

A quien pueda interesar,

Por este intermedio, el abajo firmante en representación de Blau Farmacéutica Chile S.p.A., declara que el producto **OXALIPLATINO SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg/20 mL**, Registro Sanitario N° F-26069, es estable durante 18 meses, almacenado a no más de 25°C y protegido de la luz.

Una vez diluido en condiciones asépticas validadas, con glucosa 5%, es estable durante 24 horas, almacenado entre 2°C y 8°C.

Cabe señalar que, estas condiciones son las actualmente autorizadas mediante registro sanitario y están ampliamente respaldadas por los estudios de estabilidad acelerado y de larga duración realizados por el fabricante del producto terminado, para garantizar su calidad, seguridad y eficacia.

Adjuntamos estudio de estabilidad correspondiente.

Saludos cordiales,

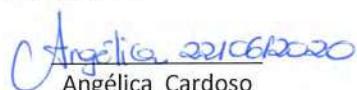
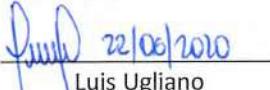
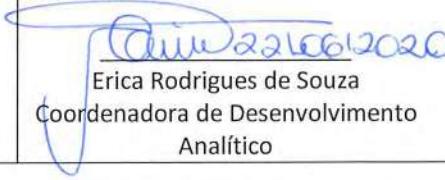


Mirtha Alvarez
Directora Técnica
Blau Farmaceutica Chile SpA
E-mail: mirtha.alvarez@blau.com

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 1 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2 Data de emissão: 22/06/2020

PRODUTO	Oxaliplatina 100 mg/20 mL injetável
FORMA FARMACÊUTICA	Solução Injetável
PRINCIPIO ATIVO/ CONCENTRAÇÃO	Oxaliplatina/5 mg/mL
METODO ANALÍTICO/ REVISÃO	MAF PA 137/1 Oxaliplatina 100mg/20mL Injetável - Indicativo de Estabilidade
FINALIDADE DO RELATÓRIO	<input type="checkbox"/> Apresentação do estudo acelerado parcial <input type="checkbox"/> Apresentação do estudo longa duração parcial <input checked="" type="checkbox"/> Finalização do estudo acelerado <input checked="" type="checkbox"/> Finalização do estudo de longa duração

Desenvolvimento analítico

Elaborado por:  Angélica Cardoso Analista de Desenvolvimento Analítico	Verificado por:  Luis Ugliano Analista de Estabilidade	Aprovado por:  Erica Rodrigues de Souza Coordenadora de Desenvolvimento Analítico
--	---	--

 Blau® FARMACÊUTICA	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 2 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2
		Data de emissão: 22/06/2020

SIGLAS E ABREVIATURAS

FA VD AMB = Frasco-ampola vidro ambar

REV = Revisão

HPLC = High Performance Liquid Cromatography

NC = Número de controle

S/A = Sociedade Anônima

UFC = Unidade formadoras de colônia

UR = Umidade relativa

DPR = Desvio Padrão Relativo

USP = United States Pharmacopeia

AC = Estudo de Estabilidade Acelerado

LD = Estudo de Estabilidade Longa Duração

FQ = Físico Químico

MB = Microbiológico

NA = Não Aplicável

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 3 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2 Data de emissão: 22/06/2020

SUMÁRIO

RESUMO DO ESTUDO	4
1 INTRODUÇÃO	5
2 OBJETIVO	5
3 PLANO DE ESTUDO: MATERIAIS, MÉTODOS E CRONOGRAMA	5
3.1 MATERIAIS	5
3.1.1 FORMULAÇÃO DOS LOTES EM ESTABILIDADE	5
3.1.2 MANUFATURA DOS LOTES EM ESTABILIDADE	7
3.1.3 MATERIAL DE EMBALAGEM	7
3.2 MÉTODOS	8
3.3 CRONOGRAMA	9
4 RESULTADOS	9
5 DISCUSSÃO	10
5.1 TESTES FÍSICOS	11
5.2 TESTES QUÍMICOS	11
5.3 TESTES MICROBIOLÓGICOS	12
6 CONCLUSÃO	12
7 CONDIÇÃO DE ARMAZENAMENTO	13
8 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	13
9 HISTÓRIO	13
10 ANEXOS	13

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 4 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2 Data de emissão: 22/06/2020

RESUMO DO ESTUDO

Neste relatório, estão os dados do estudo de estabilidade acelerada e estudo de estabilidade de longa duração finalizados do medicamento Oxaliplatina 100 mg/20 mL solução injetável. Os lotes foram fabricados pela Blau Farmacêutica S/A - Unidade Caucaia, São Paulo, Brasil em escala industrial com tamanho de lote igual a 25,000 L. O material de embalagem primária utilizado para a condução dos estudos foi frasco-ampola de vidro tipo I âmbar 29 mL (FA VD AMB).

As análises realizadas com intuito de avaliar as características físico-químicas demonstraram que não houve variações significativas em relação aos resultados iniciais para os parâmetros físicos de pH, Densidade, Osmolalidade, Partículas Subvisíveis. Os valores obtidos no teste de Teor e Limite de Ácido Oxálico cumpriram com a especificação estabelecida pela metodologia analítica. Para o teste de Limite de SP-4-2-Diaqua [(IR,2R)-cyclohexane-1,2-diamine – N,N’] Platinum, os valores obtidos cumpriram com a especificação em todos os lotes em Estudo apenas quando submetidos à 25 °C ±2 °C / 60% ±5% UR.

O medicamento Oxaliplatina 100 mg/20 mL solução injetável, apresentou-se estável até os 18 meses no estudo de estabilidade de longa duração em frasco-ampola de vidro tipo I âmbar 29 mL (FA VD AMB), submetido a armazenamento de 25 °C ±2 °C / 60% ±5% UR. O produto apresentou-se instável nas condições de 30 °C ± 2 °C / 75% ±5% UR e 40 °C ± 2 °C – 75% UR ± 5% UR, respectivamente, devido a uma impureza desconhecida TRR 0,54 que ultrapassou o limite de especificação que é de 0,2%.

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 5 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2 Data de emissão: 22/06/2020

1 INTRODUÇÃO

Os estudos de estabilidade foram conduzidos conforme planejamento realizado através do Protocolo 019/17 para os lotes SICA 011/17; SICA 012/17 e SICA 013/17 utilizando a metodologia analítica definida pelo método MAF PA 137/1 Oxaliplatina 100 mg/20 mL injetável - Indicativo de Estabilidade.

2 OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi avaliar a estabilidade do produto Oxaliplatina 100 mg/20 mL solução injetável a fim de assegurar que o prazo de validade de 18 meses está adequado, frente ao registro de medicamento genérico e similar.

Este relatório descreve todos os resultados obtidos pelo estudo de estabilidade acelerada e de longa duração finalizados.

A aprovação do estudo de estabilidade, os critérios das especificações estabelecidas para cada parâmetro analisado devem ser atendidos por todos resultados.

3 PLANO DE ESTUDO: MATERIAIS, MÉTODOS E CRONOGRAMA

3.1 MATERIAIS

3.1.1 FORMULAÇÃO DOS LOTES EM ESTABILIDADE

A composição qualitativa e quantitativa de cada lote do produto Oxaliplatina 100 mg/20 mL injetável está descrita nas Tabelas 1, 2 e 3, abaixo:

Tabela 1 - Lote: SICA 011/17

Componentes	Lote utilizado	Peso/peso ou Peso/volume	Peso/peso ou Peso/volume p/ Unidade Posológica
Oxaliplatina	17100395	125,000 g	0,104 g
Lactose monoidratada	17050843	1,125 kg	0,932 g
Água para injetáveis qsp	-----	25.000,00 mL	20,700 mL
Frasco – ampola Tipo I Âmbar 29 mL	17040733	1.207	1 un
Tampa Borracha 20 mm sem fenda	17060284	1.207	1 un
Tampa 20 mm Branca	ME11080104	1.207	1 un

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 6 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2
		Data de emissão: 22/06/2020

Tabela 2 - Lote: SICA 012/17

Componentes	Lote utilizado	Peso/peso ou Peso/volume	Peso/peso ou Peso/volume p/ Unidade Posológica
Oxaliplatina	17100395	125,000 g	0,104 g
Lactose monoidratada	17050843	1,125 kg	0,932 g
Água para injetáveis qsp	-----	25.000,00 mL	20,700 mL
Frasco – ampola Tipo I Âmbar 29 mL	17040733	1.207	1 un
Tampa Borracha 20 mm sem fenda	17060284	1.207	1 un
Tampa 20 mm Branca	ME11080104	1.207	1 un

Tabela 3 - Lote: SICA 013/17

Componentes	Lote utilizado	Peso/peso ou Peso/volume	Peso/peso ou Peso/volume p/ Unidade Posológica
Oxaliplatina	17100395	125,000 g	0,104 g
Lactose monoidratada	17050843	1,125 kg	0,932 g
Água para injetáveis qsp	-----	25.000,00 mL	20,700 mL
Frasco – ampola Tipo I Âmbar 29 mL	17040733	1.207	1 un
Tampa Borracha 20 mm sem fenda	17060674	1.207	1 un
Tampa 20 mm Branca	ME11080104	1.207	1 un

3.1.2 MANUFATURA DOS LOTES EM ESTABILIDADE

Os lotes foram fabricados na Blau Farmacêutica S/A - Unidade Caucaia, São Paulo, Brasil, em escala industrial com tamanho de 25,000 L. As informações detalhadas dos lotes produzidos se encontram na Tabela 4, conforme abaixo.

Tabela 4 - Descrição dos lotes manufaturados

Número de lote	SICA 011/17	SICA 012/17	SICA 013/17
Fabricante	Blau Farmaceutica S/A – Unidade Caucaia		
Data de fabricação	10/2017	10/2017	10/2017
Tamanho de lote (teórico)	25,000 L		
Nº lote do princípio ativo	17100395	17100395	17100395

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 7 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2 Data de emissão: 22/06/2020

Nome do fabricante do princípio ativo	Umicore Argentina S.A.		
Local de fabricação do princípio ativo	14 Street, Building # 229 - B1629MXA Pilar Industrial Park, Buenos Aires Province, Argentina		
Data do início do estudo de estabilidade	23/11/2017*	22/11/2017*	23/11/2017*
Último período reportado	6 meses a 40 °C ± 2 °C/ 75% ± 5% UR -Finalizado 24 meses a 25 °C ± 2 °C/ 60% ± 5% UR 24 meses a 30 °C ± 2 °C/ 75% ± 5% UR		

* Até o início do estudo, as amostras foram mantidas respeitando-se as condições de armazenamento do produto.

3.1.3 MATERIAL DE EMBALAGEM

As amostras do medicamento Oxaliplatina 50 mg/10mL injetável dos estudos foram acondicionadas com o tipo de material descrito na tabela 5.

Tabela 5: Material de acondicionamento do medicamento

Tipo de Embalagem	Descrição conforme vocabulário controlado da ANVISA	Descrição
Frasco ampola	FA VD AMB	Código: 7000672 Descrição: Frasco ampola Material: Vidro tipo 1 Cor: Âmbar Capacidade útil: 29 mL
Tampa	Não consta no vocabulário	Código: 7001162 Descrição: Tampa de borracha Cor: Cinza Material: Borracha bromobutílica
Selo de alumínio com tampa	Não consta no vocabulário	Código: 7002419 Descrição: Selo de alumínio com tampa plástica 20 mm Cor da tampa: Branca

3.2 MÉTODOS

As amostras dos estudos foram submetidas aos testes descritos na metodologia MAF PA 137/1 Oxaliplatina 100 mg/20 mL injetável - Indicativo de Estabilidade, conforme detalhado na Tabela 6.

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 8 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2
		Data de emissão: 22/06/2020

Tabela 6 - Testes realizados, especificações e métodos analíticos

Teste	Especificação	Metodologia Analítica	Referência da Metodologia
Descrição	Solução injetável límpida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis.	MAF PA 137/1	Desenvolvimento Interno; Farmacopeia Brasileira 5 ^a ed.
Claridade da Solução	Solução límpida, incolor a levemente amarelada	MAF PA 137/1	Desenvolvimento Interno; Farmacopeia Brasileira 5 ^a ed.
Identificação A - UV	A solução padrão e a solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	MAF PA 137/1	USP 41
Identificação B - HPLC	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	MAF PA 137/1	USP 41
pH	Entre 4,0 e 7,0	MAF PA 137/1	USP 41
Densidade	Informativo	MAF PA 137/1	Desenvolvimento Interno
Teor de Oxaliplatina por HPLC	Entre 90,0 e 110,0%	MAF PA 137/1	USP 41
Limite de Ácido Oxálico	Não mais que 0,6%	MAF PA 137/1	USP 41
Limite de SP-4-2-diaqua [(IR,2R)-cyclohexane-1,2-diamine – N,N’] platinum Impurezas Desconhecidas	Limite de SP-4-2-diaqua [(IR,2R)-cyclohexane-1,2-diamine – N,N’] platinum ≤0,65%; Diaquodiaminocyclohexaneplatinum dímero ≤ 0,50%; Impurezas Individuais Desconhecidas ≤ 0,2%; Impurezas totais (incluindo ácido oxálico) ≤ 2,45%	MAF PA 137/1	USP 41
Partículas Subvisíveis	Partículas ≥ 10 µm: Máximo 6000/recipiente Partículas ≥ 25 µm: Máximo 600/recipiente	MAF PA 137/1	USP 41
Osmolalidade	Informativo	MAF PA 137/1	Farmacopeia Brasileira 5 ^a ed.
Perda de peso em produtos de base aquosa	≤ 2,5% (p/p) em 12 meses ≤ 5,0% (p/p) em 24 meses	MAF PA 137/1	Farmacopeia Brasileira 5 ^a ed
Esterilidade	Estéril	MAF PA 137/1	USP 41 Farmacopeia Brasileira 5 ^a ed.
Endotoxinas Bacterianas	≤ 1,0 UE/mg	MAF PA 137/1	USP 41 Farmacopeia Brasileira 5 ^a ed.

