

INFORME DE ENSAYOS No. EA210030010T3

Muestra: **PET PROTECTION**

Lote No.: Piloto 1, Piloto 2

Presentación: Pipetas plásticas transparente x 3 mL

Recepción de la muestra: 2010-03-26

Fecha fabricación: 2010-01

Fecha venc.: A establecer

Fecha inicio del proceso: 2010-03-26

Ejecución análisis: 2010-06-29

Emisión informe: 2010-12-15

Nombre cliente: INSTITUTO COLOMBIANO FARMACEUTICO LTDA (ICOFARMA)

Ciudad: BOGOTA

Dirección: CRA 21 N° 70A-39 B. COLOMBIA

Teléfono: 3474624

Fax: 3474624

Ensayo	Especificación Icofarma	Resultado	Método Utilizado
Estudio de estabilidad acelerado - 3 meses	NA	48 Meses	Guía para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos veterinarios. MVG 001-12-03

Observaciones: N/A

NOTAS: NA: No aplica. NE: No especificado(a). El análisis se hace sobre las muestras recibidas y no por muestreo realizado por ProQuiFar S.A.. La muestra analizada se guardará por un tiempo de seis meses a partir de su recepción. Se prohíbe la reproducción parcial de este informe. Se permite en forma total, sin excepción, con aprobación escrita de ProQuiFar S.A.. Los documentos soporte de este informe permanecerán en el archivo de ProQuiFar S.A. para consulta del cliente.


Nombre y Firma Director Técnico
Consuelo Barrera Sandoval
Química Farmacéutica Reg. No. 04009002609861669

F01/6PA013

Página 1 de 100

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO (CORTO PLAZO)

PET PROTECTION

EA210030010T3



Elaborado por Coord. Métodos y estándares analíticos

Firma: *[Signature]*

Fecha: 2010-07-05

Revisado por Jefe Laboratorio

Firma: *[Signature]*

Fecha: 2010-07-05

1. OBJETIVO

Predecir la vida útil más probable con un 95% de confianza para PET PROTECTION con base en los resultados de los ensayos físicoquímicos obtenidos en cada uno de los tiempos de muestreo después de almacenar las muestras a las condiciones temperatura y humedad relativa según diseño experimental indicado en la Guía para el estudio de estabilidad de medicamentos veterinarios MVG 001-12-03 del ICA

2. INFORMACIÓN GENERAL DEL PRODUCTO

Nombre	Pet Protectionb
Forma farmacéutica	Solución
Principio(s) activo(s)	Fipronil y Butóxido de Piperonilo
Presentación	Frasco gotero blanco
Fabricante	Icofarma
Envase Primario	Frasco gotero blanco en polietileno de baja densidad, capilar multiflex TPEG y tapa polipropileno
Envase Secundario	Caja de cartulina mauille de 230 g impresa a tres tintas

3. CONDICIONES DEL ESTUDIO

Lugar	PROQUIFAR® S.A., Bogotá , D.C., Colombia
Temperatura	42°C ± 2°C
Humedad Relativa	80% ± 5%
Tiempo del estudio	Tres meses
Frecuencia de muestreo	0, 1, 2 y 3 meses
Fecha de inicio del estudio	2010-03-26
Fecha de finalización del estudio	2010-06-26
No. lotes	2
Número de muestras compuestas analizadas por lote y tiempo de muestreo	3

4. LOTES EN ESTUDIO

No. LOTE	TIPO DE LOTE	FECHA DE FABRICACIÓN	CANTIDAD FABRICADA
Piloto 1	Piloto	2010-01	4,3 L (1.000 ampollitas)
Piloto 2	Piloto	2010-01	4,3 L (1.000 ampollitas)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO (CORTO PLAZO)**PET PROTECTION****EA210030010T3****5. ESPECIFICACIONES SEGÚN : ICOFARMA LTDA**

Descripción	Líquido translúcido de color amarillo
Identificación - Fipronil y Butóxido de Piperonilo	El tiempo de retención del pico principal del cromatograma del estándar debe ser igual al de la muestra
Valoración - Fipronil	90,0 - 110,0% de lo rotulado (10%)
Valoración - Butóxido de Piperonilo	90,0 - 110,0% de lo rotulado (1,5%)
pH	Informativo
Peso específico (25°C)	Informativo

