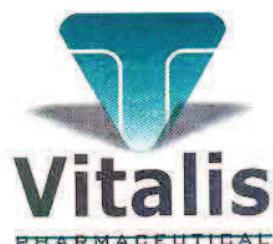


Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



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: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para 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: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para 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: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para 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.

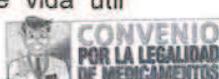
Los ensayos a realizar durante el estudio deben cubrir no solamente la estabilidad química y biológica sino también los cambios en las propiedades físicas y características organolépticas, atributos microbiológicos y ensayos funcionales.

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: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para 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, 4 y 24 horas.

Envases

El estudio de Estabilidad acelerada se efectúa en el envase definitivo de venta.

Para el estudio del producto reconstituido se utiliza Bolsa de plástico en PVC grado médico de uso hospitalario por 100 mL.



Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



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

A. Identificación del producto

Nombre:

Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g

Forma farmacéutica:

Polvo estéril para 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:

Marzo de 2006.

Número de serie

Lote Piloto D9906049

Lote Piloto D9906050

Lote Piloto D9906051

Tamaño de la serie

450 Unidades

Material de Envase

Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro – para el estudio de estabilidad acelerada
Bolsa de plástico en PVC grado medico de uso hospitalario por 100 mL – para el estudio de la solución reconstituida



Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



C. Condiciones del estudio:

Para estudio de Estabilidad acelerada:

Temperatura y margen de tolerancia:

Natural: 30°C +/- 2°C

Humedad y margen de tolerancia

Natural: 70% +/- 5%. HR

Temperatura y margen de tolerancia:

Acelerada: 40°C +/- 2°C

Humedad y margen de tolerancia

Acelerada: 80% +/- 5%. HR

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

Para estudio de producto reconstituido:

Temperatura de 30°C +/- 2°C

Temperatura de refrigeración 5°C +/- 3°C

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

- Solución de NaCl 0,9%
- Solución de Dextrosa 5%

D. Características a evaluar

Para estudio de Estabilidad acelerado:

Organolépticas

Descripción.

Físicas

Identificación de Imipenem y Cilastatina



Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Solución reconstituida

pH

Químicas

Pérdida por secado

Valoración de Imipenem

Valoración de Cilastatina

Biológicas

Esterilidad.

Endotoxinas Bacterianas

Para estudio de producto reconstituido:

Organolépticas

Físicas

Identificación de Imipenem y Cilastatina: Tiempo de retención igual al estándar correspondiente

Solución reconstituida: El sólido se disuelve completamente sin dejar ningún residuo visible como materia prima no disuelta

pH : Entre 6,5 y 8,5

Químicas

Valoración de Imipenem: 90-115% (0,450 – 0,575) g/Frasco ampolla

Valoración de Cilastatina: 90-115% (0,450 – 0,575) g/Frasco ampolla

Biológicas

Esterilidad: Estéril



Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Endotoxinas Bacterianas: No más de 0,17 USP UE/mg de mezcla

E. Tiempos de análisis

Para estudio de Estabilidad Acelerada:

Inicial, 1, 2, 3 y 6 meses.

Para estudio de producto reconstituido:

Inicial, 4 horas, 24 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, para Chile.



Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



2. Fórmula del producto farmacéutico cuya estabilidad se estudia.

Cada Frasco ampolla contiene:

PRINCIPIO ACTIVO:

MEZCLA DE IMIPENEM MONOHIDRATO + CILASTATINA SÓDICA.....1,061 g
(Imipenem Monohidrato 0,530 g y Cilastatina Sódica 0,531 g)

equivalente a:

IMIPENEM.....	0,50 g
CILASTATINA	0,50 g

Excipiente:

BICARBONATO DE SODIO0,020 g

La cantidad de MEZCLA DE IMIPENEM y CILASTATINA SÓDICA, 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, 0,5g de IMIPENEM y 0,5g de CILASTATINA; esto corresponde al 100% de lo contenido.

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.

Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



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.

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 y dosis
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: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Resultados para estudio de Estabilidad Acelerada:

- | | |
|--|--|
| 1. Nombre del producto: | Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g |
| 2. Forma farmacéutica y dosis: | Polvo estéril para solución Inyectable |
| 3. Nombre del laboratorio fabricante: | VITROFARMA S.A. |
| 4. Número de serie: | D9906049 |
| 5. Fecha de fabricación: | Marzo de 2006 |
| 6. Material de envase: | Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro |
| 7. Condiciones de almacenamiento: | T: 30°C +/- 2°C
H: 70 +/- 5%. HR |
| 8. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I.: | Ruth Beatriz Núñez Ruiz |
| 9. Nombre del laboratorio responsable del estudio: | QUASFAR M & F S.A. |
| 10. Fecha de inicio: | Abril de 2006. |
| 11. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos | |

Lote Piloto D9906049

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Descripción	Polvo blanco	N/A	N/A	Polvo blanco	Polvo blanco
Identificación Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	N/A	N/A	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
Solución reconstituida	Disolución completa sin residuo visible	N/A	N/A	Disolución completa sin residuo visible	Disolución completa sin residuo visible
pH	7,50	N/A	N/A	7,10	7,10
Pérdida por secado	0,3%	N/A	N/A	0,1%	0,6%
Valoración de Imipenem	106,0%	N/A	N/A	100,5%	100,9%
Valoración de Cilastatina	106,5%	N/A	N/A	102,3 %	102,1%
Esterilidad	Estéril	N/A	N/A	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	N/A	N/A	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg



Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Resultados para estudio de Estabilidad Acelerada:

1. Nombre del producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
2. Forma farmacéutica y dosis: Polvo estéril para solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D9906050
5. Fecha de fabricación: Marzo de 2006
6. Material de envase: Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro
7. Condiciones de almacenamiento: T: 30°C +/- 2°C
H: 70 +/- 5%. HR
8. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I.: Ruth Beatriz Núñez Ruiz
9. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
10. Fecha de inicio: Abril de 2006.
11. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D9906050

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Descripción	Polvo blanco	N/A	N/A	Polvo blanco	Polvo blanco
Identificación Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	N/A	N/A	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
Solución reconstituida	Disolución completa sin residuo visible	N/A	N/A	Disolución completa sin residuo visible	Disolución completa sin residuo visible
pH	7,30	N/A	N/A	7,40	7,10
Pérdida por secado	0,2%	N/A	N/A	0,2%	0,6%
Valoración de Imipenem	105,9%	N/A	N/A	103,9 %	101,4%
Valoración de Cilastatina	106,2%	N/A	N/A	101,8%	101,4%
Esterilidad	Estéril	N/A	N/A	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	N/A	N/A	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Resultados para estudio de Estabilidad Acelerada:

1. Nombre del producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
2. Forma farmacéutica y dosis: Polvo estéril para solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D9906051
5. Fecha de fabricación: Marzo de 2006
6. Material de envase: Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro
7. Condiciones de almacenamiento: T: 30°C +/- 2°C
H: 70 +/- 5%. HR
8. Nombre y firma del profesional responsable
del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I.: Ruth Beatriz Núñez Ruiz
9. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
10. Fecha de inicio: Abril de 2006.
11. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D9906051

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Descripción	Polvo blanco	N/A	N/A	Polvo blanco	Polvo blanco
Identificación Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	N/A	N/A	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
Solución reconstituida	Disolución completa sin residuo visible	N/A	N/A	Disolución completa sin residuo visible	Disolución completa sin residuo visible
pH	7,30	N/A	N/A	7,50	7,10
Pérdida por secado	0,4%	N/A	N/A	0,2%	0,6%
Valoración de Imipenem	106,7%	N/A	N/A	102,4%	99,0%
Valoración de Cilastatina	107,9%	N/A	N/A	100,8 %	100,1%
Esterilidad	Estéril	N/A	N/A	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	N/A	N/A	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Resultados para estudio de Estabilidad Acelerada:

1. Nombre del producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
2. Forma farmacéutica y dosis: Polvo estéril para solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D9906049
5. Fecha de fabricación: Marzo de 2006
6. Material de envase: Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro
7. Condiciones de almacenamiento: T: 40°C +/- 2°C
H: 80 +/- 5%. HR
8. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I.: Ruth Beatriz Núñez Ruiz
9. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
10. Fecha de inicio: Abril de 2006.
11. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D9906049

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Descripción	Polvo blanco				
Identificación Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar				
Solución reconstituida	Disolución completa sin residuo visible				
pH	7,50	7,50	7,40	7,40	7,10
Pérdida por secado	0,3%	0,2%	0,2%	0,2%	0,6%
Valoración de Imipenem	106,0%	104,2%	103,5%	100,7%	97,9%
Valoración de Cilastatina	106,5%	102,7%	104,6%	100,2 %	100,6%
Esterilidad	Estéril	N/A	N/A	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	N/A	N/A	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Resultados para estudio de Estabilidad Acelerada:

1. Nombre del producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
2. Forma farmacéutica y dosis: Polvo estéril para solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D9906050
5. Fecha de fabricación: Marzo de 2006
6. Material de envase: Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro
7. Condiciones de almacenamiento: T: 40°C +/- 2°C
H: 80 +/- 5%. HR
8. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I.: Ruth Beatriz Núñez Ruiz
9. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
10. Fecha de inicio: Abril de 2006.
11. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D9906050

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Descripción	Polvo blanco				
Identificación Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar				
Solución reconstituida	Disolución completa sin residuo visible				
pH	7,30	7,40	7,50	7,50	7,10
Pérdida por secado	0,2%	0,4%	0,3%	0,2%	0,6%
Valoración de Imipenem	105,9%	105,5%	106,6%	101,9%	101,2%
Valoración de Cilastatina	106,2%	105,4%	104,2%	100,1 %	100,6%
Esterilidad	Estéril	N/A	N/A	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	N/A	N/A	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Resultados para estudio de Estabilidad Acelerada:

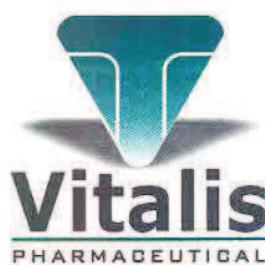
1. Nombre del producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
2. Forma farmacéutica y dosis: Polvo estéril para solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D9906051
5. Fecha de fabricación: Marzo de 2006
6. Material de envase: Frasco ampolla de vidrio tipo I incoloro
7. Condiciones de almacenamiento: T: 40°C +/- 2°C
H: 80 +/- 5%. HR
8. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I.: Ruth Beatriz Núñez Ruiz
9. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
10. Fecha de inicio: Abril de 2006.
11. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D9906051

Tiempo (meses)	0	1	2	3	6
Descripción	Polvo blanco				
Identificación Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar				
Solución reconstituida	Disolución completa sin residuo visible				
pH	7,30	7,50	7,50	7,50	7,00
Pérdida por secado	0,4%	0,3%	0,4%	0,2%	0,7%
Valoración de Imipenem	106,7%	104,2%	104,5%	102,8%	98,4%
Valoración de Cilastatina	107,9%	103,2%	105,8%	99,2 %	101,0%
Esterilidad	Estéril	N/A	N/A	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	N/A	N/A	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg



Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Resultados para estudio de Producto reconstituido:

1. Nombre del producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
2. Forma farmacéutica y dosis: Polvo estéril para solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D9906049, D9906050, D9906051
5. Fecha de fabricación: Marzo de 2006
6. Material de envase: Bolsa de plástico en PVC grado médico de uso Hospitalario por 100 mL
7. Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente: 30°C +/- 2°C
Temperatura de refrigeración: 5°C +/- 3°C
8. Solvente para reconstituir: Solución de NaCl 0,9%
9. Volumen de reconstitución por frasco: 100 mL
10. Concentración de la solución reconst: 5 mg de Imipenem/ mL
5 mg de Cilastatina/mL
11. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I.: Ruth Beatriz Núñez Ruiz
12. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
13. Fecha de inicio: Octubre de 2007.
14. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D9906049 - Temperatura ambiente 30°C +/- 2°C

Tiempo (horas)	0	4
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	6,70
Valoración de Imipenem	104,0%	100,0%
Valoración de Cilastatina	103,1%	100,7%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
 Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
 Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Lote Piloto D9906049 - Temperatura de refrigeración 5°C +/- 3°C

Tiempo (horas)	0	24
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	6,60
Valoración de Imipenem	104,0%	98,9%
Valoración de Cilastatina	103,1%	102,6%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Lote Piloto D9906050 - Temperatura ambiente 30°C +/- 2°C

Tiempo (horas)	0	4
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	6,60
Valoración de Imipenem	99,2%	99,4%
Valoración de Cilastatina	103,8%	102,3%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Lote Piloto D9906050 - Temperatura de refrigeración 5°C +/- 3°C

Tiempo (horas)	0	24
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	6,60
Valoración de Imipenem	99,2%	98,0%
Valoración de Cilastatina	103,8%	101,4%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg



Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Lote Piloto D9906051 - Temperatura ambiente 30°C +/- 2°C

Tiempo (horas)	0	4
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	6,60
Valoración de Imipenem	102,0%	98,8%
Valoración de Cilastatina	102,8%	101,4%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Lote Piloto D9906051 - Temperatura de refrigeración 5°C +/- 3°C

