pero se entiende que la presente guía no es exigible, no es restrictiva.</p> <p>Cuando no se exigen fechas de vencimiento en los registros de lotes o en las etiquetas de los cilindros, no se requiere programa de monitoreo de la estabilidad.</p>	<p>https://www.tga.gov.au/sites/default/files/medicinal-gases-guidance.pdf</p>
EMA	GUIDELINE ON MEDICINAL GASES: PHARMACEUTICAL DOCUMENTATION	<p>Año 2008</p> <p>Si el producto terminado es una mezcla de gases, se documenta la reactividad química de estos gases. En el caso de gases altamente estables con una larga historia de utilización, los datos bibliográficos son suficientes. (por ejemplo, para oxígeno)</p> <p>En el caso de gases muy estables que han sido utilizados durante mucho tiempo y envasados en contenedores que también se han utilizado durante mucho tiempo, los datos bibliográficos son suficientes.</p>	<p>https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-medical-gases-pharmaceutical-documentation-revision-1_en.pdf</p>
FDA	FOOD AND DRUG ADMINISTRATION COMPLIANCE PROGRAM GUIDANCE MANUAL SUBJECT: COMPRESSED MEDICAL GASES Cross-reference: 7356.002 (version 02/01/2002)	<p>Año 2015</p> <p>En las BPM revisan datos de estabilidad si los productos tienen declarada fecha de vencimiento No se requieren estudios de estabilidad (21 CFR Parte 211.166) a menos que una empresa etiquete un gas con una fecha de caducidad. Si una empresa elige no incluir la fecha de vencimiento (21 CFR Parte 211.137) en la etiqueta, no se tomarán medidas. Si una empresa etiqueta un gas con una fecha de vencimiento, debe estar respaldado por datos (estudios de estabilidad), que está sujeto a revisión durante una inspección del sitio.</p>	<p>https://www.fda.gov/media/75194/download</p>



México	<p>NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.</p>	<p>Año 2015</p> <p>9. Gases medicinales en envases metálicos</p> <p>9.1 Los gases: aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno, no requieren de estudios de estabilidad, ya que sus moléculas son muy estables, su pureza, concentración y características, no se modifican, durante los procesos de obtención y envasado. Tampoco requieren estudios de estabilidad los gases que se obtienen por la separación fraccionada del aire.</p> <p>9.2 El sistema contenedor-cierre que contienen gases medicinales deben demostrar su compatibilidad con el gas medicinal en condiciones aceleradas en al menos 3 lotes.</p> <p>9.3 Los gases medicinales como dióxido de carbono, monóxido de carbono, óxido nítrico y sus mezclas, deben ser sometidos a estudios de estabilidad acelerada y determinar sus productos de degradación.</p> <p>9.3.1 Realizar el estudio de estabilidad acelerada con 3 lotes y determinar la vida de anaquel del gas medicinal con el sistema contenedor-cierre, excepto para óxido nítrico, que deberá cumplir con lo establecido en el punto 10.6, de esta Norma.</p> <p>9.3.2 El protocolo y el informe del estudio deberán cumplir con lo establecido en los puntos 10.25 y 10.26, de esta Norma.</p> <p>9.4 El efecto de la temperatura se podrá evaluar en cilindros pequeños, que se sometan a estudios de estabilidad acelerada, siempre y cuando el cilindro sea de la misma composición y estén equipados con las mismas válvulas, de acuerdo a la tabla del punto 7.5.3 y 8.5.1, de esta Norma, según corresponda.</p> <p>9.5 En caso de mezclas de gases medicinales, los estudios de estabilidad deberán incluir:</p> <p>9.5.1 La valoración de cada uno de los gases y de las impurezas, de acuerdo con la FEUM.</p> <p>9.5.2 El punto anterior aplica también en el caso de mezclas de gases licuados.</p> <p>10.14.4 Los gases medicinales obtenidos por la destilación fraccionada del aire, así como el aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno y sus mezclas no les aplica la realización de programa anual de estabildades.</p>	<p>https://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5440183</p>
Brasil	<p>INSTRUÇÃO NORMATIVA - IN Nº 38, DE 21 DE AGOSTO DE 2019</p>	<p>Año 2019</p> <p>Los requisitos para los estudios de estabilidad de seguimiento, que se utilizan para confirmar las condiciones de almacenamiento y la vida útil o la fecha de la nueva prueba, no se aplican cuando los estudios de estabilidad iniciales se basaron en datos bibliográficos.</p> <p>Art. 49. Los estudios de estabilidad de seguimiento no son necesarios si los estudios de estabilidad iniciales han sido sustituidos por datos bibliográficos.</p> <p>VII- Informes del estudio de estabilidad de 3 (tres) lotes, realizado de conformidad con la Resolución - RDC No. 318, de 6 de noviembre de 2019, o sus actualizaciones, o justificación técnica de ausencia, acompañada de una justificación técnica para la definición del plazo de validez propuesta, cuando no se trate de mezclas de gases.</p>	<p>https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-38-de-21-de-agosto-de-2019-211914245</p> <p>http://www.puntofocal.gov.ar/notific_otros_miembros/bra1056_t.pdf</p>