6. EQUIPOS UTILIZADOS EN EL CONTROL ANALÍTICO

Cromatógrafo CG utilizado:	Cromatógrafo de Gases Thermo Trace GC Ultra
Balanza Analítica semimicro	Kern 870-61 o Kern ALT 220-5 DAM
Potenciómetro	Schott-Handylab 1

7. MÉTODO(S) ANALÍTICO(S) EMPLEADO(S):

Ensayo	Referencia Bibliográfica	Informe de validación No.
Valoración:	TA - F40 Suministrada por Proquifar S.A:	EA210030010V1

8. ESTÁNDAR(ES) ANALÍTICO(S) EMPLEADO(S) :

NOMBRE	LOTE	POTENCIA	No. interno PQF	SUMINISTRADO POR	CALIDAD
Diciclohexilftalato	360-66B	99,50%	2691	Proquifar S.A.	Primario
Fipronil	410-135D	98,70%	3021	Proquifar S.A.	Primario
Butoxido de Piperonilo	425-47A	97,40%	3461	Proquifar S.A.	Primario

9. MODELO MATEMATICO CÁLCULO DE LA VIDA UTIL MÁS PROBABLE

El modelo matemático utilizado por PROQUIFAR® S.A. está fundamentado en la teoría de Arrhenius y aplica al diseño experimental descrito en la Resolución 002514 de 1995 del Ministerio de Salud según numeral 1.1.A "Condiciones para el desarrollo del estudio", a una sola temperatura de acuerdo con lo descrito en el subnumeral e "Temperatura del estudio" que dice "Cualquiera superior a 40°C, según criterio del fabricante, con excepción de aquellos productos en que por sus características no corresponda o no sea apropiado. Por ejemplo que la elevación de la temperatura altere significativamente la estabilidad física del producto"

Este modelo es diferente al método de Arrhenius, debido a que teniendo en cuenta que como en los estudios de estabilidad acelerados no se espera que ocurran porcentajes de degradación mayores al 5%, no se puede ni es necesario determinar la energía de activación del proceso ni el orden cinético de la reacción, sino que se hacen supuestos lógicos internacionalmente aceptados al respecto y presentes en la literatura "Remington Farmacia Tomo 1, 19a. Edición, pág. 933-954, en Connors, Kenneth A. Chemical Stability of Pharmaceuticals. Second edition, pág. 829-831 y en la Guía para el desarrollo y presentación de los Estudios de Estabilidad de Medicamentos" estructurada por Q.F. M.Sc. Luisa Fernanda Ponce D'León Quiroga la cual se soporta entre otras, en fuentes bibliográficas como Pope D.G., "Accelerated Stability Testing for Prediction of Drug Stability", Primera Parte. D&C 54-62 y 116, Nov. De 1980 y la segunda parte D&C 48-66 y 110-116, Dic. 1980.

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO (CORTO PLAZO)

PET PROTECTION

EA210030010T3



En primera instancia se toma un rango de energía de activación entre 10.000 y 25.000 cal/mol. El límite inferior se fija teniendo en cuenta que si una molécula presenta una energía de activación menor a ésta quiere decir que no se ve afectada por la temperatura por lo tanto no aplicaría a este tipo de estudio donde la temperatura es el factor catalítico. El límite superior de 25.000 cal/mol se establece con base en la información reportada por Kenneth A. Connors.

En segunda instancia supondremos cinéticas de degradaciones de orden cero teniendo en cuenta que éstas son más conservadoras, es decir, conducen a obtener porcentajes degradados más altos que las de otro orden. Este hecho es beneficioso para el consumidor ya que asegura que en caso de no conocer la cinética de degradación que sigue el proceso, no se está otorgando una vida útil superior a la real.

Tomando como punto de partida el modelo matemático de una cinética de degradación de orden cero, podemos saber la constante de velocidad de degradación a temperatura ambiente, para un tiempo dado al cual se espere una pérdida determinada de la potencia del activo (por ejemplo 36 meses y 5%), y mediante la ecuación combinada de Arrhenius y una de las energías de activación preestablecidas, calculamos la constante correspondiente a la constante de Arrhenius a la temperatura del estudio para determinar el porcentaje degradado a los meses de duración del estudio.

