Índice ICH: 3.2.P.8.3 Índice ASEAN: II.C.P.8.3



# Insulina glargina - solución para inyección - 300 U/mL Cartuchos de 1,5 mL

### **DATOS DE ESTABILIDAD**

Estabilidad principal: Estabilidad durante el uso

Fecha: Marzo de 2015

Número Total de Páginas: 19

Propiedad del grupo Sanofi - estrictamente confidencial

#### **TABLA DE CONTENIDOS**

ESTABILIDAD PRINCIPAL: ESTABILIDAD DURANTE EL USO	
TABLA DE CONTENIDOS	2
LISTA DE TABLAS	
1 INTRODUCCIÓN	3
2 TABLAS DE DATOS	3
LISTA DE TABLAS	
Tabla 1 – Estabilidad durante el uso en temperatura +25°C/HR del 60% – lote 2F004 t₀ (pluma azul)	4
Tabla 2 – Estabilidad durante el uso en temperatura +25°C/HR del 60% – lote 2F004 t <sub>20</sub> (pluma azul)	5
Tabla 3 – Estabilidad durante el uso en temperatura +25°C/HR del 60% – lote 2F004 t <sub>20</sub> (pluma azul)	
Tabla 4 – Estabilidad durante el uso en temperatura +25°C/HR del 60% – lote 2F004 t <sub>24</sub> (pluma azul)	
Tabla 5 – Estabilidad durante el uso en temperatura +30°C/HR del 65% – lote 2F004 t₀ (pluma azul)	
Tabla 6 – Estabilidad durante el uso en temperatura +30°C/HR del 65% – lote 2F004 t <sub>12</sub> (pluma azul)	
Tabla 7 – Estabilidad durante el uso en temperatura +30ºC/HR del 65% – lote 2F004 t₂₀ (pluma azul)	
Tabla 8 – Estabilidad durante el uso en temperatura +30°C/HR 65%  – lote 2F004 t <sub>24</sub> (pluma azul)	
Tabla 9 – Estabilidad durante el uso en temperatura +25°C/HR del 60% – lote 2F005 t₀ (pluma verde)	
Tabla 10 – Estabilidad durante el uso en temperatura +25°C/HR del 60% – lote 2F005 t <sub>12</sub> (pluma verde)	
Tabla 11 – Estabilidad durante el uso en temperatura +25°C/HR del 60% – lote 2F005 t₂o (pluma verde)	
Tabla 12 – Estabilidad durante el uso en temperatura +25°C/HR del 60% – lote 2F005 t <sub>24</sub> (pluma verde)	
Tabla 13 – Estabilidad durante el uso en temperatura +30°C/HR del 65% – lote 2F005 t₀ (pluma verde)	
Tabla 14 – Estabilidad durante el uso en temperatura +30°C/HR del 65% – lote 2F005 t₁₂ (pluma verde)	
Tabla 15 – Estabilidad durante el uso en temperatura +30°C/HR del 65% – lote 2F005 t <sub>20</sub> (pluma verde)	
Tabla 16 – Estabilidad durante el uso en temperatura +30°C/HR del 65% – lote 2F005 t <sub>24</sub> (pluma verde)	
verue)	10

## 1 INTRODUCCIÓN

Ese informe provee los resultados de los estudios de estabilidad - estabilidad durante el uso - desarrollados en el producto insulina glargina - solución para inyección de 300 U/mL en cartuchos de 1,5 mL de acuerdo con el protocolo de estabilidad descrito en el Apartado 3.2.P.8.1. "Resumen de estabilidad y conclusión(es)".

#### 2 TABLAS DE DATOS

En la actualidad, los datos de estabilidad a continuación están disponibles y uno los proveerá a partir de ahora:

• Datos en t0 y después de intervalo de tiempo de 12, 20 y 24 meses hasta 42 días de uso.

