

Superintendencia de Industria y Comercio



adicado: NC2017/0002309 Folios : 0
pendencia: 2020 Fecha: 2017-05-24 15:35:51
ipo aplicación: Respuesta a requerimiento

28

SC

Bogotá D.C. 23 Mayo de 2.017

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Ciudad

Ref: PATENTE DE INVENCION , EXPEDIENTE NC2017/0002309

Respetados Señores,

Reciban un cordial saludo.

Por medio de la presente damos respuesta al oficio No 4137 en los siguientes términos

1. Descripción (Art. 28 D486).

Allegamos protocolos e informes de los estudios de estabilidad acelerado (30°C +/- 2°C y HR 75% +/- 5%) y natural (2°C -8°C). Donde se evidencia que la formulación es estable cuando el producto es sometido a cadena de frio.

2. Reivindicaciones (Art. 28 D486).

Allegamos acápite de reivindicaciones teniendo en cuenta las observaciones realizadas.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica inyectable no acuosa que comprende:
Levosimendan o cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- a) Para el ajuste de pH se utiliza un agente acidificante orgánico o inorgánico el cual es ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico o ácido fosfórico.

- 2
- b) Un agente cosolvente el cual es Propilenglicol, sorbitol o glicerina.
 - c) El vehículo seleccionado del grupo de los alcoholes, el cual es etanol, glicerina, propilenglicol, polietilenglicol o butilenglicol
2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende Levosimendan en una cantidad de 12, 5 mg por 5 mL de solución
 3. La composición farmacéutica de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente acidificante es ácido fosfórico.
 4. La composición farmacéutica de las reivindicaciones precedentes, en donde el vehículo es etanol.
 5. La composición farmacéutica de las reivindicaciones precedentes en donde el cosolvente es propilenglicol.
 6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la densidad es de 0,8 g/mL
 7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el pH se encuentra entre un rango de 2,8 a 4,5

En los anteriores términos damos contestación al oficio No. 4137 y quedamos atentos a resolver cualquier inquietud adicional que se presente.

Atentamente,



CAMILO DIAZ

Representante Legal Adventum Pharma S.A.S.

**REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Oficio N° 4137

Ref. Expediente N° NC2017/0002309

Señor(a)
ADVENTUM PHARMA S.A.S

Asunto: **PATENTE DE INVENCION**

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

1. Descripción (Art. 28 D486)

La descripción afirma que la composición es estable bajo refrigeración, sin embargo, en el capítulo descriptivo no se evidencia un dato o prueba técnica asociada a la estabilidad de la composición, se sugiere incluir las pruebas técnicas permitientes que permitan sustentar esta afirmación. Lo anterior, no supone ampliación de la materia inicialmente divulgada.

2. Reivindicaciones (Art. 30 D486)

Las expresiones; "puede ser seleccionado" y "preferentemente" precediendo una característica no es limitativo, porque hace opcional a la característica y no limita el alcance de la reivindicación. Se sugiere incluir las características opcionales o preferentes en una reivindicación dependiente.

En cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Finalmente, se le recuerda al solicitante que si como respuesta a este requerimiento llegara a modificar el capítulo reivindicatorio y éste contiene más de diez (10) reivindicaciones, no pagará la tasa de modificación voluntaria pero sí la correspondiente al pago por reivindicación adicional. Es claro, que en todo caso deberá pagar la tasa por reivindicaciones adicionales para que éstas sean tenidas en cuenta en el examen de fondo.

Se invita al solicitante se sirva indicar, si así lo considera, su renuncia al término faltante.

Oficio N° 4137 17 de marzo de 2017

Ref. Expediente N° NC2017/0002309

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el Título I, Actuaciones ante la Superintendencia de Industria y Comercio; Capítulo sexto, publicación, comunicación, notificación y ejecutoria de las decisiones de la Superintendencia de Industria y Comercio, informándoles que contra el mismo no procede el recurso de la vía gubernativa.

Atentamente,



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
DIRECTOR DE NUEVAS CREACIONES (C)

Elaborado: LENIN ROBERTO GUERRERO SUÁREZ.

Aprobado: JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ.

Oficio N° 4137 17 de marzo de 2017

Ref. Expediente N° NC2017/0002309

92
6

	DEPARTAMENTO CONTROL DE CALIDAD PROTOCOLO ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA	CÓDIGO RCC No.018-8
---	---	--------------------------------------

9. MÉTODO ANALÍTICO:

Se utiliza la técnica analítica Determinación de Levosimendan 12,5 mg/5mL. Ampolla por 5 mL, correspondiente al código MAPT-024 y la validación TA-024.

10. ENSAYOS POR CADA TIEMPO

Tabla 4. Ensayos para cada tiempo

Ensayos	Período				
	Inicial	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 6
Descripción	x	x	x	x	x
Identificación por HPLC	x	x	x	x	x
pH (25°C)	x	x	x	x	x
Valoración de Levosimendan	x	x	x	x	x
Volumen de Llenado	x	NA	NA	x	x
Partículas Subvisibles	x	NA	NA	x	x
Esterilidad	x	NA	NA	x	x
Endotoxinas	x	NA	NA	x	x

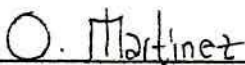
11. RESULTADOS.

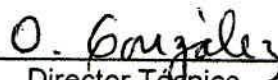
Teniendo en cuenta el informe 7, con los valores de la tabla de límites de contingencia, cuando se observa la fila correspondiente a la temperatura de almacenamiento de las muestras (30°C), se evidencia que el porcentaje de degradación (3,881 %) se ubica en el límite de 48 meses, el anterior hecho se confirma en el informe 8, que señala los límites de contingencia, frente al porcentaje de degradación, mostrando en el tiempo de tres meses una predicción de vida útil de 48 meses, para las condiciones del estudio.

12. CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados obtenidos al producto Levosimendan 2.5 mg/mL. Ampolla por 5 mL se le asigna una vida útil estimada de 48 meses, a partir de la fecha de fabricación (Ver gráficas)

No reproducir este documento parcial o totalmente sin autorización de ADS PHARMA


 Analista Control de Calidad
Realizado por
Fecha: 20-06-2016


 Director Técnico
Verificado por:
Fecha:

cc Archivo ADS PHARMA

Bogotá D.C Calle 102 A No 70-79 Tel. 7450880 Ext. 1110
E- mail controldecalidad@adspharma.com

	DEPARTAMENTO CONTROL DE CALIDAD PROTOCOLO ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA	CÓDIGO RCC No.018-8
---	--	------------------------

Mes 2	Abril 2016	Abril 2016	Abril 2016
Mes 3	Mayo 2016	Mayo 2016	Mayo 2016
Mes 6	Agosto 2016	Agosto 2016	Agosto 2016

7. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

Tabla 3. Condiciones de Almacenamiento

TEMPERATURA (°C)	LUGAR DE ALMACENAMIENTO	HUMEDAD RELATIVA (%)	ENVASE UTILIZADO
30 ± 2	CAMARA DE ESTABILIDAD NIKA ECC-007	75 +/- 5	Ampolla de Vidrio Ámbar Tipo I.

8. ENSAYOS A EFECTUAR Y ESPECIFICACIONES.

8.1 FISICOQUÍMICOS:

a. Descripción: Líquido traslucido, de color amarillo a amarillo ámbar, libre de partículas; en ampolla ámbar x 5 mL

b. Identificación: El tiempo de retención de la solución de la muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtiene en la valoración.

c. pH: Entre 3.0 - 5.0

d. Valoración de Levosimendan: Cantidad de Levosimendan: 11,25 mg/5mL – 13,75 mg/5mL (90.0 % - 110.0 %)

e. Partículas Subvisibles en Inyectables: Mayores o iguales de 10 µm: no más de 3000/ ampolla. Mayores o iguales de 25 µm: no más de 300/ ampolla

f. Volumen de Llenado: 5,00 mL – 5,30 mL

8.2. MICROBIOLÓGICOS

a. Esterilidad: Estéril según técnica de USP vigente.

b. Endotoxinas: No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan.

	DEPARTAMENTO CONTROL DE CALIDAD PROTOCOLO ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA	90 8 CÓDIGO RCC No.018-8
---	--	--

LEVOSIMENDAN (12.5 mg/5mL). AMPOLLA POR 5 mL

1. OBJETIVO

Determinar la estabilidad del producto Levosimendan 12.5 mg/5mL ampollas por 5 mL, cuando es sometido a condiciones de temperatura y humedad relativa, establecidos para los estudios de envejecimiento acelerado en almacenamiento bajo refrigeración.

2. IDENTIDAD DEL LOTE: ADS03LMP; ADS04LMP; ADS05LMP.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA: 300 Ampollas por lote.

4. TIEMPO DE DURACIÓN DEL ESTUDIO: 6 Meses.

5. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

Tabla 1. Datos del Producto

<i>Producto</i>	Levosimendan 12.5 mg/5mL
<i>Presentación comercial</i>	Ampolla por 5 mL
<i>Material de envase</i>	Envase Primario: Ampolla de Vidrio Ámbar Tipo I
<i>Material de empaque</i>	Plegadiza Cartulina Ultra Calibre 22
<i>Fabricante</i>	ADS PHARMA S.A.S
<i>Titular del Registro</i>	ADS PHARMA S.A.S
<i>Lugar de realización del estudio</i>	ADS PHARMA S.A.S
<i>Técnica analítica a emplear</i>	MAPT-024

6. PERIODOS DE MUESTREO:

Tabla 2. Fechas de los muestreos de Análisis

Tiempo de Análisis	ADS03LMP	ADS04LMP	ADS05LMP
Inicial	Febrero 2016	Febrero 2016	Febrero 2016
Mes 1	Marzo 2016	Marzo 2016	Marzo 2016



DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD TABLA N° 1

CÓDIGO
RCC No. 018-10

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA LEVOSIMENDAN 12,5 mg/5 mL AMPOLLA POR 5 mL

LOTE: ADS03LMP

PARÁMETROS-VALORES CONSIDERADOS EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

TIEMPO (MESES)	ASPECTO	pH (25°C)	IDENTIFICACIÓN POR HPLC	VOLUMEN DE LLENADO (mL)	PARTÍCULAS SUBVISIBLES	VALORACIÓN LEVOSIMENDAN (%)	ESTERILIDAD	ENDOTOXINAS BACTERIANAS
	Líquido traslucido, de color amarillo a amarillo ámbar, libre de partículas; en ampolla ámbar x 5 mL	3,0 - 5,0	El tiempo de retención del pico en la preparación de la muestra, corresponde con el tiempo de retención del pico en la preparación del estándar.	5,0 - 5,3	Igual o Mayores de 10 µm: no más de 3000/Ampolla. Igual o Mayores de 25 µm no más de 300/Ampolla.	90,0% - 110,0%	ESTÉRIL	No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan
Inicial	Conforme	4,05	Conforme	5,13	18,3 Partículas/Ampolla; 12,2 Partículas/Ampolla	103,4	ESTÉRIL	No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan
Mes 1	Conforme	3,97	Conforme	N.A	N.A	103,2	N.A	N.A
Mes 2	Conforme	3,80	Conforme	N.A	N.A	102,7	N.A	N.A
Mes 3	Conforme	3,75	Conforme	5,13	24,4 Partículas/Ampolla; 6,1 Partículas/Ampolla	100,6	ESTÉRIL	No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO								
TEMPERATURA : 30 °C +/- 2 °C				HUMEDAD RELATIVA: 75 % +/- 5 %				

O. Martínez
Realizado porO. González
Verificado por

Fecha de Emisión: 30/11/2015

Fecha Prox. Revisión: 30/11/2016

No Edición: 1

106



DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD TABLA N° 2

CÓDIGO
RCC No. 018-10

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA LEVOSIMENDAN 12,5 mg/5 mL AMPOLLA POR 5 mL

LOTE: ADS04LMP

PARÁMETROS-VALORES CONSIDERADOS EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

TIEMPO (MESES)	ASPECTO	pH (25°C)	IDENTIFICACIÓN POR HPLC	VOLUMEN DE LLENADO (mL)	PARTÍCULAS SUBVISIBLES	VALORACIÓN LEVOSIMENDAN (%)	ESTERILIDAD	ENDOTOXINAS BACTERIANAS
	Líquido traslucido, de color amarillo a amarillo ámbar, libre de partículas; en ampolla ámbar x 5 mL	3,0 - 5,0	El tiempo de retención del pico en la preparación de la muestra, corresponde con el tiempo de retención del pico en la preparación del estándar.	5,0 - 5,3	Igual o Mayores de 10 µm: no más de 3000/Ampolla. Igual o Mayores de 25 µm no más de 300/Ampolla.	90,0% - 110,0%	ESTÉRIL	No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan
Inicial	Conforme	4,01	Conforme	5,13	18,3 Partículas/Ampolla; 0,0 Partículas/Ampolla	102,8	ESTÉRIL	No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan
Mes 1	Conforme	3,92	Conforme	N.A	N.A	102,2	N.A	N.A
Mes 2	Conforme	3,81	Conforme	N.A	N.A	102,2	N.A	N.A
Mes 3	Conforme	3,78	Conforme	5,00	6,1 Partículas/Ampolla; 0,0 Partículas/Ampolla	100,8	ESTÉRIL	No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO								
TEMPERATURA: 30 °C +/- 2 °C				HUMEDAD RELATIVA: 75 % +/- 5 %				

O. Martínez
Realizado porO. González
Verificado por

Fecha de Emisión: 30/11/2015

Fecha Prox. Revisión: 30/11/2016

No Edición: 1

COMPORTAMIENTO EN EL TIEMPO / LEVO MENDAN / Todos los lotes

PORCENTAJE DE CONC.

110

100

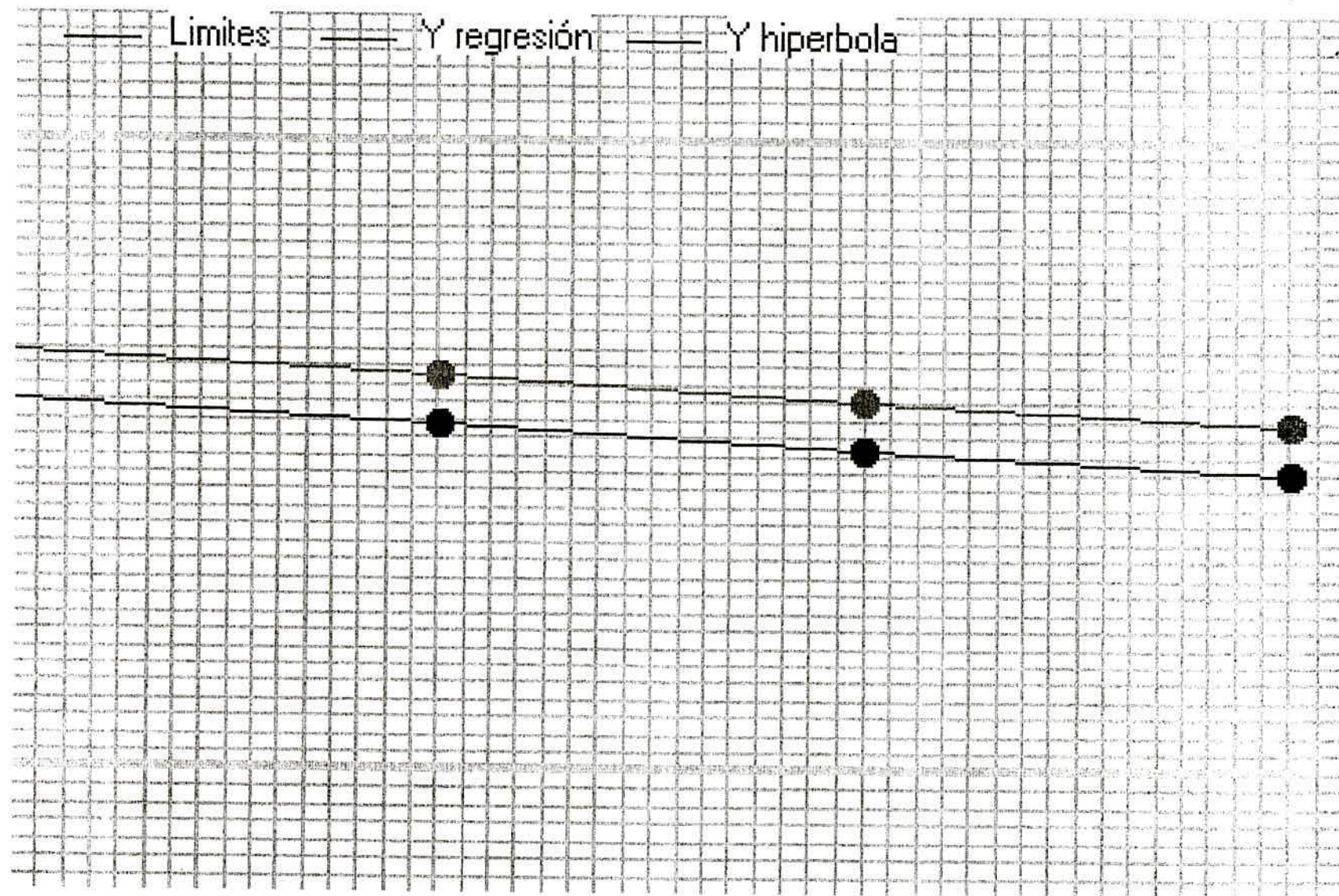
90

0

1.5

3

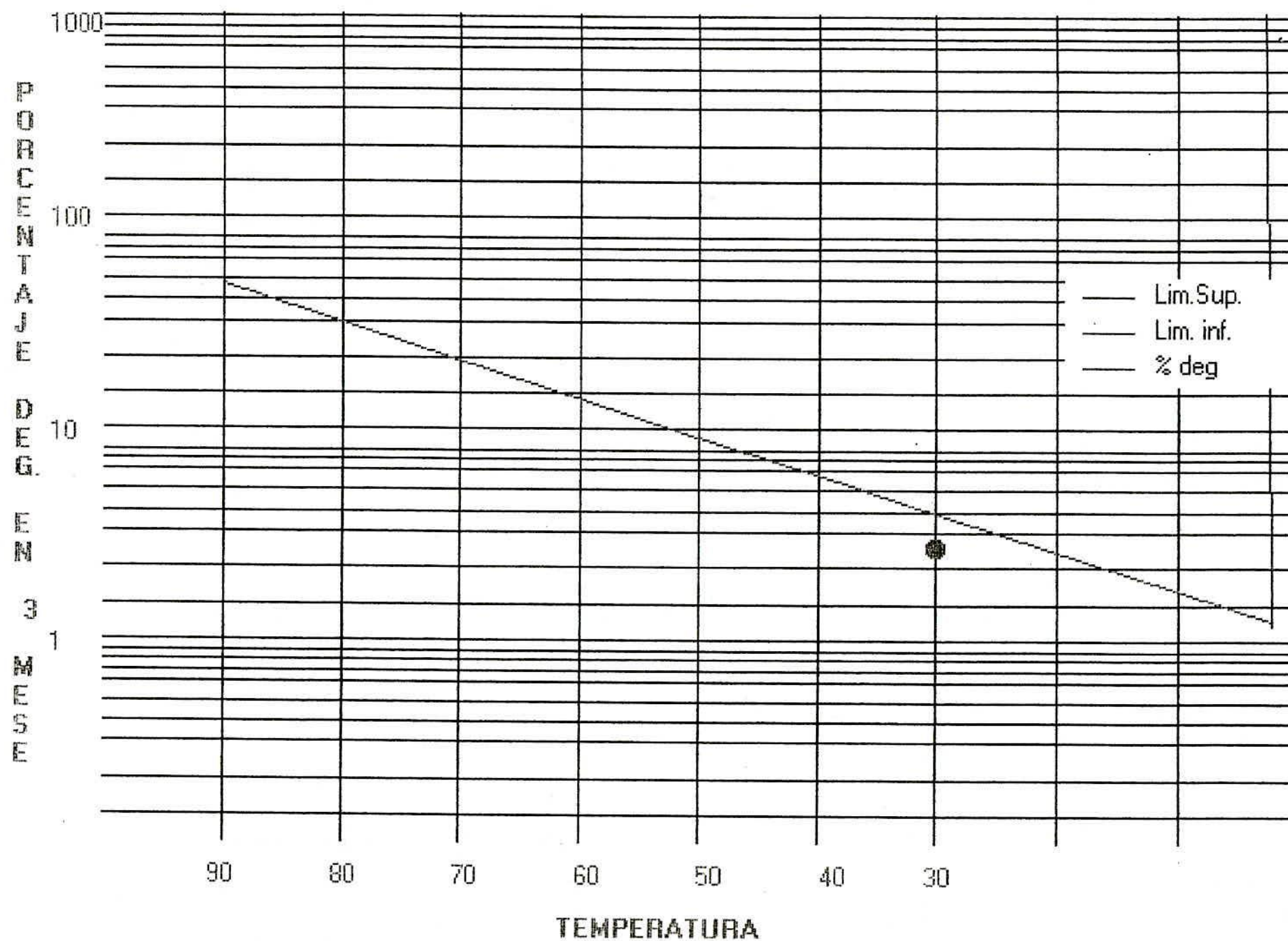
ETAPA DE MUESTREO



104

ESTUDIO DE ESTABILIDAD ACELERADO / LEVOSITENDAN / Todos los lotes

12



705

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACCELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO**
20/06/2016

Fecha de impresión 20/06/2016
Informe: 8

PRODUCTO: LEVOSIDAX

Presentación:	AMPOLLA POR 5 mL
Empaque:	AMPOLLA AMBAR TIPO I

No. de lotes analizados:	3	No. de muestras:	3
No. de muestreos:	4	No. de condiciones:	1
Motivo de evaluación:	MODIFICACIÓN DEL REGISTRO		
Estudio:	LEVOSIMENDAN	Unidad definida:	%
Observación:			
Fecha de Fabricación: Marzo 2016			

Componente valorado:	LEVOSIMENDAN
Característica evaluada:	CONCENTRACION
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

Lotes(s)	T° natural	T° estudio	% HR	Orden
TODOS	5	30	75	CERO

PREDICCIÓN DE VIDA UTIL

Limite inferior	Limite superior	% deg.	Al mes	Vida util (en meses)
2.78338	26.15844	3.88118	3.00	El tiempo de vida util estimado es 48

102

14

44	5,80	163,71	6,62	187,01	7,73	218,21	9,27	261,91	11,59	327,41	15,46	436,51	23,19	654,81	46,37	1,309
45	6,09	185,41	6,96	211,91	8,12	247,21	9,75	296,71	12,19	370,91	16,25	494,51	24,37	741,81	48,74	1,483
46	6,40	209,91	7,32	239,91	8,54	279,91	10,24	335,91	12,81	419,91	17,07	559,81	25,61	839,81	51,22	1,679
47	6,73	237,41	7,69	271,41	8,97	316,61	10,76	379,91	13,45	474,91	17,94	633,31	26,91	949,91	53,81	1,899
48	7,06	268,41	8,07	306,71	9,42	357,91	11,30	429,51	14,13	536,81	18,84	715,81	28,26	1,073	56,51	2,147
49	7,42	303,11	8,48	346,51	9,89	404,21	11,87	485,11	14,83	606,31	19,78	808,51	29,67	1,212	59,33	2,425
50	7,78	342,11	8,90	391,01	10,38	456,21	12,46	547,41	15,57	684,31	20,76	912,41	31,14	1,368	62,28	2,737
51	8,17	385,81	9,33	441,01	10,89	514,51	13,07	617,41	16,34	771,71	21,78	1,029	32,67	1,543	65,34	3,087
52	8,57	434,81	9,79	496,91	11,42	579,81	13,71	695,71	17,14	869,71	22,85	1,159	34,27	1,739	68,54	3,478
53	8,98	489,61	10,27	559,61	11,98	652,91	14,38	783,51	17,97	979,31	23,96	1,305	35,94	1,958	71,88	3,917
54	9,42	551,01	10,76	629,71	12,56	734,71	15,07	881,61	18,84	1,102	25,12	1,469	37,68	2,204	75,35	4,408
55	9,87	619,61	11,28	708,11	13,16	826,11	15,79	991,41	19,74	1,239	26,32	1,652	39,49	2,478	78,97	4,956
56	10,34	696,21	11,82	795,71	13,79	928,31	16,55	1,114	20,69	1,392	27,58	1,856	41,37	2,784	82,74	5,569
57	10,83	781,81	12,38	893,41	14,44	1,042	17,33	1,250	21,67	1,563	28,89	2,084	43,33	3,127	86,67	6,254
58	11,34	877,21	12,96	1,002	15,13	1,169	18,15	1,403	22,69	1,754	30,25	2,339	45,38	3,508	90,75	7,017
59	11,88	983,61	13,57	1,124	15,83	1,311	19,00	1,573	23,75	1,967	31,67	2,623	47,50	3,934	95,01	7,869
60	12,43	1,102	14,20	1,259	16,57	1,469	19,89	1,763	24,86	2,204	33,14	2,939	49,72	4,408	99,43	8,817
61	13,00	1,234	14,86	1,410	17,34	1,645	20,81	1,974	26,01	2,468	34,68	3,291	52,02	4,936	104,01	9,873
62	13,60	1,381	15,55	1,578	18,14	1,841	21,76	2,209	27,21	2,762	36,27	3,682	54,41	5,524	108,81	11,041
63	14,22	1,544	16,26	1,765	18,97	2,059	22,76	2,471	28,45	3,088	37,93	4,118	56,90	6,177	113,81	12,351
64	14,87	1,725	17,00	1,972	19,83	2,301	23,79	2,761	29,74	3,451	39,66	4,602	59,48	6,903	118,91	13,801
65	15,54	1,927	17,76	2,202	20,72	2,570	24,87	3,084	31,09	3,855	41,45	5,140	62,17	7,710	124,31	15,421
66	16,24	2,151	18,56	2,458	21,65	2,868	25,99	3,442	32,48	4,302	43,31	5,736	64,96	8,604	129,91	17,201
67	16,97	2,399	19,39	2,742	22,62	3,199	27,14	3,839	33,93	4,798	45,24	6,398	67,86	9,597	135,71	19,191
68	17,72	2,674	20,25	3,056	23,62	3,565	28,35	4,279	35,44	5,348	47,25	7,131	70,87	10,69	141,71	21,391
69	18,50	2,979	21,14	3,404	24,67	3,972	29,60	4,766	37,00	5,958	49,33	7,944	74,00	11,911	148,01	23,831
70	19,31	3,316	22,07	3,790	25,75	4,421	30,90	5,306	38,62	6,632	51,49	8,843	77,24	13,261	154,41	26,531
71	20,15	3,689	23,03	4,216	26,87	4,919	32,24	5,903	40,30	7,379	53,74	9,838	80,61	14,751	161,21	29,511
72	21,02	4,102	24,03	4,688	28,03	5,469	33,64	6,563	42,05	8,204	56,07	10,931	84,10	16,401	168,21	32,811
73	21,93	4,558	25,06	5,209	29,24	6,077	35,09	7,293	43,86	9,116	58,48	12,151	87,72	18,231	175,41	36,461
74	22,87	5,061	26,14	5,784	30,49	6,749	36,59	8,098	45,74	10,121	60,98	13,491	91,48	20,241	182,91	40,491
75	23,84	5,617	27,25	6,420	31,79	7,490	38,15	8,988	47,68	11,231	63,58	14,981	95,37	22,471	190,71	44,941
76	24,85	6,230	28,40	7,120	33,13	8,307	39,76	9,969	49,70	12,461	66,27	16,611	99,40	24,921	198,81	49,841
77	25,90	6,906	29,60	7,893	34,53	9,209	41,43	11,051	51,79	13,811	69,06	18,411	103,51	27,621	207,11	55,251
78	26,98	7,651	30,83	8,744	35,97	10,201	43,17	12,241	53,96	15,301	71,94	20,401	107,91	30,601	215,81	61,211
79	28,10	8,471	32,12	9,682	37,47	11,291	44,96	13,551	56,20	16,941	74,94	22,591	112,41	33,881	224,81	67,771
80	29,26	9,374	33,44	10,711	39,02	12,491	46,82	14,991	58,52	18,741	78,03	24,991	117,01	37,491	234,11	74,991
81	30,46	10,361	34,82	11,841	40,62	13,821	48,74	16,581	60,93	20,731	81,24	27,641	121,81	41,471	243,71	82,941
82	31,71	11,451	36,24	13,091	42,28	15,271	50,74	18,331	63,42	22,911	84,56	30,551	126,81	45,831	253,61	91,671
83	33,00	12,651	37,71	14,461	44,00	16,871	52,80	20,251	66,00	25,311	87,99	33,751	131,91	50,631	263,91	101,21
84	34,33	13,971	39,24	15,971	45,77	18,631	54,93	22,361	68,66	27,951	91,55	37,271	137,31	55,901	274,61	111,81
85	35,71	15,421	40,81	17,621	47,61	20,561	57,14	24,671	71,42	30,841	95,23	41,121	142,81	61,681	285,61	123,31
86	37,14	17,001	42,44	19,431	49,51	22,671	59,42	27,211	74,27	34,011	99,03	45,351	148,51	68,031	297,01	136,01
87	38,61	18,741	44,13	21,421	51,48	24,991	61,78	29,991	77,22	37,491	102,91	49,991	154,41	74,981	308,81	149,91
88	40,13	20,651	45,87	23,601	53,51	27,531	64,22	33,041	80,27	41,301	107,01	55,071	160,51	82,611	321,01	165,21
89	41,71	22,741	47,67	25,981	55,61	30,321	66,74	36,381	83,42	45,481	111,21	60,641	166,81	90,961	333,61	181,91
90	43,34	25,021	49,53	28,601	57,79	33,361	69,34	40,041	86,68	50,051	115,51	66,731	173,31	100,11	346,71	200,21

✓

ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO
LIMITES DE CONTINGENCIA

Fecha de impresión 20/06/2016
Informe: 7

Mes/Limite

	48		42		36		30		24		18		12		6	
T°C	Inf.	Sup.	Inf.	Sup.	Inf.	Sup.	Inf.	Sup.	Inf.	Sup.	Inf.	Sup.	Inf.	Sup.	Inf.	Sup.
2	0,51	0,38	0,59	0,44	0,68	0,51	0,82	0,61	1,03	0,76	1,37	1,02	2,05	1,53	4,10	3,05
3	0,55	0,45	0,63	0,51	0,73	0,60	0,88	0,72	1,10	0,90	1,46	1,20	2,19	1,80	4,39	3,60
4	0,59	0,53	0,67	0,61	0,78	0,71	0,94	0,85	1,17	1,06	1,56	1,42	2,34	2,12	4,68	4,25
5	0,62	0,62	0,71	0,71	0,83	0,83	1,00	1,00	1,25	1,25	1,67	1,67	2,50	2,50	5,00	5,00
6	0,67	0,74	0,76	0,84	0,89	0,98	1,07	1,18	1,33	1,47	1,78	1,96	2,67	2,94	5,34	5,88
7	0,71	0,86	0,81	0,99	0,95	1,15	1,14	1,38	1,42	1,73	1,90	2,30	2,85	3,45	5,69	6,91
8	0,76	1,01	0,87	1,16	1,01	1,35	1,21	1,62	1,52	2,03	2,02	2,70	3,03	4,05	6,07	8,11
9	0,81	1,19	0,92	1,36	1,08	1,58	1,29	1,90	1,62	2,38	2,15	3,17	3,23	4,75	6,46	9,50
10	0,86	1,39	0,98	1,59	1,15	1,85	1,38	2,22	1,72	2,78	2,29	3,71	3,44	5,56	6,88	11,12
11	0,92	1,63	1,05	1,86	1,22	2,17	1,47	2,60	1,83	3,25	2,44	4,34	3,66	6,50	7,33	13,01
12	0,97	1,90	1,11	2,17	1,30	2,53	1,56	3,04	1,95	3,80	2,60	5,07	3,90	7,60	7,80	15,20
13	1,04	2,22	1,19	2,53	1,38	2,96	1,66	3,55	2,07	4,43	2,77	5,91	4,15	8,87	8,30	17,73
14	1,10	2,58	1,26	2,95	1,47	3,45	1,76	4,13	2,21	5,17	2,94	6,89	4,41	10,34	8,82	20,67
15	1,17	3,01	1,34	3,44	1,56	4,01	1,87	4,81	2,34	6,02	3,12	8,02	4,69	12,03	9,37	24,07
16	1,24	3,50	1,42	4,00	1,66	4,67	1,99	5,60	2,49	7,00	3,32	9,33	4,98	14,00	9,96	28,00
17	1,32	4,07	1,51	4,65	1,76	5,42	2,12	6,51	2,64	8,13	3,53	10,84	5,29	16,27	10,58	32,53
18	1,40	4,72	1,60	5,39	1,87	6,29	2,25	7,55	2,81	9,44	3,74	12,59	5,61	18,88	11,23	37,76
19	1,49	5,47	1,70	6,26	1,99	7,30	2,38	8,76	2,98	10,95	3,97	14,60	5,96	21,89	11,91	43,79
20	1,58	6,34	1,80	7,25	2,11	8,45	2,53	10,14	3,16	12,68	4,21	16,91	6,32	25,36	12,63	50,72
21	1,67	7,34	1,91	8,39	2,23	9,78	2,68	11,74	3,35	14,68	4,46	19,57	6,70	29,35	13,39	58,70
22	1,77	8,48	2,03	9,70	2,37	11,31	2,84	13,57	3,55	16,97	4,73	22,62	7,10	33,93	14,19	67,87
23	1,88	9,80	2,15	11,20	2,51	13,06	3,01	15,68	3,76	19,60	5,01	26,13	7,52	39,19	15,03	78,38
24	1,99	11,31	2,27	12,92	2,65	15,07	3,18	18,09	3,98	22,61	5,31	30,15	7,96	45,22	15,92	90,45
25	2,11	13,03	2,41	14,89	2,81	17,38	3,37	20,85	4,21	26,07	5,62	34,75	8,43	52,13	16,85	104,21
26	2,23	15,01	2,55	17,15	2,97	20,01	3,57	24,01	4,46	30,02	5,94	40,02	8,92	60,04	17,83	120,0
27	2,36	17,27	2,69	19,74	3,14	23,03	3,77	27,63	4,71	34,54	6,29	46,05	9,43	69,08	18,86	138,11
28	2,49	19,85	2,85	22,69	3,32	26,47	3,99	31,76	4,99	39,70	6,65	52,94	9,97	79,40	19,94	158,8
29	2,63	22,80	3,01	26,05	3,51	30,40	4,22	36,48	5,27	45,60	7,03	60,79	10,54	91,19	21,08	182,31
30	2,78	26,16	3,18	29,90	3,71	34,88	4,45	41,85	5,57	52,32	7,42	69,76	11,13	104,6	22,27	209,2
31	2,94	29,99	3,36	34,27	3,92	39,98	4,70	47,98	5,88	59,97	7,84	79,97	11,76	119,9	23,52	239,91
32	3,10	34,35	3,55	39,25	4,14	45,79	4,97	54,95	6,21	68,69	8,28	91,59	12,41	137,3	24,83	274,71
33	3,28	39,30	3,74	44,92	4,37	52,40	5,24	62,88	6,55	78,60	8,73	104,81	13,10	157,2	26,20	314,4
34	3,46	44,93	3,95	51,35	4,61	59,91	5,53	71,89	6,91	89,87	9,22	119,8	13,82	179,7	27,65	359,4
35	3,64	51,33	4,17	58,66	4,86	68,44	5,83	82,13	7,29	102,61	9,72	136,8	14,58	205,3	29,16	410,6
36	3,84	58,58	4,39	66,95	5,12	78,11	6,15	93,73	7,69	117,1	10,25	156,2	15,37	234,3	30,74	468,6
37	4,05	66,81	4,63	76,35	5,40	89,08	6,48	106,8	8,10	133,6	10,80	178,1	16,20	267,2	32,40	534,41
38	4,27	76,12	4,88	86,99	5,69	101,4	6,83	121,7	8,53	152,2	11,38	202,9	17,07	304,4	34,14	608,91
39	4,49	86,66	5,14	99,04	5,99	115,5	7,19	138,6	8,99	173,3	11,98	231,0	17,98	346,6	35,95	693,2
40	4,73	98,58	5,41	112,61	6,31	131,4	7,57	157,7	9,46	197,1	12,62	262,8	18,93	394,3	37,86	788,61
41	4,98	112,0	5,69	128,0	6,64	149,3	7,97	179,2	9,96	224,0	13,28	298,7	19,92	448,1	39,84	896,31
42	5,24	127,2	5,99	145,4	6,99	169,6	8,38	203,5	10,48	254,4	13,97	339,2	20,96	508,9	41,92	1,017
43	5,51	144,31	6,30	165,01	7,35	192,51	8,82	231,0	11,02	288,71	14,70	385,0	22,05	577,5	44,10	1,155

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO**
20/06/2016

Fecha de impresión 20/06/2016
Informe: 6

PRODUCTO: LEVOSIDAX

Presentación:	AMPOLLA POR 5 mL
Empaque:	AMPOLLA AMBAR TIPO I

No. de lotes analizados:	3	No. de muestras:	3
No de muestreos:		4 No. de condiciones:	1
Motivo de evaluación:	MODIFICACIÓN DEL REGISTRO		
Estudio:	LEVOSIMENDAN	Unidad definida:	%
Observación			
Fecha de Fabricación:	Marzo 2016		

Componente valorado:	LEVOSIMENDAN
Característica evaluada:	CONCENTRACION
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

Lote(s)	T°C	% Humedad Relativa
TODOS	30	75

METODO DE MINIMOS CUADRADOS PARA OBTENER LA VIDA EXPERIMENTAL MINIMA

Etapas	Pendiente	Intercepto	Val. Tstudent	Y regresión	Y hiperbola	% degradado
0.00	-0.77222	103.26944	1.69092	103.26944	101.70494	1.56451
1.00	-0.77222	103.26944	1.69092	102.49722	100.96531	2.30413
2.00	-0.77222	103.26944	1.69092	101.72500	100.19309	3.07636
3.00	-0.77222	103.26944	1.69092	100.95278	99.38827	3.88118

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO**
20/06/2016

Fecha de impresión 20/06/2016
Informe: 5

PRODUCTO: LEVOSIDAX

Presentación:	AMPOLLA POR 5 mL
Empaque	AMPOLLA AMBAR TIPO I

No. de lotes analizados:	3	No. de muestras:	3
No. de muestreos:	4	No. de condiciones:	1
Motivo de evaluación:	MODIFICACIÓN DEL REGISTRO		
Estudio:	LEVOSIMENDAN	Unidad definida:	%
Observación:			
Fecha de Fabricación: Marzo 2016			

Componente valorado:	LEVOSIMENDAN
Característica evaluada:	CONCENTRACION
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

COMBINACION DE LOTES (FISHER)

Si el valor calculado es mayor que el valor de la tabla, no es posible combinar todos los lotes
Prueba principal igualdad de modelos, prueba secundaria igualdad de pendientes

	Valor de la tabla	Valor calculado	Conclusión
Igualdad de modelos	4.53368	0.22209	Se pueden combinar los lotes
Igualdad de pendientes	0.00000	0.00000	Se pueden combinar los lotes
Igualdad de interceptos	0.00000	0.00000	No aplica

TABLA DE DATOS OBTENIDOS EN EL TIEMPO

Lote	Etapas	T°C	Humedad	Muestra	Fecha	Contenido	% respecti
ADS05LMP	3.00	30	75	3	19/05/2016	100.65	100.65
ADS03LMP	0.00	30	75	1	23/02/2016	102.10	102.10
ADS03LMP	0.00	30	75	2	23/02/2016	104.35	104.35
ADS03LMP	0.00	30	75	3	23/02/2016	103.85	103.85
ADS03LMP	1.00	30	75	1	18/03/2016	102.70	102.70
ADS03LMP	1.00	30	75	2	18/03/2016	103.10	103.10
ADS03LMP	1.00	30	75	3	18/03/2016	103.70	103.70
ADS03LMP	2.00	30	75	1	23/04/2016	102.10	102.10
ADS03LMP	2.00	30	75	2	23/04/2016	102.10	102.10
ADS03LMP	2.00	30	75	3	23/04/2016	104.05	104.05
ADS03LMP	3.00	30	75	1	19/05/2016	100.30	100.30
ADS03LMP	3.00	30	75	2	19/05/2016	100.70	100.70
ADS03LMP	3.00	30	75	3	19/05/2016	100.85	100.85
ADS04LMP	0.00	30	75	1	23/02/2016	101.80	101.80
ADS04LMP	0.00	30	75	2	23/02/2016	103.35	103.35
ADS04LMP	0.00	30	75	3	23/02/2016	103.30	103.30
ADS04LMP	1.00	30	75	1	18/03/2016	104.25	104.25
ADS04LMP	1.00	30	75	2	18/03/2016	101.25	101.25

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO**
20/06/2016

Fecha de impresión 20/06/2016
nforme: 4

PRODUCTO: LEVOSIDAX

Presentación:	AMPOLLA POR 5 mL
Empaque:	AMPOLLA AMBAR TIPO I

No. de lotes analizados:	3	No. de muestras:	3
No. de muestreos:	4	No. de condiciones:	1
Motivo de evaluación:	MODIFICACIÓN DEL REGISTRO		
Estudio:	LEVOSIMENDAN	Unidad definida:	%
Observación:			
Fecha de Fabricación:	Marzo 2016		

Componente valorado:	LEVOSIMENDAN
Característica evaluada:	CONCENTRACION
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

TABLA DE DATOS OBTENIDOS EN EL TIEMPO

Lote	Etapas	T°C	Humedad	Muestra	Fecha	Contenido	% respecti
ADS04LMP	1.00	30	75	3	18/03/2016	101.20	101.20
ADS04LMP	2.00	30	75	1	23/04/2016	102.25	102.25
ADS04LMP	2.00	30	75	2	23/04/2016	102.10	102.10
ADS04LMP	2.00	30	75	3	23/04/2016	102.40	102.40
ADS04LMP	3.00	30	75	1	19/05/2016	100.55	100.55
ADS04LMP	3.00	30	75	2	19/05/2016	100.70	100.70
ADS04LMP	3.00	30	75	3	19/05/2016	101.10	101.10
ADS05LMP	0.00	30	75	1	23/02/2006	102.45	102.45
ADS05LMP	0.00	30	75	2	23/02/2006	104.10	104.10
ADS05LMP	0.00	30	75	3	23/02/2006	103.00	103.00
ADS05LMP	1.00	30	75	1	18/03/2016	101.90	101.90
ADS05LMP	1.00	30	75	2	18/03/2016	101.80	101.80
ADS05LMP	1.00	30	75	3	18/03/2016	102.80	102.80
ADS05LMP	2.00	30	75	1	23/04/2016	101.10	101.10
ADS05LMP	2.00	30	75	2	23/04/2016	99.95	99.95
ADS05LMP	2.00	30	75	3	23/04/2016	102.40	102.40
ADS05LMP	3.00	30	75	1	19/05/2016	100.95	100.95
ADS05LMP	3.00	30	75	2	19/05/2016	100.75	100.75

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO**
20/06/2016

Fecha de impresión 20/06/2016
Informe: 3

PRODUCTO: LEVOSIDAX

Presentación:	AMPOLLA POR 5 mL
Empaque:	AMPOLLA AMBAR TIPO I

No. de lotes analizados:	3	No. de muestras:	3
No. de muestreos:	4	No. de condiciones:	1
Motivo de evaluación:	MODIFICACIÓN DEL REGISTRO		
Estudio:	LEVOSIMENDAN	Unidad definida:	%
Observación:			
Fecha de Fabricación: Marzo 2016			

Componente valorado:	LEVOSIMENDAN
Característica evaluada:	CONCENTRACION
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

TABLA DE ETAPAS PARA TOMA DE MUESTRAS POR LOTE

Lote	Mes
ADS03LMP	0.00
ADS03LMP	1.00
ADS03LMP	2.00
ADS03LMP	3.00
ADS04LMP	0.00
ADS04LMP	1.00
ADS04LMP	2.00
ADS04LMP	3.00
ADS05LMP	0.00
ADS05LMP	1.00
ADS05LMP	2.00
ADS05LMP	3.00

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO
20/06/2016**

Fecha impresión 20/06/2016
Informe:2

PRODUCTO: LEVOSIDAX

Presentación:	AMPOLLA POR 5 mL
Empaque:	AMPOLLA AMBAR TIPO I

No. de lotes analizados:	3	No. de muestras:	3
No. de muestreos:	4	No. de condiciones:	1
Motivo de evaluación:	MODIFICACIÓN DEL REGISTRO		
Estudio:	LEVOSIMENDAN	Unidad definida:	%
Observación:			
Fecha de Fabricación: Marzo 2016			

Componente valorado:	LEVOSIMENDAN
Característica evaluada:	CONCENTRACION
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

TABLA DE LOTES ANALIZADOS

Lote	Fecha
ADS03LMP	23/02/2016
ADS04LMP	23/02/2016
ADS05LMP	23/02/2016

**ESTUDIO DE ESTABILIDAD
ACELERADO
TRATAMIENTO ESTADISTICO
20/06/2016**

Fecha de impresion 20/06/2016
Informe: 1

PRODUCTO: LEVOSIDAX

Presentación:	AMPOLLA POR 5 mL
Empaque:	AMPOLLA AMBAR TIPO I

No. de lotes analizados:	3	No. de muestras:	3
No. de muestreos:	4	No. de condiciones:	1
Motivo de evaluación:	MODIFICACIÓN DEL REGISTRO		
Estudio:	LEVOSIMENDAN	Unidad definida:	%
Observación:			
Fecha de Fabricación: Marzo 2016			

Componente valorado:	LEVOSIMENDAN
Característica evaluada:	CONCENTRACION
Análisis de tipo:	CUANTITATIVO

CONDICIONES

Temperatura °C	% Humedad Rel.
30	75

93

23

Fecha de impresión 20/06/2016

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

INFORME
LEVOSIMENDAN.
PARA VALORACION DE
LEVOSIMENDAN.
EN ESTUDIO
ACELERADO

ELABORO

Oscar Martinez

O. Martinez

APROBO

Omar Gonzalez A
NOMBRE

O. Gonzalez
FIRMA

23

278
24

	DEPARTAMENTO CONTROL DE CALIDAD PROTOCOLO ESTUDIO DE ESTABILIDAD NATURAL	CÓDIGO RCC No.018-7
---	---	--------------------------------------

LEVOSIMENDAN (12.5 mg/5mL). AMPOLLA POR 5 mL

1. OBJETIVO

Determinar la estabilidad del producto Levosimendan 12.5 mg/5mL ampollas por 5 mL, cuando es sometido a condiciones de temperatura y humedad relativa, establecidos para los estudios de envejecimiento natural en almacenamiento bajo refrigeración.

2. IDENTIDAD DEL LOTE: ADS03LMP; ADS04LMP; ADS05LMP.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA: 500 Ampollas por lote.

4. TIEMPO DE DURACIÓN DEL ESTUDIO: 36 Meses.

5. INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

Tabla 1. Datos del Producto

<i>Producto</i>	Levosimendan 12.5 mg/5mL
<i>Presentación comercial</i>	Ampolla por 5 mL
<i>Material de envase</i>	Envase Primario: Ampolla de Vidrio Ámbar Tipo I
<i>Material de empaque</i>	Plegadiza Cartulina Ultra Calibre 22
<i>Fabricante</i>	ADS PHARMA S.A.S
<i>Titular del Registro</i>	ADS PHARMA S.A.S
<i>Lugar de realización del estudio</i>	ADS PHARMA S.A.S
<i>Técnica analítica a emplear</i>	MAPT-024

6. PERIODOS DE MUESTREO:

Tabla 2. Fechas de los muestreos de Análisis

Tiempo de Análisis	ADS03LMP	ADS04LMP	ADS05LMP
Inicial	Febrero 2016	Febrero 2016	Febrero 2016
Mes 3	Mayo 2016	Mayo 2016	Mayo 2016

	DEPARTAMENTO CONTROL DE CALIDAD PROTOCOLO ESTUDIO DE ESTABILIDAD NATURAL	CÓDIGO RCC No.018-7
---	---	--------------------------------------

279
25

Mes 6	Agosto 2016	Agosto 2016	Agosto 2016
Mes 9	Noviembre 2016	Noviembre 2016	Noviembre 2016
Mes 12	Febrero 2017	Febrero 2017	Febrero 2017
Mes 18	Agosto 2017	Agosto 2017	Agosto 2017
Mes 24	Febrero 2018	Febrero 2018	Febrero 2018
Mes 36	Febrero 2019	Febrero 2019	Febrero 2019

7. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

Tabla 3. Condiciones de Almacenamiento

TEMPERATURA (°C)	LUGAR DE ALMACENAMIENTO	HUMEDAD RELATIVA (%)	ENVASE UTILIZADO
5 ± 3	NEVERA CHALLENGER ECC-025	N.A	Ampolla de Vidrio Ámbar Tipo I.

8. ENSAYOS A EFECTUAR Y ESPECIFICACIONES.

8.1 FISICOQUÍMICOS:

a. Descripción: Líquido traslucido, de color amarillo a amarillo ámbar, libre de partículas; en ampolla ámbar x 5 mL

b. Identificación: El tiempo de retención de la solución de la muestra corresponde al de la solución estándar, según se obtiene en la valoración.

c. pH: Entre 3.0 - 5.0

d. Valoración de Levosimendan: Cantidad de Levosimendan: 11,25 mg/5mL – 13,75 mg/5mL (90.0 % - 110.0 %)

e. Partículas Subvisibles en Inyectables: Mayores o iguales de 10 µm: no más de 3000/ ampolla. Mayores o iguales de 25 µm: no más de 300/ ampolla

f. Volumen de Llenado: 5,00 mL – 5,30 mL

8.2. MICROBIOLÓGICOS

a. Esterilidad: Estéril según técnica de USP vigente.

b. Endotoxinas: No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan.

25

280

	DEPARTAMENTO CONTROL DE CALIDAD PROTOCOLO ESTUDIO DE ESTABILIDAD NATURAL	CÓDIGO RCC No.018-7
---	---	--------------------------------------

26

9. MÉTODO ANALÍTICO:

Se utiliza la técnica analítica Determinación de Levosimendan 12,5 mg/5mL. Ampolla por 5 mL, correspondiente al código MAPT-024 y la validación TA-024.

10. ENSAYOS POR CADA TIEMPO

Tabla 4. Ensayos para cada tiempo

ENSAYO	TIEMPO DE ANÁLISIS (MES)							
	Inicial	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 36
Descripción	x	x	x	x	x	x	x	x
Identificación por HPLC	x	x	x	x	x	x	x	x
pH (25°C)	x	x	x	x	x	x	x	x
Valoración de Levosimendan	x	x	x	x	x	x	x	x
Volumen de Llenado	x	NA	NA	NA	x	NA	x	x
Partículas Subvisibles	x	NA	NA	NA	x	NA	x	x
Esterilidad	x	NA	NA	NA	x	NA	x	x
Endotoxinas	x	NA	NA	NA	x	NA	x	x

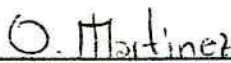
11. TABLAS DE RESULTADOS Y GRAFICAS.

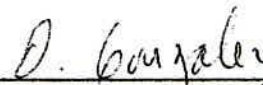
Ver las tablas correspondientes a los límites de contingencia, pruebas de combinación de lotes, porcentajes de degradación y la gráfica de estimación de la vida útil; así como los demás informes de soporte del software Galeno.

12. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

El producto debe almacenarse a temperatura menor a 30°C, en su envase y empaque original, protegido de la humedad y de la radiación solar directa.

No reproducir este documento parcial o totalmente sin autorización de ADS PHARMA


 Analista Control de Calidad
Realizado por
Fecha: 29.02.2016


 Directora de Control de Calidad
Verificado por:
Fecha:

cc Archivo ADS PHARMA



DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD TABLA N° 6

CÓDIGO
RCC No. 018-10

ESTUDIO DE ESTABILIDAD NATURAL PARA LEVOSIMENDAN 12,5 mg/5 mL AMPOLLA POR 5 mL

LOTE: ADS05LMP

PARÁMETROS-VALORES CONSIDERADOS EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

TIEMPO (MESES)	ASPECTO	pH (25°C)	IDENTIFICACIÓN POR HPLC	VOLUMEN DE LLENADO (mL)	PARTÍCULAS SUBVISIBLES	VALORACIÓN LEVOSIMENDAN (%)	ESTERILIDAD	ENDOTOXINAS BACTERIANAS
	Líquido traslucido, de color amarillo a amarillo ámbar, libre de partículas; en ampolla ámbar x 5 mL	3,0 - 5,0	El tiempo de retención del pico en la preparación de la muestra, corresponde con el tiempo de retención del pico en la preparación del estándar.	5,0 - 5,3	Igual o Mayores de 10 µm: no más de 3000/Ampolla. Igual o Mayores de 25 µm no más de 300/Ampolla.	90,0% - 110,0%	ESTÉRIL	No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan
Inicial	Conforme	4,00	Conforme	5,13	12,2 Partículas/Ampolla; 0,0 Partículas/Ampolla	103,2	ESTÉRIL	No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan
Mes 3	Conforme	3,74	Conforme	N.A	N.A	101,8	N.A	N.A
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO								
TEMPERATURA: 5 °C +/- 3 °C				HUMEDAD RELATIVA: N.A				

O. Martínez
Realizado porD. González
Verificado por

Fecha de Emisión: 30/11/2015

Fecha Prox. Revisión: 30/11/2016

No Edición: 1

28

	DEPARTAMENTO DE CONTROL DE CALIDAD TABLA N° 4	CÓDIGO RCC No. 018-10
---	---	--------------------------

ESTUDIO DE ESTABILIDAD NATURAL PARA LEVOSIMENDAN 12,5 mg/5 mL AMPOLLA POR 5 mL

LOTE: ADS03LMP

PARÁMETROS-VALORES CONSIDERADOS EN EL ESTUDIO DE ESTABILIDAD

TIEMPO (MESES)	ASPECTO	pH (25°C)	IDENTIFICACIÓN POR HPLC	VOLUMEN DE LLENADO (mL)	PARTÍCULAS SUBVISIBLES	VALORACIÓN LEVOSIMENDAN (%)	ESTERILIDAD	ENDOTOXINAS BACTERIANAS
	Líquido traslucido, de color amarillo a amarillo ámbar, libre de partículas; en ampolla ámbar x 5 mL	3,0 - 5,0	El tiempo de retención del pico en la preparación de la muestra, corresponde con el tiempo de retención del pico en la preparación del estándar.	5,0 - 5,3	Igual o Mayores de 10 µm: no más de 3000/Ampolla. Igual o Mayores de 25 µm no más de 300/Ampolla.	90,0% - 110,0%	ESTÉRIL	No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan
Inicial	Conforme	4,05	Conforme	5,13	18,3 Partículas/Ampolla; 12,2 Partículas/Ampolla	103,4	ESTÉRIL	No más de 14,6 Unidades USP de Endotoxina por µg de Levosimendan
Mes 3	Conforme	3,71	Conforme	N.A	N.A	101,8	N.A	N.A
CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO								
TEMPERATURA: 5°C +/- 3°C				HUMEDAD RELATIVA: N.A				

O. Machinet
Realizado por

O. González
Verificado por

Fecha de Emisión: 30/11/2015	Fecha Prox. Revisión: 30/11/2016	No Edición: 1
------------------------------	----------------------------------	---------------

28

281