Una vez se ha hecho este cálculo para las dos condiciones de energías de activación, los dos valores de porcentaje degradado se convierten ahora en los límites entre los cuales nuestros resultados experimentales deben estar para que la probabilidad de tener una vida útil a la cual se calculó la primera constante (k a temperatura ambiente) sea acertada.

Si el valor experimental es mayor que el límite superior (Ea=25.000 cal/mol), podemos concluir que la vida estimada será menor de 36 meses.

Por otra parte si el valor experimental es menor al límite inferior (Ea=10.000 cal/mol), podemos concluir que la vida útil más probable será superior a 36 meses.

Los datos generados para los diferentes lotes son comparados según análisis estadístico de igualdad de modelos, basado en el estadístico F de Fisher y mediante la siguiente ecuación para determinar si los lotes pueden ser combinados o no.

$$F_{cal} = \frac{[SCR_t - (\sum SCR_i)] * gld}{(\sum SCR_i) * gln}$$

Donde:

F cal. F calculado.

SCRt: suma de cuadrados residuales para el numero total de lotes.

SCRi: suma de cuadrados residuales para cada lote individual.

gld: grados de libertad para el denominador.

gln: grados de libertad para el numerador.

Una vez determinada la condición anterior se calcula el porcentaje (%) degradado al tiempo final (valor ubicado en la gráfica), para un intervalo de confianza del 95% unilateral (por debajo de la línea) según la siguiente ecuación:

$$Y_C = \bar{Y} + b(x - \bar{x}) - t \sqrt{\frac{\sum (Y_R - Y)^2}{n - 2}} \sqrt{1 + \frac{1}{n} + \frac{(x - \bar{x})^2}{\sum (x - \bar{x})^2}}$$

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACCELERADO (CORTO PLAZO)**PET PROTECTION****EA210030010T3**

Donde:	$y =$	concentración remanente obtenida al tiempo x .
	$Y_R =$	Punto correspondiente sobre la línea de regresión en el tiempo x
	$\bar{Y}$	Promedio de todos los valores de y .
	$x =$	Tiempo.
	$\bar{x} =$	Promedio de todos los valores de x .
	$b =$	Pendiente de la línea de regresión.
	$n =$	Número de parejas de valores (x,y) .
	$t =$	Valor de la distribución de Student para $n-2$ grados de libertad y una probabilidad 95% (una cola)

10. CONCLUSIONES

La vida útil más probable con intervalo de confianza del 95% para el Estudio de Estabilidad Acelerado acorde con la Guía para el estudio de estabilidad de medicamentos veterinarios MVG 001-12-03 del ICA para "PET PROTECTION en Frasco gotero blanco en polietileno de baja densidad, capilar multiflex TPEG y tapa polipropileno y caja de cartulina maulle de 230 g impresa a tres tintas", es de 36 meses.

Los parámetros evaluados al finalizar el estudio (contenido de ingredientes activos y pH), se encontraron dentro de especificaciones.

11. BIBLIOGRAFIA

- (1) USP 32 NF 27 .
- (2) Guía para el estudio de estabilidad de medicamentos veterinarios MVG 001-12-03 del ICA
- (3) Resolución número 002514 de 1995. Guía práctica de requisitos para el desarrollo de estudios de estabilidad de medicamentos.
- (4) ICH Harmonised tripartite Guideline, Evaluation for Stability Data, Q1E.

ANEXOS

1. Tabla(s) de resultados
2. Cálculo de vida útil más probable y gráficas
3. Informe de Ensayo para cada tiempo del estudio
4. Estándar(es) analítico(s)
5. Registros de temperatura y humedad relativa e informe de calificación de cámara ambiental

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO (CORTO PLAZO) – ANEXO No. 1	
PET PROTECTION	
EA210030010T3	



Tabla N° 1 RESULTADOS PARA TIEMPOS CERO, UNO, DOS Y TRES MESES

Producto:	PET PROTECTION	Principio Activo.	Fipronil y Butóxido de Piperonilo
Tipo de estudio:	Acelerado (corto plazo)	Condiciones del estudio	42°C ± 2°C - 80%RH ± 5%
Envase	Pipetas plásticas transparente x 3 mL	Tiempos	0, 1, 2 y 3 meses