Producto terminado: Concentración de dosis: Fecha de fabricación: Fecha de inicio del estudio Envase:	Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumí	ón	Nº de lote: Tamaño de lote: Centro de fabricación:	2F004 (pluma azul) 100 L Frankfurt, H600
Condición de Ilmacenamiento:	+25°C±2°C/ HR del 60%±5%			
Drientación en el Ilmacenamiento:	horizontal			
item de prueba	Criterios de aceptación	Referencia	Tiempo Después de 28 días	Después de 35 días
	No más opalescente que la suspensión de referencia l	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
	(Ph.Eur.) Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	<i con="" cumple="" los="" p="" requisitos<=""> NMCT B9</i>	<  Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9
	9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de	10,74	10,64	10,65
	270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	295,2	292,4	292,7
	≤0,5%	0,1	0,2	0,2
	≤2,0% ≤0,5%	0,5 0,1	0,9 0,1	1,0 0,1
	De 3,5 a 4,5	4,1	4,0	4,0
	Límpido y prácticamente libre de partículas  De 2,43 a 2,97 mg/mL	Cumple con los requisitos 2,58	Cumple con los requisitos 2,54	Cumple con los requisitos 2,54

Producto terminado: Concentración de dosis: Fecha de fabricación: Fecha de inicio del estudio Envase:	abla 2 – Estabilidad durante el uso en Insulina glargina - solución para inyecc 300 U/mL 06 de febrero de 2012 10 de abril de 2012 Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alun	ión	Nº de lote: Tamaño de lote: Centro de fabricación:	2F004 (pluma azul) 100 L Frankfurt, H600
Condición de almacenamiento:	+25°C±2°C/HR del 60%±5%			
Orientación en el almacenamiento:	horizontal			
Item de prueba	Criterios de aceptación		Item de prueba	
		Referencia	Después de 28 días	Después de 35 días
Aspecto				
- Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia l	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
	(Ph_Eur.)	<	<	<
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
	que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	NMCT B9	NMCT B9	NMCT B9
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de	10,60	10,54	10,70
	270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	291,3	289,7	294,3
Impurezas relacionadas/productos de degradación (HPLC)				
- Mayor producto de degradación único	≤0,5%	0,2	0,2	0,3
- Suma de productos de degradación	≤2,0%	8,0	1,1	1,2
Proteinas de alto peso molecular (HPSEC)	≤0,5%	<0,1	0,1	0,1
pH (potenciometria)	De 3,5 a 4,5	4,1	4,2	4,2
Material particulado (partículas visibles Ensavo de conservante antimicrobiano	) Limpido y prácticamente libre de partículas	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
- m-cresol	De 2.43 a 2.97 mg/ml	2.55	2,59	2.61

QUA-FR-2015-01872 - EN -1.0

Producto terminado: Concentración de dosis: Fecha de fabricación: Fecha de inicio del estudio Envase:	Insulina glargina - solución para inyección 300 U/mL 06 de febrero de 2012 10 de abril de 2012 Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumínio cor	Nº de lote: Tamaño de lote: Centro de fabricac pestañas y disco de sellado perforado y	,
Condición de	+25°C±2°C/ HR del 60%±5%		MANAGEMENT AND
almacenamiento:	<u> </u>		
Orientación en el	horizontal		
almacenamiento:		otour.	
ltem de prueba	Criterios de aceptación	Tiemp	
		Referencia	Después de 42 días
Aspecto			
- Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
	(Ph. Eur.)	<	<
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
	que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	NMCT B9	NMCT B9
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL	10,96	10,65
	cantidad equimolar de	204.0	200.0
	270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	301,2	292,8
Impurezas relacionadas/productos			
de degradación (HPLC)	±0.50/	2.1	0.3
<ul> <li>Mayor producto de degradación único</li> </ul>	≤0,5%	0,1	0,3
- Suma de productos de	≤2,0%	0,5	1,4
degradación	=2,070	0,0	""
Proteínas de alto peso molecular	≤0,5%	0.1	0.1
(HPSEC)	=0,070	•1.	-7:
pH (potenciometria)	De 3,5 a 4,5	4,1	4,1
Material particulado (particulas	Límpido y prácticamente libre de partículas	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
visibles)			
Ensayo de conservante	1		
antimicrobiano			
- m-cresol	De 2,43 a 2,97 mg/mL	2,64	2,58

