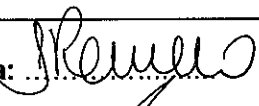
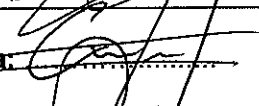
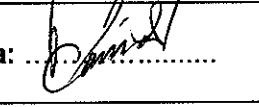


	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 1 de 13

INFORME DE ESTUDIO ESTABILIDAD DE ESTANTERIA	
Proceso	: Estabilidad Estantería AMIKACINA, Solución Inyectable 500mg/2mL

Elaborado por: Jenny Romero C. Cargo: Analista Químico	Firma: 	Fecha: 18/08/09
Revisado por: Carolina Poblete R. Cargo: Jefe de Control de Calidad	Firma: 	Fecha: 18/08/2009
Revisado por: Cristian Parra G. Cargo: Encargado de Validaciones	Firma: 	Fecha: 18/08/2009
Aprobado por: Virginia Faúndez M. Cargo: Gerente de Garantía de Calidad.	Firma: 	Fecha: 19.08.2009

	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 2 de 13

HISTORIAL

CÓDIGO DEL DOCUMENTO	FECHA DE APROBACIÓN	MOTIVO DEL CAMBIO
I-009/09		Primera emisión

	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 3 de 13

DOCUMENTOS ANEXOS AL PROTOCOLO

Código del documento	Contenido	Fecha	Nº págs.
	Cromatogramas HPLC	13/08/09	16.

	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 4 de 13

INDICE DE CONTENIDOS

	PÁGINA
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1.- Objetivo	5
1.2.- Alcance	5
1.3.- Identificación	5
2. REFERENCIAS	6
3. ANTECEDENTES	7
3.1.- Fabricante	7
3.2.- Información de los lotes de fabricación	7
3.3.- Formula cuali cuantitativa	7
3.4.- Materiales envase	7
4. METODOLOGIA	8
5. RESULTADOS	12
6. CONCLUSIÓN FINAL DE LA ESTABILIDAD	13
6.1.- Conclusiones	13
6.2.- Condición de almacenamiento	13

	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 5 de 13

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- Objetivo

Establecer evidencia documental del estudio diseñado con el fin de determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación y/o predecir el período de validez del medicamento.

1.2.- Alcance:

Los productos fabricados por Laboratorio Biosano S.A.

1.3.- Identificación:

Nombre: Amikacina, Solución Inyectable 500 mg / 2 mL

	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 6 de 13

2. REFERENCIAS

Para los estudios de estabilidad se baso en las directrices normativas de:

- RESOLUCIÓN EXENTA 1773, D.O. del 13/03/2006. APRUEBA "GUIA PARA LA REALIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD" DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS EN CHILE.
- ESTABILIDAD ICH International Conference on Harmonisation - STABILITY DATA PACKAGE FOR REGISTRATION APPLICATIONS IN CLIMATIC ZONES III AND IV Q1F Current Step 4 version dated 6 February 2003.

	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 8 de 13

4. METODOLOGÍA

Los estudios de estabilidad son diseñados a la luz de las características de estabilidad del principio activo, así como de las condiciones climáticas de la zona donde será comercializado. El estudio se diseño de manera tal que de él se obtenga la información necesaria para los objetivos que se persigue.

Condiciones de los estudios:

Series

El estudio se realizó en un mínimo de cuatro (4) series. Estas series son de la misma fórmula y fabricadas mediante un mismo proceso.

En el ítem anterior se detalla la fórmula del producto al que se realiza estudio de estabilidad.

Envases

El producto se almacena en su(s) envase primario(s) de venta definitivo(s).

Especificaciones

Los controles cubren aquellas características susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que influyen en la calidad, seguridad y/o eficacia del producto. En todo caso esta información cubre características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas.

Los resultados de los controles se encuentran dentro de los límites de aceptación declarados en las especificaciones de producto terminado.