Fuente: elaboración propia a partir de enlaces referenciados

**Tabla 2. Comparativo Normatividad Internacional Estabilidad de Gases Medicinales con Normatividad Nacional**

País	NORMA/Lineamiento /Directriz	Observación/Comparación
Colombia	Resolución 2514 de 1995. Norma general para estabilidad de medicamentos de síntesis química. Resolución 4410 de 2009. Norma de BPM específica para gases medicinales.	Se exige la presentación de estudios de estabilidad para los gases medicinales. La norma vigente para estabilidad no contempla las particularidades de los gases medicinales, requiere que se presenten estudios en los envases en los cuales se comercializará y determina además el número de muestras, diseño del estudio, temperatura, entre otros requisitos.
Argentina	Resolución 1130/2000 Apruébese el "Reglamento para la fabricación, importación, comercialización y registro de gases medicinales". Norma específica para gases medicinales pero no específica para estabilidad.	En el reglamento de Argentina para registro de gases medicinales, se contempla la exigencia de presentación de estudios de estabilidad, con los siguientes requisitos: Número de lotes estudiados, Condiciones en que se realizó el estudio, Descripción del envase definitivo, Frecuencia de controles, Período de vida útil asignado, Forma de conservación, entre otros.
Chile	Proyecto normativo del 2020 , le precede la norma técnica NCh 2196 del 2014.	En el proyecto normativo se tiene previsto, para el caso del oxígeno, que se pueda exceptuar la presentación de documentación de los estudios de estabilidad en los envases tradicionales.
Ecuador	Acuerdo No. 0763 de 2004. Reglamento que establece las normas de buenas prácticas de fabricación, llenado, almacenamiento y distribución de gases medicinales. Guía de inspección de Buenas Prácticas de Fabricación para Industrias que producen gases medicinales de 2017. Consigna el requisito de conservar documentos por periodo igual a la fecha de vencimiento, pero no hace seguimiento de estabilidad a largo plazo o envejecimiento natural, ni contiene requisitos de estabilidad.	El reglamento determina que deben contar con etiquetas en los gases medicinales, que contengan el número de lote, fecha de llenado y la fecha de expiración, pero no hace referencia específica a la presentación de estudios de estabilidad.
Centroamérica	REGLAMENTO TÉCNICO CENTROAMERICANO -RTCA 11.03.42:07 http://dica.minec.gob.sv/inventa/attachments/article/4558/RTCA11.03.42.07BPMMedicamentos_Final.pdf	El Reglamento Técnico centroamericano se corresponde con el informe 32 de la OMS. No contempla particularidades de los gases medicinales, ni mucho menos lo referente a estabilidad.
México	NORMA Oficial Mexicana NOM-073-SSA1-2015. Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios.	Determina que los gases: aire, argón, helio, nitrógeno, óxido nitroso, oxígeno, no requieren de estudios de estabilidad, ya que sus moléculas son muy estables, su pureza, concentración y características, no se modifican, durante los procesos de obtención y envasado. Tampoco requieren estudios de estabilidad los gases que se obtienen por la separación fraccionada del aire.
Brasil	INSTRUCCIÓN NORMATIVA - IN Nº 38 de 21 de agosto de 2019.	No se requieren los estudios de estabilidad de seguimiento, que se utilizan para confirmar las condiciones de almacenamiento y la vida útil o la fecha de la nueva prueba, cuando los estudios de estabilidad iniciales se basaron en datos bibliográficos.
Perú	Ley 29459 de 2009. Norma general para productos farmacéuticos. Resolución 805 de 2009. Estudios de estabilidad para los medicamentos en general. Resolución 879 de 2020. Hace referencia al oxígeno como medicamento, señalando que se le	La estabilidad se rige por parámetros generales para productos farmacéuticos.