	Tabla 4 – Estabilidad durante el uso en ten	peratura +25°C/HR d	el 60% - lote 2F004 t <sub>2</sub>	4 (pluma azul)	
Producto terminado:	Insulina glargina - solución para inyección	*	Lote SAP nº (Na	sca): 2F00	4 (pluma azul)
Concentración de dosis:	300 U/mL		Tamaño de lote:		
Fecha de fabricación:	06 de febrero de 2012		Centro de fabric	ación: Fran	kfurt, H600
Fecha de inicio del estudio	10 de abril de 2012				
Envase:	Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumínio	con pestañas y disco	de sellado perforado	y laminado insertado	
Condición de	+25°C±2°C/ HR del 60%±5%				
almacenamiento:					
Orientación en el	horizontal				
almacenamiento:					
Item de prueba	Criterios de aceptación			npo	
		Referencia	Después de 28 días	Después de 35 días	Después de 42 días
Aspecto					
- Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia l (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos			
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph., Eur.)	Cumple con los requisitos NMCT B9			
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de	10,67	10,59	10,53	10,56
	270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	293,4	291,1	289,6	290,3
Impurezas relacionadas/productos de degradación (HPLC)					
<ul> <li>Mayor producto de degradación único</li> </ul>	≤0,5%	0,2	0,3	0,4	0,4
- Suma de productos de degradación	≤2,0%	1,1	1,3	1,4	1,5
Proteínas de alto peso molecular (HPSEC)	≤0,5%	0,1	0,1	0,1	0,1
pH (potenciometría) Material particulado (partículas	De 3,5 a 4,5 Límpido y prácticamente libre de partículas	4,1 Cumple con los requisitos			
visibles) Ensayo de conservante antimicrobiano - m-cresol	De 2,43 a 2,97 mg/mL	2,56	2,54	2,56	2,52

Producto terminado: Concentración de dosis: Fecha de fabricación: Fecha de inicio del estudio Envase:	Insulina glargina - solución para inyección 300 U/mL 06 de febrero de 2012 10 de abril de 2012 Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumínio e	con pestañas v disco de	Nº de lote: Tamaño de lote: Centro de fabricación: sellado perforado y laminado in	2F004 (pluma azul) 100 L Frankfurt, H600
Condición de almacenamiento:	+30°C±2°C/HR del 65%±5%			
Orientación en el almacenamiento:	horizontal			
Item de prueba	Criterios de aceptación		Tiempo	
		Referencia	Después de 28 días	Después de 35 días
Aspecto - Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia l {Ph.Eur.}	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de 270.0 a 315.0 U de insulina glargina/mL	10,74 295.2	10,49	10,53 289.6
mpurezas relacionadas/productos le degradación (HPLC)	270,0 a 313,0 0 de insulha garginamic	295,2	200,3	209,0
Mayor producto de degradación     único	≤0,5%	0,1	0,3	0,3
- Suma de productos de degradación	≤2,0%	0,5	1,2	1,3
roteinas de alto peso molecular HPSEC)	≤0,5%	0,1	0,1	0,1
H (potenciometrla) laterial particulado (particulas isibles) insavo de conservante	De 3,5 a 4,5 Limpido y prácticamente libre de particulas	4,1 Cumple con los requisitos	4,0 Cumple con los requisitos	4,0 Cumple con los requisitos
antimicrobiano m-cresol	De 2,43 a 2,97 mg/mL	2,58	2,52	2,52