Tiempo (horas)	0	24
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	6,70
Valoración de Imipenem	102,0%	99,0%
Valoración de Cilastatina	102,8%	101,4%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Resultados para estudio de Producto reconstituido:

1. Nombre del producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
2. Forma farmacéutica y dosis: Polvo estéril para solución Inyectable
3. Nombre del laboratorio fabricante: VITROFARMA S.A.
4. Número de serie: D9906049, D9906050, D9906051
5. Fecha de fabricación: Marzo de 2006
6. Material de envase: Bolsa de plástico en PVC grado médico de uso Hospitalario por 100 mL
7. Condiciones de almacenamiento: Temperatura ambiente: 30°C +/- 2°C
Temperatura de refrigeración: 5°C +/- 3°C
8. Solvente para reconstituir: Solución de Dextrosa 5%
9. Volumen de reconstitución por frasco: 100 mL
10. Concentración de la solución reconst: 5 mg de Imipenem/ mL
5 mg de Cilastatina/mL
11. Nombre y firma del profesional responsable del estudio por parte de VITALIS S.A.C.I.: Ruth Beatriz Núñez Ruiz
12. Nombre del laboratorio responsable del estudio: QUASFAR M & F S.A.
13. Fecha de inicio: Octubre de 2007.
14. Resultado de las evaluaciones a los diferentes tiempos, en valores cuantitativos

Lote Piloto D9906049 - Temperatura ambiente 30°C +/- 2°C

Tiempo (horas)	0	4
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	7,00
Valoración de Imipenem	104,0%	99,4%
Valoración de Cilastatina	103,1%	98,6%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
 Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
 Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Lote Piloto D9906049 - Temperatura de refrigeración 5°C +/- 3°C

Tiempo (horas)	0	24
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	6,60
Valoración de Imipenem	104,0%	92,4%
Valoración de Cilastatina	103,1%	92,4%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Lote Piloto D9906050 - Temperatura ambiente 30°C +/- 2°C

Tiempo (horas)	0	4
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	7,00
Valoración de Imipenem	99,2%	100,1%
Valoración de Cilastatina	103,8%	98,6%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Lote Piloto D9906050 - Temperatura de refrigeración 5°C +/- 3°C

Tiempo (horas)	0	24
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	6,60
Valoración de Imipenem	99,2%	90,3%
Valoración de Cilastatina	103,8%	101,9%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg



Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



Lote Piloto D9906051 - Temperatura ambiente 30°C +/- 2°C

Tiempo (horas)	0	4
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	7,00
Valoración de Imipenem	102,0%	100,4%
Valoración de Cilastatina	102,8%	97,8%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Lote Piloto D9906051 - Temperatura de refrigeración 5°C +/- 3°C

Tiempo (horas)	0	24
Solución reconstituida	Cumple especificación USP	Cumple especificación USP
Identificación de Imipenem y Cilastatina	Tr. Igual al estándar	Tr. Igual al estándar
pH	6,80	6,60
Valoración de Imipenem	102,0%	91,8%
Valoración de Cilastatina	102,8%	102,4%
Esterilidad	Estéril	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	<0,17 USP UE/mg	<0,17 USP UE/mg

Producto: Imipenem 0,5 g + Cilastatina 0,5 g
Principio activo: Imipenem Monohidrato y Cilastatina Sódica
Forma Farmacéutica: Polvo estéril para solución inyectable



6. Evaluación y análisis de resultados.

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

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

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

En el producto reconstituido los parámetros evaluados se mantienen dentro de especificaciones en los solventes 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 los medios, temperaturas y tiempos elegidos durante el desarrollo del estudio, es decir que puede usarse en las siguientes condiciones estudiadas:

A temperatura de 30°C+/-2°C y 4 horas la solución de NaCl 09% mantiene sus características después de reconstituido en 100mL de esta; a temperatura de 30°C+/-2°C y 4 horas la solución de Dextrosa 9% mantiene sus características después de reconstituido en 100mL de esta y a temperatura de 5°C+/-3°C y 24 horas la solución de NaCl 09% mantiene sus características después de reconstituido en 100mL de esta; a temperatura de 5°C+/-3°C y 24 horas la solución de Dextrosa 9% mantiene sus características después de reconstituido en 100mL de esta



Ruth Beatriz Núñez Ruiz
Ruth Beatriz Núñez Ruiz
Químico Farmacéutico Responsable