



BLAU FARMACÊUTICA

Anexo XIII POP SP CQ 149/13

Informe de Estudio de Estabilidad post Dilución

EFRINALIN 1mg/mL Amp 1 mL

Sol. Inj

(Hemitartarato de Epinefrina)

READ 005/21.0



BLAU FARMACÊUTICA

Anexo XIII POP SP CQ 149/13

Informe de Estudio de Estabilidad post Dilución**1. Introducción**

Este informe describe el estudio de estabilidad tras dilución a realizar sobre el producto Efrinalin 1mg/mL Amp 1mL Sol. Inj, envasado en ampolla de vidrio ámbar.

2. Descripción del lote

Información del producto	
Producto	Efrinalin 1mg/mL Amp 1 mL solución inyectable
Lote en estudio	21061366
Fecha de fabricación	06/2021
Fecha de vencimiento	06/2023
Fecha de inicio de estudio	02/08/2021
Tamaño de lote	142.857 Ampollas
Parámetros de estudio	Diluyentes: Solución Fisiológica 0,9% y Solución de Glucosa 5% Almacenamiento: Temperatura ambiente (15°C a 30°C) y Ambiente refrigerado (5°±3°C). Proteger de la luz
Material de embalaje primario	Ampolla de vidrio ámbar
Metodología utilizada	MA PT 038/10
Sitio de Fabricación	Blau Farmacêutica – Ruta Adherbal Stresser, 84 – São Paulo, Brasil
Información del API	
Nombre del principio activo	Hemitartarato de Epinefrina
Código DCB	03442
Nombre DCI	<i>Epinephrine hemitartrate</i>
CAS	51-42-3
Nombre del fabricante del principio activo	Wuhan Wuyao Pharmaceutical Co, Ltd.
Sitio de fabricación del principio activo	N°. 18 Wangfen Road Fuchi Town Yangxin County, Huangshi City Hubei Province 435229 China.
Fecha de fabricación del principio activo	11/2019
Número de lote interno del principio activo	19040317

3. Descripción del Estudio

El estudio se llevará a cabo en las siguientes condiciones

Diluyentes: Solución Fisiológica 0,9% y Solución de Glucosa 5%



BLAU FARMACÉUTICA

Anexo XIII POP SP CQ 149/13

Informe de Estudio de Estabilidad post Dilución

Almacenamiento: Temperatura ambiente (15°C a 30°C) y Ambiente refrigerado (5°±3°C). Proteger de la luz.

Concentración de muestra: 1: 10.000 (0,1mg/mL). Se tomó la concentración de dilución más alta indicada en el prospecto.

Tiempo de almacenamiento: 24 horas;

Frecuencia de las pruebas: Inicial, 12 horas y 24 horas;

Preparación de la solución (Solución Fisiológica 0,9%): Diluir 10 ampollas de producto Efrinalin 1mg/mL en 100 mL de solución Fisiológica 0,9% y proteger de la luz. Seguir conforme al método analítico del producto.

Preparación de la solución (Solución de glucosa 5%): Diluir 10 ampollas de producto Efrinalin 1mg/mL en 100 mL de Solución de Glucosa 5% y proteger de la luz. Seguir conforme al método analítico del producto.

Pruebas	Especificación
Descripción	Solución clara, incolora a ligeramente amarillenta, inodora, ligeramente ácida, sin partículas visibles.
pH	Informativo
Color y Nitidez	La solución no debe ser rosada y no debe contener ningún precipitado. Si se observa un color amarillento en la solución de muestra, debe prepararse al mismo tiempo un patrón y determinarse la absorbancia UV de ambas soluciones a 460 nm. La absorbancia de la muestra no supera la del patrón
Material particulado	≥ 10µm: Máximo 6000 partículas ≥ 25µm: Máximo 600 partículas
Contenido de Epinefrina	0,90 – 1,15 mg/mL (90,0% - 115,0%)

Nota: La especificación de la prueba de pH es informativo, ya que la adición de diluyentes puede alterar la fracción de pH especificada en el método MA PT 038/10

Relatório de Estudo de Estabilidade após Diluição

4. Resultados

4.1 Solução Fisiológica 0,9% - Ambiente refrigerado ($5^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$)

Resultados - Solução Fisiológica 0,9% - Ambiente refrigerado ($5^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$)			
Teste	0 Horas	12 Horas	24 Horas
Descrição	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis
pH	3,7	3,7	3,8
Cor e Claridade	A solução não ficou rosada e não houve precipitado	A solução não ficou rosada e não houve precipitado	A solução não ficou rosada e não houve precipitado
Material Particulado	$\geq 10 \mu\text{m}$: 39 partículas $\geq 25 \mu\text{m}$: 5 partículas	$\geq 10 \mu\text{m}$: 197 partículas $\geq 25 \mu\text{m}$: 47 partículas	$\geq 10 \mu\text{m}$: 41 partículas $\geq 25 \mu\text{m}$: 3 partículas
Teor Epinefrina	1,10 mg/mL (110,2%)	1,11 mg/mL (110,5%)	1,10 mg/mL (109,5%)

Relatório de Estudo de Estabilidade após Diluição

4.2 Solução Fisiológica 0,9% - Temperatura ambiente (15°C a 30°C)

Resultados - Solução Fisiológica 0,9% - Temperatura ambiente (15°C a 30°C)			
Teste	0 Horas	12 Horas	24 Horas
Descrição	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis
pH	3,7	3,7	3,6
Cor e Claridade	A solução não ficou rosada e não houve precipitado	A solução não ficou rosada e não houve precipitado	A solução não ficou rosada e não houve precipitado
Material Particulado	≥ 10 µm: 39 partículas ≥ 25 µm: 5 partículas	≥ 10 µm: 46 partículas ≥ 25 µm: 8 partículas	≥ 10 µm: 160 partículas ≥ 25 µm: 57 partículas
Teor Epinefrina	1,10 mg/mL (110,2%)	1,12 mg/mL (111,7%)	1,10 mg/mL (109,8%)

Relatório de Estudo de Estabilidade após Diluição

4.3 Solução de Glicose 5% - Ambiente refrigerado ($5^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$)

Resultados - Solução de Glicose 5% - Ambiente refrigerado ($5^{\circ} \pm 3^{\circ}\text{C}$)			
Teste	0 Horas	12 Horas	24 Horas
Descrição	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis
pH	3,7	3,8	3,7
Cor e Claridade	A solução não ficou rosada e não houve precipitado	A solução não ficou rosada e não houve precipitado	A solução não ficou rosada e não houve precipitado
Material Particulado	$\geq 10 \mu\text{m}$: 53 partículas $\geq 25 \mu\text{m}$: 8 partículas	$\geq 10 \mu\text{m}$: 131 partículas $\geq 25 \mu\text{m}$: 7 partículas	$\geq 10 \mu\text{m}$: 177 partículas $\geq 25 \mu\text{m}$: 26 partículas
Teor Epinefrina	1,10 mg/mL (110,4%)	1,12 mg/mL (111,8%)	1,09 mg/mL (109,4%)

Relatório de Estudo de Estabilidade após Diluição

4.4 Solução de Glicose 5% - Temperatura ambiente (15°C a 30°C)

Resultados - Solução de Glicose 5% - Temperatura ambiente (15°C a 30°C)			
Teste	0 Horas	12 Horas	24 Horas
Descrição	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis	Solução límpida, incolor, inodora, ligeiramente ácida, isenta de partículas visíveis
pH	3,7	3,8	3,7
Cor e Claridade	A solução não ficou rosada e não houve precipitado	A solução não ficou rosada e não houve precipitado	A solução não ficou rosada e não houve precipitado
Material Particulado	≥ 10 µm: 53 partículas ≥ 25 µm: 8 partículas	≥ 10 µm: 69 partículas ≥ 25 µm: 2 partículas	≥ 10 µm: 99 partículas ≥ 25 µm: 5 partículas
Teor Epinefrina	1,10 mg/mL (110,4%)	1,10 mg/mL (110,4%)	1,10 mg/mL (109,5%)

Relatório de Estudo de Estabilidade após Diluição
5. Análise Estatística
5.1 Análise de Variância

Análise de Variância							
Fonte	GL	SQ Seq	Contribuição	SQ (Aj.)	QM (Aj.)	Valor F	Valor-P
Hora	1	1,125	16,95%	1,125	1,1250	2,04	0,184
Erro	10	5,512	83,05%	5,512	0,5512		
Total	11	6,637	100,00%				

Através da análise de variância, verificamos que a variável tempo, apresenta p-valor de 0,184, valor este maior do que 0,05 (nível de significância) logo, aceitamos a hipótese nula e concluímos que não existe tendência do Teor do produto variar ao longo do tempo quando diluído nos diluentes propostos

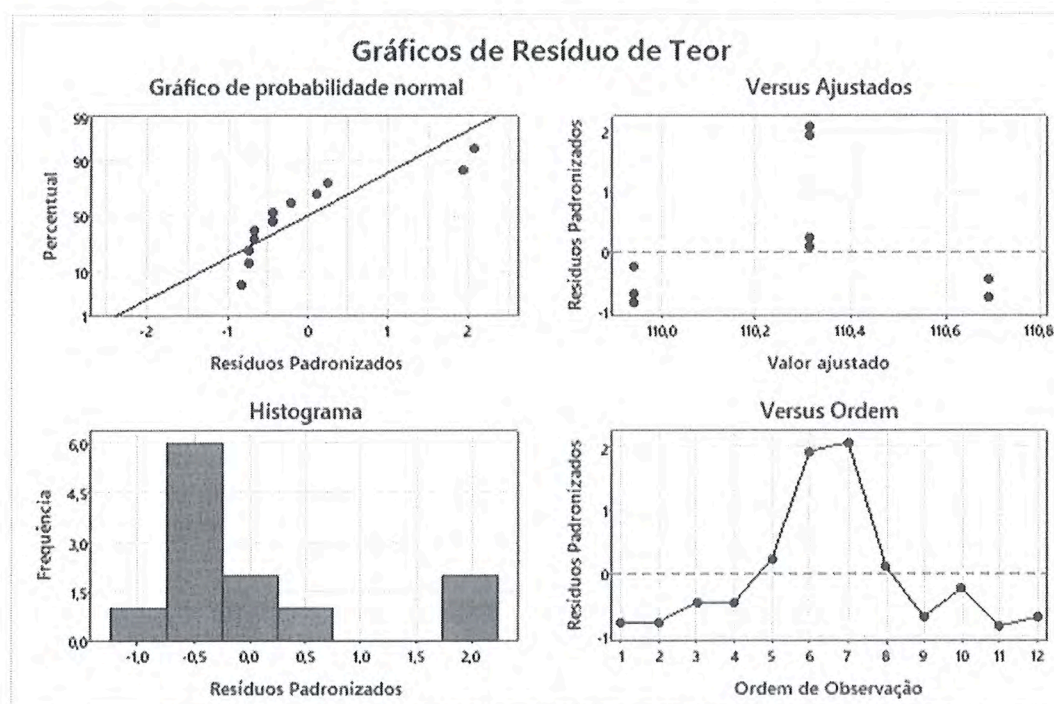


Figura1: Gráfico de Resíduos Padronizados para o Teor

Observando o gráfico de Resíduos Padronizados por Valores Ajustados (Figura 1) é possível observar que os dados não apresentam dispersão acima do limite de 3 sigma, indicando ausência de *outliers*.

6. Justificativa sobre divergências do protocolo

Para atender as normativas vigentes e adequação do estudo conforme premissas da companhia, o relatório READ 005/21 possui divergências de formatação, exposição dos dados



BLAU FARMACÉUTICA

Anexo XIII POP SP CQ 149/13

Informe de Estudio de Estabilidad post Dilución

6. Justificación de las diferencias con el protocolo

Para cumplir con la normativa vigente y adecuación del estudio según las premisas de la empresa, el informe READ 005/21 presenta diferencias de formato, exposición de datos y pruebas realizadas al compararlo con el protocolo PEAD 005/21. Tales cambios tienen por objeto aumentar la fiabilidad y solidez en la ejecución del estudio de estabilidad. En la ejecución del estudio se incluyeron las pruebas Claridad de la solución y Partículas en suspensión. Por lo tanto, las pruebas previstas en el EP PT 038/10, aplicables al Estudio EAD se insertaron en este Informe

7. Conclusión

De acuerdo con los resultados satisfactorios del Estudio de Estabilidad después de la Dilución, se puede inferir que el producto Efrinalin 1mg/mL cuando es diluido en Solución de Glucosa al 5% y Solución Fisiológica al 0,9%, y protegido de la luz, mantiene sus propiedades físico-químicas estables por un período de 24 horas.

8. Histórico

Revisión	Fecha de modificación	Histórico
0	07/10/2021	Emisión Inicial