Producto terminado: Concentración de dosis: fabricación de 100 L; Fecha de inicio del estudio	Insulina glargina - solución para inyección 300 U/mL 06 de febrero de 2012 10 de abril de 2012		Nº de lote: Tamaño de lote: Centro de fabricación:	2F004 (pluma azul) Fecha de Frankfurt, H600
Envase:	Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumínio	con pestañas y disco de	sellado perforado y laminado in:	sertado
Condición de	+30°C±2°C/HR del 65%±5%			
almacenamlento:				
Orientación en el	horizontal			
almacenamiento:				
item de prueba	Criterios de aceptación		Tiempo	
		Referencia	Después de 28 días	Después de 35 días
Aspecto				
- Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
	(Ph. Eur.)	<	<	<
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
E	que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	NMCT B9	NMCT B9	NMCT B9 10,78
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL	10,60	10,56	10,76
	cantidad equimolar de 270.0 a 315.0 U de insulina glargina/mL	291.3	290,4	296.4
Impurezas relacionadas/productos	270,0 a 315,0 0 de insulira giargina/inc	251,5	250,4	250,4
de degradación (HPLC)				
- Mayor producto de degradación	≤0.5%	0.2	0,3	0,3
único	-4/4.12	-1-		
- Suma de productos de	≤2,0%	8,0	1,4	1,6
degradación				
Proteinas de alto peso molecular	≤0,5%	<0,1	0,1	0,1
(HPSEC)			40	1.0
pH (potenciometría)	De 3,5 a 4,5	4,1	4,2	4,2
Material particulado (particulas visibles)	Límpido y prácticamente libre de partículas	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
Ensayo de conservante antimicrobiano				
- m-cresol	De 2,43 a 2,97 mg/mL	2.55	2,58	2.64

Tabla 7 - Estabilidad durante el uso en temperatura +30°C/HR del 65% - lote 2F004 t<sub>20</sub> (pluma azul)

		DEADL L. V
		2F004 (pluma azul) 100 L
		Frankfurt, H600
	Centro de labricación.	Tizikidit, 11000
	pestañas y disco de sellado perforado y lamina	ado insertado
+30°C±2°C/HR del 65%±5%		
horizontal		
Criterios de aceptación	Tlempo	
	Referencia	Después de 42 días
No más opalescente que la suspensión de referencia l (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos <i< td=""></i<>
Incoloro a casi incoloro, no más coloreado	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
		NMCT B9
9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de		10,67
270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	301,2	293,2
		0.4
≤0,5%	U,1	0,4
< 2.0%	0.5	1,8
22,070	v,o	1,10
≤0,5%	0,1	0,2
		4,2
Límpido y prácticamente libre de partículas	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
De 2 43 a 2 97 mg/ml	2 64	2.60
	+30°C±2°C/HR del 65%±5%  horizontal  Criterios de aceptación  No más opalescente que la suspensión de referencia I (Ph. Eur.) Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.) 9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de 270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL  ≤0,5% ≤2,0%	300 U/mL 06 de febrero de 2012 10 de abril de 2012 Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumínio con pestañas y disco de sellado perforado y lamina +30° C±2° C/HR del 65%±5%  horizontal  Criterios de aceptación Referencia  No más opalescente que la suspensión de referencia I (Ph. Eur.) Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.) 9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de 270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL  \$\frac{\text{SQ}}{\text{SQ}}\$ \$\text{SQ},5%\$ \$\text{SQ},5%\$ \$\text{SQ},5%\$ \$\text{SQ},5%\$ \$\text{Cumple con los requisitos}\$ \$\text{Cumple con los requisitos}\$