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE		Página 9 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do		Relatório número:
	Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável		010/18 Rev 2
			Data de emissão: 22/06/2020

3.3 CRONOGRAMA

O cronograma adotado para o estudo de estabilidade acelerada e de longa duração está descrito na Tabela 7, a seguir.

Tabela 7 - Cronograma do estudo de estabilidade de Longa Duração e Acelerada

Período	Inicial	3 Meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Lote	AC/LD	AC/LD	AC/LD	LD	LD	LD	LD
SICA 011/17	23/11/17	23/02/18	23/05/18	23/08/18	23/11/18	23/05/19	23/11/19
SICA 012/17	23/11/17	23/02/18	23/05/18	23/08/18	23/11/18	23/05/19	23/11/19
SICA 013/17	23/11/17	23/02/18	23/05/18	23/08/18	23/11/18	23/05/19	23/11/19

AC: Estudo de Estabilidade Acelerada | LD: Estudo de Estabilidade de Longa Duração

A frequência das análises realizadas em cada período do estudo de estabilidade acelerada e de longa duração está descrita na Tabela 8, conforme abaixo.

Tabela 8 - Frequência das análises no estudo de estabilidade de Longa Duração e Acelerado

Condição do Estudo	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Longa Duração 25 °C ± 2 °C/ 60% ± 5% UR	FQ/MB	FQ	FQ	FQ	FQ	FQ	FQ/MB
Longa Duração 30 °C ± 2 °C/ 75% ± 5% UR	FQ/MB	FQ	FQ	FQ	FQ	FQ	FQ/MB
Acelerada 40 °C ± 2 °C/ 75% ± 5% UR	FQ/MB	FQ	FQ/MB	NA	NA	NA	NA

FQ: Análises Físico-Químicas | MB: Análises Microbiológicas

As quantidades de amostras necessárias à realização dos testes estão descritas na Tabela 9 de acordo com as condições de estocagem definidas para o estudo de estabilidade de longa duração e acelerada.

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 10 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2
		Data de emissão: 22/06/2020

Tabela 9 - Número de amostras submetidas ao estudo de estabilidade

Estudo de Estabilidade de Longa Duração 25 °C ± 2 °C - 60% UR ± 5% UR							
Período	Início	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
N FQ	-----	8 frascos	8 frascos	8 frascos	8 frascos	8 frascos	15 frascos
N MB	-----	-----	-----	-----	-----	-----	25 frascos
Estudo de Estabilidade Acelerada 30 °C ± 2 °C - 75% UR ± 5% UR							
Período	Início	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
N FQ	-----	8 frascos	8 frascos	8 frascos	8 frascos	8 frascos	15 frascos
N MB	-----	-----	-----	-----	-----	-----	25 frascos
Estudo de Estabilidade de Longa Duração 40 °C ± 2 °C - 60% UR ± 5% UR							
Período	Início	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
N FQ	-----	8 frascos	15 frascos	-----	-----	-----	-----
N MB	-----	-----	25 frascos	-----	-----	-----	-----

N FQ: Número de amostras a serem retiradas para análise físico-química | N MB: Número de amostras a serem retiradas para análise microbiológica

Na Tabela 10 está descrito o total de amostras que foram necessárias para a condução do estudo de Estabilidade.

Tabela 10 - Total de amostras retiradas para o estudo de estabilidade

Lote	25°C ± 2°C / 60% UR ± 5% UR	30°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR	40°C ± 2°C / 75% UR ± 5% UR	Total
SICA 011/17	80 frascos	80 frascos	48 frascos	208 frascos
SICA 012/17	80 frascos	80 frascos	48 frascos	208 frascos
SICA 013/17	80 frascos	80 frascos	48 frascos	208 frascos

4 RESULTADOS

Os resultados dos estudos foram reportados em planilhas que seguem anexas a esse relatório, conforme tabela 11.

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 11 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2 Data de emissão: 22/06/2020

Tabela 11 - Relação de anexos dos resultados de estabilidade

LOTE	Tipo	Estudo de Estabilidade	Anexo
SICA 011/17	Planilha de Resultado de Estabilidade	Acelerada e Longa Duração	Anexo I
SICA 012/17	Planilha de Resultado de Estabilidade	Acelerada e Longa Duração	Anexo II
SICA 013/17	Planilha de Resultado de Estabilidade	Acelerada e Longa Duração	Anexo III
SICA 011/17 SICA 012/17 SICA 013/17	Gráficos de Tendência de Estabilidade	Acelerada e Longa Duração	Anexo IV

5 DISCUSSÃO

Foram avaliados três lotes do produto Oxaliplatina 50 mg/10mL solução injetável frente às condições de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 60% \pm 5% UR; $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% \pm 5% UR e $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% \pm 5% UR em embalagem primária frasco ampola de vidro tipo I âmbar 29 mL.

Estão reportados neste relatório os resultados dos estudos de estabilidade acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% \pm 5% UR) e de longa duração ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 60% \pm 5% UR e $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% \pm 5% UR) finalizados.

5.1 TESTES FÍSICOS

Todos os resultados podem ser visualizados nas Planilhas dispostas nos Anexos I, II e III e nos Gráficos de Tendência dispostos no anexo IV, deste relatório.

Não foram identificadas quaisquer mudanças visíveis na aparência das soluções injetáveis dos lotes mantidos a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 60% \pm 5% UR; $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% \pm 5% UR e $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% \pm 5% UR. Assim, as especificações de Descrição e de Claridade da solução foram cumpridas para todos os lotes estudados.

Para o teste de pH, os resultados ficaram dentro da faixa de 4,0 a 7,0 para os três lotes nas três condições em estudo.

A especificação do teste de Partículas Subvisíveis e Osmolalidade também foram atendidas para o estudo de estabilidade acelerado e de longa duração.

5.2 TESTES QUÍMICOS

Não houveram variações críticas nos resultados obtidos para teste de Teor e Limite de Ácido Oxálico (impureza A) das amostras mantidas a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 60% \pm 5% UR; $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% \pm 5% UR e $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% \pm 5% UR. em relação as respectivas análises iniciais. O teste de Teor apresentou variação de resultados inferior a 5,0% em relação à análise de liberação do lote, para todos os períodos avaliados conforme preconiza a legislação vigente.

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 12 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2 Data de emissão: 22/06/2020

O teste de Limite de SP-4-2-diaqua [(IR,2R)-cyclohexane-1,2-diamine – N,N')] platinum, no qual também se quantifica a impureza Diaquodiaminoclohexaneplatinum dímero e as impurezas desconhecidas, demonstrou que os três lotes atendem a especificação em relação às impurezas SP-4-2-diaqua [(IR,2R)-cyclohexane-1,2-diamine – N,N')] platinum e Diaquodiaminoclohexaneplatinum dímero.

Porém, a partir do 9º mês, é possível observar uma impureza desconhecida acima da especificação no estudo de Estudo de Longa Duração (30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% UR), e o mesmo ocorre em todos os lotes a partir do 3º mês no estudo de estabilidade acelerado (40 °C ± 2 °C / 75% ± 5% UR).

Os resultados observados para as amostras submetidas a 25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% UR, mostraram que tanto as impurezas conhecidas quanto as impurezas individuais desconhecidas estão dentro da especificação estabelecida, demonstrando a estabilidade da formulação em prevenir a degradação do princípio ativo nesta condição. Assim, todos os lotes atenderam o especificado para esse teste.

5.3 TESTES MICROBIOLÓGICOS

Foram realizadas as análises microbiológicas para os períodos iniciais e finais (três condições) e 6º mês (condição acelerada - 40 °C ± 2 °C/ 75% ± 5% UR), cujos os resultados estão dentro das especificações estabelecidas.

6 CONCLUSÃO

O medicamento Oxaliplatina 100 mg/20 mL solução injetável, foi submetido aos estudos de estabilidade acelerada (40 °C ± 2 °C/ 75% ± 5% UR) e de longa duração (25 °C ± 2 °C/ 60% ± 5% UR e 30 °C ± 2 °C/ 75% ± 5% UR).

O medicamento Oxaliplatina 100 mg/20mL solução injetável, apresentou-se estável até o *time point* 18 meses do estudo de estabilidade de longa duração de 25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% UR em frasco-ampola de vidro tipo I âmbar 29 mL (FA VD AMB), porém o produto apresentou-se instável nas condições de estudo de estabilidade de longa duração (30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% UR) e acelerado (40 °C ± 2 °C – 75% UR ± 5% UR), respectivamente, devido a uma impureza desconhecida de TRR 0,54 que ultrapassou o limite de especificação que é de 0,2%.

Na condição de estudo de estabilidade de longa duração a 25 °C ± 2 °C/ 60% ± 5% UR, a análise de tendência com dados experimentais demonstraram que o prazo de validade de 18 meses para a formulação proposta é adequado de acordo com o estudo.

De acordo com o disposto no ítem 2.14 da Resolução RE 01/2005 sobre realização de estudos de estabilidade, “Excepcionalmente, para os produtos cujos cuidados de conservação sejam inferiores a 25°C e de uso exclusivo em hospitais e clínicas médicas, serão aceitos estudos de estabilidade nas condições especificadas para Zona II (25 °C/60%UR), desde que seja devidamente comprovado que o produto não suporta as condições estabelecidas nesta Resolução”.

	RELATÓRIO DE ESTABILIDADE	Página 13 de 13
	Relatório de Estudo de Estabilidade do Oxaliplatina 100 mg/20mL – Solução Injetável	Relatório número: 010/18 Rev 2 Data de emissão: 22/06/2020

Por essa razão foram conduzidos estudos de estabilidade nessa condição de armazenamento e os resultados demonstram que o prazo de validade 18 meses é adequado para o medicamento quando armazenado na condição de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / $60\% \pm 5\%$ UR.

7 CONDIÇÃO DE ARMAZENAMENTO

Conservar em frasco-ampola de vidro tipo I âmbar 29 mL, sob temperatura ambiente abaixo de 25°C .

8 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- Resolução RE N°1 de 29 de julho de 2005 – Guia para a Realização de Estudos de Estabilidade.
- Resolução RDC N°60, de 10 de outubro de 2014 – Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.
- Resolução RE N°53 de 04 de dezembro de 2015 - Estabelece parâmetros para a notificação, identificação e qualificação de produtos de degradação em medicamentos com substâncias ativas sintéticas e semissintéticas, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.
- Farmacopeia Brasileira 5^a ed.
- United States Pharmacopeia USP 41.

9 HISTÓRICO

REVISÃO	DATA	Histórico
0	27/12/2018	Relatório Parcial de Estabilidade com resultados até 12 meses.
1	21/08/2019	Relatório Parcial de Estabilidade com resultados até 18 meses.
2	22/06/2020	Relatório Final de Estabilidade com resultados até 24 meses.

10 ANEXOS

Anexo I – Planilha de resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração do lote SICA 011/17 acondicionado em frasco-ampola de vidro tipo I âmbar;

Anexo II – Planilha de resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração do lote SICA 012/17; acondicionado em frasco-ampola de vidro tipo I âmbar;

Anexo III – Planilha de resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração do lote SICA 013/17 acondicionado frasco-ampola de vidro tipo I âmbar;

Anexo IV – Gráficos de Tendência de Estabilidade dos lotes SICA 011/17; SICA 012/17; SICA 013/17

Anexo I

Planilha de Resultados de Estabilidade Acelerada e Longa
Duração do lote SICA011/17 acondicionado frasco ampola de
vidro tipo I âmbar 29 mL

PLANILHA DE RESULTADO DE ESTABILIDADE


Testes	Especificação	0 M (23/11/2017)	3 M (23/02/2018)	6 M (23/05/2018)
Descrição	Solução injetável limpa, incolor a levemente amarela e isenta de partículas visíveis.	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis.	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis.	Solução limpida e incolor
Claridade da Solução	Solução limpida, incolor a levemente amarela	Solução limpida e incolor	Solução limpida e incolor	Solução limpida e incolor
Osmolalidade	Informativo	147 mmol/Kg	-	157 mmol/Kg
pH	Entre 4,0 e 7,0	4,5	4,3	4,3
Densidade	Informativo	1.0213 g/mL	1.0203 g/mL	1.0231 g/mL
Perda de peso em produtos de base aquosa	Peso em g (Informativo)	43.2209 g	43.2207 g	43.2217 g
Partículas Subvisíveis	Partículas ≥ 10 µm: Máximo 6000/recipiente; Partículas ≥ 25 µm: Máximo 600/recipiente.	103 partículas/recipiente	-	303 partículas/recipiente
Identificação A - UV	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	6 partículas/recipiente	-	17 partículas/recipiente
Identificação B - HPLC	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor
Teor de Oxaliplântina - HPLC	Entre 90,0 e 110,0%	99,7%	99,4%	97,5%
Limite de Ácido Oxálico	Não mais que 0,8%	0,1%	0,3%	0,3%
Limite de SP-4-2-diaqua [(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']	Di aquodiaminocyclohexaneplatinum dímero ≤ 0,50%	0,18%	0,05%	0,08%
platinum e impurezas desconhecidas	Impureza individual desconhecida ≤ 0,2%	0,1%	0,5%	1,2%
Impurezas totais (incluindo ácido oxálico) ≤ 2,45%	0,44%	1,04%	2,45%	
Esterilidade	Estéril	-	-	Estéril
Endotoxinas	≤ 1,0 UfU/mg	< 1,0 UfU/mg	< 1,0 UfU/mg	< 1,0 UfU/mg
Observação:	Estudo de Estabilidade Concluído.			
Nome do Produto:	Oxaliplântina 5mg/mL (100mg/20mL)	Forma Farmacêutica:	Solução injetável	
Nome do Insumo Farmacêutico Ativo:	Oxaliplântina	Tamanho do Lote:	25.000,000 mL	
Data de Início do Estudo:	23/11/2017	Data de Término do Estudo:	23/05/2018	
Fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo:	Umicore Argentina S.A.	Número do Lote Interno do Insumo Farmacêutico Ativo:	17100395	
Motivo do Estudo:	Desenvolvimento de novo produto	Material de embalagem primária:	Frasco de Vidro tipo 1 Âmbar 29 mL	
Número de amostras colocadas em estudo:	48 frascos	Parâmetros do estudo:	40°C ± 2°C / 75%UR ± 5%UR	



