

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Informe de estudio de estabilidad

El presente informe incluye:

Introducción.

1. Resumen del diseño del estudio de estabilidad.
2. Fórmula del producto farmacéutico cuya estabilidad se estudia.
3. Métodos analíticos empleados en el estudio.
4. Especificaciones con que debe cumplir el producto a lo largo de su vida útil.
5. Tabla de resultados a tiempo cero y a cada uno de los tiempos de evaluación, entregando resultados cuantitativos (promedio) cuando corresponda.
6. Evaluación y análisis de resultados.
7. Conclusiones y proposición del período de eficacia.

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Introducción

Estudio de estabilidad

Los estudios de estabilidad se efectúan para determinar el período de tiempo y las condiciones de almacenamiento en los cuales las materias primas y las especialidades medicinales se mantienen dentro de las especificaciones sobre identidad, potencia, calidad y pureza, establecidas en las correspondientes monografías.

La estabilidad del producto farmacéutico, en su envase primario final, es demostrada mediante el empleo de métodos apropiados. Los procedimientos analíticos empleados permiten determinar la sustancia en presencia de sus productos de degradación. Se consideran los cambios en sus propiedades físicas a lo largo del tiempo.

La estabilidad de una sustancia o un producto farmacéutico puede verse afectada por las condiciones de almacenamiento (temperatura, luz, aire y humedad), así como por su interacción con el envase. Las condiciones bajo las cuales se ha fijado la fecha de vencimiento figuran en el rótulo. Estas condiciones de almacenamiento se mantendrán durante la distribución de la sustancia o producto farmacéutico, es decir desde el momento de la entrega por parte del elaborador hasta la fecha de vencimiento.

A los fines mundiales, son definidas cuatro zonas climáticas. Los estudios de estabilidad deben orientarse para la región donde serán destinados considerando la zona climática estipulada.

OBJETIVO

El propósito del presente estudio de estabilidad es establecer el período de tiempo en el cual las propiedades del producto se mantienen dentro de sus especificaciones bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como temperatura, humedad y luz, los demás componentes de la formulación y sus envases, permitiendo determinar las condiciones de almacenamiento, períodos de reanálisis y un período de vida útil.

DEFINICIONES

Datos primarios de estabilidad

Son los datos analíticos obtenidos de la sustancia o el producto farmacéutico en estudio, almacenado en el envase primario definitivo bajo condiciones de almacenamiento fijadas, que permiten fijar la frecuencia de los controles o el período de vida útil propuesto.

Lote piloto

Lote producido para fines experimentales, generalmente de menor tamaño que el lote de producción. Puede elaborarse para destinarlo a estudios de estabilidad, desarrollo, etc.

Producto: Hidrocortisona 500 mg

Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato

Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Estudio de estabilidad acelerado

Estudio diseñado para aumentar la velocidad de degradación química o cambios en las propiedades físicas de una sustancia o un producto farmacéutico, empleando condiciones de almacenamiento extremas. Estos estudios tienen como objeto determinar los parámetros cinéticos de los procesos de degradación o predecir la vida útil del producto farmacéutico en condiciones normales de almacenamiento. Los resultados de los estudios acelerados deben ser complementados por los estudios de estabilidad de larga duración.

Estos datos pueden también emplearse para evaluar efectos químicos a largo plazo en condiciones no aceleradas y para evaluar el impacto de desviaciones de corta duración de las condiciones de almacenamiento declaradas en el rótulo, como las que pueden ocurrir durante el transporte y distribución. Los resultados de estudios acelerados no siempre predicen los cambios físicos.

Estudio de larga duración (en tiempo real)

Estudio diseñado para la evaluación de las características de estabilidad física, química, biológica y microbiológica de un producto farmacéutico o una sustancia bajo las condiciones de almacenamiento recomendadas, que cubre todo el período de vida útil ó el período de reanálisis propuesto.