QUA-FR-2015-01872 - EN -1.0

Producto terminado: Concentración de dosis: fabricación de 100 L: Fecha de inicio del estudio Envase:	Tabla 8 – Estabilidad durante el uso en temperatura +30°C/HR 65% – lote 2F004 t <sub>24</sub> Insulina glargina - solución para inyección 300 U/mL 106 de febrero de 2012 10 de abril de 2012 10 de abril de 2012 10 cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumínio con pestañas y disco de sellado perforado		: Fech ación: Fran	4 (pluma azul) a de kfurt, H600	
Condición de almacenamiento:	+30°C±2°C/HR 65%±5%				
Orientación en el almacenamiento:	horizontal				
Item de prueba	Criterios de aceptación			npo	
		Referencia	Después de 28 días	Después de 35 días	Después de 42 días
Aspecto - Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia l (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph, Eur.)	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de 270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	10,67 293.4	10,69 293.8	10,56 290,2	10,47 287.7
Impurezas relacionadas/productos de degradación (HPLC)	270,0 2 310,0 0 do ilisulina genginarine				
<ul> <li>Mayor producto de degradación único</li> </ul>	≤0,5%	0,2	0,4	0,4	0,5
<ul> <li>Suma de productos de degradación</li> </ul>	≤2,0%	1,1	1,6	1,7	1,9
Proteinas de alto peso molecular (HPSEC)	≤0,5%	0,1	0,1	0,2	0,2
pH (potenciometria) Material particulado (particulas visibles)	De 3,5 a 4,5 Limpido y prácticamente libre de particulas	4,1 Cumple con los requisitos	4,1 Cumple con los requisitos	4,1 Cumple con los requisitos	4,1 Cumple con los requisitos
Ensayo de conservante antimicrobiano - m-cresol	De 2,43 a 2,97 mg/mL	2,56	2,54	2,52	2,51

Producto terminado: Concentración de dosis:	Fabla 9 – Estabilidad durante el uso en temp Insulina glargina - solución para inyección 300 U/mL		Nº de lote: Tamaño de lote:	2F005 (pluma verde) 100 L
Fecha de fabricación:	10 de febrero de 2012		Centro de fabricación:	Frankfurt, H600
Fecha de inicio del estudio	10 de abril de 2012		aciliado porforado y laminado Inc	cortado
Envase: Condición de	Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumínio	con pestanas y disco de	sellado periorado y laminado ins	seriado
• • • • • • • • • • • • • • • • • • • •	+25°C±2°C/ HR del 60%±5%			
almacenamiento:	L order and all			
Orlentación en el almacenamiento:	horizontal			
Item de prueba	Criterios de aceptación		Tiempo	
item de proeba	Cikerios de aceptación	Referencia	Después de 28 días	Después de 35 dias
Aspecto		1101010101	200,000 00 20 000	
- Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia l (Ph.Eur.)	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisilos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de	10,57	10,64	10,50
	270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	290,5	292,5	288,6
Impurezas relacionadas/productos de degradación (HPLC)				
<ul> <li>Mayor producto de degradación único</li> </ul>	≤0,5%	0,1	0,2	0,2
- Suma de productos de degradación	≤2,0%	0,5	0,9	1,0
Proteinas de alto peso molecular (HPSEC)	≤0,5%	0,1	0,1	0,1
oH (potenciometrla)	De 3,5 a 4,5	4,2	4,1	4,1
Material particulado (partIculas risibles)	Limpido y prácticamente libre de partículas	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
Ensayo de conservante antimicrobiano			= = =	
- m-cresol	De 2,43 a 2,97 mg/mL	2,57	2,57	2,55

2F005 (pluma verde)

0,2

1,1

0,1

Cumple con los requisitos

2,58

100 L Frankfurt, H600

Insulina glargina - solución para inyección - 300 U/mL Datos de estabilidad - Estabilidad principal: Estabilidad durante el uso

Insulina glargina - solución para inyección 300 U/mL

≤0,5%

≤2,0%

≤0,5%

De 3,5 a 4,5

Límpido y prácticamente libre de particulas

De 2,43 a 2,97 mg/mL

Fecha de fabricación: Fecha de Inicio del estudio Envase:	10 de febrero de 2012 10 de abril de 2012 Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumínio		entro de fabricación: ellado perforado y laminado in:	Frankfurt, H600 sertado
Condición de almacenamiento:	+25°C±2°C/ HR del 60%±5%			
Orientación en el almacenamiento:	horizontal			
Item de prueba	Criterios de aceptación		Tiempo	
		Referencia	Después de 28 días	Después de 35 días
Aspecto				
- Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia l (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos <i< td=""><td>Cumple con los requisitos</td><td>Cumple con los requisitos</td></i<>	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de	10,59	10,74	10,82
	270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	291,0	295,2	297,4
mpurezas relacionadas/productos de degradación (HPLC)	×0.50(	0.0	0.2	0.2