PLANILHA DE RESULTADO DE ESTABILIDADE

Testes	Especificação	0 M (23/11/2017)	3 M (23/02/2018)	6 M (23/05/2018)	9 M (23/08/2018)	12 M (23/11/2018)	18 M (23/05/2019)	24 M (23/11/2019)
Descrição	Solução injetável limpa, incolor e levemente amarelaada e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e levemente amarelaada e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e levemente amarelaada e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e levemente amarelaada e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e levemente amarelaada e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e levemente amarelaada e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e levemente amarelaada e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e levemente amarelaada e isenta de partículas visíveis
Claridade da Solução	Solução limpa, incolor a levemente amarelaada	Solução limpa e incolor						
Osmolaridade	Informativo	147 mmol/Kg	-	-	-	-	-	148 mmol/Kg
pH	Entre 4,0 e 7,0	4,5	4,6	4,7	4,6	4,6	4,6	4,7
Densidade	Informativo	1,0219 g/ml	1,0235 g/ml	1,0238 g/ml	1,0233 g/ml	1,0	1,0189 g/ml	1,0189 g/ml
Perda de peso em produtos de base aquosa	≤ 2,5% (p/p) em 12 meses ≤ 5,0% (p/p) em 24 meses	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Partículas Subvisíveis	Partículas ≤ 10 µm: Máximo 6000/recipiente; Partículas ≥ 25 µm: Máximo 800/recipiente	103 partículas/recipiente	-	-	-	-	-	60 partículas/recipiente
Identificação A - UV	À solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	6 partículas/recipiente	-	-	-	-	-	1 partícula/recipiente
Identificação B - HPLC	À solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	-	-	-	-	-	-	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção
Teor de Oxaliplatin - HPLC	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	-	-	-	-	-	-	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor
Limite de Ácido Óxílico	Entre 90,0 e 110,0%	99,7%	100,5%	99,6%	101,6%	99,4%	98,9%	100,7%
Limite de SP-4,2-díqua [[(R,R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] platin] platinum	Não mais que 0,6%	0,1%	0,2%	0,2%	0,3%	0,2%	0,2%	0,3%
Impurezas	Limite de SP-4,2-díqua [[(R,R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] platin] platinum ≤ 0,05%	0,02%	0,00%	0,03%	0,01%	0,00%	0,04%	0,00%
Desconhecidas	Impureza individual desconhecida ≤ 0,2%	0,1%	0,0%	0,2%	0,1%	0,2%	0,1%	0,2%
Esterilidade	Impurezas totais (incluindo ácido óxílico) ≤ 2,45%	0,44%	0,33%	0,78%	0,60%	0,78%	0,42%	0,90%
Endotoxinas Bacterianas	Esteril	-	-	-	-	-	-	Estéril
	≤ 1,0 UE/mg	< 1,0 UE/mg	-	-	-	-	-	< 1,0 UE/mg

PLANILHA DE RESULTADO DE ESTABILIDADE

Testes	Especificação	MESES						Data em estudo: 01/11/17 Data fabricação: 10/2017 Data validade: 10/2019
		0 M (23/11/2017)	3 M (23/02/2018)	6 M (23/05/2018)	9 M (23/08/2018)	12 M (23/11/2018)	18 M (23/05/2019)	
Descrição	Solução injetável limpida, incolor a levemente amarelada e semita de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e semita de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e semita de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e semita de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e semita de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e semita de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e semita de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e semita de partículas visíveis
Claridade da Solução	Solução limpida e incolor	Solução limpida e incolor	Solução limpida e incolor	Solução limpida e incolor	Solução limpida e incolor	Solução limpida e incolor	Solução limpida e incolor	Solução limpida e incolor
Osmolaridade	147 mmol/Kg	-	-	-	-	-	-	148 mmol/Kg
pH	Entre 4,0 e 7,0	4,5	4,6	4,5	4,6	4,5	4,6	4,6
Densidade	Informativo	1.0213 g/mL	1.0202 g/mL	1.0251 g/mL	1.0243 g/mL	1.0339 g/mL	1.0017 g/mL	1.0197 g/mL
Perda de peso em produtos de base aquosa	≤ 2,5% (p/p) em 12 meses ≤ 5,0% (p/p) em 24 meses	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Partículas Subvisíveis	Partículas ≥ 10 µm: Máximo 6000/recipiente; Partículas ≥ 25 µm: Máximo 600/recipiente;	103 partículas/recipiente	-	-	-	-	-	168 partículas/recipiente
Identificação A - UV	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	6 partículas/recipiente	-	-	-	-	-	13 partículas/recipiente
Identificação B - HPLC	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	-	-	-	-	-	-	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção
Teor de Oxaliplatin - HPLC	Entre 90,0 e 110,0%	99,7%	100,3%	100,2%	100,7%	101,7%	98,1%	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão do pico principal da solução padrão no teste de teor
Limite de Ácido Oxálico	Não mais que 0,6%	0,1%	0,2%	0,2%	0,3%	0,2%	0,2%	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão do pico principal da solução padrão no teste de teor
Limite de SP-4,4-diaqua [1(R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] platinum ≤ 0,65%	Limite de SP-4,4-diaqua [1(R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] platinum ≤ 0,65% Diqdiaminocyclohexanoplatinum dímero ≤ 0,50%	0,18%	0,11%	0,18%	0,13%	0,11%	0,03%	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão do pico principal da solução padrão no teste de teor
Impurezas Desconhecidas	Impureza individual desconhecida ≤ 0,2%	0,1%	0,0%	0,2%	0,2%	0,2%	0,2%	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão do pico principal da solução padrão no teste de teor
Endotoxinas Bacterianas	(Incluindo ácido orálico) ≤ 2,45%	0,44%	0,33%	0,39%	0,76%	0,78%	0,56%	1,50%
Esterilidade	Esteril	-	-	-	-	-	-	Esteril
	≤ 1,0 UE/mg	< 1,0 UE/mg	-	-	-	-	-	< 1,0 UE/mg

Anexo II

Planilha de Resultados de Estabilidade Acelerada e Longa
Duração do lote SICA012/17 acondicionado frasco ampola de
vidro tipo I âmbar 29 mL

PLANILHA DE RESULTADO DE ESTABILIDADE



Testes	Especificação	0 M (23/11/2017)	3 M (23/02/2018)	6 M (23/05/2018)	MESES
Descrição	Solução injetável limpa, incolor a levemente amarelecida e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis	
Claridade da Solução	Solução limpa, incolor a levemente amarelecida	Solução limpa e incolor	Solução limpa e incolor	Solução limpa e incolor	
Osmolalidade	Informativo	148 mmol/Kg	-	162 mmol/Kg	
pH	Entre 4,0 e 7,0	4,5	4,4	4,3	
Densidade	Informativo	1,0219 g/mL	1,0182 g/mL	1,0234 g/mL	
Perda de peso em produtos de base aquosa	Peso em g (Informativo)	43,2948 g	43,2959 g	43,2977 g	
Partículas Subvisíveis	Partículas ≥ 10 µm: Máximo 6000/recipiente; Partículas ≥ 25 µm: Máximo 600/recipiente.	50 partículas/recipiente	-	0,0%	
Identificação A - UV	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	-	-	
Identificação B - HPLC	O tempo de retenção do pico principal da amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	
Teor de Oxaliplatina - HPLC	Entre 90,0 e 110,0%	100,0%	99,0%	98,7%	
Limite de Ácido Oxálico	Não mais que 0,6%	0,1%	0,3%	0,3%	
Limite de SP-4-2-diaqua [(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] platinum ≤ 0,65%	0,17%	0,05%	0,09%	0,09%	
Diaquodiaminocyclohexaneplatinum dimero ≤ 0,50%	0,02%	0,00%	0,02%	0,02%	
Impureza individual desconhecida ≤ 0,2%	0,1%	0,4%	0,8%	0,8%	
Impurezas totais (incluindo ácido oxálico) ≤ 2,45%	0,46%	1,02%	1,02%	1,02%	
Esterilidade	Esteril	-	-	-	Esteril
Endotoxinas Bacterianas	≤ 1,0 UEU/mg	< 1,0 UEU/mg	< 1,0 UEU/mg	< 1,0 UEU/mg	

Fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo: Unimed Argentina S.A

Desenvolvimento de novo produto

Número de amostras colocadas em estudo: 48 frascos

Observação:

Estudo de Estabilidade em Andamento.

PLANILHA DE RESULTADO DE ESTABILIDADE

Nome do Produto:	Oxaliplatin 5mg/mL (100mg/20mL)	Forma Farmacêutica:	Solução Injetável			Lote em estudo: SICA 012/17	
Nome do Insumo Farmacêutico Ativo:	Oxaliplatin	Tamanho do Lote:	25L			Data fabricação: 10/2017	
Data de Início do Estudo:	23/11/2017	Data de Término do Estudo:	23/11/2019			Data validade: 10/2019	
Fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo:	Umicore Argentina S.A.	Número do Lote Interno do Insumo Farmacêutico Ativo:	17100395			Observação: Estudo de Estabilidade concluído.	
Motivo do Estudo:	Desenvolvimento de Novo Produto	Material de embalagem primária:	Frasco de Vidro tipo 1 Âmbar 29 mL				
Número de amostras colocadas em estudo:	80 frascos	Parâmetros do estudo:	25°C ± 2°C / 60%UR ± 5%UR				
Testes	Especificação	MESES					
		0 M (23/11/2017)	3 M (23/02/2018)	6 M (23/05/2018)	9 M (23/08/2018)	12 M (23/11/2018)	18 M (23/05/2019)
Descrição	Solução injetável limpida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis
Claridade da Solução	Solução limpida, incolor a levemente amarelada	Solução limpida e incolor					
Osmolalidade	Informativo	148 mmol/Kg	-	-	-	-	149 mmol/Kg
pH	Entre 4,0 e 7,0	4,5	4,7	4,6	4,7	4,6	4,5
Densidade	Informativo	1,0219 g/mL	1,0213 g/mL	1,0237 g/mL	1,0278 g/mL	1,0154 g/mL	1,0029 g/mL
Perda de peso em produtos de base aquosa	≤ 2,5% (p/p) em 12 meses ≤ 5,0% (p/p) em 24 meses	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Partículas Subvisíveis	Partículas ≥ 10 µm: Máximo 6000/recipientes	50 partículas/recipientes	-	-	-	-	88 partículas/recipientes
	Partículas ≥ 25 µm: Máximo 600/recipientes	3 partículas/recipiente	-	-	-	-	3 partículas/recipiente
Identificação A - UV	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	-	-	-	-	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção
Identificação B - HPLC	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor
Teor de Oxaliplatin - HPLC	Entre 90,0 e 110,0%	100,0%	101,6%	100,5%	101,7%	101,1%	99,8%
Limite de Ácido Oxálico	Não mais que 0,6%	0,1%	0,2%	0,2%	0,3%	0,2%	0,2%
Limite de SP-4-2-diaqua [(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] platinum e Impurezas Desconhecidas	Limite de SP-4-2-diaqua [(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] platinum ≤ 0,65%	0,17%	0,10%	0,10%	0,13%	0,21%	0,07%
	Di aquodiaminocyclohexaneplatinum dímero ≤ 0,50%	0,02%	0,00%	0,02%	0,02%	0,00%	0,03%
	Impureza individual desconhecida ≤ 0,2%	0,1%	0,0%	0,2%	0,1%	0,1%	0,2%
	Impurezas totais (incluindo ácido oxálico) ≤ 2,45%	0,40%	0,33%	0,59%	0,63%	0,75%	0,41%
Esterilidade	Estéril	Estéril	-	-	-	-	Estéril
Endotoxinas Bacterianas	≤ 1,0 UE/mg	< 1,0 UE/mg	-	-	-	-	< 1,0 UE/mg