Fecha de vencimiento

Fecha proporcionada por el elaborador basada en los estudios de estabilidad del producto farmacéutico después de la cual el mismo no debe emplearse. El producto debe cumplir durante todo este período con las especificaciones dadas en esta Farmacopea.

Zonas climáticas

Se refiere al concepto de dividir al mundo en cuatro zonas para las cuales se definen las condiciones climáticas que prevalecen. Según el WHO Technical Report Series, No. 953, 2009, Annex 2, Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products, Appendix 1, Long-term stability testing conditions as identified by WHO Member States, estas zonas son las que se aprecian en la siguiente tabla:

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

ZONAS CLIMATICAS	DEFINICION	CONDICION DE ALMACENAMIENTO
I	Templada	21°C – 45 % HR
II	Subtropical con posible humedad elevada.	25°C – 60 % HR
III	Caliente/Seca	30°C – 35% HR
IV	Caliente/Húmeda	30°C – 70% HR

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD SOBRE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Procedimientos y criterios

El diseño del programa de estabilidad para un producto farmacéutico debe hacerse sobre la base de la información obtenida durante los estudios de preformulación y formulación. Se deben estimar los cambios que pueden ocurrir durante el almacenamiento y sobre esta base seleccionar las variables de la formulación a estudiar durante el ensayo.

La información de estabilidad tanto en los estudios de estabilidad acelerado como en los de larga duración se obtiene sobre tres lotes piloto de la misma formulación y concentración en los envases primarios definitivos.

Los ensayos cubren todos los atributos que puedan modificarse durante el almacenamiento y aquéllos que tengan influencia sobre la calidad, seguridad y/o eficacia. Los procedimientos analíticos se hallan validados y son indicadores de la estabilidad. La necesidad y el grado de las repeticiones dependen de los resultados de los estudios de validación.

Los ensayos a realizar durante el estudio deben cubrir no solamente la estabilidad química y biológica sino también los cambios en las propiedades físicas y características organolépticas, atributos microbiológicos y ensayos funcionales.

Especificaciones

Los criterios de aceptación del período de vida útil se determinan considerando toda la información de estabilidad disponible.

Cuando corresponda, se deben incluir los límites máximos para los productos de degradación y para otras determinaciones, como por ejemplo, límites máximos o mínimos para tamaño de partícula o velocidad de disolución.

Los estudios de larga duración deben tener un mínimo de doce meses de duración para su presentación para el registro aunque deben continuarse hasta cubrir el período de vida útil

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

propuesto y quedar a disposición de la Autoridad Sanitaria. El estudio de estabilidad acelerado y los de condición intermedia pueden emplearse para evaluar el efecto de períodos de no cumplimiento de las condiciones de almacenamiento fijadas (por ej., durante la distribución).

Condiciones de almacenamiento durante el estudio

La duración del estudio y las condiciones de almacenamiento son suficientes para cubrir la distribución, almacenamiento y período de uso subsiguiente (por ej., la reconstitución o la dilución según se indique en el rótulo). En el caso de productos que deben ser reconstituidos para su administración, se deben establecer las condiciones de almacenamiento y las correspondientes fechas de vencimiento para el producto antes y después de reconstituido.

Frecuencia de los ensayos

La frecuencia de los ensayos es suficiente para establecer las características de estabilidad del producto.

Para el estudio de larga duración, se estableció un ensayo cada tres meses durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y uno al tercer año. Los estudios acelerados se ensayan en un mínimo de tres tiempos, incluyendo los puntos iniciales y finales. Para el estudio de la solución reconstituida se realizan análisis a tiempo cero y 24 horas

Envases

El estudio de larga duración se efectúa en el envase definitivo de venta.

Para el estudio del producto reconstituido se utiliza. Frasco vidrio tipo I incoloro tapón de caucho y agrafe flip off – para el estudio de la solución reconstituida

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

1. Diseño del estudio de estabilidad Res. Ex. N° 1773/2006 (Chile)

A. Identificación del producto

Nombre:

Hidrocortisona 500 mg

Forma Farmacéutica:

Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Dosis:

Debe individualizarse para cada paciente según el caso

B. Antecedentes de los lotes:

Lugar de fabricación:

VITROFARMA S.A.

