



FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A
Dolgenal® – Ketorolac Trometamina 30mg
Solución Inyectable

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

DOLGENAL® – Solución Inyectable

Presentación:

Cada ampolla contiene:

KETOROLAC TROMETAMINA 30mg

Elaborador: Farmacéutica Paraguaya S.A.

PARAGUAY

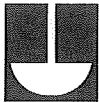
INFORME FINAL DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

Ketorolac trometamina 30mg – Solución Inyectable
Lotes: DE0710031 - DE0710032 - DE0710033

Fecha de impresión:
06/08/2014

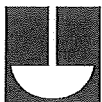
Página 1 de 16

Aprobó:



INDICE

Ítem	Página
Protocolo	3
Firma de aprobación	4
Objetivos	5
Introducción	5
Equipos Utilizados	5
Diseño del Estudio	6
Parámetros Estudiados	7
Fundamentos	8
Archivo de Datos	8
Intervalos de Muestreo	9
Análisis a Realizar	9
Resultados	10
- Estabilidad a Largo Plazo Zona IV	11 - 12 - 13
Observaciones	14
Conclusiones	14
Gráficos	15 - 16



FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A
Dolgenal® – Ketorolac Trometamina 30mg
Solución Inyectable

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

DOLGENAL® – Solución Inyectable

PROTOCOLO

Presentación:

Cada ampolla contiene:

KETOROLAC TROMETAMINA 30mg

Elaborador: Farmacéutica Paraguaya S.A.

PARAGUAY

INFORME FINAL DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

Ketorolac trometamina 30mg – Solución Inyectable

Lotes: DE0710031 - DE0710032 - DE0710033

Fecha de impresión:
06/08/2014

Página 3 de 16

Aprobó:



FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A
Dolgenal® – Ketorolac Trometamina 30mg
Solución Inyectable

FIRMAS DE APROBACIÓN:

Firma:

Fecha:

PREPARADO POR:

Farm. Francisca Ojeda
Evaluadora Técnica
Dirección Técnica

CONTROLADO POR:

Q.F. Cristina Ortiz
Evaluadora Técnica
Dirección Técnica

APROBADO POR:

Dra. Laura Villalba
Directora Técnica
FAPASA

Fecha de impresión:
06/08/2014

Página 4 de 16

Aprobó:



Estudio de Estabilidad

Objetivo

- Evaluar la estabilidad fisicoquímica y microbiológica del Ketorolac Trometamina 30 mg – Solución Inyectable, en su nuevo envase primario (ampolla de vidrio tipo I ámbar, con aro de corte de 2,0 mL), elaborado a escala industrial.

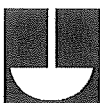
Introducción

- El presente estudio está destinado a verificar la estabilidad del producto a lo largo del período de vida útil propuesto y la posibilidad de extender dicho período. Para ello se someten tres lotes fabricados según fórmula y técnica de fabricación vigente a la fecha a un estudio de estabilidad a largo plazo en Zona IV ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \text{HR} \pm 5\% \text{HR}$).

Dichas fórmula y técnica de fabricación están descriptas en el correspondiente Batch Record del producto.

Equipos Utilizados

- 1.- Cuartos Climáticos de Estabilidad – COPREVA DANCMC05, modelo AA-C..
- 2.- Balanza Analítica – marca OHAUS ADVENTURER AR 2140.
- 3.- HPLC – Agilent – 1200.
- 4.- pHmetro HACH Sension 156, modelo 51935-88.



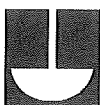
Diseño del Estudio

Producto	DOLGENAL® Ketorolac Trometamina 30mg Solución Inyectable		
	DE0710031	DE0710032	DE0710033
Lotes estudiados	DE0710031	DE0710032	DE0710033
Fecha de fabricación	21/07/2010	22/07/2010	29/07/2010
Tamaño del lote	24774 UN	24139 UN	24216 UN
Fecha de inicio del estudio	06/08/2010	06/08/2010	06/08/2010
Fecha de finalización del estudio	06/08/2013	06/08/2013	06/08/2013
Envase Primario	Ampolla de vidrio tipo I ámbar, con aro de corte de 2,0 mL.		
Unidades afectadas al estudio	342 UN	413 UN	372 UN
Condiciones de almacenamiento	Estabilidad a Largo Plazo: Zona IV - 30°C ± 2°C / 75 %HR ± 5 %HR		
Parámetros estudiados	1.- Aspecto. 2.- pH. 3.- Volumen Extraíble. 4.- Material Particulado. 5.- Identificación. 6.- Valoración. 7.- Esterilidad. 8.- Endotoxinas Bacterianas.		
Frecuencia de análisis	0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36 meses.		
Método de análisis	Propio.		



