 ALLERGAN	INFORME DEL ENSAYO DE CONSUMO
PRODUCTO	ALPHAGAN P
FORMULA	9174X
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	30°C / 75% HR

1. INTRODUCCIÓN

El estudio de estabilidad del ensayo de consumo fue realizado para Alphagan P (9174X) con el fin de determinar la estabilidad del producto después de abierto durante 60 días.

2. OBJETIVO

Demostrar la estabilidad e integridad del producto Alphagan P (9174X), durante el uso y definir instrucciones de conservación, después de abierto, de acuerdo con la normativa N° 10 de 21 de agosto de 2007.

3. CONDICIONES DEL ESTUDIO

3.1 DOSIS

Una (1) gota fue dispensada el primer día del ensayo (abriendo el frasco, virándolo en un ángulo de 45°, vertiendo apenas una gota y tapando nuevamente el frasco). Las muestras (gotas) se dispensaron en condiciones ambientales normales de uso después de 30 días (mitad del período de prueba) y al final de 60 días (el último día de la prueba). El frasco se tapó inmediatamente después del goteo. Se tuvo cuidado para evitar tocar el gotero o cualquier superficie del frasco.

El estudio tuvo una duración de 9 (nueve) semanas, simulando el uso del producto durante 60 días, aunque los pacientes se aplican más de una gota en cada ojo por día, todos los días, se dispensó apenas una gota durante la prueba. Esto les permitió tener muestra suficiente para el análisis. El factor más importante fue el período de tiempo en el que el frasco estuvo abierto y se tomaron el número de dosis dispensadas.

4. INFORMACIÓN DEL LOTE DE ESTUDIO

Un lote de Alphagan P (9174X), F29773, fue analizado para simular el consumo.

Ese lote es representativo en el proceso de fabricación de Alphagan P (9174X), el cual fue fabricado en una escala de producción comercial.

El Lote F29773 fue fabricado el día 10/06/2010.

Tabla 1. Información de los lotes para el ensayo de consumo

Parámetro del lote	Lote: F29773
Tamaño del lote	500 litros
Fecha de fabricación	10/06/2010.
Volumen de llenado	5mL
Capacidad de llenado	10mL
Frasco	Frasco MP503-10mL Verde
Gotero	Gotero MP500 - 45µL Verde
Tapa	Tapa MP500 Púrpura
Esterilización	Frasco: Esterilización ETO Gotero: Esterilización ETO Tapa: Esterilización ETO
Etiqueta	FASSON S2045

5. ALMACENAMIENTO

Los lotes (consumo y control) de estabilidad de Alphagan P (9174X) para registro fueron monitorizados en estabilidad a 30°C/75%HR. Una condición de almacenamiento de 30°C/75%HR es aceptable para demostrar la estabilidad de los productos con envases semipermeables (conforme a RE N° 1 de 29 de julio de 2005). Las muestras utilizadas para el ensayo de consumo fueron mantenidas a 30°C/75%HR y solamente fueron removidas durante el periodo de prueba.

6. METODOLOGIA DEL ENSAYO

Consistió en ensayos físicos, químicos y microbiológicos siendo 45 frascos (lote consumo) y 45 frascos (lote control) para análisis de laboratorio químico y 30 frascos (lote consumo) y 30 (lote control) para el laboratorio microbiológico, como se indica en la tabla 2. Usando una metodología analítica validada y vigente. Todos los análisis químicos se realizan por duplicado. Los ensayo físicos se realizan solamente una vez para un análisis de datos. Todas las muestras (control y consumo) se analizan durante en el estudio. Se prepara un conjunto de muestras conforme a la necesidad del análisis Método analítico (AP – BR – 9174X)

Tabla 2. Especificaciones (PS – BR - 9174X)

Pruebas	Especificación	Referencia
QUÍMICAS		
Aspecto	Solución clara amarilla verdosa	PS – BR - 9174X/3.0
pH	6.6-7.4	PS – BR - 9174X/3.0
Osmolalidad	250-350mOsm/Kg	PS – BR - 9174X/3.0

Viscosidad	2 - 5 cps	PS – BR - 9174X/3.0
Identificación de Tartrato de Brimonidina HPLC TLC	Positiva Positiva	PS – BR - 9174X/3.0
Contenido de Tartrato de Brimonidina	0.135 - 0.165%p/v	PS – BR - 9174X/3.0
Impurezas (% de AGN 190342)		
Impurezas Especificadas e Identificadas		
AGN 191383 (D1)	≤0.3%p/p	PS – BR - 9174X/3.0
AGN 192170 (D4)	≤0.5%p/p	PS – BR - 9174X/3.0
AGN 190525 (BAQ)	≤0.3%p/p	PS – BR - 9174X/3.0
AGN 197258 (ORSI,D5)	≤0.4%p/p	PS – BR - 9174X/3.0
D6	≤1.3%p/p	PS – BR - 9174X/3.0
Impurezas Especificadas y No Identificadas		
Otras Impurezas Individuales Especificadas y No identificadas	≤0.2%p/p	PS – BR - 9174X/3.0
Total de impurezas Especificadas e Identificadas + Especificadas y No Identificadas	≤2.2%p/p	PS – BR - 9174X/3.0
Otras Impurezas No Especificas o Desconocidas		
Impureza No Especificada o Desconocida	≤0.1%p/p	PS – BR - 9174X/3.0
Total de Impurezas No Especificas o Desconocidas	≤0.2%p/p	PS – BR - 9174X/3.0
Total de impurezas	≤2.4%p/p	PS – BR - 9174X/3.0
Potencial de Dióxido de Cloro	20-55 ppm	PS – BR - 9174X/3.0
MICROBIOLÓGICOS		
Esterilidad (USP Vigente <71>)	Estéril	PS – BR - 9174X/3.0
Prueba de Eficacia del Preservante antimicrobiano – PET (USP vigente <51>)	Bacterias: A los 7 días, una reducción logarítmica de no menos de 1,0 desde el recuento inicial; a los 14 días, una reducción logarítmica de no menos de 3,0 del recuento inicial y a los 28 días ningún incremento del recuento de los 14 días. Levaduras y hongos filamentosos: ningún incremento a los 7, 14, 28 días respecto al recuento inicial.	PS – BR - 9174X/3.0

7. CONCLUSIÓN

Todos los resultados para las muestras que simularon el consumo están de acuerdo con las especificaciones del producto. El ensayo del consumo indicó que la formulación de Alphagan P (9174X) no es afectada adversamente a través de su uso, y una vez abierto, el mismo soporta 60 días de uso, conforme con la indicación.


Anexo I – Tablas con los resultados de la prueba

Anexo II – Gráficos de Tendencia

Luciana S. M. Franco Silva

Farmacéutico Co-Responsable – Allergan

CRF SP – 68.932

 ALLERGAN	INFORME DEL ENSAYO DE CONSUMO
Producto:	ALPHAGAN P
Formula No.:	9174X
Condiciones de Almacenamiento:	30°C / 75% HR

ANEXO I

ALPHAGAN P


LOTE:	F29773 (Lote Consumo)
FÓRMULA:	9174X
FECHA DE INICIO DE ESTUDIO:	7-oct-10
VALIDEZ (MESES):	24 meses
PRESENTACIÓN DE PRODUCTO:	5mL
CONDICIONES DE ESTUDIO:	30°C /75% HR
MOTIVO DE ESTUDIO:	ENSAYO DE CONSUMO

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	TIEMPO			
		INICIAL		60 días	
		Sigue especificaciones de liberación de lote		Sigue especificaciones de vida útil de lote	
QUÍMICO		Resultados	Referencia	Resultados	Referencia
Descripción	Solución clara , amarillo-verdosa	De Acuerdo	GMS 23/64A	De acuerdo	KT02/49
pH	6.6 - 7.4	7.2	GMS 23/64A	7.3	KT02/49
		7.2		7.3	
Osmolalidad	250 - 350 mOsm/kg	286	GMS 23/64A	295	KT02/49
		285		294	
Viscosidad	2.0 - 5.0 cps	3.0	GMS 23/64A	2.9	KT02/49
		3.0		2.9	
Contenido de Tartrato de Brimonidina	0.135 - 0.165% p/v	0.152	GMS 23/64A	0.162	KT02/49
		0.151		0.162	
Dióxido de Cloro Potencial	20 - 55 ppm	47	GMS 23/64A	47	KT02/49
		47		49	
Especificadas e Identificadas					
Impurezas de Tartrato de Brimonidina (% p/p de valor declarado de tartrato de Brimonidina) AGN 191383(D1)	≤ 0.3% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
Impurezas de Tartrato de Brimonidina (% p/p de valor declarado de tartrato de Brimonidina) AGN 192170(D4)	≤ 0.5% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.3	KT02/49
		0.0		0.3	
Impurezas de Tartrato de Brimonidina (% p/p de valor declarado de tartrato de Brimonidina) AGN 190525 (BAQ)	≤ 0.3% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
Impurezas de Tartrato de Brimonidina (% p/p de valor declarado de tartrato de Brimonidina) AGN 197258 (ORS1, D5)	≤ 0.4% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
D6	≤ 1.3% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.2	KT02/49
		0.0		0.2	
Otras Impurezas Individuales Especificadas y No Identificadas	≤ 0.2% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
Total de Impurezas Especificadas e Identificadas + Especificadas y No Identificadas	≤ 2.2% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.5	KT02/49
		0.0		0.5	
Otras Impurezas No Especificadas o Desconocidas					
No Especificada o Desconocida	≤ 0.1% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
Total de Impureza No Especificada o Desconocida	≤ 0.2% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
Total de Impurezas: Suma de Todas las Impurezas	≤ 2.4% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.5	KT02/49
		0.0		0.5	
MICROBIOLÓGICO		Sigue especificaciones de liberación de lote		Sigue especificaciones de vida útil de lote	
		Resultados	Referencia	Resultados	Referencia
Esterilidad	Estéril	Estéril	—	N/R	—
PET	De Acuerdo	N/R	—	De acuerdo	medlab 293517