0,2

0,7

<0,1

4,2

Cumple con los requisitos

2,59

Tabla 10 – Estabilidad durante el uso en temperatura +25°C/HR del 60% – lote 2F005 t<sub>12</sub> (pluma verde)

Nº de lote: Tamaño de lote:

0,2

1,1

0,1

Cumple con los requisitos

2,57

- Mayor producto de degradación único - Suma de productos de

degradación Proteinas de alto peso molecular

pH (potenciometria) Material particulado (particulas

visibles)
Ensayo de conservante
antimicrobiano

(HPSEC)

- m-cresol

Producto terminado: Concentración de dosis:

De 2,43 a 2,97 mg/mL

Producto terminado: Concentración de dosis: Fecha de fabricación: Fecha de inicio del estudio Envase:	abla 11 — Estabilidad durante el uso en tempe Insulina glargina - solución para inyección 300 U/mL 10 de febrero de 2012 10 de abril de 2012 Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumínio co	Nº de lote: Tamaño de lote: Centro de fabricació।	2F005 (pluma verde) 100 L Frankfurt, H600
Condición de	+25°C±2°C/ HR del 60%±5%	*	
almacenamiento:			
Orientación en el	horizontal		
almacenamiento:			
ltem de prueba	Criterios de aceptación	Tiempo	
		Referencia	Después de 42 días
Aspecto			
- Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia l (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos <
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL can tidad equimolar de	10,77	10,65
	270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	296,0	292,9
Impurezas relacionadas/productos de degradación (HPLC)			
- Mayor producto de degradación único	≤0,5%	0,1	0,3
- Suma de productos de degradación	≤2,0%	0,6	1,4
Proteinas de allo peso molecular HPSEC)	≤0,5%	0,1	0,1
pH (potenciometria)	De 3,5 a 4,5	4,1	4,1 Cumple con los requisitos
Material particulado (particulas visibles)	Límpido y prácticamente libre de partículas	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos

2,58

2,56

visibles)
Ensayo de conservante
antimicrobiano

- m-cresol

	Tabla 12 - Estabilidad durante el uso en temperatura +2	+25°C/HR del 60% - lote 2F005 t24 (pluma verde)		
Duaduata tarminadas	Inculing glorging, colución para invesción	Lote SAP nº (Masca):	2	

Producto terminado:	Insulina glargina - solución para inyección		Lote SAP nº (Na	sca): 2F00	5 (pluma verde)	
Concentración de dosIs:	300 U/mL		ramane as less.		•	
Fecha de fabricación:	06 de febrero de 2012		Centro de fabrio	ación: Fran	kfurt, H600	
Fecha de inicio del estudio	10 de abril de 2012					
Envase:	Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumíni	o con pestañas y disc	o de sellado perforado	y laminado insertado		
Condición de	+25°C±2°C/ HR del 60%±5%					
almacenamiento:						
Orlentación en el	horizontal					
almacenamiento:						
ltem de prueba	Criterios de aceptación			npo		
		Referencia	Después de 28 días	Después de 35 días	Después de 42 días	
Aspecto						
- Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	
	(Ph. Eur.)	<i< td=""><td>&lt;</td><td>&lt;</td><td>&lt; </td></i<>	<	<	<	
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9	
- (15) (3)	que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	NMCT B9 10,69	10.69	10.63	10,59	
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL	10,69	10,09	10,00	10,00	
	cantidad equimolar de 270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	293,9	293,8	292,1	291,0	
Impurezas relacionadas/productos						
de degradación (HPLC)						
<ul> <li>Mayor producto de degradación</li> </ul>	≤0,5%	0,2	0,3	0,3	0,3	
único	-0.00	4.0	4.0	4.4	1,5	
- Suma de productos de	≤2,0%	1,0	1,2	1,4	1,0	
degradación	=0 FB/	0.1	0.1	0.1	0.1	
Proteinas de alto peso molecular	≤0,5%	I 0,1	V, 1	0,1	0,1	
(HPSEC) pH (potenciometria)	De 3.5 a 4.5	4.1	4.1	4.0	4.0	
Material particulado (particulas	Límpido y prácticamente libre de partículas	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	
visibles)	Employ y practicalite into de particulas	Campio con los roquisitos	Campio con local oquiolos	Jampio con recirciano	pio com con caquiono	
Ensayo de conservante						
antimicrobiano						
- m-cresol	De 2.43 a 2.97 mg/mL	2,53	2,54	2,51	2,50	