LOTES	Piloto 1				Piloto 2			
	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 0	Mes 1	Mes 2	Mes 3
Características fisicoquímicas								
Descripción								
Líquido translúcido de color amarillo								
Identificación – Fipronil - Butóxido de Piperonilo								
Valoración - Fipronil								
90,0 - 110,0% de lo rotulado	106,4	103,3	101,5	102,1	107,0	102,6	103,9	103,0
(10%)	106,9	104,2	104,2	102,6	105,9	104,7	103,8	102,4
	107,4	104,6	103,4	101,6	108,0	103,6	102,8	102,4
Promedio	106,9	104,0	103,0	102,1	107,0	103,6	103,5	102,6
Valoración - Butóxido de Piperonilo								
90,0 - 110,0% de lo rotulado	92,4	92,3	91,7	91,3	91,5	92,7	90,6	90,9
(1,5%)	93,5	90,7	90,7	90,9	92,1	90,0	90,1	91,6
	93,7	92,7	91,4	91,2	93,9	92,5	92,8	90,8
Promedio	93,2	91,9	91,3	91,1	92,5	91,7	91,2	91,1
pH (Informativo)	6	6	6	6	6	6	6	6
Peso Específico (25°C) (Informativo)	1,2193				1,2190			

CÁLCULO DE VIDA ÚTIL MÁS PROBABLE – COMPARACIÓN DE MODELOS – PRUEBA DE FISHER - FIPRONIL

Hipótesis: No existe diferencia estadística significativa entre los modelos o pendientes comparados
Si el valor calculado para F es mayor que el valor de la tabla se rechaza la hipótesis
Si no existe igualdad ni entre modelos ni entre pendientes los lotes no podrán ser combinados.

LOTES	PILOTO 1	PILOTO 2	PILOTO 1 PILOTO 2
Intercepto	106,3	106,2	106,2
Pendiente	-1,5	-1,3	-1,4
Sum Y2	129878,2	130267,6	260145,8
Sum Y	1248,2	1250,1	2498,3
Sum XY	1849,2	1855,3	3704,5
SCR	9,0	12,2	21,7

Modelos	Comparación	gln	gld	Fcal	F tabla
	PILOTO 1 PILOTO 2	2	20	0,2	3,49
Pendientes.	Comparación	gln	gld	Fcal	F tabla
	PILOTO 1 PILOTO 2	1	20	0,5	4,35
Interceptos.	Comparación	gln	gld	Fcal	F tabla
	PILOTO 1 PILOTO 2	1	21	0,5	4,33

Concepto	Según la prueba de Fisher es posible combinar los lotes debido a que el valor de F calculado es menor al F de la tabla en los modelos, pendientes e interceptos
-----------------	---

CÁLCULO DE VIDA ÚTIL MÁS PROBABLE - PORCENTAJE DE DEGRADACIÓN UNILATERAL DEL 95% DE CONFIANZA

	PILOTO 1 PILOTO 2	
Intercepto	106,24	
Pendiente	-1,43	
r ²	0,7390	
Sumatoria (Yr - Yi)2	21,72	
Sumatoria (X - Xprom)2	30,0	
A=	0,99	
B=	1,06	al tercer mes
t Valor t student(n-2)	1,7171	
n	24	
Yr (3 meses.)	101,95	
Yc=	100,15	
% degradado en 3 meses=	6,10	
Limite superior=	6,10	
Limite inferior=	1,55	
Corresponde a=	48 meses	