PLANILHA DE RESULTADO DE ESTABILIDADE

Nome do Produto:	Oxaliplatin 5mg/mL (100mg/20mL)	Forma Farmacêutica:	Solução Injetável			Lote em estudo: SICA 012/17					
Nome do Insumo Farmacêutico Ativo:	Oxaliplatin	Tamanho do Lote:	25L			Data fabricação: 10/2017					
Data de Início do Estudo:	23/11/2017	Data de Término do Estudo:	23/11/2019			Data validade: 10/2019					
Fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo:	Umicore Argentina S.A.	Número do Lote Interno do Insumo Farmacêutico Ativo:	17100395			Observação: Estudo de Estabilidade concluído.					
Motivo do Estudo:	Desenvolvimento de Novo Produto	Material de embalagem primária:	Frasco de Vidro tipo 1 Âmbar 29 mL								
Número de amostras colocadas em estudo:	80 frascos	Parâmetros do estudo:	30°C ± 2°C / 75%UR ± 5%UR								
Testes	Especificação	MESES									
		0 M (23/11/2017)	3 M (23/02/2018)	6 M (23/05/2018)	9 M (23/08/2018)	12 M (23/11/2018)	18 M (23/05/2019)	24 M (23/11/2019)			
Descrição	Solução injetável limpida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis				
Claridade da Solução	Solução limpida, incolor a levemente amarelada	Solução limpida e incolor									
Osmolalidade	Informativo	148 mmol/Kg	-	-	-	-	-	149 mmol/Kg			
pH	Entre 4,0 e 7,0	4,5	4,5	4,6	4,6	4,5	4,5	4,6			
Densidade	Informativo	1,0219 g/mL	1,0193 g/mL	1,0245 g/mL	1,0289 g/mL	1,0219 g/mL	1,0010 g/mL	1,0213 g/mL			
Perda de peso em produtos de base aquosa	≤ 2,5% (p/p) em 12 meses ≤ 5,0% (p/p) em 24 meses	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%			
Partículas Subvisíveis	Partículas ≥ 10 µm: Máximo 6000/recipiente	50 partículas/recipiente	-	-	-	-	-	81 partículas/recipiente			
	Partículas ≥ 25 µm: Máximo 600/recipiente	3 partículas/recipiente	-	-	-	-	-	9 partículas/recipiente			
Identificação A - UV	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	-	-	-	-	-	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção			
Identificação B - HPLC	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor			
Teor de Oxaliplatin - HPLC	Entre 90,0 e 110,0%	100,0%	101,2%	100,4%	100,4%	101,2%	98,5%	97,9%			
Limite de Ácido Oxálico	Não mais que 0,6%	0,1%	0,2%	0,2%	0,3%	0,2%	0,2%	0,3%			
Limite de SP-4-2-diaqua [(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] platinum e Impurezas Desconhecidas	Limite de SP-4-2-diaqua [(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] platinum ≤ 0,65%	0,17%	0,08%	0,21%	0,15%	0,11%	0,07%	0,17%			
	Di aquodiaminocyclohexaneplatinum dímero ≤ 0,50%	0,02%	0,00%	0,04%	0,06%	0,02%	0,09%	0,00%			
	Impureza individual desconhecida ≤ 0,2%	0,1%	0,0%	0,1%	0,2%	0,3%	0,2%	0,5%			
	Impurezas totais (incluindo ácido oxálico) ≤ 2,45%	0,40%	0,32%	0,74%	0,86%	0,80%	0,58%	1,71%			
Esterilidade	Estéril	Estéril	-	-	-	-	-	Estéril			
Endotoxinas Bacterianas	≤ 1,0 UE/mg	< 1,0 UE/mg	-	-	-	-	-	< 1,0 UE/mg			

Anexo III

Planilha de Resultados de Estabilidade Acelerada e Longa
Duração do lote SICA013/17 acondicionado frasco ampola de
vidro tipo I âmbar 29 mL

PLANILHA DE RESULTADO DE ESTABILIDADE

Testes	Especificação	MESES		
		0 M (23/11/2017)	3 M (23/02/2018)	6 M (23/05/2018)
Descrição	Solução injetável limpa, incolor a levemente amarela e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis
Claridade da Solução	Solução limpa, incolor a levemente amarela	Solução limpa e incolor	Solução limpa e incolor	Solução limpa e incolor
Osmolalidade	Informativo	148 mmol/kg	-	150 mmol/kg
pH	Entre 4,0 e 7,0	4,7	4,4	4,3
Densidade	Informativo	1,0217 g/mL	1,0202 g/mL	1,0246 g/mL
Perda de peso em produtos de base aquosa	Peso em g (Informativo)	43,3357 g	43,3394 g	43,3381 g
Partículas $\geq 10 \mu\text{m}$	Partículas $\geq 10 \mu\text{m}$: Máximo 6000/recipiente.	43 partículas/recipiente	-	223 partículas/recipiente
Partículas Subvisíveis	Partículas $\geq 25 \mu\text{m}$: Máximo 600/recipiente.	1 partícula/recipiente	-	13 partícula/recipiente
Identificação A - UV	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor
Identificação B - HPLC	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	99,7%	98,6%	98,3%
Teor de Oxaliplatina - HPLC	Entre 90,0 e 110,0%	Não mais que 0,6%	0,1%	0,3%
Límite de Ácido Oxálico	Limite de SP-4,2-diaqua [(1R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] platinum $\leq 0,55\%$	Diakquidiamincyclohexaneplatinum dimero $\leq 0,50\%$	Impureza individual descomplejada $\leq 0,2\%$	0,06%
	(incluindo ácido oxálico) $\leq 2,45\%$	Impurezas totais	0,47%	0,66%
Esterilidade	Esteril	Esteril	-	Esteril
Endotoxinas	$\leq 1,0 \text{ UE}/\text{mg}$	$\leq 1,0 \text{ UE}/\text{mg}$	-	$< 1,0 \text{ UE}/\text{mg}$
Número de amostras colocadas em estudo:	48 frascos	Parâmetros do estudo:	40°C $\pm 2^\circ\text{C}$ / 75%UR $\pm 5\%$ UR	
Lote em estudo: SICA 013/17				
Data fabricação: 27/10/2017				
Data validade: 27/10/2019				
Observação: Estudo de Estabilidade Concluído				
Fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo: Umicore Argentina S.A.				
Motivo do Estudo: Desenvolvimento de novo produto				
Material de embalagem primária: Frasco de Vidro tipo 1 Âmbar 29 mL				
Parâmetros do estudo:				

PLANILHA DE RESULTADO DE ESTABILIDADE



PLANILHA DE RESULTADO DE ESTABILIDADE

Identificação do Produto:		Identificação do Insumo Farmacêutico Ativo:		Forma Farmacêutica:		Lote em estudo: SICA/03/17	
Data de Início do Estudo:		Oralipatina		Solução injetável 5mg/mL (100mg/20mL)		Data fabricação: 10/2017	
Fabricante do Insumo Farmacêutico Ativo:		Unicare Argentina S.A.		Tamanho do Lote:		Data validade: 10/2019	
Número do Lote/ Interno do Insumo Farmacêutico Ativo:		231412017		Data de Término do Estudo:		Observação: Estudo de Estabilidade concluído.	
Desenvolvimento do Novo Produto		Número de amostras colocadas em estudo:		Número do Lote Interno do Insumo Farmacêutico Ativo:		Material de embalagem primária:	
80 frascos		Frasco de Vidro tipo 1 Âmbar 29 mL		Parâmetros do Estudo:		25°C ± 2°C / 60%UR ± 5%UR	
MESES							
Testes	Especificação	0 M (23/11/2017)	3 M (23/02/2018)	6 M (23/05/2018)	9 M (23/08/2018)	12 M (23/11/2018)	18 M (23/03/2019)
Descrição	Solução injetável limpa, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpa, incolor e isenta de partículas visíveis
	Solução limpa e incolor a levemente amarelada	Solução limpa e incolor					
Claridade da Solução	148 mmol/kg	-	-	-	-	-	149 mmol/kg
	Informativo	4,7	4,6	4,6	4,6	4,6	4,7
pH	Entre 4,0 e 7,0	-	-	-	-	-	-
	Informativo	1,0217 g/mL	1,0202 g/mL	1,0234 g/mL	1,0250 g/mL	1,0155 g/mL	1,0208 g/mL
Densidade	≤ 2,5% (p/p) em 12 meses	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
	≤ 5,0% (p/p) em 24 meses	-	-	-	-	-	-
Partículas Subvisíveis	Partículas ≥ 10 µm: Máximo 600/recipientes	43 partículas/recipiente	-	-	-	-	33 partículas/recipiente
	Partículas ≥ 25 µm: Máximo 600/recipiente	1 partícula/recipiente	-	-	-	-	0 partículas/recipiente
Identificação A - UV	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	-	-	-	-	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção
	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor
Identificação B - HPLC	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor
	Entre 9,0 e 11,0 %	99,7%	100,4%	100,1%	101,2%	99,4%	101,3%
Limites do Ácido Oxálico	Não mais que 0,6%	0,1%	0,2%	0,2%	0,3%	0,2%	0,3%
	Limite de SP-4-2-diágua [[1R,2R]-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']platinum ≤ 0,65%	0,20%	0,08%	0,19%	0,14%	0,23%	0,17%
Limites de SP-2-diágua [[1R,2R]-cyclohexane-1,2-diamine-N,N']platinum e Impurezas Desconhecidas	Diaquodiaminocyclohexaneplatinum dímero ≤ 50%	0,02%	0,03%	0,01%	0,02%	0,00%	0,02%
	Impureza individual desconhecida ≤ 0,2%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	0,2%
Esterilidade	Impurezas totais (incluindo ácido oxálico) ≤ 2,45%	0,47%	0,41%	0,73%	0,68%	0,77%	0,41%
	Estéril	-	-	-	-	-	Esteril
Endotoxinas Bacterianas	≤ 1,0 U/E/mg	-	-	-	-	-	< 1,0 U/E/mg



PLANILHA DE RESULTADO DE ESTABILIDADE

Testes	Especificação	0 M (23/11/2017)	3 M (23/02/2018)	6 M (23/05/2018)	9 M (23/08/2018)	12 M (23/11/2018)	18 M (23/05/2019)	24 M (23/11/2019)
Descrição	Solução injetável limpida, incolor a levemente amarelada e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis	Solução injetável limpida, incolor e isenta de partículas visíveis
Claridade da Solução	Solução limpida, incolor a levemente amarelada	Solução limpida e incolor						
Osmolaridade	Informativo	148 mmol/kg	-	-	-	-	-	148 mmol/kg
pH	Entre 4,0 e 7,0	4,7	4,6	4,6	4,6	4,5	4,5	4,6
Densidade	Informativo	1,0217 g/mL	1,0189 g/mL	1,0251 g/mL	1,0195 g/mL	1,0251 g/mL	1,0207 g/mL	1,0197 g/mL
Perda de peso em produtos de base aquosa	≤ 2,5% (p/p) em 12 meses ≤ 5,0% (p/p) em 24 meses	-	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Partículas Subvisíveis	Partículas ≥ 10 µm: Máximo 600/recipiente; Partículas ≥ 25 µm: Máximo 60/recipiente	43 partículas/recipiente	-	-	-	-	-	473 partículas/recipiente
Identificação A - UV	A solução padrão e solução amostra apresentam os mesmos espectros no comprimento de onda de máxima e mínima absorção	1 partícula/recipiente	-	-	-	-	-	20 partículas/recipiente
Identificação B - HPLC	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor	O tempo de retenção do pico principal da solução amostra corresponde ao tempo de retenção do pico principal da solução padrão no teste de teor
Teor de Osolipatina - HPLC	Entre 90,0 e 110,0%	99,7%	100,1%	100,2%	99,6%	101,4%	99,0%	98,7%
Limite de Ácido Oxálico	Não mais que 0,5%	0,1%	0,2%	0,2%	0,3%	0,2%	0,2%	0,3%
Limite de SP-4,2-diaqua [1(R,2R)-cyclohexane-1,2-diamine-N,N'] platinum ≥ 65%	0,20%	0,11%	0,16%	0,14%	0,11%	0,11%	0,06%	0,22%
Impurezas Desconhecidas	Impureza diaquodiamocyclohexaneplatinum dímero ≤ 5,50% Impureza individual desconhecida ≤ 0,2% Impurezas totais (incluindo ácido oxálico) ≤ 2,45%	0,02%	0,00%	0,03%	0,05%	0,03%	0,03%	0,02%
Esterilidade	Esteril	-	-	-	-	-	-	Esteril
Endotoxinas Bacterianas	\$ 1,0 UEU/mg	< 1,0 UEU/mg	-	-	-	-	-	< 1,0 UEU/mg

Anexo IV

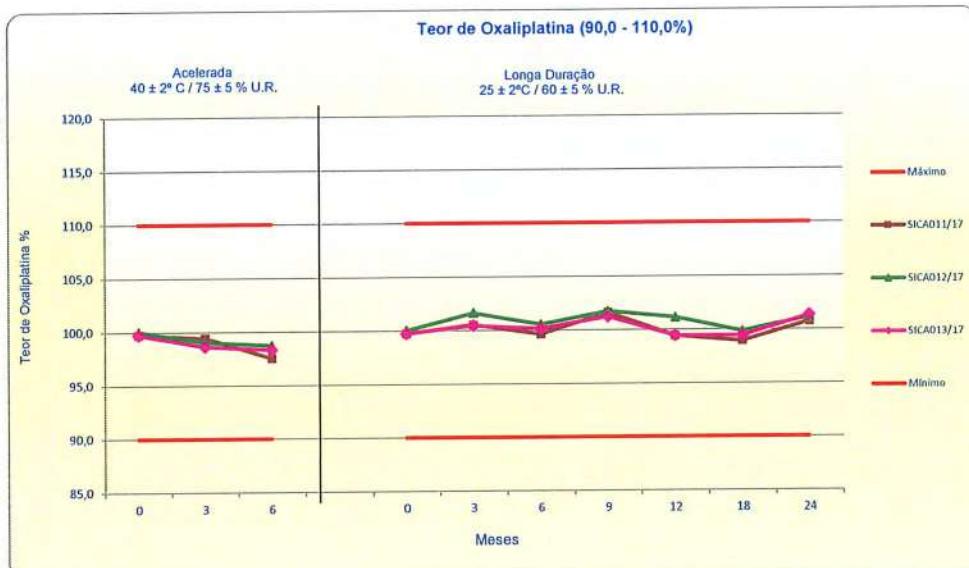
Gráficos de Tendência de Estabilidade dos lotes SICA011/17,
SICA012/17 e SICA013/17.