Bogotá D.C. – Colombia

Fecha de fabricación:

Octubre de 2006.

Número de serie

Lote Piloto D11906091

Lote Piloto D11906092

Lote Piloto D11906093

Tamaño de la serie

700 Unidades

Material de Envase

Frasco de vidrio tipo I incoloro tapón de bromobutilo y agrafe de aluminio cebra flip off de color rojo para el estudio de estabilidad acelerado

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Frasco de vidrio tipo I incoloro tapón de bromobutilo y agrafe de aluminio cebra flip off de color rojo para el estudio de estabilidad acelerado

C. Condiciones del estudio:

Para estudio de estabilidad acelerado:

Temperatura y margen de tolerancia:

Acelerado: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Humedad y margen de tolerancia

Acelerado: $75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$

En cámara de estabilidad, en su envase definitivo de venta.

Para estudio de producto reconstituido:

Temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Temperatura de refrigeración $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$

El estudio de producto reconstituido se realiza con las siguientes soluciones:

- Agua estéril para Inyección
- Solución de NaCl 0.9%
- Solución de Dextrosa 5 %

D. Características a evaluar

Para estudio de estabilidad acelerado:

Fisicoquímicas

Aspecto.

Identificación.

Solución Reconstituida.

Material Particulado.

pH.

Perdida por Secado.

Hidrocortisona Libre.

Valoración de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Microbiológicas

Esterilidad.

Endotoxinas Bacterianas

Para estudio de producto reconstituido:

Fisicoquímicas

Aspecto

Solución Reconstituida

Identificación

pH

Hidrocortisona Libre

Valoración de Hidrocortisona

Microbiológicas

Esterilidad

Endotoxinas Bacterianas

E. Tiempos de análisis

Para estudio de estabilidad acelerado:

Inicial, 1, 2, 3 y 6 meses.

Para estudio de producto reconstituido:

Inicial, 24 horas y 36 horas

Series

El estudio se realizó sobre tres (3) series a escala piloto. Estas series son de la misma fórmula propuesta para registro y son fabricadas mediante el mismo proceso que el que será aplicado a escala industrial.

Envases

El producto se almacenó en su envase primario de venta definitivo.

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

2. Fórmula del producto farmacéutico cuya estabilidad se estudia.

Cada Frasco vial contiene:

PRINCIPIO ACTIVO:

Hidrocortisona Sodio Succinato Buferizada al 5%.....568,35 mg

Equivalente a:

Hidrocortisona Base.....500 mg

EXCIPIENTES:

Fosfato Acido Disodico.....35,20 mg

La cantidad de mezcla liofilizada de Hidrocortisona succinato sódico estéril, buferizada al 5%, adicionada por unidad de dosis, va a depender de la potencia de la materia prima a utilizar. Los cálculos se realizan asegurando lo declarado, es decir, 500 mg de Hidrocortisona base, por cada frasco vial.

3. Métodos analíticos empleados en el estudio.

Los métodos empleados en el estudio de estabilidad son los mismos declarados en la metodología analítica del registro sanitario.

Para la evaluación de la estabilidad química, se utiliza metodología analítica indicadora de estabilidad.

Los métodos analíticos están validados y se demostró tanto la exactitud como la precisión (desviación estándar) correspondientes. Se validan las pruebas para las sustancias relacionadas o los productos de degradación, a fin de demostrar que son específicas en relación con el producto que se examina y que poseen suficiente sensibilidad.

4. Especificaciones con que debe cumplir el producto a lo largo de su vida útil.

Los controles cubren aquellas características susceptibles de cambiar durante el almacenamiento y que influyen en la calidad, seguridad y/o eficacia del producto. Esta información debe cubrir tanto como sea necesario, características físicas, químicas, biológicas y microbiológicas.

Los resultados de los controles deben encontrarse dentro de los límites de aceptación declarados en las especificaciones de producto terminado.