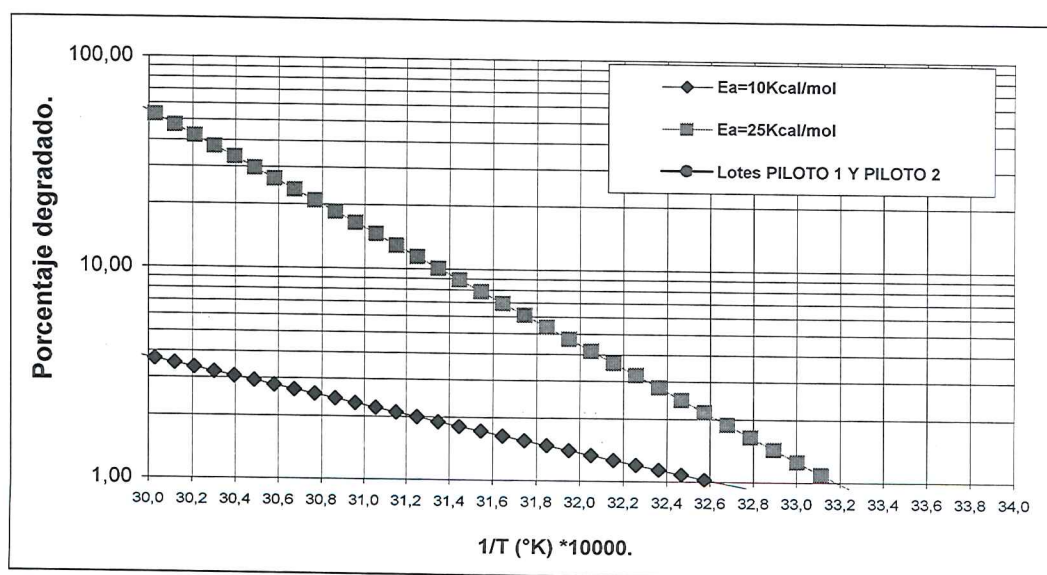
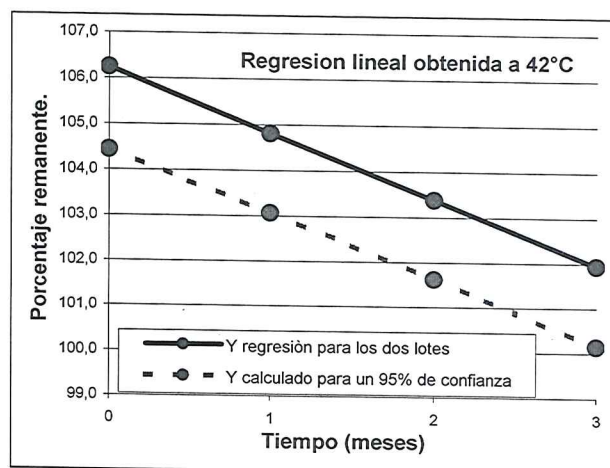
INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO (CORTO PLAZO) ANEXO No. 2
PET PROTECTION
EA210030010T3

RESUMEN DE Y REGRESIÓN, Y CALCULADO y PORCENTAJES DEGRADADOS PARA LOS DOS LOTES A 42 °C

Tiempo de muestreo	Yr regresion	Yc hiperbola	% degradado	Lotes
0	106,2	104,4	1,8	PILOTO 1 PILOTO 2
1	104,8	103,1	3,2	
2	103,4	101,6	4,6	
3	101,9	100,1	6,1	

Concepto: El porcentaje degradado encontrado a los tres meses a 42°C para los dos lotes es de 6,1% originando el valor de la vida útil probable correspondiente a **48 meses**.

CÁLCULO DE VIDA ÚTIL MÁS PROBABLE – GRÁFICA PREDICTIVA - FIPRONIL



Gráfica predictiva construida para 48 meses

**CÁLCULO DE VIDA ÚTIL MÁS PROBABLE – COMPARACIÓN DE MODELOS – PRUEBA DE FISHER
BUTOXIDO DE PIPERONILO**

Hipótesis: No existe diferencia estadística significativa entre los modelos o pendientes comparados
Si el valor calculado para F es mayor que el valor de la tabla se rechaza la hipótesis
Si no existe igualdad ni entre modelos ni entre pendientes los lotes no podrán ser combinados.

LOTES	PILOTO 1	PILOTO 2	PILOTO 1 PILOTO 2
Intercepto	92,9	92,3	92,6
Pendiente	-0,7	-0,5	-0,6
Sum Y2	101304,1	100757,6	202061,7
Sum Y	1102,5	1099,5	2202,0
Sum XY	1643,5	1642,1	3285,6
SCR	4,9	12,5	18,1

Modelos	Comparación	gln	gld	Fcal	F tabla
	PILOTO 1 PILOTO 2	2	20	0,4	3,49
Pendientes.	Comparación	gln	gld	Fcal	F tabla
	PILOTO 1 PILOTO 2	1	20	0,8	4,35
Interceptos.	Comparación	gln	gld	Fcal	F tabla
	PILOTO 1 PILOTO 2	1	21	0,8	4,33

Concepto	Según la prueba de Fisher es posible combinar los lotes debido a que el valor de F calculado es menor al F de la tabla en los modelos, pendientes e interceptos
-----------------	---