ALPHAGAN P

LOTE:	F29773 (Lote Control)
FÓRMULA:	9174X
FECHA DE INICIO DE ESTUDIO:	7-oct-10
VALIDEZ (MESES):	24 meses
PRESENTACIÓN DE PRODUCTO:	5mL
CONDICIONES DE ESTUDIO:	30°C /75% HR
MOTIVO DE ESTUDIO:	ENSAYO DE CONSUMO

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIONES	TIEMPO			
		INICIAL		60 días	
		Sigue especificaciones de liberación de lote		Sigue especificaciones de vida útil de lote	
QUÍMICO		Resultados	Referencia	Resultados	Referencia
Descripción	Solución clara , amarillo-verdosa	De Acuerdo	GMS 23/64A	De acuerdo	KT02/49
pH	6.6 - 7.4	7.2	GMS 23/64A	7.3	KT02/49
		7.2		7.3	
Osmolalidad	250 - 350 mOsm/kg	286	GMS 23/64A	295	KT02/49
		285		298	
Viscosidad	2.0 - 5.0 cps	3.0	GMS 23/64A	2.9	KT02/49
		3.0		2.9	
Teor de Tartarato de Brimonidina	0.135 - 0.165% p/v	0.152	GMS 23/64A	0.163	KT02/49
		0.151		0.163	
Dióxido de Cloro Potencial	20 - 55 ppm	47	GMS 23/64A	49	KT02/49
		47		47	
Especificadas e Identificadas					
Impurezas do Tartrato de Brimonidina (% p/p de valor declarado de tartrato de Brimonidina) AGN 191383(D1)	≤ 0.3% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
Impurezas do Tartrato de Brimonidina (% p/p de valor declarado de tartrato de Brimonidina) AGN 192170(D4)	≤ 0.5% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.3	KT02/49
		0.0		0.3	
Impurezas de Tartrato de Brimonidina (% p/p de valor declarado de tartrato de Brimonidina) AGN 190525 (BAQ)	≤ 0.3% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
Impurezas de Tartrato de Brimonidina (% p/p de valor declarado de tartrato de Brimonidina) AGN 197258 (ORS1, D5)	≤ 0.4% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
D6	≤ 1.3% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.2	KT02/49
		0.0		0.2	
Otras Impurezas Individuales Especificadas y No Identificadas	≤ 0.2% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
Total de Impurezas Especificadas e Identificadas + Especificadas y No Identificadas	≤ 2.2% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.5	KT02/49
		0.0		0.5	
Otras Impurezas No Especificadas o Desconocidas					
No Especificada o Desconocida	≤ 0.1% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
Total de Impureza No Especificada o Desconocida	≤ 0.2% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.0	KT02/49
		0.0		0.0	
Total de Impurezas: Suma de Todas las Impurezas	≤ 2.4% p/p	0.0	GMS 23/64A	0.5	KT02/49
		0.0		0.5	
MICROBIOLÓGICO		Sigue especificaciones de liberación de lote		Sigue especificaciones de vida útil de lote	
		Resultados	Referencia	Resultados	Referencia
Esterilidad	Estéril	Estéril	—	N/R	—
PET	De Acuerdo	N/R	—	De acuerdo	medlab 293516

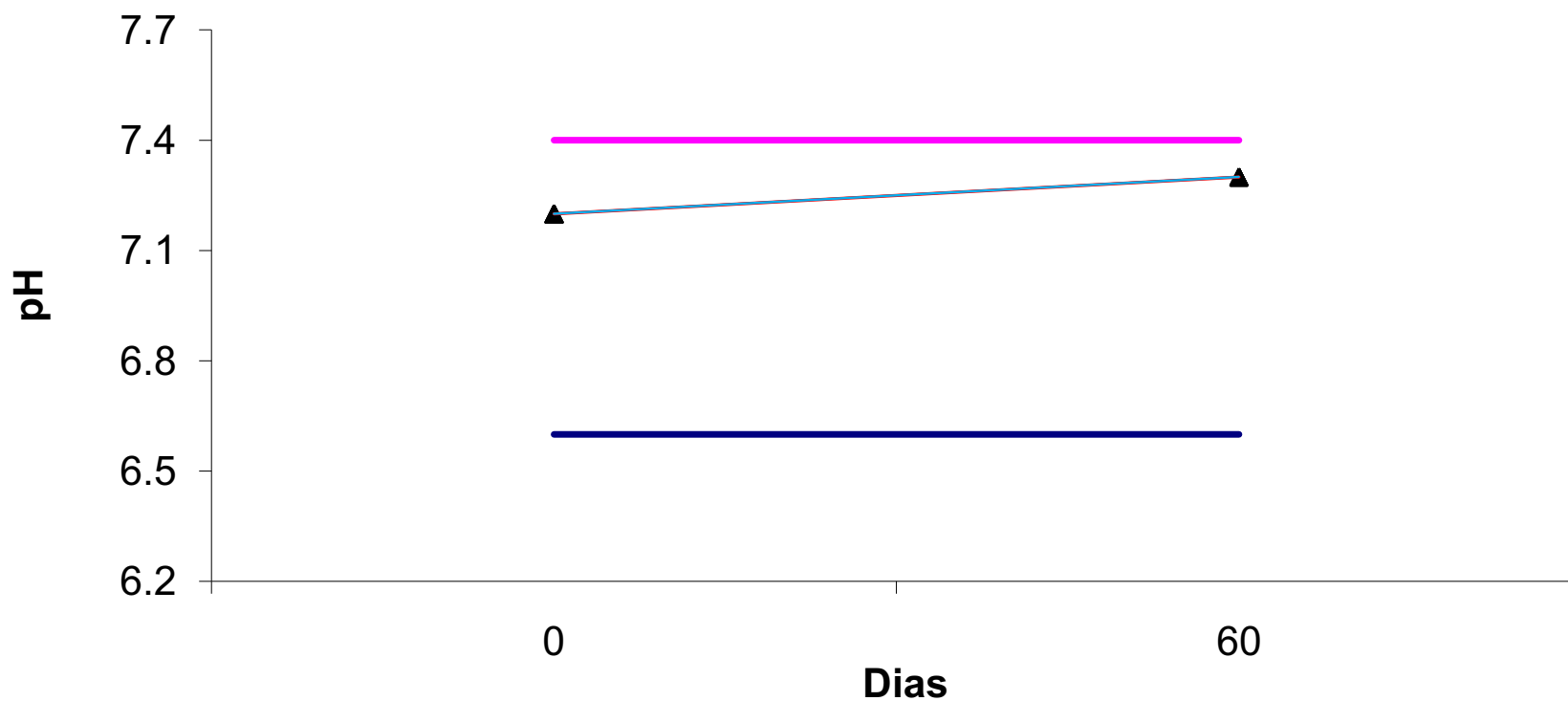
 ALLERGAN	INFORME DEL ENSAYO DE CONSUMO
Producto:	ALPHAGAN P
Formula No.:	9174X
Condiciones de Almacenamiento:	30°C / 75% HR

ANEXO II

Alphagan P (9174X) pH

30°C / 75%HR				
Dias				
Lotes	0	60	pH (Limite Inferior)	pH (Limite Superior)
F29773 (Lote Control)	7.2	7.3	6.6	7.4
	7.2	7.3	6.6	7.4
Media	7.2	7.3		
F29773 (Lote Consumo)	7.3	7.2	6.6	7.4
	7.3	7.2	6.6	7.4
Media	7.2	7.3		