GRÁFICOS DE TENDÊNCIA DE ESTABILIDADE

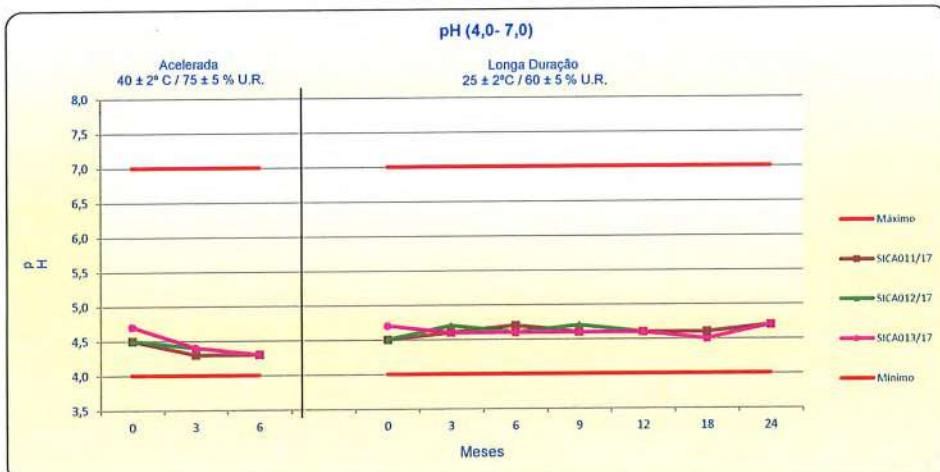
Produto: Oxaliplatin 100mg/20mL	Forma Farmacêutica:	Solução injetável
Lote: SICA011/17	Fabricação: 10/2017	Validade: 10/2019
Lote: SICA012/17	Fabricação: 10/2017	Validade: 10/2019
Lote: SICA013/17	Fabricação: 10/2017	Validade: 10/2019

Estabilidade Acelerada / Longa Duração

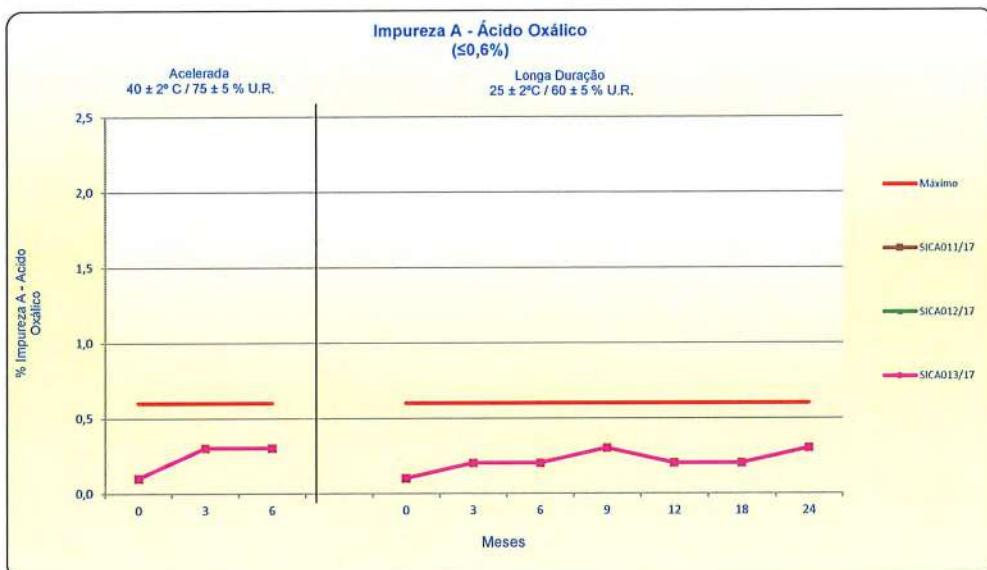
Teor de Oxaliplatin			Acelerada - 40°C / 75% U.R.			Longa Duração - 25°C / 60% U.R.						
Lote	Min	Máx	0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
Mín			90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
SICA011/17	90,0	110,0	99,7	99,4	97,5	99,7	100,5	99,6	101,6	99,4	98,9	100,7
SICA012/17	90,0	110,0	100,0	99,0	98,7	100,0	101,6	100,5	101,7	101,1	99,8	101,1
SICA013/17	90,0	110,0	99,7	98,6	98,3	99,7	100,4	100,1	101,2	99,4	99,4	101,3
Máx			110,0	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0



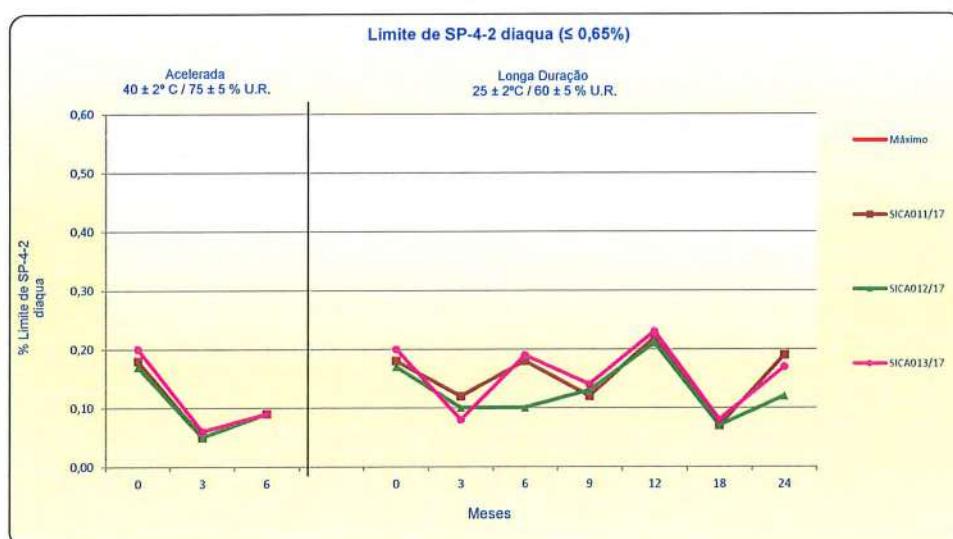
pH			Acelerada - 40°C / 75% U.R.			Longa Duração - 25°C / 60% U.R.						
Lote	Min	Máx	0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
Mín			4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
SICA011/17	4,0	7,0	4,5	4,3	4,3	4,5	4,6	4,7	4,6	4,6	4,6	4,7
SICA012/17	4,0	7,0	4,5	4,4	4,3	4,5	4,7	4,6	4,7	4,6	4,5	4,7
SICA013/17	4,0	7,0	4,7	4,4	4,3	4,7	4,6	4,6	4,6	4,6	4,5	4,7
Máx			7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0



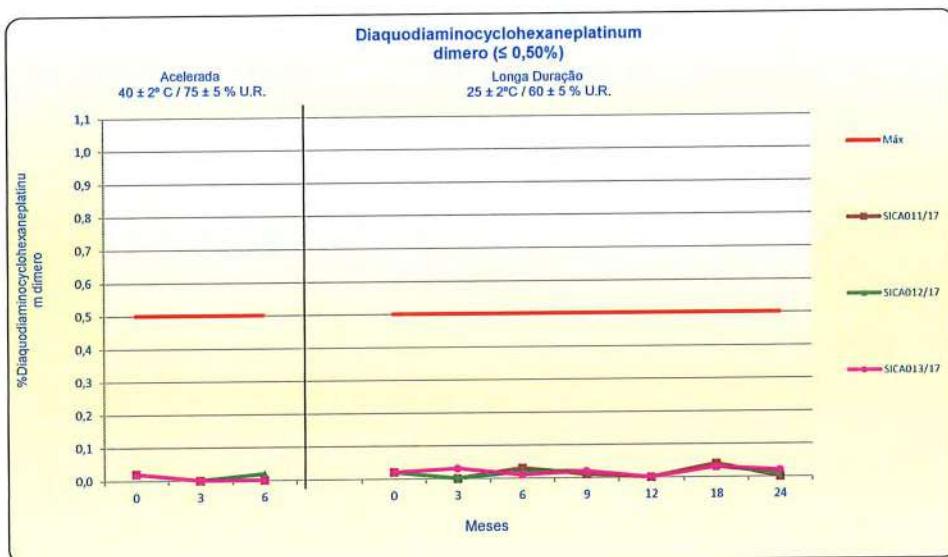
Impureza A Ácido Oxálico			Acelerada - 40°C / 75% U.R			Longa Duração - 25°C / 60% U.R						
Lote		Máx	0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
SICA011/17		0,6	0,1	0,3	0,3	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3
SICA012/17		0,6	0,1	0,3	0,3	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3
SICA013/17		0,6	0,1	0,3	0,3	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3
Máx			0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6



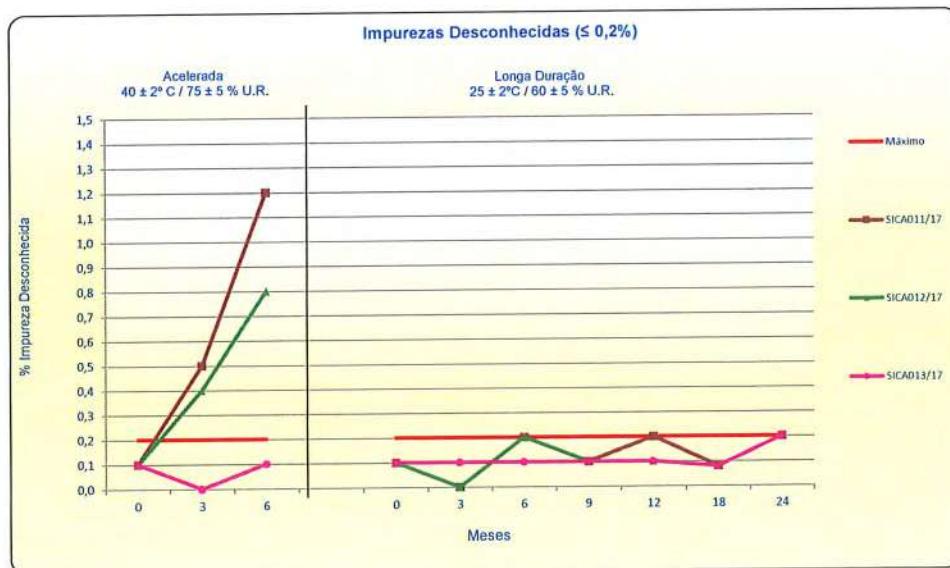
Limite de SP-4-2-diaqua			Acelerada - 40°C / 75% U.R			Longa Duração - 25°C / 60% U.R						
Lote		Máx	0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
SICA011/17		0,65	0,18	0,05	0,09	0,18	0,12	0,18	0,12	0,22	0,07	0,19
SICA012/17		0,65	0,17	0,05	0,09	0,17	0,10	0,10	0,13	0,21	0,07	0,12
SICA013/17		0,65	0,20	0,06	0,09	0,20	0,08	0,19	0,14	0,23	0,08	0,17
Máx			0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65



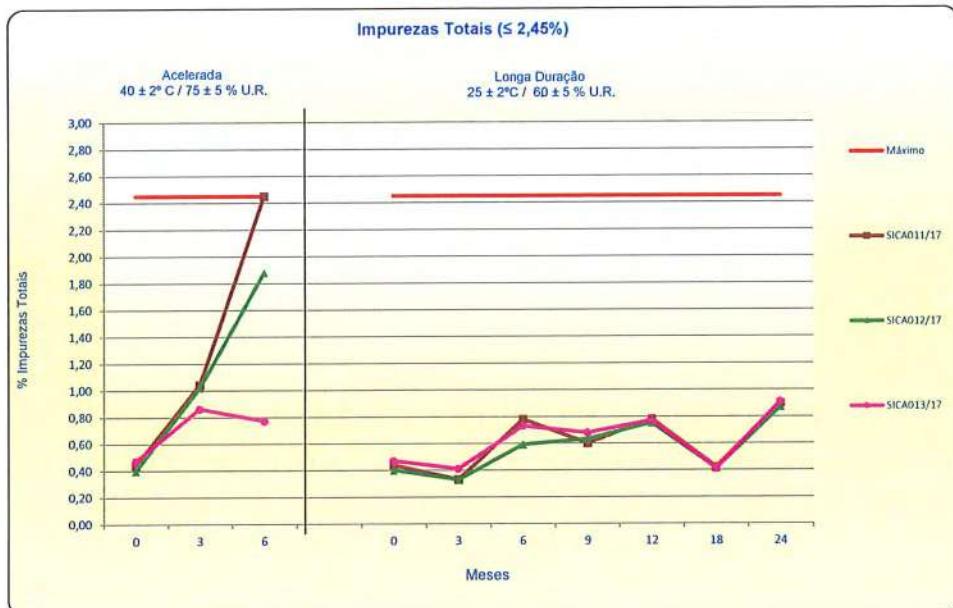
Diaquodiaminocyclohexaneplatinum dimero			Acelerada - 40°C / 75% U.R			Longa Duração - 25°C / 60% U.R						
Lote	Máx		0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
SICA011/17	0,5		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
SICA012/17	0,5		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
SICA013/17	0,5		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Máx			0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5



Impureza Individual Desconhecida			Acelerada - 40°C / 75% U.R			Longa Duração - 25°C / 60% U.R						
Lote	Máx		0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
SICA011/17	0,2		0,1	0,5	1,2	0,1	0,0	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2
SICA012/17	0,2		0,1	0,4	0,8	0,1	0,0	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2
SICA013/17	0,2		0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2
Máx			0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2