Se utilizan las mismas especificaciones que las declaradas en el registro sanitario del producto.

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

5. Tabla de resultados a tiempo cero y a cada uno de los tiempos de evaluación, entregando resultados cuantitativos (promedio) cuando corresponda.

La tabla de resultados debe incluir los siguientes datos:

1. Nombre del producto
2. Forma farmacéutica
3. Nombre del laboratorio fabricante
4. Número de serie
5. Fecha de fabricación
6. Material de envase
8. Condiciones de almacenamiento
9. Nombre y firma del profesional responsable del estudio
10. Nombre del laboratorio responsable del estudio
11. Fecha de inicio
12. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Tablas de resultados:

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Resultados para estudio de estabilidad acelerado:

1. Nombre del producto: Hidrocortisona 500 mg
2. Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D11906091
5. Fecha de fabricación: Octubre de 2006
6. Material de envase: Frasco vial vidrio tipo I incoloro tapón de caucho y agrafe flip off
7. Condiciones de almacenamiento: T: 40°C ± 2°C
H: 75% HR ± 5% HR
8. Nombre y firma del profesional responsable
del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I: Adriana Peña Mosquera
9. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
10. Fecha de inicio: Diciembre de 2006.
11. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D11906091

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
Material particulado	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.
pH	7,4	7,4	7,1	7,2	7,3
Perdida por secado	1,0%	1,3%	1,3%	1,2%	0,9%
Hidrocortisona Libre	1,9%	1,8%	2,1%	1,7%	2,1%
Valoración de Hidrocortisona	99,2%	98,3%	98,8%	98,8%	101,3%
Esterilidad	Estéril	N/A	N/A	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg	N/A	N/A	< 1,25 UE/mg	< 1,25 UE/mg

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Resultados para estudio de estabilidad acelerado:

1. Nombre del producto: Hidrocortisona 500 mg
2. Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D11906092
5. Fecha de fabricación: Octubre de 2006
6. Material de envase: Frasco vial vidrio tipo I incoloro tapón de caucho y agrafe flip off
7. Condiciones de almacenamiento: T: 40°C ± 2°C
H: 75% HR ± 5% HR
8. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I: Adriana Peña Mosquera
9. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
10. Fecha de inicio: Diciembre de 2006.
11. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D11906092

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
Material particulado	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.
pH	7,5	7,4	7,3	7,2	7,3
Perdida por secado	1,4%	1,3%	1,1%	1,4%	1,3%
Hidrocortisona Libre	1,4%	2,0%	1,6%	1,3%	2,5%
Valoración de Hidrocortisona	99,4%	99,1%	98,7%	98,6%	101,7%
Esterilidad	Estéril	N/A	N/A	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg	N/A	N/A	< 1,25 UE/mg	< 1,25 UE/mg

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Resultados para estudio de estabilidad acelerado:

1. Nombre del producto: Hidrocortisona 500 mg
2. Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D11906093
5. Fecha de fabricación: Octubre de 2006
6. Material de envase: Frasco vial vidrio tipo I incoloro tapón de caucho y agrafe flip off
7. Condiciones de almacenamiento: T: 40°C ± 2°C
H: 75% HR ± 5% HR
8. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I: Adriana Peña Mosquera
9. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
10. Fecha de inicio: Diciembre de 2006.
11. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D11906093

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
Material particulado	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.	La solución es esencialmente libre de partículas extrañas que puedan ser observadas por inspección visual.
pH	7,4	7,4	7,2	7,3	7,3
Perdida por secado	1,2%	1,4%	1,3%	1,2%	1,2%
Hidrocortisona Libre	1,4%	1,6%	1,8%	1,3%	1,8%
Valoración de Hidrocortisona	100,4%	102,3%	102,4%	101,5%	99,7%
Esterilidad	Estéril	N/A	N/A	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg	N/A	N/A	< 1,25 UE/mg	< 1,25 UE/mg

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Resultados para estudio de Producto reconstituido:

1. Nombre del producto: Hidrocortisona 500 mg
2. Forma farmacéutica y dosis: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D11906091, D11906092, D11906093
5. Fecha de fabricación: Octubre de 2006
6. Material de envase: Frasco vial vidrio tipo I incoloro tapón de caucho y agrafe flip off
7. Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
Temperatura de refrigeración: $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$
8. Solvente para reconstituir: Agua estéril para Inyección
9. Volumen de reconstitución por vial: 4 mL
10. Concentración de la solución reconst: 125 mg de Hidrocortisona/ mL
11. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I: Adriana Peña Mosquera
12. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
13. Fecha de inicio: Marzo de 2007.
14. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D11906091 - Temperatura ambiente $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Tiempo (horas)	0	24 horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,4	7,4
Hidrocortisona Libre	1,9%	3,0%
Valoración de Hidrocortisona	98,60%	99,73%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Lote Piloto D11906091 - Temperatura de refrigeración 2°C - 8°C

Tiempo (horas)	0	36 Horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,4	7,4
Hidrocortisona Libre	1,9%	2,1%
Valoración de Hidrocortisona	98,60%	100,97%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Lote Piloto D11906092 - Temperatura ambiente 30°C ± 2°C

Tiempo (horas)	0	24 horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	7,5
Hidrocortisona Libre	1,6%	2,7%
Valoración de Hidrocortisona	99,20%	97,83%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Lote Piloto D11906092 - Temperatura de refrigeración 2°C - 8°C

Tiempo (horas)	0	36 Horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	7,4
Hidrocortisona Libre	1,6%	1,8%
Valoración de Hidrocortisona	99,20%	101,07%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Lote Piloto D11906093 - Temperatura ambiente 30°C ± 2°C

Tiempo (horas)	0	24 horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	7,5
Hidrocortisona Libre	1,6%	2,7%
Valoración de Hidrocortisona	100,17%	98,43%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Lote Piloto D11906093 - Temperatura de refrigeración 2°C - 8°C

Tiempo (horas)	0	36 Horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	7,4
Hidrocortisona Libre	1,6%	1,7%
Valoración de Hidrocortisona	100,17%	102,07%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Resultados para estudio de Producto reconstituido:

1. Nombre del producto: Hidrocortisona 500 mg
2. Forma farmacéutica y dosis: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D11906091, D11906092, D11906093
5. Fecha de fabricación: Octubre de 2006
6. Material de envase: Frasco vial vidrio tipo I incoloro tapón de caucho y agrafe flip off
7. Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
Temperatura de refrigeración: $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$
8. Solvente para reconstituir: Solución de NaCl 0,9%
9. Volumen de reconstitución por vial: 500 mL
10. Concentración de la solución reconst: 1 mg de Hidrocortisona/ mL
11. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I: Adriana Peña Mosquera
12. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
13. Fecha de inicio: Marzo de 2007.
14. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D11906091 - Temperatura ambiente $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Tiempo (horas)	0	24 horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,4	6,6
Hidrocortisona Libre	1,9%	5,2%
Valoración de Hidrocortisona	98,60%	93,90%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Lote Piloto D11906091 - Temperatura de refrigeración 2°C - 8°C

Tiempo (horas)	0	36 Horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,4	7,0
Hidrocortisona Libre	1,9%	2,4%
Valoración de Hidrocortisona	98,60%	100,93%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Lote Piloto D11906092 - Temperatura ambiente 30°C ± 2°C

Tiempo (horas)	0	24 horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	6,6
Hidrocortisona Libre	1,6%	5,9%
Valoración de Hidrocortisona	99,20%	95,87%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Lote Piloto D11906092 - Temperatura de refrigeración 2°C - 8°C

Tiempo (horas)	0	36 Horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	7,0
Hidrocortisona Libre	1,6%	2,1%
Valoración de Hidrocortisona	99,20%	99,90%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Lote Piloto D11906093 - Temperatura ambiente 30°C ± 2°C