País	NORMA/Lineamiento /Directriz	Observación/Comparación
	aplica la norma general para productos farmacéuticos. https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/274781/246000_RM805-2009MINSAs.pdf	
España	Guía de Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano y Veterinario.	Según la Agencia Española del Medicamento desde el año 2010 se tiene una norma que no exige la presentación de estudios de estabilidad, ni los estudios en la marcha, es suficiente la presentación de la información bibliográfica sobre estabilidad.
Canadá	Aviso de 2021 en página oficial de HEALTH CANADA, hasta tanto se realice la enmienda.	Para un gran número de gases medicinales se exceptúa la fecha de vencimiento y presentación de estudios de estabilidad. Hasta tanto la enmienda se emita se acepta esta excepción en consideración a la naturaleza misma de los gases medicinales.
FDA	FOOD AND DRUG ADMINISTRATION COMPLIANCE PROGRAM GUIDANCE MANUAL SUBJECT: COMPRESSED MEDICAL GASES Cross-reference: 7356.002	Guía específica para gases medicinales. No se exige la presentación de estudios de estabilidad a menos que la empresa incluya en la etiqueta del gas la fecha de caducidad, caso en el cual debe presentar los estudios de estabilidad que la respalden.
Australia	Guía de gases medicinales de 2019.	Cuentan con una guía que no es exigible. No existen requisitos para revisar el programa de estabilidad, puesto que las fechas de vencimiento no son exigibles. Exigen la conservación de la documentación de los lotes fabricados.
EMA	GUIDELINE ON MEDICINAL GASES: PHARMACEUTICAL DOCUMENTATION	Excepción de presentación de estudios de estabilidad para gases medicinales, desde el año 2008.

Fuente: elaboración propia a partir de enlaces referenciados en Tablas No. 1 y 2.

**Tabla 3. Gases medicinales incluidos en Norma farmacológica 16.7.0.0.N20**

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
V03AN05	AIRE COMPRIMIDO (mezcla de nitrógeno y oxígeno) (cilindro de color blanco y negro)	GAS	19,5% -23,5% en volumen de oxígeno
V03AN02	DIOXIDO DE CARBONO (cilindro de color gris)	GAS	99% en volumen
	DIOXIDO DE CARBONO + OXIGENO (Mezcla carbógena)	GAS	(Según necesidad) 0,5% a 79% diluido en O ₂ al 21%
	NITROSO OXIDO N ₂ O (cilindro de color azul)	GAS	99% en volumen
	ÓXIDO NÍTRICO (color aluminio)	GAS	
V03AN01	OXIGENO (cilindro de color blanco)	GAS	99% en volumen-99%/ m ³
	OXIGENO	GAS	93% V/V
	OXIGENO + HELIO (cilindro de color blanco y marrón)	GAS	21% + 79%
	OXIGENO + HELIO (cilindro de color blanco y marrón)	GAS	30% + 70%
	OXIGENO + HELIO (cilindro de color blanco y marrón)	GAS	40% + 60%
	OXIGENO + NITROSO OXIDO (cilindro de color blanco y azul)	GAS	50% + 50%

Fuente: INVIMA. Normas Farmacológicas. Julio 2021

<https://www.invima.gov.co/documents/20143/795611/NORMAS+FARMACOLOGICAS+JULIO2021.pdf>



Tabla 4. Registros sanitarios de gases medicinales en Colombia.