Impurezas Totais (Incluindo Ácido Oxálico)			Acelerada - 40°C / 75% U.R.			Longa Duração - 25°C / 60% U.R.						
Lote		Máx	0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
SICA011/17		2,45	0,44	1,04	2,45	0,44	0,33	0,78	0,60	0,78	0,42	0,90
SICA012/17		2,45	0,40	1,02	1,88	0,40	0,33	0,59	0,63	0,75	0,41	0,87
SICA013/17		2,45	0,47	0,86	0,77	0,47	0,41	0,73	0,68	0,77	0,41	0,91
Máx			2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45

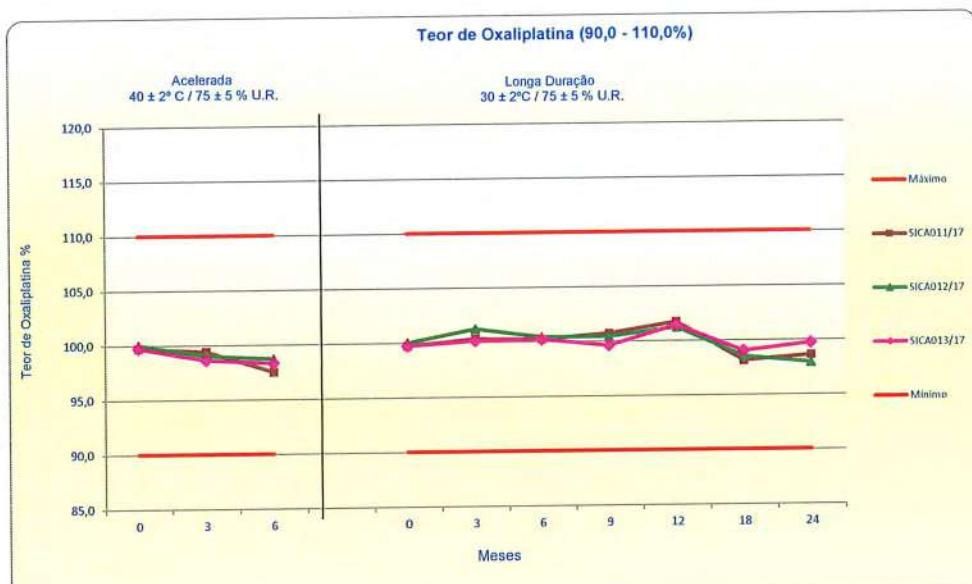


GRÁFICOS DE TENDÊNCIA DE ESTABILIDADE

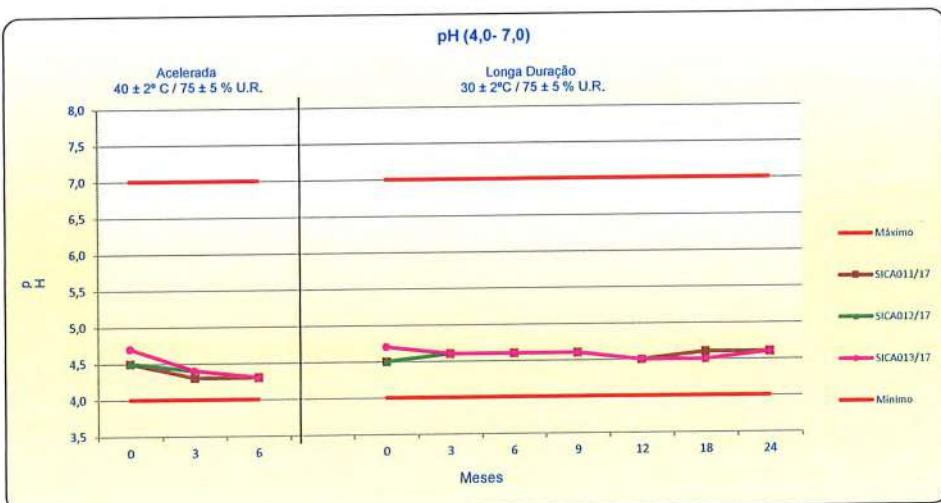
Produto: Oxaliplatin 100mg/20mL	Forma Farmacêutica: Solução injetável	
Lote: SICA011/17	Fabricação: 10/2017	Validade: 10/2019
Lote: SICA012/17	Fabricação: 10/2017	Validade: 10/2019
Lote: SICA013/17	Fabricação: 10/2017	Validade: 10/2019

Estabilidade Acelerada / Longa Duração

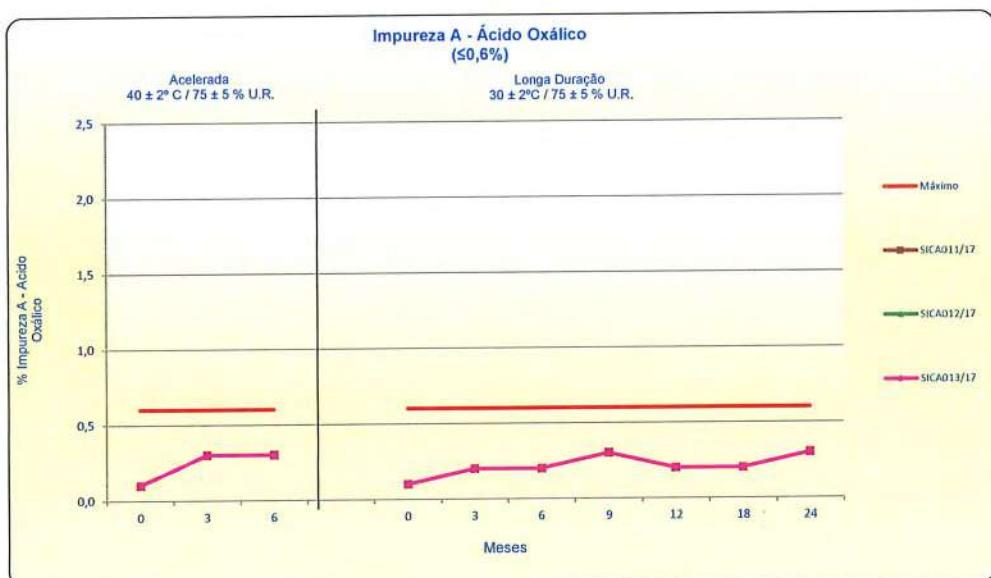
Teor de Oxaliplatin			Acelerada - 40°C / 75% U.R.			Longa Duração - 30°C / 75% U.R.						
Lote	Min	Máx	0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
Mín			90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0	90,0
SICA011/17	90,0	110,0	99,7	99,4	97,5	99,7	100,3	100,2	100,7	101,7	98,1	98,6
SICA012/17	90,0	110,0	100,0	99,0	98,7	100,0	101,2	100,4	100,4	101,2	98,5	97,9
SICA013/17	90,0	110,0	99,7	98,6	98,3	99,7	100,1	100,2	99,6	101,4	99,0	99,7
Máx			110,0	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0	110,0



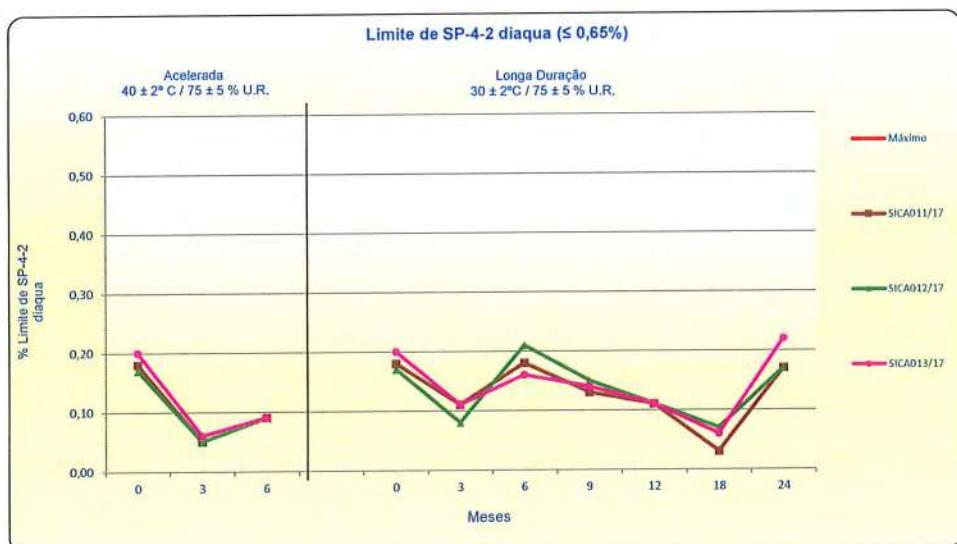
pH			Acelerada - 40°C / 75% U.R.			Longa Duração - 30°C / 75% U.R.						
Lote	Mín	Máx	0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
Mín			4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
SICA011/17	4,0	7,0	4,5	4,3	4,3	4,5	4,6	4,6	4,6	4,5	4,6	4,6
SICA012/17	4,0	7,0	4,5	4,4	4,3	4,5	4,6	4,6	4,6	4,5	4,5	4,6
SICA013/17	4,0	7,0	4,7	4,4	4,3	4,7	4,6	4,6	4,6	4,5	4,5	4,6
Máx			7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0	7,0



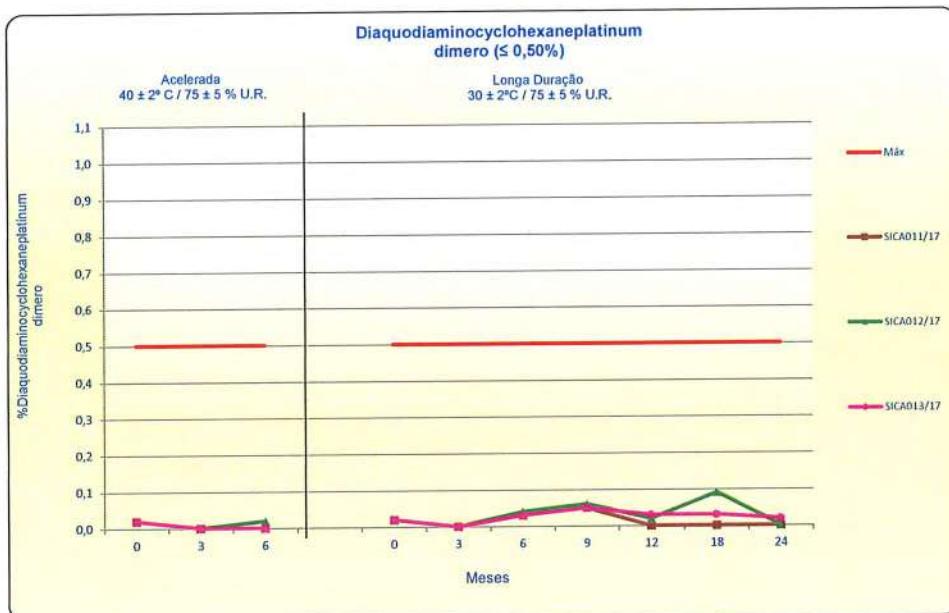
Impureza A Ácido Oxálico			Acelerada - 40°C / 75% U.R			Longa Duração - 30°C / 75% U.R						
Lote		Máx	0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
SICA011/17		0,6	0,1	0,3	0,3	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3
SICA012/17		0,6	0,1	0,3	0,3	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3
SICA013/17		0,6	0,1	0,3	0,3	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,3
Máx		0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6



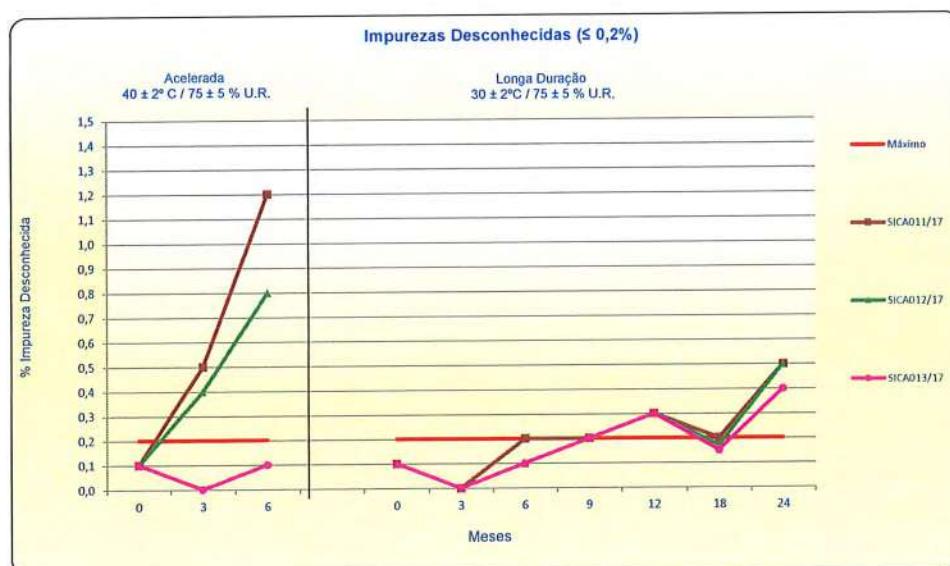
Limite de SP-4-2-diaqua			Acelerada - 40°C / 75% U.R			Longa Duração - 30°C / 75% U.R						
Lote		Máx	0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
SICA011/17		0,65	0,18	0,05	0,09	0,18	0,11	0,18	0,13	0,11	0,03	0,17
SICA012/17		0,65	0,17	0,05	0,09	0,17	0,08	0,21	0,15	0,11	0,07	0,17
SICA013/17		0,65	0,20	0,06	0,09	0,20	0,11	0,16	0,14	0,11	0,06	0,22
Máx		0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65	0,65