CÁLCULO DE VIDA ÚTIL MÁS PROBABLE - PORCENTAJE DE DEGRADACIÓN UNILATERAL DEL 95% DE CONFIANZA

	PILOTO 1 PILOTO 2	
Intercepto	92,62	
Pendiente	-0,58	
r ²	0,3581	
Sumatoria (Yr - Yi)2	18,09	
Sumatoria (X - Xprom)2	30,0	
A=	0,91	
B=	1,06	al tercer mes
t Valor t student(n-2)	1,7171	
n	24	
Yr (3 meses.)	90,88	
Yc=	89,23	
% degradado en 3 meses=	3,39	
Limite superior=	4,88	
Limite inferior=	1,24	
Corresponde a=	60 meses	

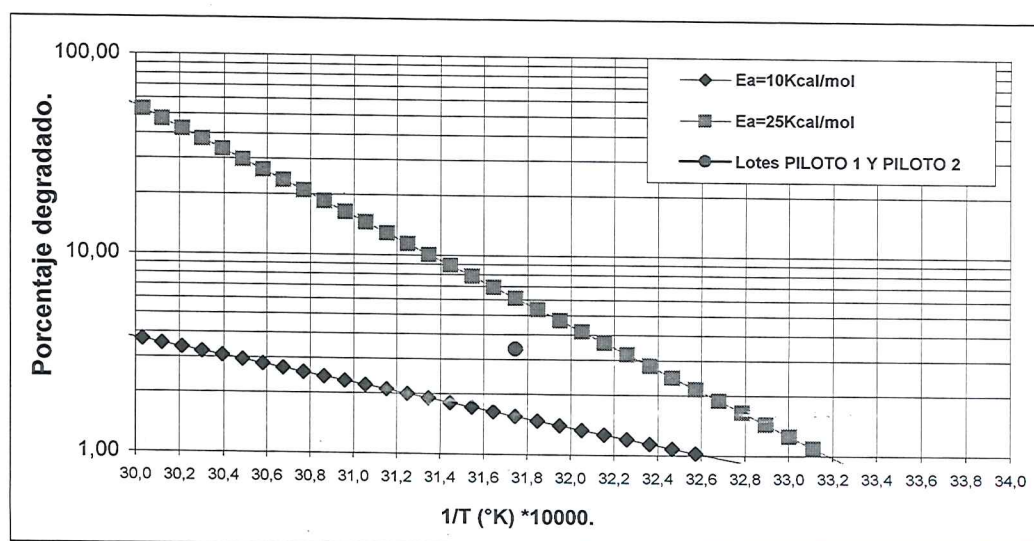
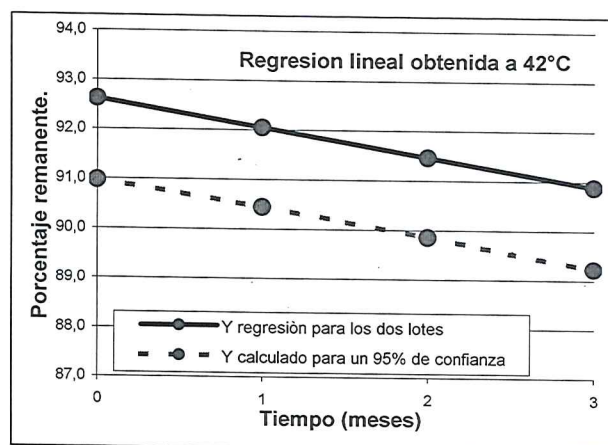
INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO (CORTO PLAZO) ANEXO No. 2
PET PROTECTION
EA210030010T3

RESUMEN DE Y REGRESIÓN, Y CALCULADO y PORCENTAJES DEGRADADOS PARA LOS DOS LOTES A 42 °C

Tiempo de muestreo	Yr regresion	Yc hiperbola	% degradado	Lotes
0	92,6	91,0	1,6	PILOTO 1 PILOTO 2
1	92,0	90,4	2,2	
2	91,5	89,9	2,8	
3	90,9	89,2	3,4	

Concepto: El porcentaje degradado encontrado a los tres meses a 42°C para los dos lotes es de 3,4% originando el valor de la vida útil probable correspondiente a **60 meses**.

CÁLCULO DE VIDA ÚTIL MÁS PROBABLE – GRÁFICA PREDICTIVA - BUTOXIDO DE PIPERONILO



Gráfica predictiva construida para 60 meses