ESPECIFICACIONES DEL PRODUCTO TERMINADO: Referencia según BP 2008

TEST	LIMITES
• Aspecto	: Solución límpida e incolora, apirrogénica y estéril, sin partículas extrañas visibles en suspensión.
• Material Particulado	: Cumple circular N° 007/85 ISP, para inyectables de pequeño volumen.
• Identidad (HPLC) Amikacina sulfato	: Positiva. Los tiempos de retención de la solución estándar y solución muestra coinciden a concentraciones similares.
• pH	: 3,5 – 5,5
• Volumen (mL)	: No menor a lo declarado
• Valoración (HPLC) Amikacina	: % 90,0 – 120,0 mg / 2mL 90 – 120
• Esterilidad	: Debe ser estéril. (No debe presentar células viables)
• Endotoxinas Bacterianas	: Limite menos de 0,33 UE/mg de Amikacina
• Inspección Final (AQL: Nivel de calidad aceptable)	: Cumple criterios de aceptación

	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 9 de 13

Condiciones de almacenamiento

El producto se evaluó bajo condiciones de almacenamiento que permiten determinar su estabilidad térmica y su sensibilidad a la humedad.

Estantería 25°C ± 2°C / 60% H.R. ± 5% H.R.

TOLERANCIA DE LAS CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Es la variación aceptable en la temperatura y en la humedad relativa de las instalaciones de almacenamiento para los estudios de estabilidad.

La temperatura y la humedad deben ser monitoreadas durante el almacenamiento para la estabilidad. Se aceptan como inevitables, cambios de temperatura debidos a fluctuación climática.

METODOLOGIA DE ANALISIS:

1.- Aspecto

Vaciar el contenido de 10 ampollas ó frascos ampolla a un recipiente de vidrio adecuado libre de partículas y observar directamente el aspecto de la solución. Esta debe ser límpida e incolora, sin partículas extrañas visibles.

2.- Material Particulado

De la cantidad de muestras obtenidas según procedimiento de muestreo aplicado en el control de proceso de revisado, se toman 5 ampollas o frascos ampollas en una sola mano. Se agitan con un golpe, evitando la formación de burbujas y se observan directamente frente a un fondo blanco y negro por 5 segundos respectivamente. Si se observa presencia de partículas en un número de muestras mayor a lo permitido por los AQL definidos, se debe filtrar la solución con membrana de 0,45 µm y medir el diámetro de las partículas adheridas al filtro por microscopía óptica bajo objetivo 10. Ninguna partícula debe medir más de 500 µm.

3.- Identidad (HPLC)

Amikacina sulfato

Luego de cromatografiar las soluciones estándar y muestra, se deben comparar ambos tiempos de retención. Estos deben coincidir a concentraciones similares.

4.- pH

Vaciar el contenido de 10 ampollas o frascos ampolla a un recipiente de vidrio adecuado libre de partículas y medir el pH de la solución a 20°C con un pHmetro previamente calibrado. El valor obtenido debe estar entre 3,5 y 5,5.

5.- Volumen de Contenido

Medir individualmente el contenido de 10 ampollas o frascos ampolla con jeringa adecuada. Ninguna de las ampollas o frascos ampollas debe tener volumen menor al rotulado.

6.- Valoración (HPLC)

Amikacina

Condiciones Cromatográficas

	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 10 de 13

6.- Valoración (HPLC)

Amikacina

Condiciones Cromatográficas

▪ Equipos	Cromatógrafo líquido de Alta Presión (HPLC)
▪ Columna	L1.
▪ Fase Móvil	Mezcla Hexanosulfonato de Sodio + Fosfato Monopotásico + trietilamina /Acetonitrilo (95:5). Mezcla ajustada a pH 3,0.
▪ Volumen de Inyección	20 µL
▪ Longitud de Onda	195 nm
▪ Flujo	1 mL/minuto
▪ Tiempo de Retención	17,7 minutos aproximadamente
▪ Solvente	Fase móvil
▪ Temperatura	25°C

Preparación de la Fase Móvil

Disolver 1,1 g de Ácido hexanosulfónico de sodio + 6 g de fosfato monopotásico en 950 mL de agua, agregar 1,2 mL de trietilamina y 50 mL de acetonitrilo. Ajustar a pH 3,0 con ácido fosfórico. Mezclar, filtrar y desgasificar.

Preparación de la solución Estándar:

Pesar exactamente alrededor de 10 mg de Amikacina estándar considerando la pureza de éste. Llevarlos a un matraz aforado de 10 mL. Disolver y aforar con solvente, de esta solución tomar un alícuota de 1,25 mL llevarlos a un matraz aforado de 10 mL, disolver y aforar con solvente. Para obtener una solución de concentración final cercana a 0,125 mg/mL.