Parámetros Estudiados

<i>Parámetros</i>	<i>Especificaciones</i>
Aspecto	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido.
pH	Entre 6,9 - 7,9.
Volumen Extraíble	No debe ser menor a 1,0 mL.
Material Particulado	Debe cumplir requerimientos según BP Appendix XIII B. Partículas Visibles: Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas, diferentes de burbujas de gas, presentes de forma no intencionada en las soluciones.
Identificación (HPLC)	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra coincide con el tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución estándar de Ketorolac Trometamina en las mismas condiciones.
Valoración (HPLC)	Entre 90,0% y 110,0% sobre el valor declarado.
Esterilidad	Debe cumplir requerimientos según Ensayo <71> USP.
Endotoxinas Bacterianas	Máximo 5,8 UE/mg de Ketorolac Trometamina.



Fundamentos

Los lineamientos están basados en USP y en las guías de ICH (Conferencia Internacional de Armonización).

» Q6A, Specifications, Test Procedures and Acceptances Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, Oct 1999.

» Q1A (R2), Stability Testing of New drug Substances and Products, Feb. 2003.

» Q1F, Stability Data Package for Registration Applications in Climatic Zones III and IV, Feb. 2003.

» Q3B(R), Impurities in New Drug products, Feb. 2003.

» Q1E Evaluation for Stability data, Feb. 2003.

Archivo de Datos

Todos los datos primarios obtenidos están registrados en los cuadernos de trabajos y en las planillas con los nombres de los analistas involucrados, reunidos en una carpeta destinada para tal fin en el Archivo de Documentos de Desarrollo FAPASA. (Farmacéutica Paraguaya S.A).



FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A
Dolgenal® – Ketorolac Trometamina 30mg
Solución Inyectable

Intervalos de Muestreo

Estabilidad a Largo Plazo (Zona IV)

KETOROLAC TROMETAMINA 30 mg Solución Inyectable

Lote	Inicial	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses	18 Meses	24 Meses	36 Meses
DE0710031	08/2010	11/2010	02/2011	05/2011	08/2011	02/2012	08/2012	08/2013
DE0710032	08/2010	11/2010	02/2011	05/2011	08/2011	02/2012	08/2012	08/2013
DE0710033	08/2010	11/2010	02/2011	05/2011	08/2011	02/2012	08/2012	08/2013

Análisis a Realizar

Estabilidad a Largo Plazo Zona IV (30°C ± 2°C/75 % ± 5 % HR).

Período (meses)	Aspecto	pH	Volumen Extraíble	Material Particulado	Identificación	Valoración	Esterilidad	Endotoxinas Bacterianas
0	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP
3	AP	AP	AP	AP	AP	AP	NA	NA
6	AP	AP	AP	AP	AP	AP	NA	NA
9	AP	AP	AP	AP	AP	AP	NA	NA
12	AP	AP	AP	AP	AP	AP	NA	NA
18	AP	AP	AP	AP	AP	AP	NA	NA
24	AP	AP	AP	AP	AP	AP	NA	NA
36	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP	AP

Referencia: AP: Análisis Programado NA: No Aplica

Fecha de impresión:
06/08/2014

Página 9 de 16

Aprobó:



FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A
Dolgenal® – Ketorolac Trometamina 30mg
Solución Inyectable

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

DOLGENAL® – Solución Inyectable

RESULTADOS

Presentación:

Cada ampolla contiene:

KETOROLAC TROMETAMINA 30mg

Elaborador: Farmacéutica Paraguaya S.A.

PARAGUAY

INFORME FINAL DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

Ketorolac trometamina 30mg/mL – Solución Inyectable
Lotes: DE0710031 - DE0710032 - DE0710033

Fecha de impresión:
06/08/2014

Página 10 de 16

Aprobó:



FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A
Dolgenal® – Ketorolac Trometamina 30mg
Solución Inyectable

PRODUCTO	DOLGENAL® Ketorolac Trometamina 30mg Solución Inyectable
ENVASE PRIMARIO	Ampolla de vidrio tipo I ámbar, con aro de corte de 2,0 mL
LOTE	DE0710031
CONDICIÓN	30°C ± 2°C / 75 %HR ± 5 %HR

Análisis	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Aspecto	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido
pH	7,3	7,7	7,7	7,4	7,3	7,4	7,3	7,3
Volumen Extraíble	1,1 mL	1,0 mL	1,1 mL	1,0 mL	1,0 mL	1,1 mL	1,1 mL	1,0 mL
Material Particulado	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.
Valoración	96,7%	100,3%	100,1%	100,1%	97,0%	97,0%	98,0%	96,6%
Esterilidad	Estéril	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 5,8UE/mg	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	< 5,8UE/mg

Fecha de impresión:
06/08/2014

Página 11 de 16

Aprobó:



FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A
Dolgenal® – Ketorolac Trometamina 30mg
Solución Inyectable

PRODUCTO	DOLGENAL® Ketorolac Trometamina 30mg Solución Inyectable
ENVASE PRIMARIO	Ampolla de vidrio tipo I ámbar, con aro de corte de 2,0 mL
LOTE	DE0710032
CONDICIÓN	30°C ± 2°C / 75 %HR ± 5 %HR

