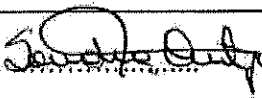
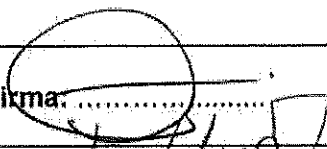
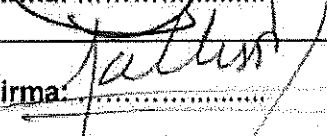


	INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD CC-P-036-D V02	Código: I-EEN-CC-MA-PT-024 Version: 05
PRODUCTO:	Fentanilo 0,1 mg / 2 mL Solución inyectable	Página: 1 de 17

INFORME DE ESTUDIO ESTABILIDAD A TIEMPO REAL	
PRODUCTO : Fentanilo 0,1 mg/ 2mL Solución Inyectable	

Elaborado por: Sandra Antipan A. Cargo: Analista de Validación de Metodologías Analíticas y Estudios de Estabilidad.	Firma: 	Fecha: 18-02-22
Revisado por: Jimmy Espinoza. Cargo: Jefe de Validación de Metodologías Analíticas y Estudios de Estabilidad.	Firma: 	Fecha: 18-02-22
Aprobado por: Gustavo Parra. Cargo: Gerente de Calidad.	Firma: 	Fecha: 21-02-22

	INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD CC-P-036-D V02	Código: I-EEN-CC-MA-PT-024 Version: 05
PRODUCTO:	Fentanilo 0,1 mg / 2 mL Solución inyectable	Página: 12 de 17

7. RESULTADOS

Fentanilo 0,1 mg / 2 mL serie: 16.12.0813				Fecha (inicio estudio): Enero 2018				Fecha término: Enero 2022.			
ESPECIFICACIONES		T = 0	T = 3	T = 6	T = 9	T = 12	T = 18	T = 24	T = 36	T = 48	
Aspecto: Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.		Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	
Identificación: HPLC: Positiva. Los tiempos de retención de la solución estándar y solución muestra coinciden a concentraciones similares.		Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	
Volumen (teórico 2,0 mL)		2,1	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	2,1	2,0	2,0	
pH (4,0 -7,5)		6,83	6,77	7,08	7,13	7,14	7,15	6,94	7,44	6,73	
Valoración (HPLC) Fentanilo 90,0 % - 110,0%		95,19% 95,59% 95,90% X ₃ = 95,56%	93,20% 93,17% 93,08% X ₃ = 93,15%	95,73% 96,16% 95,70% X ₃ = 95,86%	95,74% 95,67% 95,56% X ₃ = 95,66%	96,03% 96,25% 96,52% X ₃ = 96,27%	96,37% 96,68% 96,17% X ₃ = 96,41%	96,60% 96,50% 96,59% X ₃ = 96,60%	98,99% 98,86% 98,87% X ₃ = 98,91%	99,33% 99,31% 99,38% X ₃ = 99,34%	
Endotoxinas Bacterianas: < 50,0 UE/mg de Fentanilo		< 50,0 UE/mg Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	< 50,0 UE/mg Cumple	No aplica	< 50,0 UE/mg Cumple	< 50,0 UE/mg Cumple	< 50,0 UE/mg Cumple	
Esterilidad: Debe ser estéril (no presentar células viables)		Estéril	No aplica	No aplica	No aplica	Estéril	No aplica	Estéril	Estéril	Estéril	
Material Particulado: No más 6000 partículas por envase ≥ 10 µm No más 600 partículas por envase ≥ 25 µm		Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	Cumple	No aplica	Cumple	Cumple	Cumple	
Referencias		EE013/096-098	EE012/199-200	EE017/038-040	EE018/078-081	EE020/036-038	EE022/089-091	EE023/049-053	EE024/128-140	HT-EE-014/22	

Tabla 5: Resultado de análisis de estudio de estabilidad a Tiempo Real para Fentanilo 0,1 mg / 2 mL perteneciente a la serie 16.12.0813 a 30±2 °C y 75% ± 5%HR. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Transparente. El estudio de estabilidad se llevó a cabo en Sequifarm, ubicado en Carlos Salas Herrera 4349 - Conchalí, Santiago, y los datos fueron cuantificados en el laboratorio de control de Laboratorios Biosano S.A.

	INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD CC-P-036-D V02	Código: I-EEN-CC-MA-PT-024 Version: 05
PRODUCTO:	Fentanilo 0,1 mg / 2 mL Solución inyectable	Página: 13 de 17

Fentanilo 0,1 mg / 2 mL serie: 17.04.0884 Fecha (inicio estudio): Enero 2018 Fecha término: Enero 2022.

ESPECIFICACIONES	T = 0	T = 3	T = 6	T = 9	T = 12	T = 18	T = 24	T = 36	T = 48
Aspecto: Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.
Identificación: HPLC: Positiva. Los tiempos de retención de la solución estándar y solución muestra coinciden a concentraciones similares.	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Volumen (teórico 2,0 mL)	2,1	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	2,1	2,0	2,0
pH (4,0 – 7,5)	6,30	6,25	6,53	6,53	6,77	6,79	5,99	7,04	6,47
Valoración (HPLC) Fentanilo 90,0 % - 110,0%	98,24% 96,68% 96,48% X ₃ = 97,13%	94,38% 94,49% 94,57% X ₃ = 94,48%	97,66% 98,19% 98,55% X ₃ = 98,13%	97,57% 97,58% 97,62% X ₃ = 97,59%	96,97% 97,40% 97,72% X ₃ = 97,36%	98,00% 97,53% 97,81% X ₃ = 97,78%	97,62% 97,61% 97,28% X ₃ = 97,50%	100,13% 100,14% 100,15% X ₃ = 100,14%	100,33% 100,28% 100,38% X ₃ = 100,33%
Endotoxinas Bacterianas: < 50,0 UE/mg de Fentanilo	< 50,0 UE/mg Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	< 50,0 UE/mg Cumple	No aplica	< 50,0 UE/mg Cumple	< 50,0 UE/mg Cumple	< 50,0 UE/mg Cumple
Esterilidad: Debe ser estéril (no presentar células viables)	Estéril	No aplica	No aplica	No aplica	Estéril	No aplica	Estéril	Estéril	Estéril
Material Particulado: No más 6000 partículas por envase ≥ 10 µm No más 600 partículas por envase ≥ 25 µm	16 partículas ≥ 10 µm 1 partículas ≥ 25 µm Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	23 partículas ≥ 10 µm 3 partículas ≥ 25 µm Cumple	No aplica	Cumple	Cumple	Cumple
Referencias	EE013/096-098	EE012/199-200	EE017/038-040	EE018/078-081	EE020/036-038	EE022/092-094	EE023/049-053	EE024/128-140	HT-EE-014/22

Tabla 6: Resultado de análisis de estudio de estabilidad a Tiempo Real para Fentanilo 0,1 mg / 2 mL perteneciente a la serie 17.04.0884 a 30±2 °C y 75% ± 5%HR. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Transparente. El estudio de estabilidad se llevó a cabo en Sequifarm, ubicado en Carlos Salas Herrera 4349 - Conchalí, Santiago, y los datos fueron cuantificados en el laboratorio de control de calidad de Laboratorios Biosano S.A.

	INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD CC-P-036-D V02	Código: I-EEN-CC-MA-PT-024 Version: 05
PRODUCTO:	Fentanilo 0,1 mg / 2 mL Solución inyectable	Página: 14 de 17

Fentanilo 0,1 mg / 2 mL serie: 17.04.1133 Fecha (inicio estudio): Enero 2018 Fecha término: Enero 2022.

ESPECIFICACIONES	T = 0	T = 3	T = 6	T = 9	T = 12	T = 18	T = 24	T = 36	T = 48
Aspecto: Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión.
Identificación HPLC: Positiva. Los tiempos de retención de la solución estándar y solución muestra coinciden a concentraciones similares.	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Volumen (teórico 2,0 mL)	2,1	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	2,0	2,0	2,0
pH (4,0 - 7,5)	6,58	6,29	6,47	6,70	6,73	6,83	6,67	7,15	6,76
Valoración (HPLC) Fentanilo 90,0 % - 110,0%	95,08% 94,32% 95,12% X ₃ = 94,84%	92,69% 92,81% 92,49% X ₃ = 92,66%	94,89% 95,52% 96,68% X ₃ = 95,69%	95,84% 95,37% 95,31% X ₃ = 95,51%	96,32% 96,13% 96,45% X ₃ = 96,30%	96,38% 96,18% 96,69% X ₃ = 96,42%	96,05% 96,26% 96,39% X ₃ = 96,23%	98,66% 98,43% 98,36% X ₃ = 98,48%	98,47% 98,41% 98,46% X ₃ = 98,45%
Endotoxinas Bacterianas: < 50,0 UE/mg de Fentanilo	< 50,0 UE/mg Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	< 50,0 UE/mg Cumple	No aplica	< 50,0 UE/mg Cumple	< 50,0 UE/mg Cumple	< 50,0 UE/mg Cumple
Esterilidad: Debe ser estéril (no presentar células viables)	Estéril	No aplica	No aplica	No aplica	Estéril	No aplica	Estéril	Estéril	Estéril
Material Particulado: No más 6000 partículas por envase ≥ 10 µm No más 600 partículas por envase ≥ 25 µm	24 partículas ≥ 10 µm 2 partículas ≥ 25 µm Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	31 partículas ≥ 10 µm 6 partículas ≥ 25 µm Cumple	No aplica	Cumple	Cumple	Cumple
Referencias	EE013/096-098	EE012/199-200	EE017/038-040	EE018/078-081	EE020/036-038	EE022/092-108	EE023/049-053	EE024/128-140	HT-EE-014/22

Tabla 7: Resultado de análisis de estudio de estabilidad a Tiempo Real para Fentanilo 0,1 mg / 2 mL perteneciente a la serie 17.04.1133 a 30±2 °C y 75% ± 5%HR. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Transparente. El estudio de estabilidad se llevó a cabo en Sequifarm, ubicado en Carlos Saia Herrera 4349 - Conchalí, Santiago, y los datos fueron cuantificados en el laboratorio de control de calidad de Laboratorios Biosano S.A.

	INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD <i>CC-P-036-D V02</i>	Código: I-EEN-CC-MA-PT-024 Version: 05
PRODUCTO:	Fentanilo 0,1 mg / 2 mL Solución inyectable	Página: 15 de 17

8. CONCLUSIONES

Los resultados demuestran que se mantienen los atributos de calidad en el producto Fentanilo 0,1 mg / 2 mL Solución Inyectable, contenido en ampollas transparentes borosilicato tipo I, durante el tiempo de 48 meses que lleva transcurrido mencionado estudio, bajo las condiciones de estabilidad $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75\% \pm 5\%$ HR (Zona IVb).

9. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Resultado:	CUMPLE
------------	--------

10. REFERENCIAS

1. Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Instituto de Salud Pública. Aprueba "Guía para la realización y presentación de Estudios de Estabilidad" de productos farmacéuticos en Chile. Resolución Exenta N° 001773. Marzo 2006.
2. República de Colombia. Ministerio de la Protección Social. Documento Técnico Guía de Estabilidad de Medicamentos.
3. Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.01.04:10 Primera actualización. Productos Farmacéuticos. Estudios de Estabilidad de Medicamentos para uso Humano. 2010.
4. Anexo 2, Informe 43 OMS, 2009.
5. Moore, D.E., Journal of Pharmaceutical Sciences, 65, 1447 (1976); 66, 1282 (1977); 72, 180 (1983).
6. International Conference on Harmonization (ICH), Q1B Photostability testing of New Drug substances and Products.
7. Carstensen J.T., Franchini M. y Ertel K, "Statistical Approaches to Stability Protocol Design", J.Pharm.Sci. 81, (3), 303-308, (1992).
8. International Conference on Harmonization (ICH) - Guidance for Industry: Q1E Evaluation of Stability Data.