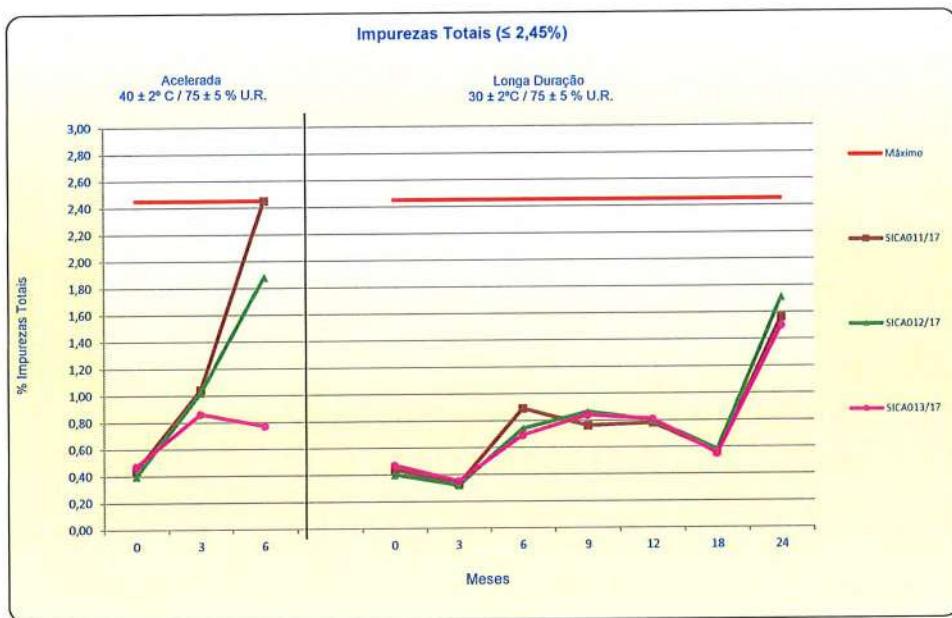
Diaquodiaminocyclohexaneplatinum dimero			Acelerada - 40°C / 75% U.R			Longa Duração - 30°C / 75% U.R						
Lote	Máx		0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
SICA011/17	0,5		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
SICA012/17	0,5		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,1	0,0
SICA013/17	0,5		0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
Máx			0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5



Impureza Individual Desconhecida			Acelerada - 40°C / 75% U.R			Longa Duração - 30°C / 75% U.R						
Lote	Máx		0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
SICA011/17	0,2		0,1	0,5	1,2	0,1	0,0	0,2	0,2	0,3	0,2	0,5
SICA012/17	0,2		0,1	0,4	0,8	0,1	0,0	0,1	0,2	0,3	0,2	0,5
SICA013/17	0,2		0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,1	0,2	0,3	0,2	0,4
Máx			0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2



Impurezas Totais (Incluindo Ácido Oxálico)			Acelerada - 40°C / 75% U.R			Longa Duração - 30°C / 75% U.R						
Lote		Máx	0	3	6	0	3	6	9	12	18	24
SICA011/17		2,45	0,44	1,04	2,45	0,44	0,33	0,89	0,76	0,78	0,56	1,56
SICA012/17		2,45	0,40	1,02	1,88	0,40	0,32	0,74	0,86	0,80	0,58	1,71
SICA013/17		2,45	0,47	0,86	0,77	0,47	0,35	0,69	0,84	0,81	0,55	1,50
Máx		2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45	2,45





Traducción en idioma Español

BLAU FARMACÉUTICA CHILE SpA

La Concepción 191 - oficina 601 - Providencia - Santiago - Chile - Tel.: +56 2 2573-8549

BLAU FARMACÉUTICA S/A

Headquarter: Rodovia Raposo Tavares, Km 30,5 nº 2.833 - Barro Branco - Cotia - São Paulo - Brasil
CEP 06705-030 - Tel.: +55 11 4615-9400 - Fax: +55 11 4615-9401

	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 1 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2 Fecha de emisión: 22/06/2020

PRODUCTO	Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL
FORMA FARMACÉUTICA	Solución inyectable
PRINCIPIO ACTIVO/CONCENTRACIÓN	Oxaliplatino 5mg/mL
METODO ANALÍTICO/REVISIÓN	MAF PA 137/1 Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL - Indicativo de Estabilidad
FINALIDAD DEL INFORME	Finalización estudio acelerado Finalización estudio larga duración

	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 2 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2 Fecha de emisión: 22/06/2020

SIGLAS Y ABREVIATURAS

FA VD AMB = Frasco-ampolla vidrio ambar

REV = Revisión

HPLC = High Performance Liquid Cromatography

NC = Número de control

S/A = Sociedad Anónima

UFC = Unidad formadora de colonias

UR = Humedad relativa

DPR = Desviación Estándar Relativa

USP = United States Pharmacopea

AC = Estudio de Estabilidad Acelerado

LD = Estudio de Estabilidad de Larga Duración

FQ = Físico Químico

MB = Microbiológico

NA = No Aplicable

	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 3 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2 Fecha de emisión: 22/06/2020

RESUMEN

RESUMEN DEL ESTUDIO	4
1 INTRODUCCIÓN.....	5
2 OBJETIVO.....	5
3 PLAN DEL ESTUDIO: MATERIALES, MÉTODOS Y CRONOGRAMA.....	5
3.1 MATERIALES	5
3.1.1 FORMULACIÓN DE LOS LOTES EN ESTABILIDAD.....	5
3.1.2 MANUFACTURA DE LOS LOTES EN ESTABILIDAD	7
3.1.3 MATERIAL DE ENVASE	7
3.2 MÉTODOS	8
3.3 CRONOGRAMA.....	9
4 RESULTADOS	10
5 DISCUSIÓN.....	11
5.1 TESTS FÍSICOS	11
5.2 TESTS QUÍMICOS	11
5.3 TESTS MICROBIOLÓGICOS.....	12
6 CONCLUSIÓN.....	12
7 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	11
8 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13
9 HISTÓRICO	13
10 ANEXOS	13

	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 4 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2 Fecha de emisión: 22/06/2020

RESUMEN DEL ESTUDIO

En este informe se encuentran los datos completos del estudio de estabilidad acelerada y del estudio de estabilidad a largo plazo del medicamento Oxaliplatino 100mg/20mL solución inyectable. Los lotes fueron fabricados por Blau Farmaceutica S / A - Unidad Caucaia, Sao Paulo, Brasil a escala industrial con un tamaño de lote igual a 25,000 L. El material de envase primario utilizado para la realización de los estudios fue frasco-ampolla de vidrio ámbar tipo I, de 29 mL (FA VD AMB).

Los análisis realizados con el fin de evaluar las características físico-químicas mostraron que no hubo variaciones significativas en relación a los resultados iniciales para los parámetros físicos de pH, Densidad, Osmolalidad, Partículas Subvisibles. Los valores obtenidos en la prueba de Contenido y Límite de Ácido Oxálico cumplieron con la especificación establecida por la metodología analítica. Para la prueba límite de SP-4-2-Diaqua [(1R,2R) ciclohexano-1,2-diamina - N,N']] Platino, los valores obtenidos cumplieron la especificación en los lotes en estudio solo cuando se sometieron a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$.

El fármaco Oxaliplatino 100mg/20mL solución inyectable se mantuvo estable hasta 18 meses en el estudio de estabilidad a largo plazo en un vial de vidrio ámbar tipo I de 29 mL (FA VD AMB), almacenado a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\%$ de humedad relativa. El producto fue inestable en condiciones de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$ y $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} - 75\% \text{ HR} \pm 5\% \text{ HR}$, respectivamente, debido a una impureza desconocida TRR 0,54 que excedió el límite de especificación de 0,2%.

	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 5 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2 Fecha de emisión: 22/06/2020

1 INTRODUCCIÓN

Los estudios de estabilidad se realizaron según la planificación realizada a través del Protocolo 018/17 para los lotes SICA 011/17, SICA 012/17 y SICA 013/17 utilizando la metodología analítica definida por el método MAF PA 137/1 Oxaliplatino 100mg/20mL inyectable. - Indicativo de estabilidad.

2 OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar la estabilidad del producto Oxaliplatino 100mg/20mL solución inyectable con el fin de asegurar que la fecha de caducidad de 18 meses sea la adecuada, dado el registro de medicamentos genéricos y similares.

Este informe describe todos los resultados obtenidos por el estudio de estabilidad acelerada y a largo plazo completado.

Para la aprobación del estudio de estabilidad, se deben cumplir los criterios de las especificaciones establecidas para cada parámetro analizado para todos los resultados.

3 PLAN DEL ESTUDIO: MATERIALES, MÉTODOS Y CRONOGRAMA

3.1 MATERIALES

3.1.1 FORMULACIÓN LOTES EN ESTABILIDAD

La composición cualitativa y cuantitativa de cada lote de Oxaliplatino 100mg/20mL de producto inyectable se describe en las Tablas 1, 2 y 3, a continuación:

Tabla 1 - Lote: SICA 011/17

Componentes	Lote utilizado	Peso/peso o Peso/volumen	Peso/peso o Peso/volumen p/ Unidad Posológica
Oxaliplatino	17100395	125,000 g	0,104 g
Lactosa monohidratada	17050843	1,125 kg	0,932 g
Agua para inyectables c.s.p.	-----	25.000,00 mL	20,700 mL
Frasco - ampolla Tipo I Ámbar 29 mL	17040733	1.207	1 un
Tapa Goma 20 mm sin hendidura	17060284	1.207	1 un
Tap 20 mm Blanco	ME11080104	1.207	1 un

	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 6 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2 Fecha de emisión: 22/06/2020

Tabla 2 - Lote: SICA 012/17

Componentes	Lote utilizado	Peso/peso o Peso/volumen	Peso/peso o Peso/volumen p/ Unidad Posológica
Oxaliplatino	17100395	125,000 g	0,104 g
Lactosa monohidratada	17050843	1,125 kg	0,932 g
Agua para inyectables c.s.p.	-----	25.000,00 mL	20,700 mL
Frasco - ampolla Tipo I Ambar 29 mL	17040733	1.207	1 un
Tapa Goma 20 mm sin hendidura	17060284	1.207	1 un
Tap 20 mm Blanca	ME11080104	1.207	1 un

Tabla 3 - Lote: SICA 013/17

Componentes	Lote utilizado	Peso/peso o Peso/volumen	Peso/peso o Peso/volumen p/ Unidade Posológica
Oxaliplatino	17100395	125,000 g	0,104 g
Lactosa monohidratada	17050843	1,125 kg	0,932 g
Agua para inyectables c.s.p.	-----	25.000,00 mL	20,700 mL
Frasco - ampolla Tipo I Ambar 29 mL	17040733	1.207	1 un
Tapa Goma 20 mm sin hendidura	17060674	1.207	1 un
Tap 20 mm Blanca	ME11080104	1.207	1 un

3.1.2 FABRICACIÓN DE LOTES DE ESTABILIDAD

Los lotes fueron fabricados en Blau Farmaceutica S / A - Unidad Caucaia, Sao Paulo, Brasil, a escala industrial con un tamaño de 25.000 L. La información detallada de los lotes producidos se muestra en la Tabla 4, como sigue:

Tabla 4 – Descripción de los lotes fabricados

Número de lote	SICA 011/17	SICA 012/17	SICA 013/17
Fabricante	Blau Farmaceutica S/A - Unidad Caucaia		
Fecha de fabricación	10/2017	10/2017	10/2017
Tamaño de lote (teórico)	25,000 L		
Nº lote de principio activo	17100395	17100395	17100395

	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 7 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2 Fecha de emisión: 22/06/2020

Nombre del fabricante del principio activo	Umicore Argentina S.A.		
Local de fabricación del principio activo	14 Street, Building# 229 - B1629MXA Pilar Industrial Park, Buenos Aires Province, Argentina		
Fecha inicio Estudio estabilidad	23/11/2017*		22/11/2017* 23/11/2017*
Último período reportado	6 meses a 40 °C ± 2 °C/ 75% ± 5% HR -Finalizado 24 meses a 25 °C ± 2 °C/ 60% ± 5% HR 24 meses a 30 °C ± 2 °C/ 75% ± 5% HR		

* Hasta el inicio del estudio, las muestras se mantuvieron respetando las condiciones de almacenamiento del producto.

3.1.3 MATERIAL DE ENVASE

Las muestras del fármaco Oxaliplatino 100mg/20mL solución inyectable de los estudios, se envasaron con el tipo de material descrito en la tabla 5.

Tabla 5: Material de acondicionamiento

Tipo de Envase	Descripción según vocabulario controlado por ANVISA	Descripción
Frasco ampolla	FA VD AMB	Código: 7000672 Descripción: Frasco ampolla Material: Vidrio tipo 1 Color: Ambar Capacidad útil: 29 mL
Tapa	No en vocabulario	Código: 7001162 Descripción: Tapa de goma Color: Ceniza Material: Goma bromobutílica
Sello de aluminio con tapa	No en vocabulario	Código: 7002419 Descripción: Sello de aluminio com tapa plástica 20 mm Cubierta tapa: blanco

3.2 METODOS

Las muestras de estudio fueron sometidas a las pruebas descritas en la metodología inyectable MAF PA 137/1 Oxaliplatino 100mg/20mL - Indicativo de Estabilidad, como se detalla en la tabla 6.