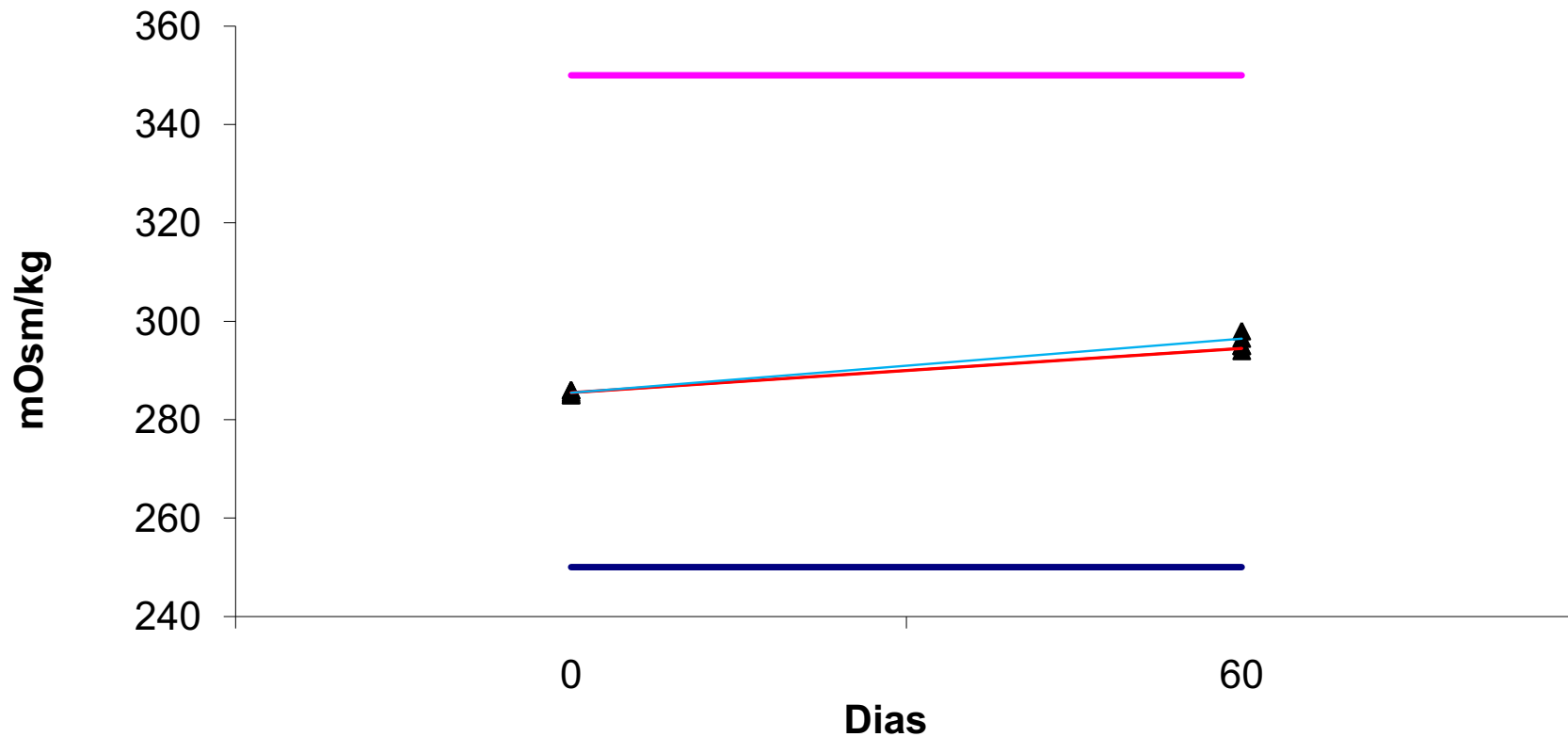
Tendencia pH (Alphagan P 9174X) -30°C/ 75%HR



Alphagan P (9174X) Osmolalidad

30°C / 75%HR				
Dias				
Lotes	0	60	Osmolalidad (Limite Inferior)	Osmolalidad (Limite Superior)
F29773 (Lote Control)		295	250	350
	285	298	250	350
Media	286	297		
F29773 (Lote Consumo)	295	286	250	350
	294	250	350	285
Media	286	295		

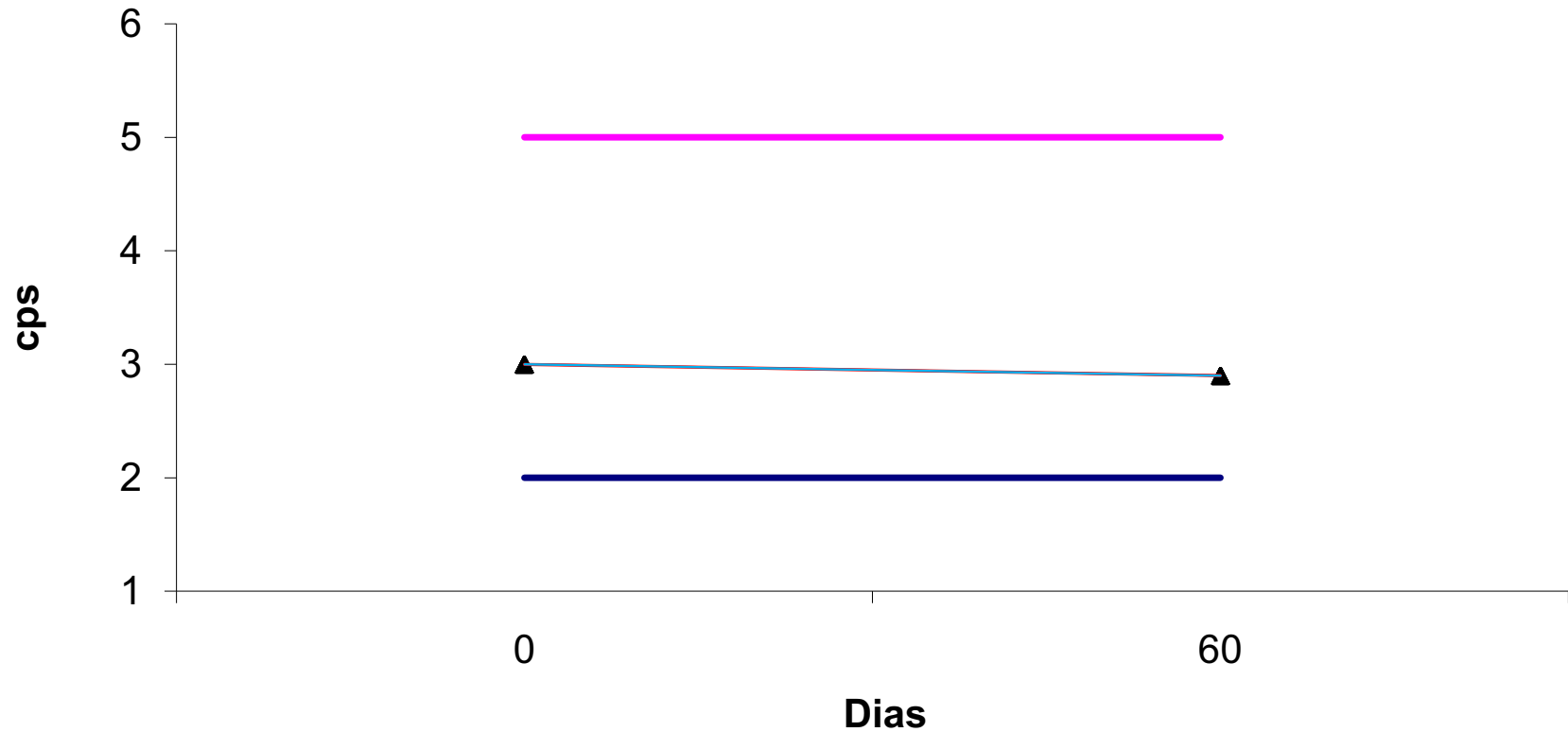
Tendencia Osmolalidad (Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR



Alphagan P (9174X) Viscosidad

30°C / 75%HR				
Dias				
Lotes	0	60	Viscosidad (Limite Inferior) cps	Viscosidad (Limite Superior) cps
F29773 (Lote Control)	3.0	2.9	2	5
	3.0	2.9	2	5
Média	3.0	2.9		
F29773 (Lote Consumo)	3.0	2.9	2	5
	3.0	2.9	2	5
Média	3.0	2.9		

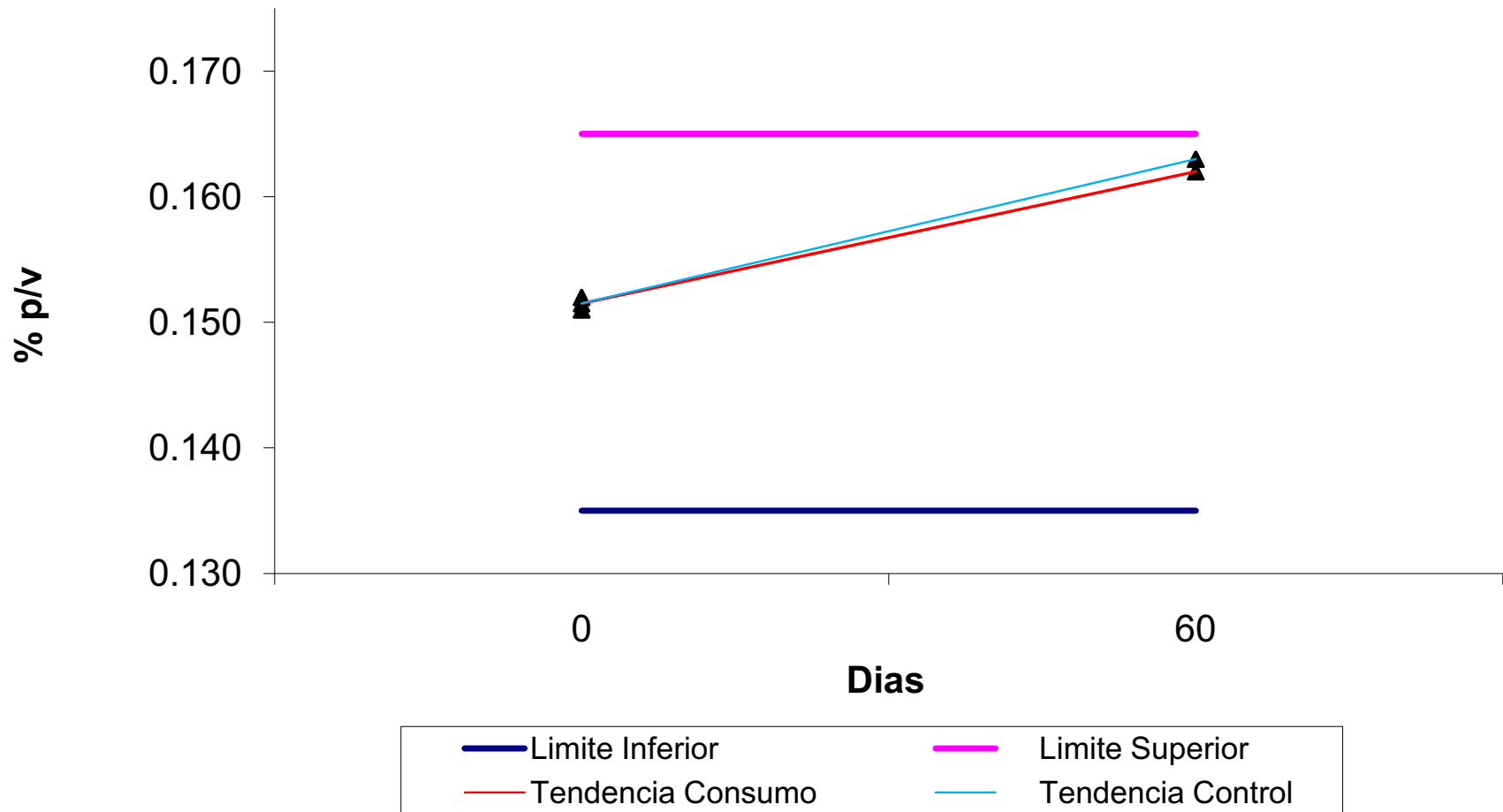
Tendencia Viscosidad (Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR



Alphagan P (9174X) Contenido Tartarato de Brimonidina

30°C / 75%HR				
Dias				
Lotes	0	60	Contenido (Limite Inferior)	Contenido (Limite Superior)
F29773 (Lote Controle)	0.152	0.163	0.135	0.165
	0.151	0.163	0.135	0.165
Média	0.152	0.163		
F29773 (Lote Consumo)	0.152	0.162	0.135	0.165
	0.151	0.162	0.135	0.165
Média	0.152	0.162		

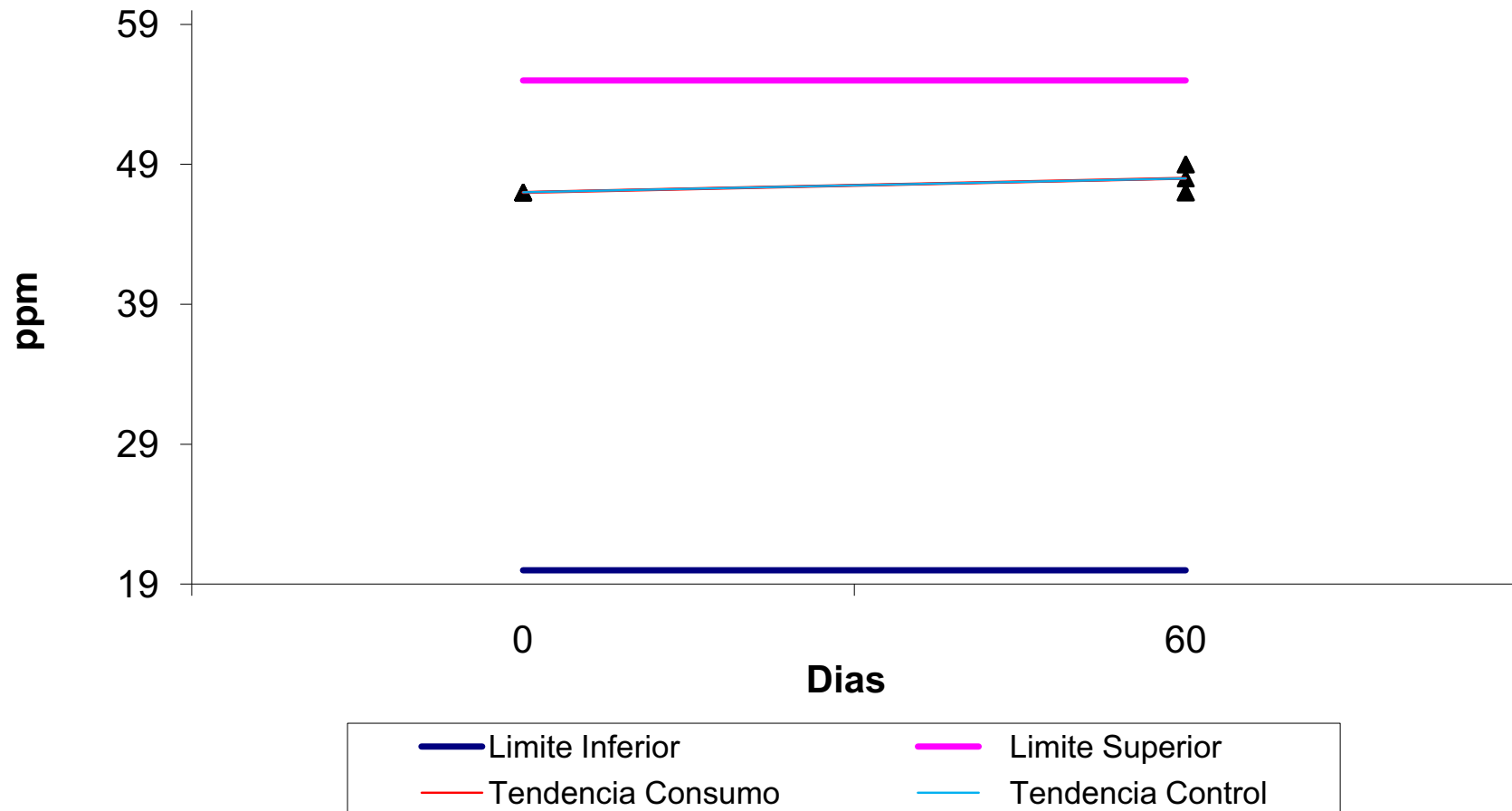
Tendencia Tartarato Brimonidina (Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR



Alphagan P - 5 mL (9174X) Potencial de Dióxido de Cloro

30°C / 75%HR				
Dias				
Lotes	0	60	Contenido (Limite inferior) ppm	Contenido (Limite superior) ppm
F29773 (Lote Controle)	47	49	20	55
	47	47	20	55
Média	47	48		
F29773 (Lote Consumo)	47	47	20	55
	47	49	20	55
Média	47	48		

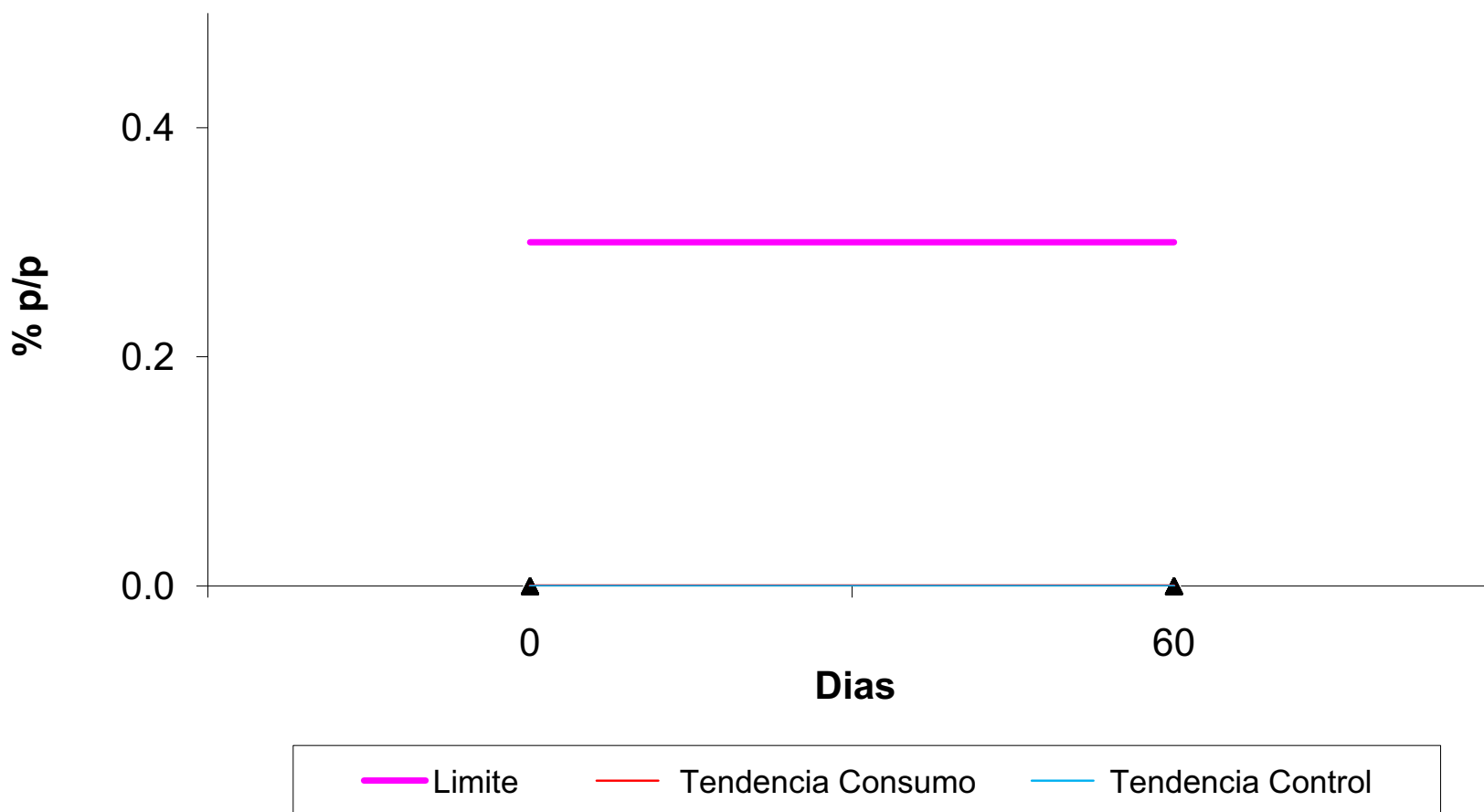
Tendencia Potencial de Dióxido de Cloro (Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR



Alphagan P (9174X) Impurezas Tartarato de Brimonidina - BAQ

30°C / 75%HR			
Dias			
Lotes	0	60	(Limite) %p/p
F29773 (Lote Control)	0.0	0.0	0.3
	0.0	0.0	0.3
Média	0.0	0.0	
F29773 (Lote Consumo)	0.0	0.0	0.3
	0.0	0.0	0.3
Média	0.0	0.0	

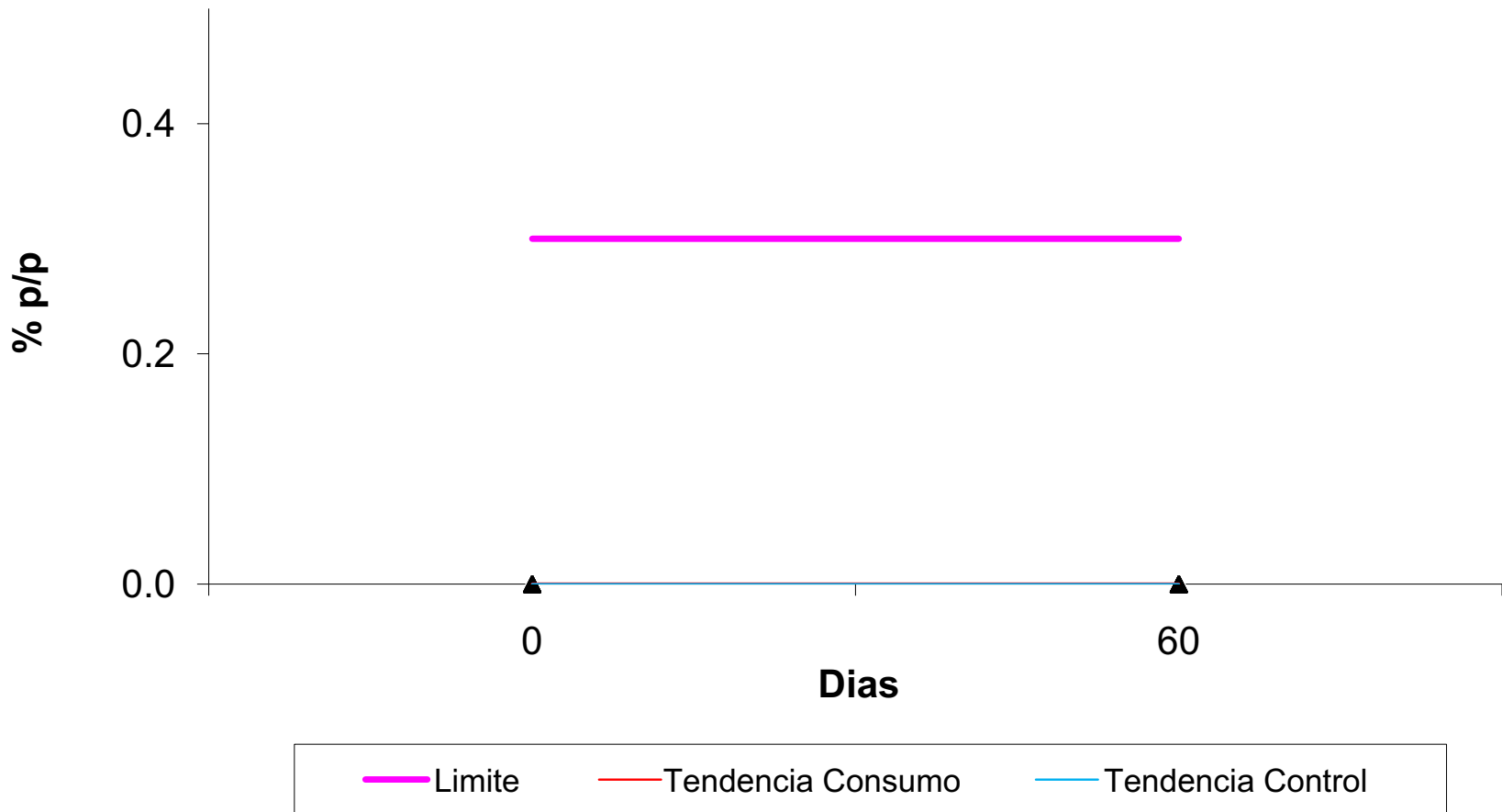
Tendencia Impurezas Tartarato Brimonidina -BAQ (Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR



Alphagan P (9174X) Impurezas Tartarato de Brimonidina - D1

30°C / 75%HR			
Dias			
Lotes	0	60	(Limite) %p/p
F29773 (Lote Control)	0.0	0.0	0.3
	0.0	0.0	0.3
Média	0.0	0.0	
F29773 (Lote Consumo)	0.0	0.0	0.3
	0.0	0.0	0.3
Média	0.0	0.0	

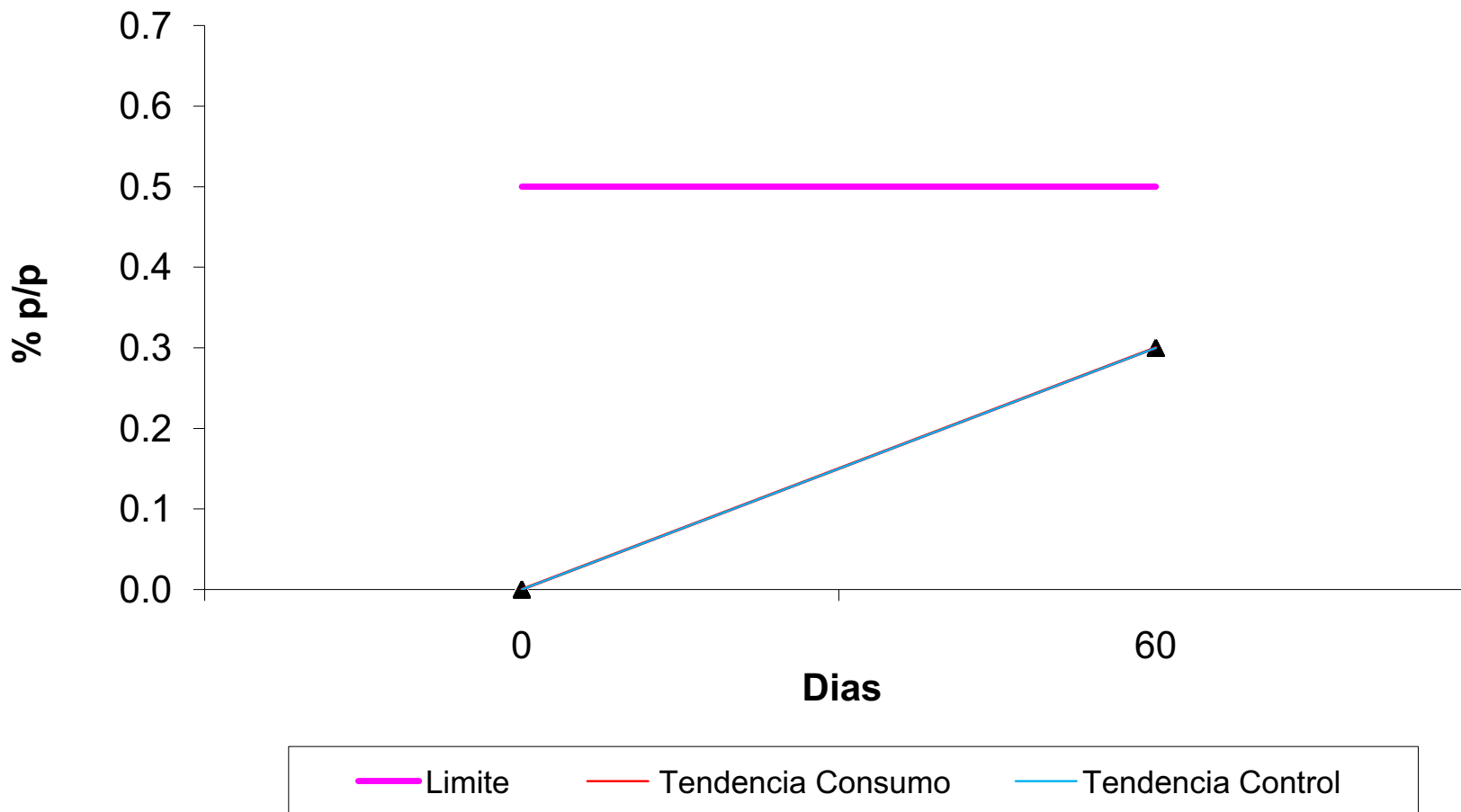
Tendencia Impurezas Tartarato Brimonidina -D1 Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR



Alphagan P (9174X) Impurezas Tartarato de Brimonidina - D4

30°C / 75%HR			
Dias			
Lotes	0	60	(Limite) %p/p
F29773 (Lote Control)	0.0	0.3	0.5
	0.0	0.3	0.5
Média	0.0	0.3	
F29773 (Lote Consumo)	0.0	0.3	0.5
	0.0	0.3	0.5
Média	0.0	0.3	

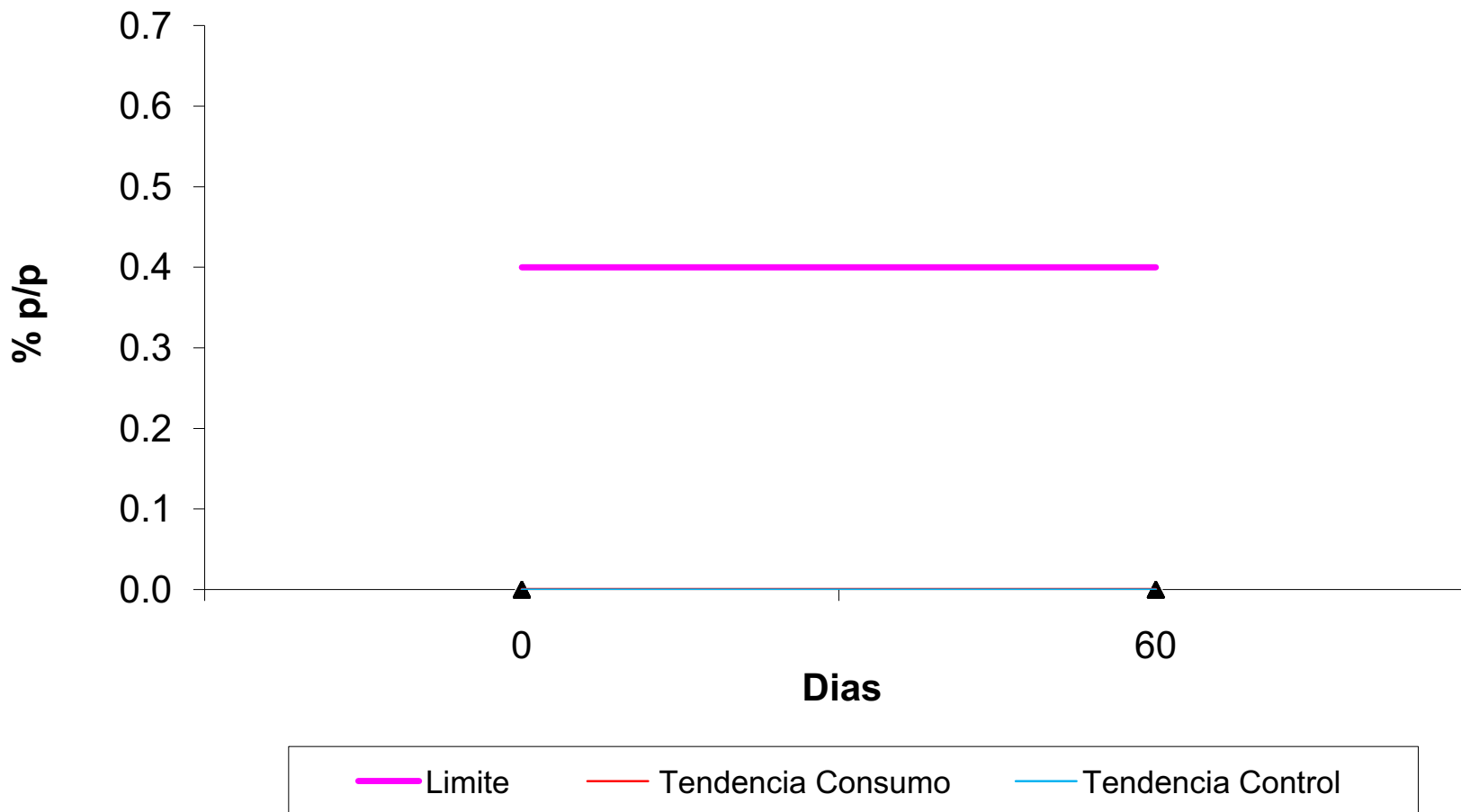
Tendencia Impurezas Tartarato Brimonidina -D4 (Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR



Alphagan P (9174X) Impurezas Tartarato de Brimonidina - D5

30°C / 75%HR			
Dias			
Lotes	0	60	(Limite) %p/p
F29773 (Lote Control)	0.0	0.0	0.4
	0.0	0.0	0.4
Média	0.0	0.0	
F29773 (Lote Consumo)	0.0	0.0	0.4
	0.0	0.0	0.4
Média	0.0	0.0	

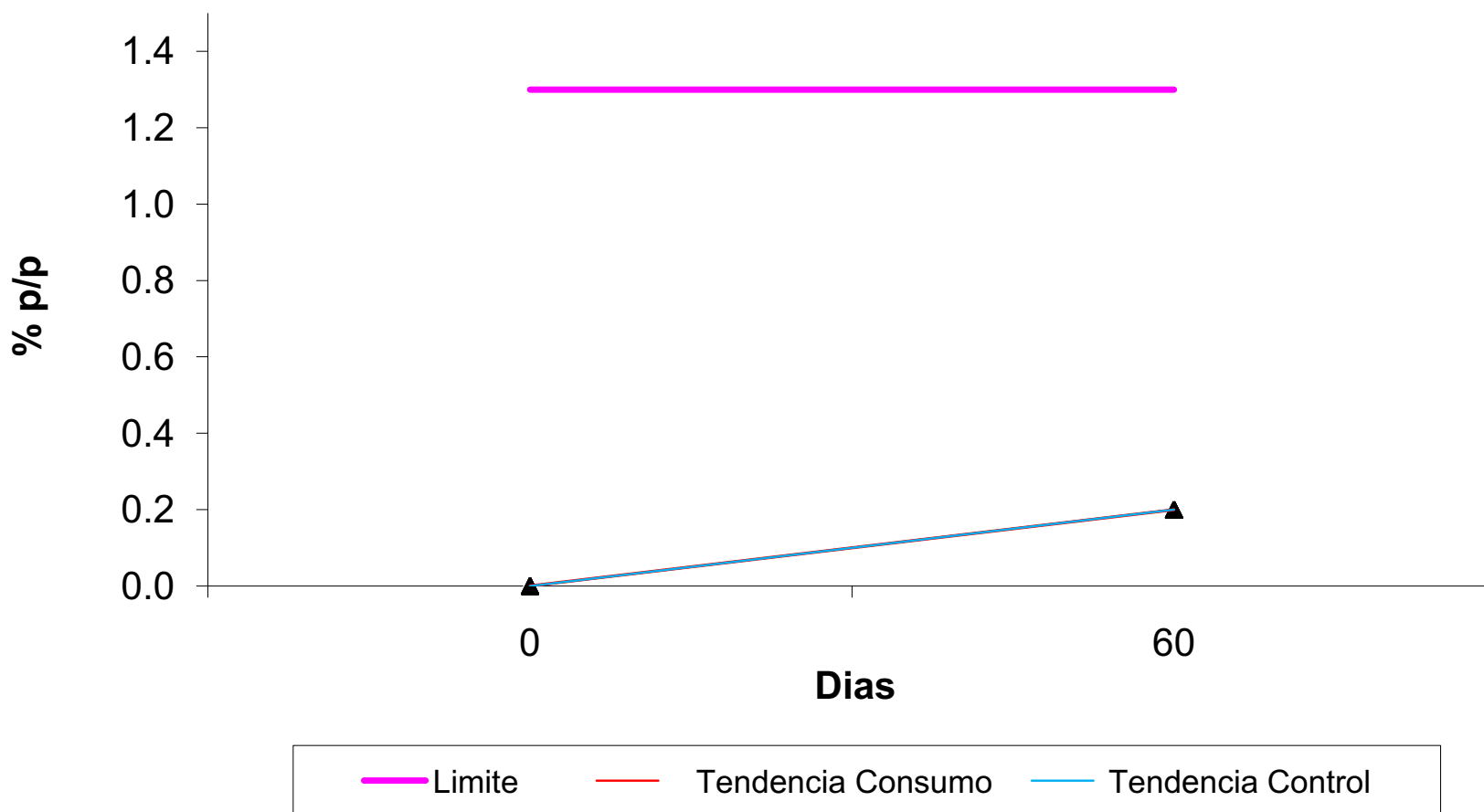
Tendencia Impurezas Tartarato Brimonidina -D5 (Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR



Alphagan P (9174X) Impurezas Tartarato de Brimonidina - D6

30°C / 75%HR			
Dias			
Lotes	0	60	(Limite) %p/p
F29773 (Lote Controle)	0.0	0.2	1.3
	0.0	0.2	1.3
Média	0.0	0.2	
F29773 (Lote Consumo)	0.0	0.2	1.3
	0.0	0.2	1.3
Média	0.0	0.2	

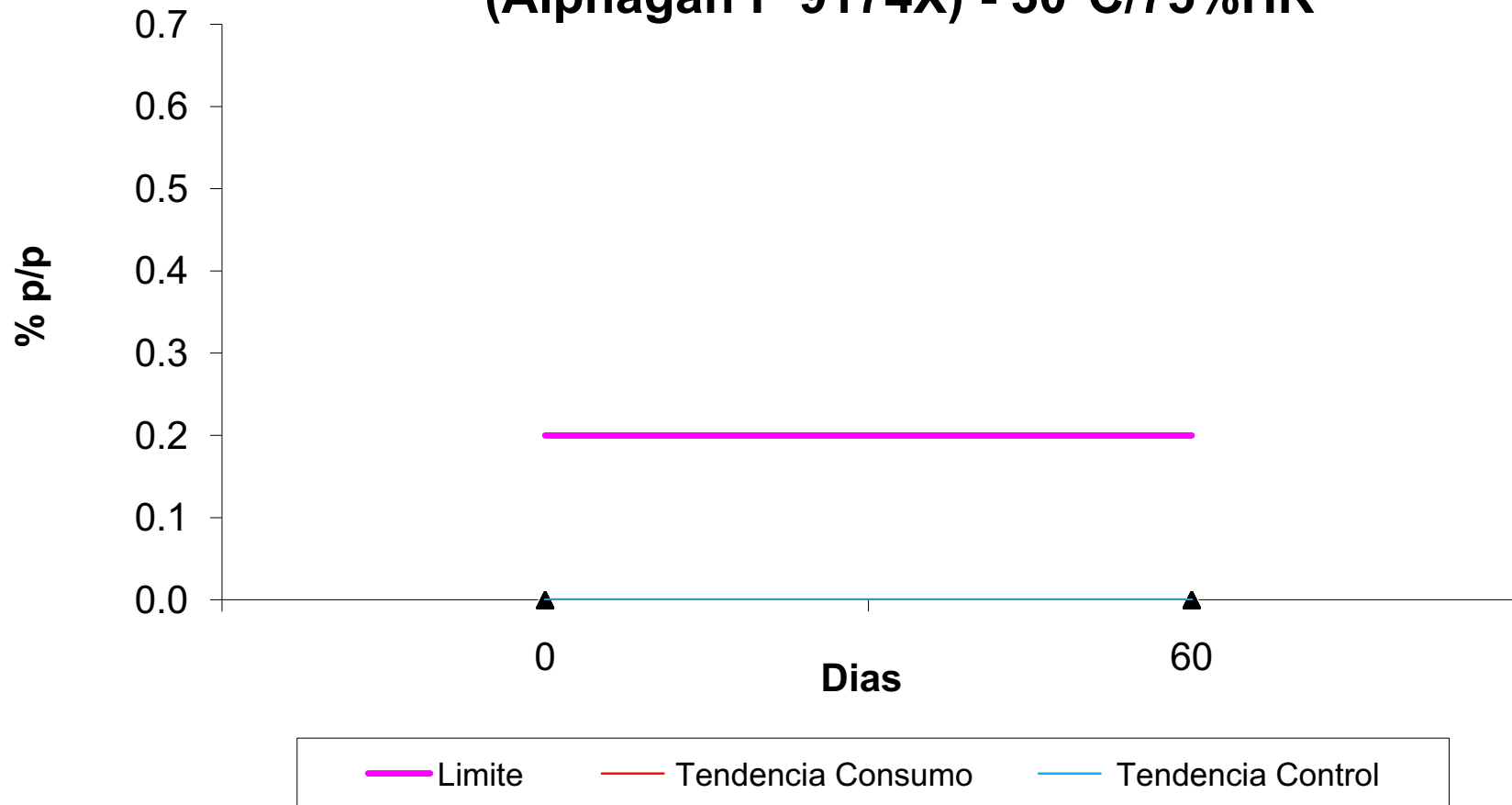
Tendencia Impurezas Tartarato Brimonidina -D6 (Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR



**Alphagan P (9174X) Outras Impurezas Individuais (Especificadas
y No identificadas)**

30°C / 75%HR			
Dias			
Lotes	0	60	(Limite) %p/p
F29773 (Lote Control)	0.0	0.0	0.2
	0.0	0.0	0.2
Média	0.0	0.0	
F29773 (Lote Consumo)	0.0	0.0	0.2
	0.0	0.0	0.2
Média	0.0	0.0	

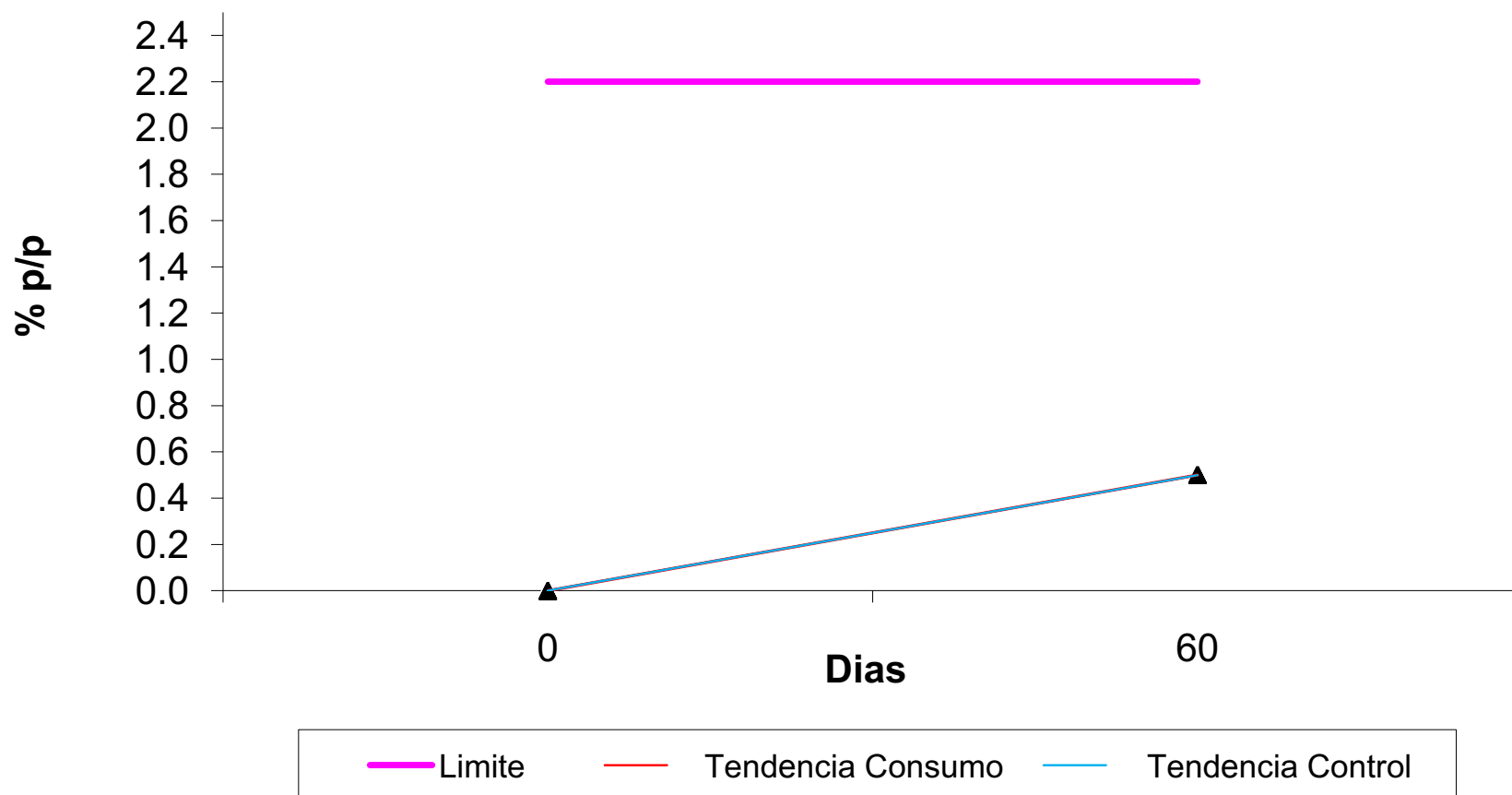
Tendencia Tartarato Brimonidina Otras Impurezas Individuales (Alphagan P 9174X) - 30°C/75%HR



**Alphagan P (9174X) Total de Impurezas
(Especificadas y No identificadas)**

30°C / 75%HR			
Dias			
Lotes	0	60	(Limite) %p/p
F29773 (Lote Control)	0.0	0.5	2.2
	0.0	0.5	2.2
Média	0.0	0.5	
F29773 (Lote Consumo)	0.0	0.5	2.2
	0.0	0.5	2.2
Média	0.0	0.5	