Producto terminado: Concentración de dosis: Fecha de fabricación: Fecha de inicio del estudio	10 de febrero de 2012 udio 10 de abril de 2012		Nº de lote: Tamaño de lote: Centro de fabricación;	2F005 (pluma verde) 100 L Frankfurt, H600	
Envase: Condición de almacenamiento:	Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumínio con pestañas y disco de sellado perforado y laminado insertado +30°C±2°C/HR del 65%±5%				
Orientación en el almacenamiento:	horizontal		40		
item de prueba	Criterios de aceptación		Tiempo		
		Referencia	Después de 28 días	Después de 35 días	
Aspecto - Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia l	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9	
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de 270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	10,57 290.5	10,42	10,47	
mpurezas relacionadas/productos	210,0 a 315,0 0 de insulna giargina/inc	230,3	200,4	201,0	
de degradación (HPLC)					
Mayor producto de degradación único	≤0,5%	0,1	0,3	0,3	
- Suma de productos de degradación	≤2,0%	0,5	1,2	1,4	
Proteinas de alto peso molecular (HPSEC)	≤0,5%	0,1	0,1	0,1	
pH (potenciometrIa) Material particulado (partículas	De 3,5 a 4,5 Límpido y prácticamente libre de partículas	4,2 Cumple con los requisitos	4,1 Cumple con los requisitos	4,1 Cumple con los requisitos	
visibles) Ensayo de conservante antimicrobiano					
- m-cresol	De 2,43 a 2,97 mg/mL	2,57	2,52	2,55	

Tabla 14 – Estabilidad durante el uso en temperatura +30°C/HR del 65% – lote 2F005 t <sub>12</sub> (pluma verde)					
Producto terminado:	Insulina glargina - solución para inyección		Nº de lote:	2F005 (pluma verde)	
Concentración de dosis:	300 U/mL		Tamaño de lote:	100 L	
Fecha de fabricación:	10 de febrero de 2012		Centro de fabricación:	Frankfurt, H600	
Fecha de Inicio del estudio	10 de abril de 2012				
Envase:	Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumínio	con pestañas y disco de	sellado perforado y laminado in:	sertado	
Condición de	+30°C±2°C/HR del 65%±5%				
almacenamiento:					
Orientación en el	horizontal				
almacenamiento:					
ltem de prueba	Criterios de aceptación		Tiempo	1 2 /	
		Referencia	Después de 28 días	Después de 35 días	
Aspecto					
- Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia l (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos <	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT 89	
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de	10,59	10,75	10,75	
	270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	291,0	295,6	295,6	
Impurezas relacionadas/productos de degradación (HPLC)	1				
<ul> <li>Mayor producto de degradación único</li> </ul>	≤0,5%	0,2	0,3	0,3	
- Suma de productos de	≤2,0%	0,7	1,3	1,5	
degradación Proteínas de alto peso molecular	≤0,5%	<0,1	0,1	0,1	
(HPSEC)	D-25-45	4.0	4.1	4.1	
pH (potenciometria) Material particulado (particulas	De 3,5 a 4,5 Límpido y prácticamente libre de partículas	4,2 Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	
visibles) Ensayo de conservante					
antimicrobiano					
- m-cresol	De 2,43 a 2,97 mg/mL	2,59	2,57	2,58	