PRODUCTO	PRINCIPIO ACTIVO	TITULAR	REGISTRO SANITARIO	FECHA VENCIMIENTO	ESTADO REGISTRO
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO GASEOSO MEDICINAL 99,5 % DE PUREZA. (CADA M3,DE OXIGENO GASEOSO COMPRIMIDO EN CILINDRO DE ALTA PRESIÓN EQUIVALE A 1000 L DE OXIGENO GASEOSO. CADA LITRO DE OXIGENO LIQUIDO ALMACENADO EN CONTENEDORES CRIOGÉNICOS, EQUIVALE A 861 LITROS DE OXIGENO GA	GASES INDUSTRIALES DE COLOMBIA S.A. CRYOGAS S.A.	INVIMA 2021M-006368-R4	2026-10-01	Vigente
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO MEDICINAL	OXIGENOS DE COLOMBIA LTDA. - OXICOL LTDA	INVIMA 2021M-008367-R4	2026-03-19	Vigente
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO	MESSER COLOMBIA S.A.	INVIMA 2021M-006366-R4	2021-04-01	En tramite renov
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO NO MENOS DE 99% DEL VOLUMEN TOTAL	FONOS GASES INDUSTRIALES Y MEDICINALES S.A.S.	INVIMA 2020M-000232-R2	2025-10-23	Vigente
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO (90-96)	OXISALUD LTDA	INVIMA 2017M-0007040-R1	2022-04-12	Vigente
AIRE MEDICINAL	MEZCLA NATURAL QUE CONTIENE OXIGENO	MESSER COLOMBIA S.A.	INVIMA 2018M-0008760-R1	2023-12-18	Vigente
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO GASEOSO 99.5% OBTENIDO POR METODO CRIOGENICO	OXIGENOS DEL SUR S.A.S	INVIMA 2019M-0009748-R1	2024-10-31	Vigente
AIRE MEDICINAL COMPRIMIDO	OXÍGENO (O2) 19,5-23,5%	OXIGENOS DE COLOMBIA LTDA. - OXICOL LTDA	INVIMA 2019M-0010576-R1	2022-02-07	Vigente
DIOXIDO DE CARBONO MEDICINAL	DIOXIDO DE CARBONO MEDICINAL	GASES INDUSTRIALES DE COLOMBIA S.A. - CRYOGAS S.A.	INVIMA 2020M-0010481-R1	2025-06-26	Vigente
OXIDO NITROSO MEDICINAL	OXIDO NITROSO MEDICINAL	GASES INDUSTRIALES DE COLOMBIA S.A. - CRYOGAS S.A.	INVIMA 2020M-0010576-R1	2025-07-21	Vigente
HELONTIX	HELIO 79% + OCIGENO 21%	MESSER COLOMBIA S.A.	INVIMA 2021M-0011004-R2	2021-04-01	En tramite renov
DIOXICARBOMED®	DIOXIDO DE CARBONO MEDICINAL	MESSER COLOMBIA S.A.	INVIMA 2017M-0011069-R1	2022-02-28	Vigente
AIRE SINTETICO MEDICINAL	OXÍGENO (O2) 19,5-23,5%	GASES INDUSTRIALES DE COLOMBIA S.A. - CRYOGAS S.A.	INVIMA 2020M-0010463-R1	2025-04-26	Vigente
OXIGENO MEDICINAL (90% -96%)	OXIGENO	MACROMED S.A.S.	INVIMA 2021M-0011331-R2	2021-01-01	En tramite renov
HELONTIX® 60	HELIO 60% + OXIGENO 40%	MESSER COLOMBIA S.A.	INVIMA 2017M-0012103-R1	2022-04-03	Vigente
HELONTIX® 70	OXIGENO 30% + HELIO 70%	MESSER COLOMBIA S.A.	INVIMA 2017M-0012058-R1	2022-02-20	Vigente
DIOXIDO DE CARBONO MEDICINAL CO2	DIOXIDO DE CARBONO NO MENOS DEL 99%	OXIGENOS DE COLOMBIA LTDA. - OXICOL LTDA	INVIMA 2021M-0011267-R2	2021-04-01	En tramite renov
OXIDO NITROSO	OXIDO NITROSO MEDICINAL	MESSER COLOMBIA S.A.	INVIMA 2020M-0013932-R1	2025-09-01	Vigente