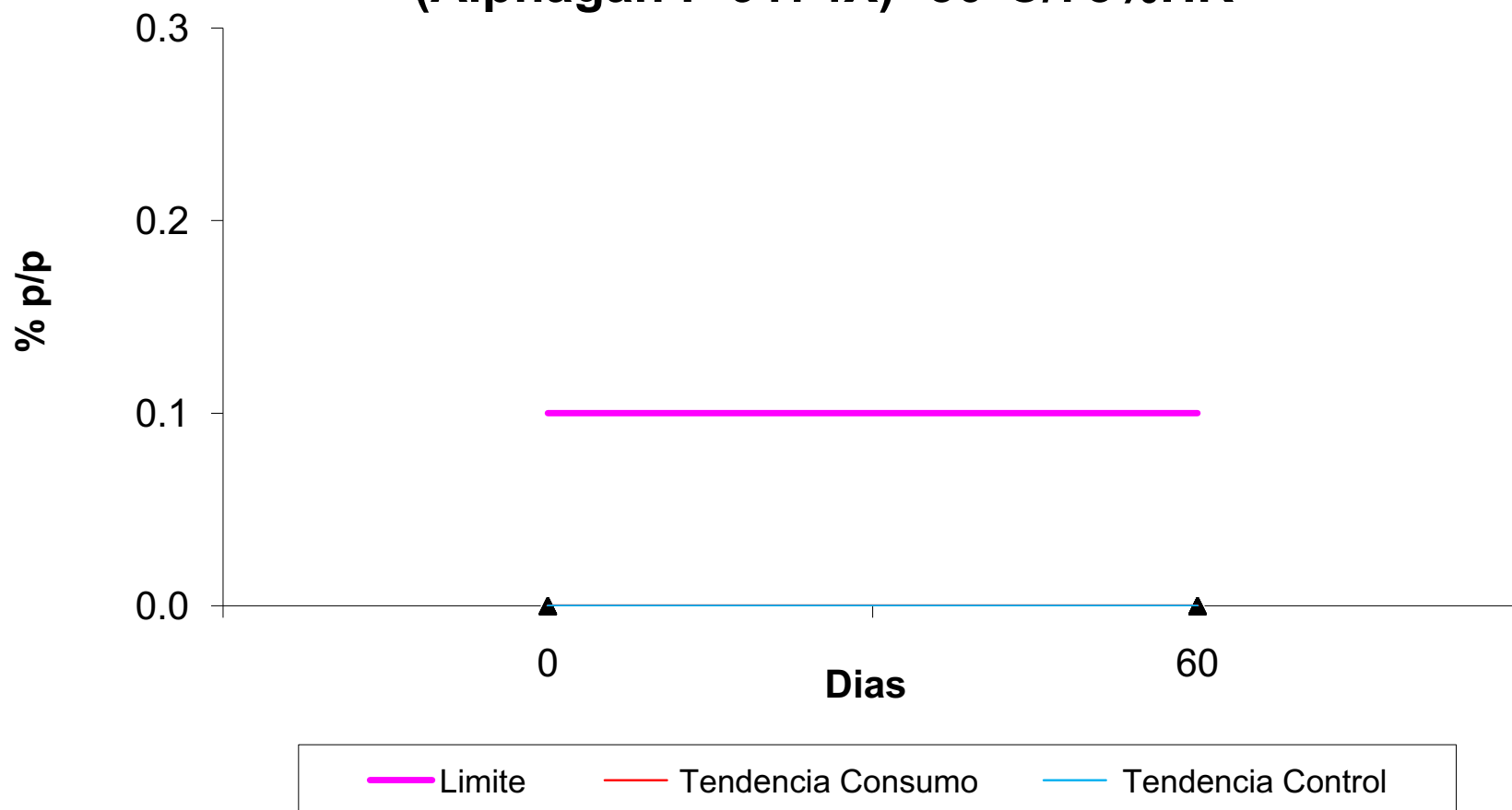
Tendencia Tartarato Brimonidina Impurezas Totales (Especificadas y No identificadas) (Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR



Alphagan P (9174X) Outras Impurezas (No especificadas y No identificadas)

30°C / 75%HR			
Dias			
Lotes	0	60	(Limite) %p/p
F29773 (Lote Control)	0.0	0.0	0.1
	0.0	0.0	0.1
Média	0.0	0.0	
F29773 (Lote Consumo)	0.0	0.0	0.1
	0.0	0.0	0.1
Média	0.0	0.0	

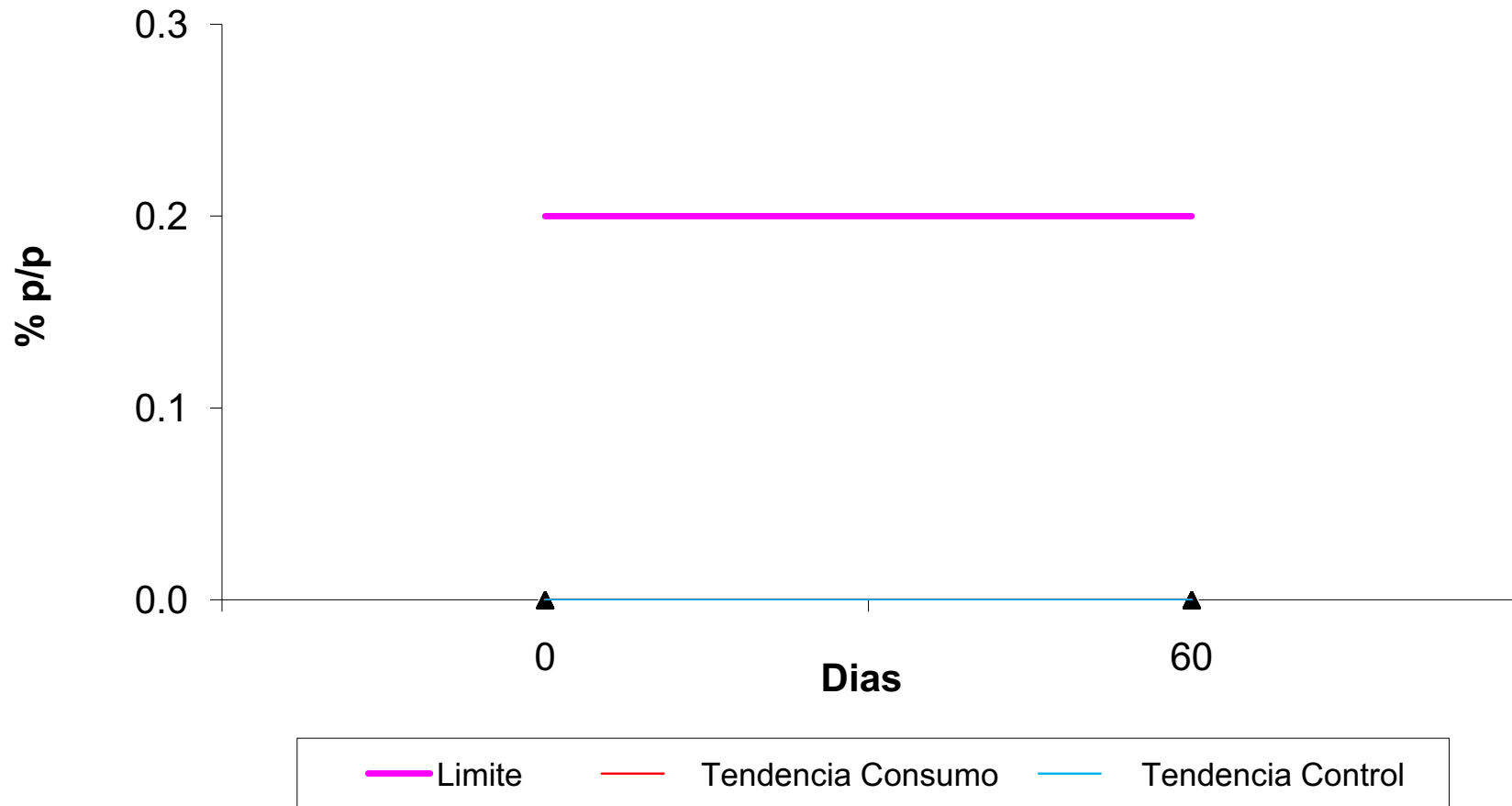
Tendencia Tartarato Brimonidina Otras Impurezas (No Especificadas y No concidas) (Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR



Alphagan P (9174X) Impurezas Totales No especificadas y No identificadas

30°C / 75%HR			
Dias			
Lotes	0	60	(Limite) %p/p
F29773 (Lote Control)	0.0	0.0	0.2
	0.0	0.0	0.2
Média	0.0	0.0	
F29773 (Lote Consumo)	0.0	0.0	0.2
	0.0	0.0	0.2
Média	0.0	0.0	

**Tendencia Tartarato Brimonidina Impurezas
Totales No especificadas y No conocidas
(Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR**



Alphagan P (9174X) Total Impurezas

30°C / 75%HR			
Dias			
Lotes	0	60	(Limite) %p/p
F29773 (Lote Control)	0.0	0.5	2.4
	0.0	0.5	2.4
Média	0.0	0.5	
F29773 (Lote Consumo)	0.0	0.5	2.4
	0.0	0.5	2.4
Média	0.0	0.5	

Tendencia Tartarato Brimonidina Impurezas Totales (Alphagan P 9174X) -30°C/75%HR