	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 8 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2
		Fecha de emisión: 22/06/2020

Tabla 6 - Tests realizados, especificaciones y métodos analíticos

Test	Especificación	Metodología Analítica	Referencia Metodología
Descripción	Solución inyectable transparente, de incolora a ligeramente amarillenta y libre de partículas visibles.	MAF PA 137/1	Desarrollo Interno Farmacopea Brasileira 5 ed.
Claridad de la Solución	Solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta	MAF PA 137/1	Desarrollo Interno Farmacopea Brasileira 5 ed.
Identificación A - UV	La solución estándar y la solución de muestra tienen los mismos espectros en la longitud de onda de absorción máxima y mínima.	MAF PA 137/1	USP 41
Identificación B - HPLC	El tiempo de retención del pico principal de la solución de muestra corresponde al tiempo de retención del pico principal de la solución estándar en la prueba de contenido.	MAF PA 137/1	USP 41
pH	Entre 4,0 y 7,0	MAF PA 137/1	USP 41
Densidad	Informativo	MAF PA 137/1	Desarrollo Interno
Contenido de Oxaliplatino por HPLC	Entre 90,0 y 110,0%	MAF PA 137/1	USP 41
Límite de Ácido Oxálico	No más que 0,6%	MAF PA 137/1	USP 41
Límite de SP-4-2-diacqua [(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina - N,N')] platino e Impurezas Desconocidas	Límite de SP-4-2-diacqua [(1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina - N,N')] platino : $\leq 0,65\%$; Diacquodiaminociclohexanoplatino dímero : $\leq 0,50\%$; Impurezas Individuales Desconocidas : $\leq 0,2\%$; Impurezas totales (incluyendo ácido oxálico) : $\leq 2,45\%$	MAF PA 137/1	USP 41
Material particulado	Partículas $\geq 10 \mu\text{m}$: Máximo 6000/recipiente Partículas $\geq 25 \mu\text{m}$: Máximo 600/recipiente	MAF PA 137/1	USP 41
Osmolalidad	Informativo	MAF PA 137/1	Farmacopea Brasileira 5 ed.
Pérdida de peso en productos de base acuosa	$\leq 2,5\%$ (p/p) en 12 meses $\leq 5,0\%$ (p/p) en 24 meses	MAF PA 137/1	Farmacopeia Brasileira 5 ed.
Esterilidad	Estéril	MAF PA 137/1	USP 41 Farmacopeia Brasileira 5 ed.
Endotoxinas Bacterianas	$\leq 1,0 \text{ UE/mg}$	MAF PA 137/1	USP 41 Farmacopeia Brasileira 5 ed.

	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 9 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2 Fecha de emisión: 22/06/2020

3.3 CRONOGRAMA

El calendario adoptado para el estudio de la estabilidad acelerada y de largo plazo se describe en la Tabla 7, a continuación:

Tabla 7: Cronograma del estudio de estabilidad acelerado y a largo plazo

Período	Inicial	3 Meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Lote	AC/LD	AC/LD	AC/LD	LD	LD	LD	LD
SICA 011/17	23/11/17	23/02/18	23/05/18	23/08/18	23/11/18	23/05/19	23/11/19
SICA 012/17	23/11/17	23/02/18	23/05/18	23/08/18	23/11/18	23/05/19	23/11/19
SICA 013/17	23/11/17	23/02/18	23/05/18	23/08/18	23/11/18	23/05/19	23/11/19

AC: Estudio de Estabilidad Acelerada | LD: Estudio de Estabilidad de Larga Duración

La frecuencia de los análisis realizados en cada período del estudio de estabilidad acelerada y a largo plazo se describe en la Tabla 8, como sigue:

Tabla 8 - Frecuencia de análisis en el estudio de estabilidad acelerada y a largo plazo

Condiciones del Estudio	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
Larga Duración 25 °C ± 2 °C/ 60% ±5% HR	FQ/MB	FQ	FQ	FQ	FQ	FQ	FQ/MB
Larga Duración 30 °C ± 2 °C/ 75% ±5% HR	FQ/MB	FQ	FQ	FQ	FQ	FQ	FQ/MB
Acelerada 40 °C ± 2 °C/ 75% ±5% HR	FQ/MB	FQ	FQ/MB	NA	NA	NA	NA

FQ: CF: Análisis físico-químicos | MB: Análisis microbiológicos

Las cantidades de muestras necesarias para realizar los ensayos se describen en la Tabla 9 según las condiciones de almacenamiento definidas para el estudio de estabilidad acelerada y a largo plazo.

	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 10 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2
		Fecha de emisión: 22/06/2020

Tabla 9 - Número de muestras sometidas al estudio de estabilidad

Estudio de Estabilidad de Larga Duración 25 °C ± 2 °C - 60% HR± 5% HR							
Período	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
NFQ	-----	8 frascos	8 frascos	8 frascos	8 frascos	8 frascos	15 frascos
N MB	-----	-----	-----	-----	-----	-----	25 frascos
Estudio de Estabilidad Acelerada 30 °C ± 2 °C - 75% HR± 5% HR							
Período	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
N FQ	-----	8 frascos	8 frascos	8 frascos	8 frascos	8 frascos	15 frascos
N MB	-----	-----	-----	-----	-----	-----	25 frascos
Estudio de Estabilidad de Larga Duración 40 °C ± 2 °C - 60% HR± 5% HR							
Período	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	18 meses	24 meses
N FQ	-----	8 frascos	15 frascos	-----	-----	-----	-----
N MB	-----	-----	25 frascos	-----	-----	-----	-----

N FQ: Número de muestras que se tomarán para análisis físico-químico I N MB: Número de muestras que se tomarán para análisis microbiológico

La Tabla 10 muestra el número total de muestras que fueron necesarias para realizar el estudio de estabilidad.

Tabla 10 - Total de muestras retiradas para el estudio de estabilidad

Lote	25 °C ± 2 °C / 60% HR± 5% HR	30 °C ± 2 °C / 75% HR± 5% HR	40 °C ± 2 °C / 75% HR± 5% HR	Total
SICA 011/17	80 frascos	80 frascos	48 frascos	208 frascos
SICA 012/17	80 frascos	80 frascos	48 frascos	208 frascos
SICA 013/17	80 frascos	80 frascos	48 frascos	208 frascos

4 RESULTADOS

Los resultados de los estudios se informaron en planillas que se adjuntan a este informe, como se muestra en la tabla 11.

INFORME DE ESTABILIDAD		Página 11 de 13
Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL		Informe número: 010/18 Rev 2 Fecha de emisión: 22/06/2020

Tabla 11 - Relación de anexos de los resultados de estabilidad

Lote	Tipo	Estudio de Estabilidad	Anexo
SICA 011/17	Planilla Resultados de Estabilidad	Acelerada y Larga Duración	Anexo I
SICA 012/17	Planilla Resultados de Estabilidad	Acelerada y Larga Duración	Anexo II
SICA 013/17	Planilla Resultados de Estabilidad	Acelerada y Larga Duración	Anexo III
SICA 011/17 SICA 012/17 SICA 013/17	Gráficos de Tendencia de Estabilidad	Acelerada y Larga Duración	Anexo IV

5 DISCUSIÓN

Se evaluaron tres lotes de Oxaliplatino 100mg/20mL de solución inyectable en condiciones de 25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% HR; 30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR y 40 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR en envase primario ampolla de vidrio ámbar tipo I ámbar 29 mL.

Los resultados completos de los estudios de estabilidad acelerada (40 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR) y a largo plazo (25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% RH y 30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR) se reportan en este informe.

5.1 TESTS FÍSICOS

Todos los resultados pueden consultarse en las planillas incluidas en los anexos I, II y III y en los gráficos de tendencias que figuran en el anexo IV de este informe.

No se identificaron cambios visibles en la apariencia de las soluciones inyectables de los lotes mantenidos a 25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% HR; 30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR y 40 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR. Así, se cumplieron las especificaciones de Descripción y Claridad de la solución para todos los lotes analizados.

Para la prueba de pH, los resultados estuvieron dentro del rango de 4.0 a 7.0 para los tres lotes en las tres condiciones bajo estudio.

También se cumplió la especificación de la prueba de Partículas Subvisibles y Osmolalidad para el estudio de la estabilidad acelerada y de larga duración.

5.2 TESTS QUÍMICOS

No hubo variaciones críticas en los resultados obtenidos para la prueba de contenido y límite de ácido oxálico (impureza A) de las muestras mantenidas a 25 °C ± 2 °C / 60% ± 5% HR; 30 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR y 40 °C ± 2 °C / 75% ± 5% HR, en relación a los respectivos análisis iniciales. La prueba de contenido mostró una variación de resultados menor al 5,0% en relación al análisis de liberación de lotes, para todos los períodos evaluados según lo recomendado por la legislación vigente.

La prueba de límite de SP-4-2-Diaqua [(1R, 2R) -ciclohexano-1,2-diamina - N, N ')] Platino, que también cuantifica la impureza Diaquodiaminocloxiplatino del dímero e impurezas

	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 12 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2 Fecha de emisión: 22/06/2020

desconocidas, demostró que los tres lotes cumplen la especificación en relación con las impurezas SP-4-2-Diaqua [(1R, 2R)-ciclohexano-1,2-diamina-N, N')] Platino y dímero de diaquodiaminociclooxanoplatino.

Sin embargo, a partir del noveno mes, es posible observar una impureza desconocida por encima de la especificación en el estudio a largo plazo ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$), y lo mismo ocurre en todos los lotes, desde el 3er mes en el estudio de estabilidad acelerado ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$).

Los resultados observados para muestras sometidas a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$, mostraron que tanto las impurezas conocidas como las impurezas individuales desconocidas están dentro de la especificación establecida, lo que demuestra la estabilidad de la formulación para prevenir la degradación del principio activo en esta condición. Por lo tanto, todos los lotes cumplieron con las especificaciones para esta prueba.

5.3 TESTS MICROBIOLÓGICOS

Se realizaron análisis microbiológicos para los períodos inicial y final (tres condiciones) y sexto mes (condición acelerada a $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$), cuyos resultados se encuentran dentro de las especificaciones establecidas.

6 CONCLUSIÓN

El fármaco Oxaliplatino 100mg/20mL solución inyectable, se sometió a estudios de estabilidad acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$) y de larga duración ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ y $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$).

El fármaco Oxaliplatino 100mg/20mL solución inyectable se mantuvo estable hasta el punto de tiempo de 18 meses del estudio de estabilidad a largo plazo de $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$ en vial de vidrio tipo I ámbar 29 mL (FA VD AMB), pero el producto fue inestable en las condiciones del estudio de estabilidad a largo plazo ($30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$) y acelerado ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{ HR}$), respectivamente, debido a una impureza desconocida de TRR 0.54 que excedió el límite de especificación que es 0.2%.

Bajo la condición del estudio de estabilidad a largo plazo: a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$, el análisis de tendencias con datos experimentales mostró que la vida útil de 18 meses para la formulación propuesta es adecuada según el estudio.

De acuerdo con lo dispuesto en el ítem 2.14 de la Resolución RE 01/2005 sobre la realización de estudios de estabilidad, "Excepcionalmente, para productos cuyo cuidado de conservación sea menor a 25°C (y para uso exclusivo en hospitales y clínicas médicas, se aceptarán estudios de estabilidad en las condiciones especificadas para la Zona II ($25^{\circ}\text{C} / 60\% \text{ HR}$), siempre que se demuestre debidamente que el producto no cumple con las condiciones establecidas en esta Resolución".

Por esta razón, se han realizado estudios de estabilidad en estas condiciones de almacenamiento y los resultados demuestran que la vida útil de 18 meses es adecuada para el medicamento cuando se almacena a $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\% \text{ HR}$.

 IBlau FAT FARMACEUTICA	INFORME DE ESTABILIDAD	Página 13 de 13
	Informe del Estudio de Estabilidad de Oxaliplatino Solución inyectable 100mg/20mL	Informe número: 010/18 Rev 2 Fecha de emisión: 22/06/2020

7 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en frasco-ampolla de vidrio tipo I ambar 12mL, a temperatura ambiente debajo de 25 °C.

8 REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- Resolución: a la RE No. 1 de 29 de julio de 2005 - Guía para la realización de estudios de estabilidad.
- Resolución RDC N ° 60, de 10 de octubre de 2014-Disp5e, sobre los criterios para otorgar la renovación del registro de medicamentos con principios activos sintéticos y semisintéticos, clasificados como nuevos, genéricos y similares, y otras medidas.
- Resolución No. 53 de 4 de diciembre de 2015 - Establece parámetros para la notificación, identificación y calificación de productos de degradación en medicamentos con principios activos sintéticos y semisintéticos, clasificados como nuevos, genéricos y similares, y otras medidas.
- Farmacopea Brasileña 5a ed.
- Farmacopea de los Estados Unidos USP 41.

9 HISTÓRICO

REVISIÓN	FECHA	HISTÓRICO
0	27/12/2018	Informe Parcial de Estabilidad con resultados hasta 12 meses.
1	21/08/2019	Informe Parcial de Estabilidad con resultados hasta 18 meses.
2	22/06/2020	Informe Final de Estabilidad con resultados hasta 24 meses.

10 ANEXOS

Anexo I - Planilla de resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de larga duración del lote SICA 011/17 acondicionado en frasco-amponla de vidrio tipo I ámbar;

Anexo II - Planilla de resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de larga duración del lote SICA 012/17; acondicionado em frasco-ampolla de vidrio tipo I ámbar;

Anexo III - Planilla de resultados de los estudios de estabilidad acelerada y de larga duración del lote SICA 013/17 acondicionado frasco-ampolla de vidrio tipo I ámbar;

Anexo IV-Gráficos de Tendencia de Estabilidad de los lotes SICA 011/ 17; SICA 012/17; SICA 013/17