Preparación de la solución Muestra:

Vaciar el contenido de 10 ampollas o frasco ampollas a un recipiente de vidrio adecuado libre de partículas. De esta solución tomar en triplicado una alícuota de 0,200 mL, y llevarlos a un matraz aforado de 10 mL. Disolver y aforar con solvente, de esta solución tomar una alícuota de 0,25 mL llevarlos a un matraz aforado de 10 mL, disolver y aforar con solvente. Para obtener una solución de concentración final cercana a 0,125 mg/mL.

Para más de un ciclo de autoclavado preparar muestras en triplicado para cada ciclo.

Procedimiento:

Una vez ambientado el sistema cromatográfico con las condiciones antes mencionadas, inyectar en cuadruplicado 20 µL de la solución estándar con una jeringa previamente ambientada. Si es necesario, descartar el valor que distorsione la calibración del sistema.

Inyectar 20 µL de cada una de las soluciones muestras preparadas con una jeringa previamente ambientada.

La desviación estándar relativa para ámbas soluciones no debe ser mayor que 3%.

Cálculos

Determinar el porcentaje de Amikacina existente en la solución, mediante la siguiente fórmula:

$$\% = \frac{Mst}{Vst} \times \frac{Pst}{100} \times Dst \times \frac{1}{Dmt} \times Vpt \times \frac{100}{mpt} \times \frac{Amt}{Ast}$$

	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 11 de 13

Donde:

Mst: peso del estándar en mg.

Vst: volumen de solución estándar en mL

Pst: Pureza del estándar en %.

Dst: Dilución de la solución estándar (alícuota / volumen de dilución)

Dmt: Dilución de la solución muestra (alícuota / volumen de dilución)

Vpt: Volumen rotulado del producto terminado en mL.

Mpt: Contenido teórico del producto terminado en mg.

Amt: Area promedio bajo el pic de solución muestra

Ast : Area promedio bajo el pic de solución estándar

	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 12 de 13

5. RESULTADOS

Estudio de Estantería Laboratorio Biosano S.A.

Producto Amikacina 500 mg/ 2 mL
Fecha Análisis 13/08/2009
Envase Ampolla de vidrio borosilicato, tipo I, incoloro

Temperatura 25 °C Aprox.
Humedad 60% H.R. Aprox.

Envejecimiento	47 meses	35 meses	26 meses	12 meses
Especificaciones	Serie 05.08.0432	Serie 06.09.0609	Serie 07.06.1374	Serie 08.06.2135
Aspecto: Solución límpida e incolora, apirogénica y estéril, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
Identificación (HPLC) Amikacina Sulfato Positiva. Los tiempos de retención de la solución estándar y solución muestra coinciden a concentraciones similares	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE
pH: 3,5 – 5,5	5,0	4,9	5,0	5,0
Valoración (HPLC) Amikacina 90,0 % - 120,0 % 450 mg – 600 mg / 2 mL	103,1%	100,0%	95,8%	103,8%

Resultados	CUMPLE ☒ NO CUMPLE ☐
Completado por: <i>Jenny Romero</i> Firma: <i>Jenny Romero</i> Fecha: <i>10/08/09</i>	

	INFORME DE ESTABILIDAD	Código: I-009/09
Proceso:	Estabilidad Estantería	Página: 13 de 13

6. CONCLUSIÓN FINAL DE LA ESTABILIDAD

6.1.- Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, los cuales se adjuntan en las tablas anexas, para el producto Amikacina, Solución Inyectable 500 mg / 2 mL se otorga un período de eficacia de 36 meses, en las condiciones señaladas.

8.2.- Condición de almacenamiento

Almacenar a no más de 25°C

Resultado:	CUMPLE ☒	NO CUMPLE ☐
------------	--	------------------------------------

Elaborado por:	Cargo / Departamento	Fecha	Firma
JENNY RONGLO	ANALISTA QUÍMICO	18/08/09	J. Ronglo
Revisado por:	Cargo / Departamento	Fecha	Firma
RODOLFO POSSETTE	Jefe de Laboratorio	18/08/09	R. Possette
CRISTIAN PARRA	Encargado Validación	18/08/09	C. Parra
Aprobado por:	Cargo / Departamento	Fecha	Firma
Virginia Fernández	Gerente Garantía Calidad	19.08.2009	V. Fernández