Análisis	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Aspecto	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido
pH	7,3	7,6	7,5	7,5	7,3	7,3	7,3	7,3
Volumen Extraíble	1,0 mL	1,0 mL	1,0 mL	1,1 mL	1,0 mL	1,1 mL	1,1 mL	1,0 mL
Material Particulado	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.
Valoración	98,7%	100,7%	100,0%	100,0%	98,9%	98,2%	96,9%	98,3%
Esterilidad	Estéril	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 5,8UE/mg	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	< 5,8UE/mg

Fecha de impresión:
06/08/2014

Página 12 de 16

Aprobó:



FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.
Dolgenal® – Ketorolac Trometamina 30mg
Solución Inyectable

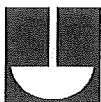
PRODUCTO	DOLGENAL® Ketorolac Trometamina 30mg Solución Inyectable
ENVASE PRIMARIO	Ampolla de vidrio tipo I ámbar, con aro de corte de 2,0 mL
LOTE	DE0710033
CONDICION	30°C ± 2°C / 75 %HR ± 5 %HR

Análisis	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses
Aspecto	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido	Líquido límpido, transparente, amarillo pálido
pH	7,5	7,7	7,6	7,4	7,3	7,4	7,4	7,4
Volumen Extraíble	1,0 mL	1,1 mL	1,1 mL	1,0 mL	1,0 mL	1,0 mL	1,1 mL	1,0 mL
Material Particulado	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,	Ausencia de cuerpos extraños, partículas móviles no disueltas,
Identificación	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.	El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma de la solución muestra corresponde al del estándar de Ketorolac trometamina en las mismas condiciones.
Valoración	100,7%	100,4%	100,0%	100,4%	98,7%	98,3%	101,8%	97,6%
Esterilidad	Estéril	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	< 5,8UE/mg	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	No Aplica	< 5,8UE/mg

Fecha de impresión:
06/08/2014

Página 13 de 16

Aprobó:



Observaciones:

Los resultados del estudio de estabilidad a largo plazo (Zona IV) indican que:

- El producto cumple con todas las especificaciones de valoración y demás parámetros estudiados hasta el periodo observado a largo plazo.

Conclusiones:

Los resultados obtenidos en el Estudio de Estabilidad a Largo Plazo Zona IV del producto **Dolgenal®** cuyo principio activo es Ketorolac trometamina 30mg, bajo la forma farmacéutica de Solución Inyectable, envasado en ampolla de vidrio tipo I ámbar, dentro de estuches de cartulina, han demostrado satisfactoriamente, que el producto posee una estabilidad fisicoquímica y microbiológica luego de almacenarlo durante 36 meses a $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% HR $\pm$ 5% HR.



FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A
Dolgenal® – Ketorolac Trometamina 30mg
Solución Inyectable

ESTUDIO DE ESTABILIDAD

DOLGENAL® – Solución Inyectable

GRÁFICO

Presentación:

Cada ampolla contiene:

KETOROLAC TROMETAMINA 30mg

Elaborador: Farmacéutica Paraguaya S.A.

PARAGUAY

INFORME FINAL DE ESTABILIDAD A LARGO PLAZO

Ketorolac trometamina 30mg/mL – Solución Inyectable
Lotes: DE0710031 - DE0710032 - DE0710033

Fecha de impresión:
06/08/2014

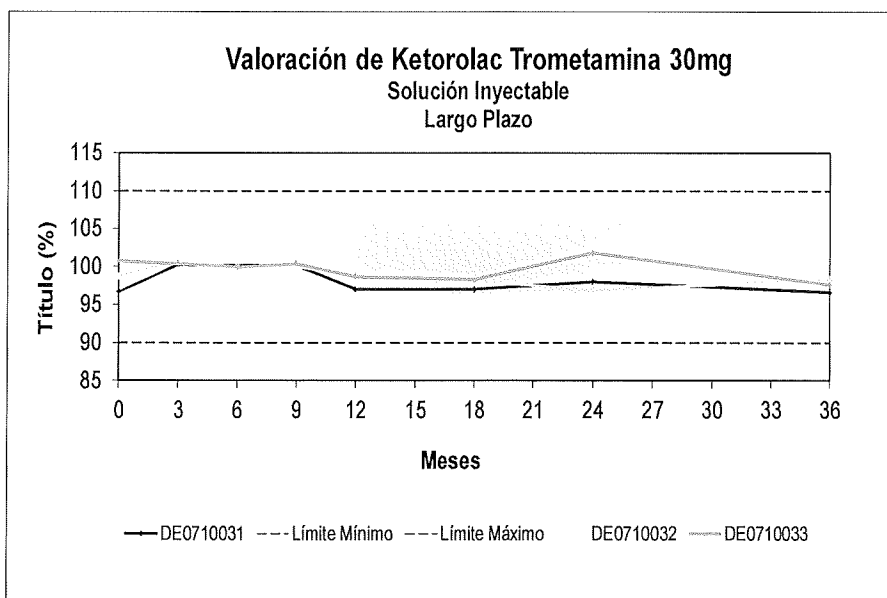
Página 15 de 16

Aprobó:



FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A
Dolgenal® – Ketorolac Trometamina 30mg
Solución Inyectable

GRÁFICO:



Fecha de impresión:
06/08/2014

Página 16 de 16

Aprobó: