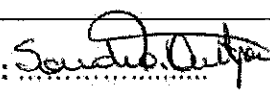
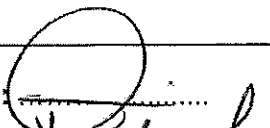
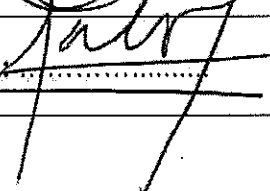


|                                                                                   |                                                            |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|  | <b>INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b><br>CC-P-036-D V02 | Código:<br>I-EEN-CC-MA-PT-083 |
| PRODUCTO:                                                                         | Morfina HCl 10 mg /mL Solución inyectable                  | Página: 1 de 17               |

|                                               |                                           |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>INFORME DE ESTUDIO ESTABILIDAD NATURAL</b> |                                           |
| PRODUCTO :                                    | Morfina HCl 10 mg /mL Solución inyectable |

|                                                                                                                                 |                                                                                             |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Elaborado por: Sandra Antipan A.<br>Cargo: Analista Químico de Validación de Metodologías Analíticas y Estudios de Estabilidad. | Firma:  | Fecha: 13-02-20 |
| Revisado: Jimmy Espinoza F.<br>Cargo: Jefe de Validación de Metodologías Analíticas y Estudios de Estabilidad.                  | Firma:  | Fecha: 14-02-20 |
| Aprobado por: Gustavo Parra N.<br>Cargo: Gerente de Calidad.                                                                    | Firma:  | Fecha: 15-02-20 |

|                                    |                                                            |                                      |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Biosano</b><br>LABORATORIO S.A. | <b>INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b><br>CC-P-036-D V02 | <b>Código:</b><br>I-EEN-CC-MA-PT-083 |
| <b>PRODUCTO:</b>                   | <b>Morfina HCl 10 mg /mL Solución inyectable</b>           | <b>Página:</b> 12 de 17              |

## 7. RESULTADOS

| Morfina HCl 10 mg / 1 mL serie: 17.04.1122                                                                              |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           | Fecha inicio: Enero 2018                                                                  |                                                                                           | Fecha término: Enero 2020                                                                 |                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ESPECIFICACIONES                                                                                                        | T = 0                                                                                     | T = 3                                                                                     | T = 6                                                                                     | T = 9                                                                                     | T = 12                                                                                    | T = 18                                                                                    | T = 24                                                                                    |
| Aspecto: Solución levemente amarilla, sin partículas extrañas visibles en suspensión                                    | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión |
| Identificación: HPLC: Los tiempos de retención de la solución estándar y muestra coinciden a concentraciones similares. | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  |
| pH (3,0 – 6,0)                                                                                                          | 4,66                                                                                      | 4,48                                                                                      | 4,49                                                                                      | 4,19                                                                                      | 4,10                                                                                      | 3,85                                                                                      | 3,70                                                                                      |
| Valoración (HPLC) Morfina HCl 93,0 - 107,0 %                                                                            | 101,94%<br>103,48%<br>X= 102,71%                                                          | 105,06%<br>103,93%<br>104,82%<br>X= 104,58%                                               | 103,10%<br>103,96%<br>103,30%<br>X= 103,45%                                               | 102,62%<br>103,51%<br>100,11%<br>X= 102,08%                                               | 98,67%<br>97,79%<br>100,18%<br>X= 98,88%                                                  | 100,30%<br>99,48%<br>100,64%<br>X= 100,14%                                                | 96,24%<br>98,07%<br>99,40%<br>X= 97,91%                                                   |
| Endotoxinas Bacterianas: < 17,5UE/mg de Morfina HCl                                                                     | < 17,5UE/mg Cumple                                                                        | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | < 17,5UE/mg Cumple                                                                        | No Aplica                                                                                 | < 17,5UE/mg Cumple                                                                        |
| Esterilidad: Debe ser estéril (no presentar células viables)                                                            | Estéril                                                                                   | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | Estéril                                                                                   | No Aplica                                                                                 | Estéril                                                                                   |
| Material Particulado: No más 6000 partículas por envase ≥ 10 µm<br>No más 600 partículas por envase ≥ 25 µm             | Cumple                                                                                    | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | Cumple                                                                                    | No Aplica                                                                                 | Cumple                                                                                    |
| Referencias                                                                                                             | EE-014/077-081<br>RTE-023: 86<br>MVD-15: 163                                              | EE-014/ 086-089                                                                           | EE-017/ 017-019                                                                           | EE-020/ 018-020                                                                           | EE-019/ 041-045<br>RTE-007: 47<br>MVD-18: 137                                             | EE-022/ 117-122                                                                           | EE-025/ 001-007                                                                           |

Tabla 5: Resultado de análisis de estudio de estabilidad Natural para Morfina HCl 10 mg / 1 mL perteneciente a la serie 17.04.1122 a 30 ± 2 °C y 75 % ± 5 % HR. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Ámbar. 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

Tabla 5: Resultado de análisis de estudio de estabilidad Natural para Morfina HCl 10 mg / 1 mL perteneciente a la serie 17.04.1122 a 30 ± 2 °C y 75 % ± 5 % HR. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Ámbar. El estudio de estabilidad se llevó a cabo en Sequifam, 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.

|                                                                                                                   |                                                            |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|  <b>Biosano</b><br>LABORATORIO | <b>INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b><br>CC-P-036-D V02 | Código:<br>I-EEN-CC-MA-PT-083 |
| <b>PRODUCTO:</b>                                                                                                  | <b>Morfina HCl 10 mg /mL Solución inyectable</b>           | Página: 13 de 17              |

| Morfina HCl 10 mg / 1 mL serie: 17.07.1285                                                                              |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fecha inicio: Enero 2018                                                                                                |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |
| Fecha termino: Enero 2020                                                                                               |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |
| ESPECIFICACIONES                                                                                                        |                                                                                           | T = 0                                                                                     | T = 3                                                                                     | T = 6                                                                                     | T = 9                                                                                     | T = 12                                                                                    | T = 18                                                                                    | T = 24                                                                                    |
| Aspecto: Solución levemente amarilla, sin partículas extrañas visibles en suspensión                                    | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión |
| Identificación: HPLC: Los tiempos de retención de la solución estándar y muestra coinciden a concentraciones similares. | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  |
| pH (3,0 – 6,0)                                                                                                          | 4,66                                                                                      | 4,51                                                                                      | 5,31                                                                                      | 4,19                                                                                      | 4,09                                                                                      | 3,85                                                                                      | 3,73                                                                                      |                                                                                           |
| Valoración (HPLC) Morfina HCl 93,0 - 107,0 %                                                                            | 101,94%<br>103,48%<br>X= 102,71%                                                          | 103,41%<br>101,67%<br>104,71%<br>X= 103,26%                                               | 102,95%<br>101,86%<br>101,67%<br>X= 102,16%                                               | 100,25%<br>99,90%<br>98,61%<br>X= 99,59%                                                  | 97,40%<br>97,48%<br>97,75%<br>X= 97,54%                                                   | 98,33%<br>99,05%<br>X= 98,69%                                                             | 98,32%<br>96,30%<br>96,86%<br>X= 97,16%                                                   |                                                                                           |
| Endotoxinas Bacterianas: < 17,5UE/mg de Morfina HCl                                                                     | < 17,5UE/mg Cumple                                                                        | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | < 17,5UE/mg Cumple                                                                        |
| Esterilidad: Debe ser estéril (no presentar células viables)                                                            | Estéril                                                                                   | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | Estéril                                                                                   | No Aplica                                                                                 | Estéril                                                                                   |
| Material Particulado: No más 6000 partículas por envase ≥ 10 µm<br>No más 600 partículas por envase ≥ 25 µm             | 251 partículas ≥ 10 µm<br>2 partículas ≥ 25 µm<br>Cumple                                  | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | 115 partículas ≥ 10 µm<br>5 partículas ≥ 25 µm<br>Cumple                                  | No Aplica                                                                                 | Cumple                                                                                    |
| Referencias                                                                                                             | EE-014/077-081<br>RTE-023: 86<br>MVD-15: 163                                              | EE-014/ 088-089                                                                           | EE-017/ 017-019                                                                           | EE-020/ 018-020                                                                           | EE-019/ 041-045<br>RTE-007: 47<br>18: 137                                                 | EE-022/ 117-122                                                                           | EE-025/ 001-007                                                                           |                                                                                           |

Tabla 6: Resultado de análisis de estudio de estabilidad Natural para Morfina HCl 10 mg / 1 mL perteneciente a la serie 17.04.1285 a 30 ± 2 °C y 75 % ± 5 % HR. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Ambar. 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.

**Tabla 6:** Resultado de análisis de estabilidad Natural para Morfina HCl 10 mg / 1 mL perteneciente a la serie 17.04.1285 a 30 ± 2 °C y 75 % ± 5 % HR. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Ambar. 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.

|                                                                                                                   |                                                            |                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|  <b>Biosano</b><br>LABORATORIO | <b>INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b><br>CC-P-036-D V02 | Código:<br>I-EEN-CC-MA-PT-083 |
| <b>PRODUCTO:</b>                                                                                                  | <b>Morfina HCl 10 mg /mL Solución inyectable</b>           | Página: 14 de 17              |

| Morfina HCl 10 mg / 1 mL serie: 17.10.1455                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ESPECIFICACIONES                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | T = 0                                                                                     | T = 3                                                                                     | T = 6                                                                                     | T = 9                                                                                     | T = 12                                                                                    | T = 18                                                                                    | T = 24                                                                                    |
| Solución levemente transparente, sin partículas visibles en suspensión                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión | Solución levemente amarilla, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión |
| Identificación: HPLC:<br>Los tiempos de retención de la solución estándar y muestra coinciden a concentraciones similares.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  | Positiva                                                                                  |
| pH (3,0 – 6,0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  | 4,66                                                                                      | 4,62                                                                                      | 4,45                                                                                      | 4,17                                                                                      | 4,11                                                                                      | 3,94                                                                                      | 3,84                                                                                      |
| Valoración (HPLC)<br>Morfina HCl<br>93,0 - 107,0 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  | 101,94%<br>103,48%<br>X= 102,71%                                                          | 103,76%<br>103,20%<br>101,56%<br>X= 102,84%                                               | 101,87%<br>101,11%<br>102,78%<br>X= 101,92%                                               | 100,16%<br>99,34%<br>98,37%<br>X= 99,29%                                                  | 98,77%<br>98,81%<br>100,76%<br>X= 99,45%                                                  | 98,85%<br>98,94%<br>99,23%<br>X= 99,01%                                                   | 98,21%<br>99,27%<br>99,62%<br>X= 99,03%                                                   |
| Endotoxinas<br>Bacterianas:<br>< 17,5UE/mg de Morfina HCl                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  | < 17,5UE/mg Cumple                                                                        | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | < 17,5UE/mg Cumple                                                                        | No Aplica                                                                                 | < 17,5UE/mg Cumple                                                                        |
| Esterilidad: Debe ser estéril (no presentar células viables)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  | Estéril                                                                                   | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | Estéril                                                                                   | No Aplica                                                                                 | Estéril                                                                                   |
| Material Particulado: No más 6000 partículas por envase ≥ 10 µm<br>No más 600 partículas por envase ≥ 25 µm                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  | 251 partículas ≥ 10 µm<br>2 partículas ≥ 25 µm<br>Cumple                                  | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | No Aplica                                                                                 | 216 partículas ≥ 10 µm<br>8 partículas ≥ 25 µm<br>Cumple                                  | No Aplica                                                                                 | Cumple                                                                                    |
| Referencias                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |  | EE-014/077-081<br>RTE-023-86<br>MVD-15: 163                                               | EE-014/ 086-089                                                                           | EE-017/ 017-019                                                                           | EE-020/ 018-020                                                                           | EE-019/ 041-045<br>RTE-007: 47<br>MVD-18: 137                                             | EE-022/ 117-122                                                                           | EE-025/ 001-007                                                                           |
| Tabla 7: Resultado de análisis de estudio de estabilidad Natural para Morfina HCl 10 mg / 1 mL perteneciente a la serie 17.10.1455 a 30 ± 2 °C y 75 % ± 5 % HR. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Amber. El estudio de estabilidad se llevó a cabo en Sequifam, 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. |  |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |                                                                                           |

Tabla 7: Resultado de análisis de estudio de estabilidad Natural para Morfina HCl 10 mg / 1 mL perteneciente a la serie 17.10.1455 a 30 ± 2 °C y 75 % ± 5 % HR. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Ámbar. El estudio de estabilidad se llevo 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.

|                                                                                   |                                                                   |                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
|  | <b>INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD</b><br><i>CC-P-036-D V02</i> | Código:<br>I-EEN-CC-MA-PT-083 |
| <b>PRODUCTO:</b>                                                                  | <b>Morfina HCl 10 mg /mL Solución Inyectable</b>                  | Página: 15 de 17              |

## 8. CONCLUSIONES

Los resultados demuestran que se mantienen los atributos de calidad en el producto Morfina HCl 10 mg / 1 mL Solución Inyectable, contenido en ampollas ámbar de borosilicato Tipo I, durante el tiempo de 24 meses que lleva transcurrido el estudio de estabilidad natural, bajo las condiciones de estabilidad 30°C ± 2°C y 75% ± 5% HR (Zona IVb).

## 9. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 30 ± 2°C.

|                   |               |
|-------------------|---------------|
| <b>Resultado:</b> | <b>CUMPLE</b> |
|-------------------|---------------|

## 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.