Tiempo (horas)	0	24 horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	6,6
Hidrocortisona Libre	1,6%	5,3%
Valoración de Hidrocortisona	100,17%	97,10%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Lote Piloto D11906093 - Temperatura de refrigeración 2°C - 8°C

Tiempo (horas)	0	36 Horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	7,0
Hidrocortisona Libre	1,6%	2,2%
Valoración de Hidrocortisona	100,17%	103,33%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Resultados para estudio de Producto reconstituido:

1. Nombre del producto: Hidrocortisona 500 mg
2. Forma farmacéutica y dosis: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D11906091, D11906092, D11906093
5. Fecha de fabricación: Octubre de 2006
6. Material de envase: Frasco vial vidrio tipo I incoloro tapón de caucho y agrafe flip off
7. Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$
Temperatura de refrigeración: $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$
8. Solvente para reconstituir: Solución de Dextrosa 5%
9. Volumen de reconstitución por vial: 500 mL
10. Concentración de la solución reconst: 1 mg de Hidrocortisona/ mL
11. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I: Adriana Peña Mosquera
12. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
13. Fecha de inicio: Marzo de 2007.
14. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D11906091 - Temperatura ambiente $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$

Tiempo (horas)	0	24 horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,4	6,7
Hidrocortisona Libre	1,9%	4,4%
Valoración de Hidrocortisona	98,60%	96,70%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Lote Piloto D11906091 - Temperatura de refrigeración 2°C - 8°C

Tiempo (horas)	0	36 Horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,4	7,3
Hidrocortisona Libre	1,9%	2,3%
Valoración de Hidrocortisona	98,60%	99,67%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Lote Piloto D11906092 - Temperatura ambiente 30°C ± 2°C

Tiempo (horas)	0	24 horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	6,5
Hidrocortisona Libre	1,6%	3,6%
Valoración de Hidrocortisona	99,20%	93,00%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Lote Piloto D11906092 - Temperatura de refrigeración 2°C - 8°C

Tiempo (horas)	0	36 Horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	7,3
Hidrocortisona Libre	1,6%	1,9%
Valoración de Hidrocortisona	99,20%	99,97%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Lote Piloto D11906093 - Temperatura ambiente 30°C ± 2°C

Tiempo (horas)	0	24 horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	6,6
Hidrocortisona Libre	1,6%	3,8%
Valoración de Hidrocortisona	100,17%	96,67%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

Producto: Hidrocortisona 500 mg
Principio activo: Hidrocortisona Sodio Succinato
Forma Farmacéutica: Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable

Lote Piloto D11906093 - Temperatura de refrigeración 2°C - 8°C

Tiempo (horas)	0	36 Horas
Aspecto	Polvo blanco a casi blanco	Polvo blanco a casi blanco
Identificación	Tiempo de retención igual al estándar	Tiempo de retención igual al estándar
Solución Reconstituida	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta	Al momento de usar, el sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta
pH	7,5	7,3
Hidrocortisona Libre	1,6%	1,8%
Valoración de Hidrocortisona	100,17%	101,37%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona	< 1,25 UE/mg de Hidrocortisona

6. Evaluación y análisis de resultados.

Las muestras sometidas a estabilidad acelerada cumplieron con todos los límites especificados durante todo el estudio (6 meses).

No se apreciaron tendencias diferentes en ninguno de los parámetros cualitativos.

El título del activo se mantuvo dentro de especificaciones hasta el final del estudio.

En el producto reconstituido los parámetros evaluados se mantienen dentro de especificaciones en el solvente y tiempos establecidos

7. Conclusiones y proposición del período de eficacia.

Duración de almacenamiento propuesta:

Se propone una fecha de vencimiento de 24 meses, debido a la estabilidad del producto en su envase original de venta.

El producto una vez reconstituido, mantiene sus especificaciones en el medio, temperaturas y tiempos elegidos durante el desarrollo del estudio, es decir que puede usarse en las condiciones estudiadas

Adriana Peña Mosquera
Químico Farmacéutico Responsable