Table 45 - Established durante of use on temporatura +30°C/HP dol 65°/ - lote 25005 to Injuma verde

	abla 15 – Estabilidad durante el uso en temp		luma verde)
Producto terminado:	Insulina glargina - solución para inyección	N° de lote:	2F005 (pluma verde) 100 L
Concentración de dosis:	300 U/mL	Tamaño de lote:	111 -
Fecha de fabricación:	10 de febrero de 2012	Centro de fabricació	n: Franklurt, 11000
Fecha de inicio del estudio	10 de abril de 2012	2 8 90 90 9 90 6	. W W W W W.
Envase:		con pestañas y disco de sellado perforado y la	minado insertado
Condición de	+30°C±2°C/HR del 65%±5%		
almacenamiento:			
Orientación en el	horizontal		
almacenamiento:			
Item de prueba	Criterios de aceptación	Tiempo	
		Referencia	Después de 42 días
Aspecto			
- Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia l (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos <
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	Cumple con los requisitos NMCT B9	Cumple con los requisitos NMCT B9
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL cantidad equimolar de	10,77	10,64
	270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	296,0	292,5
Impurezas relacionadas/productos de degradación (HPLC)			
- Mayor producto de degradación	≤0,5%	0,1	0,4
único - Suma de productos de	≤2.0%	0,6	1,9
degradación		· ·	
Proteinas de alto peso molecular (HPSEC)	≤0,5%	0,1	0,2
pH (potenciometrla)	De 3,5 a 4,5	4,1	4,1
Material particulado (partículas	Límpido y prácticamente libre de partículas	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
visibles)			
Ensayo de conservante			
antimicrobiano			0.50
- m-cresol	De 2,43 a 2,97 mg/mL	2,58	2,56

Ta	abla 16 – Estabilidad durante el uso en ter	nperatura +30°C/HR d	lel 65% - lote 2F005 t <sub>e</sub>		
Producto terminado:	Insulina glargina - solución para inyección		Lote SAP nº (Na		5 (pluma verde)
Concentración de dosis:	300 U/mL		Tamaño de lote		
Fecha de fabricación:	06 de febrero de 2012		Centro de fabricación: Fran		kfurt, H600
Fecha de inicio del estudio	10 de abril de 2012				
Envase:	Cartuchos de 1,5 mL con tapón de alumíni	o con pestañas y disc	o de sellado perforado	y laminado insertado	
Condición de	+30°C±2°C/HR del 65%±5%				
almacenamiento:					
Orientación en el	horizontal				
almacenamiento:			THE COLUMN TWO IS NOT	19000	
item de prueba	Criterios de aceptación			npo	·
		Referencia	Después de 28 días	Después de 35 dias	Después de 42 días
Aspecto					
- Claridad	No más opalescente que la suspensión de referencia	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
	(Ph. Eur.)	<	<	<	<
- Color	Incoloro a casi incoloro, no más coloreado	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
	que la solución de referencia B9 (Ph. Eur.)	NMCT B9	NMCT B9	NMCT B9	NMCT B9
Ensayo (HPLC)	9,82 a 11,46 mg/mL	10,69	10,58	10,57	10,50
	cantidad equimolar de	l	202.0	200 7	000.0
	270,0 a 315,0 U de insulina glargina/mL	293,9	290,9	290,7	288,6
Impurezas relacionadas/productos					
de degradación (HPLC)	=0 FR/	0.0	0.4	0.4	0.4
<ul> <li>Mayor producto de degradación único</li> </ul>	≤0,5%	0,2	0,4	0,4	0,4
- Suma de productos de	≤2,0%	1.0	1,6	1,8	1.8
degradación	22,070	1,0	1,0	.,•	1,5
Proteinas de alto peso molecular	≤0.5%	0,1	0,1	0,2	0,2
(HPSEC)	-,		· ·	· ·	
pH (potenciometrla)	De 3,5 a 4,5	4,1	4,0	4,0	4,0
Material particulado (particulas	Límpido y prácticamente libre de partículas	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos	Cumple con los requisitos
visibles)					
Ensayo de conservante					
antimicrobiano					0.40
- m-cresol	De 2,43 a 2,97 mg/mL	2,53	2,51	2,50	2,49