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO DEL 93 % V/V, PRODUCIDO Y ENVASADO POR EL MÉTODO PSA.	OXYCENTER HOME CARE S.A.S	INVIMA 2018M-0014113-R1	2023-03-14	Vigente
OXIGENO MEDICINAL GAS Y LIQUIDO	OXIGENO, NO MENOS DE 99%	AIR LIQUIDE COLOMBIA S.A.S	INVIMA 2018M-0014204-R1	2023-03-26	Vigente
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO	OXIGENOS DEL LLANO S.A.S.	INVIMA 2019M-0015050-R1	2025-06-15	Vigente
AIRE MEDICINAL COMPRIMIDO	AIRE COMPRIMIDO (MEZCLA DE NITROGENO Y OXIGENO 19,5%-23,5% EN VOLUMEN DE OXIGENO)	FONOS GASES INDUSTRIALES Y MEDICINALES S.A.S.	INVIMA 2020M-0015938-R1	2025-05-08	Vigente
NOXAP® 800 PPM	OXIDO NITRICO 800 PPM MOL/ MOL	GASES INDUSTRIALES DE COLOMBIA S.A. - CRYOGAS S.A	INVIMA 2015M-0016046	2020-09-17	En tramite renov
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO MEDICINAL	COGAS LTDA	INVIMA 2020M-0015967-R1	2020-10-01	En tramite renov
INFLO® LINDE	OXIDO NITRICO (800PPM)	MESSER COLOMBIA S.A.	INVIMA 2016M-0017425	2021-11-24	Vigente
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO V/V	OXIGENOS DEL LLANO S.A.S.	INVIMA 2021M-0017107-R1	2021-10-01	En tramite renov
OXICALM®	OXIDO NITROSO 50% + OXIGENO 50%	GASES INDUSTRIALES DE COLOMBIA S.A. - CRYOGAS S.A	INVIMA 2017M-0017595	2022-03-27	Vigente
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO MEDICINAL	OXY EXPRESS SAS	INVIMA 2018M-0018215	2023-06-15	Vigente
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO	OXISALUD S.A.S.	INVIMA 2018M-0018207	2023-06-07	Vigente
OXIGENO MEDICINAL	OXIGENO	INVERSIONES LEAL	INVIMA 2018M-0018670	2024-01-14	Vigente
MEZCLA HELIO 70% , OXIGENO 30%	OXIGENO 30% + HELIO 70%	OXIGENOS DE COLOMBIA LTDA. - OXICOL LTDA	INVIMA 2018M-0018591	2023-12-19	Vigente
OXIMED®	OXIGENO	OXI CALI LTDA.	INVIMA 2019M-0018824	2024-04-29	Vigente
OXIMED CLINAPAL®	NITROGENO C.S + OXIGENO 19,5 -23,0 %	OXI CALI LTDA.	INVIMA 2019M-0018835	2024-04-29	Vigente
OXIGENO MEDICINAL 99,0 %	OXIGENO ACTIVO AL 99,0 % V/V	OXY EXPRESS SAS	INVIMA 2019M-19425	2024-11-29	Vigente
AIRE SINTÉTICO MEDICINAL	OXIGENO	MESSER COLOMBIA S.A.	INVIMA 2019M-0019367	2024-11-05	Vigente
OXYHELIO® MEZCLA HELIO 70% - OXIGENO 30%	OXIGENO 30% + HELIO 70%	GASES INDUSTRIALES DE COLOMBIA S.A. - CRYOGAS S.A.	INVIMA 2020M-0019811	2025-09-10	Vigente
OXIGENO MEDICINAL LIQUIDO Y GASEOSO	OXIGENO MEDICINAL LIQUIDO	OXIGENOS DEL ORIENTE S.A.S	INVIMA 2021M-0020387	2026-09-20	Vigente
OXIGENO MEDICINAL 99,0%	OXIGENO	BIOXIGEN S.A.S	INVIMA 2021M-0020361	2026-09-09	Vigente
PULMONOX 800 PPM GAS PARA INHALACION	OXIDO NITRICO 800PPM	MESSER COLOMBIA S.A.	INVIMA 2021M-0020388	2026-09-20	Vigente

Fuente: INVIMA.