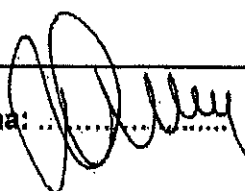
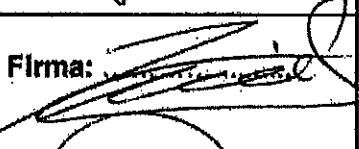
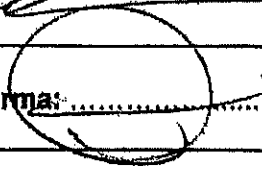


	INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD CC-P-036-D V02	Código: I-EEN-CC-MA-PT -047
PRODUCTO:	Midazolam 5 mg / 5 mL Solución Inyectable	Página: 1 de 18

INFORME DE ESTUDIO ESTABILIDAD NATURAL	
PRODUCTO	: Midazolam Solución Inyectable 5 mg / 5 mL

Elaborado por: A.Q. Felipe Silva G. Cargo: Analista Químico de Validación de Metodologías Analíticas y Estudios de Estabilidad.	Firma: 	Fecha: 20-07-22
Revisado: A.Q. Jessica Venegas M. Cargo: Encargada de Validación de Metodologías Analíticas y Estudios de Estabilidad.	Firma: 	Fecha: 20-07-22
Aprobado por: Q.F. Jimmy Espinoza E. Cargo: Jefe de Validación de Metodologías Analíticas y Estudios de Estabilidad.	Firma: 	Fecha: 20-07-22

Biosano LABORATORIO...	INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD CC-P-036-D V02	Código: I-EEN-CC-MA-PT -047
PRODUCTO:	Midazolam 5 mg / 5 mL Solución Inyectable	Página: 13 de 18

7. RESULTADOS

Midazolam 5 mg / 5 mL

Serie: 16.06.0319

Fecha inicio estudio: Septiembre 2016

Fecha término estudio: Septiembre 2020

ESPECIFICACIONES	T = 0	T = 3	T = 6	T = 9	T = 12	T = 18	T = 24	T = 36	T = 48
Aspecto: Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión
Identificación: 1) IR 2) HPLC	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva
pH (2,9 - 3,7)	3,49	3,51	3,58	3,56	3,52	3,48	3,58	3,54	3,56
Volumen (mL)	5,2 mL	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	5,0 mL
Valoración (HPLC) Midazolam 95,0 - 105,0 %	100,8 100,3 100,2 X: 100,4 RSD: 0,32%	98,2 98,4 98,0 X: 98,2 RSD: 0,20 %	99,44% 99,14% 98,34% X = 98,97% CV(%) = 0,58	99,02% 98,57% 98,00% X = 98,53% CV(%) = 0,52	99,38% 99,92% 99,66% X = 99,65% CV(%) = 0,27	No aplica 99,99% 96,79% 97,65% X = 98,14% CV(%) = 1,69	99,10% 99,52% 98,49% X = 99,04% CV(%) = 0,52	No aplica 101,45% 100,78% 101,73% X = 101,11% CV(%) = 0,47	101,67% 101,71% 101,70% X = 101,69% CV(%) = 0,02
Sustancias Relacionadas: En el cromatograma obtenido para la muestra, el área de cualquier peak secundario no es mayor que el área del peak principal obtenido del Estándar.	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple
Endotoxinas Bacterianas: < 8,33 UE/mg de Midazolam	< 8,33 UE/mg Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	< 8,33 UE/mg Cumple	< 8,33 UE/mg Cumple	< 8,33 UE/mg Cumple
Esterilidad: Debe ser estéril (no presentar células viables)	Estéril	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Estéril	Estéril	Estéril
Material Particulado: No más 6000 partículas por envase ≥ 10 µm No más 600 partículas por envase ≥ 25 µm	Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 5: Resultado de análisis de estudio de estabilidad Natural para Midazolam 5 mg / 5 mL perteneciente a la serie 16.06.0319 a 30±2 °C. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Ámbar. El estudio de estabilidad, y los datos fueron cuantificados en el laboratorio de control de calidad de Laboratorios Biosano S.A.

Biosano LABORATORIO	INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD CC-P-036-D V02	Código: I-EEN-CC-MA-PT -047
PRODUCTO:	Midazolam 5 mg / 5 mL Solución Inyectable	Página: 14 de 18

Midazolam 5 mg / 5 mL		Serie: 16.06.0320			Fecha inicio estudio: Septiembre 2016			Fecha término estudio: Septiembre 2020		
ESPECIFICACIONES		T = 0	T = 3	T = 6	T = 9	T = 12	T = 18	T = 24	T = 36	T = 48
Aspecto: Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión		Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión
Identificación: 1) IR 2) HPLC		1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva
pH (2,9 - 3,7)		3,51	3,49	3,38	3,43	3,38	3,51	3,41	3,41	3,44
Volumen (mL)		5,2 mL	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	5,0 mL
Valoración (HPLC) Midazolam 95,0 - 105,0 %		98,7 98,5 98,3 X: 98,5 RSD: 0,20 %	100,2 100,0 100,2 X: 100,1 RSD: 0,12 %	102,7 102,7 102,0 X: 102,5 RSD: 0,39 %	99,75% 100,70% 101,14% X = 100,53% CV(%) = 0,71	100,38% 100,16% 99,37% X = 99,97% CV(%) = 0,53	95,99% 98,34% 97,02% X = 96,45% CV(%) = 0,54	100,02% 99,67% 99,23% X = 99,64% CV(%) = 0,40	102,06% 101,65% 102,53% X = 102,08% CV(%) = 0,43	100,88% 100,94% 100,92% X = 100,91% CV(%) = 0,11
Sustancias Relacionadas: En el cromatograma obtenido para la muestra, el área de cualquier peak secundario no es mayor que el área del peak principal obtenido del Estándar.		<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple
Endotoxinas Bacterianas: < 8,33 UE/mg de Midazolam		< 8,33 UE/mg Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	< 8,33 UE/mg Cumple	< 8,33 UE/mg Cumple	< 8,33 UE/mg Cumple
Esterilidad: Debe ser estéril (no presentar células viables)		Estéril	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Estéril	Estéril	Estéril
Materia Particulada: No más 6000 partículas por envase ≥ 10 µm No más 600 partículas por envase ≥ 25 µm		230 partículas ≥ 10 µm 33 partículas ≥ 25 µm Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 6: Resultado de análisis de estudio de estabilidad Natural para Midazolam 5 mg / 5 mL perteneciente a la serie 16.06.0320 a 30±2 °C. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Ambar. El estudio de estabilidad, y los datos fueron cuantificados en el laboratorio de control de calidad de Laboratorios Biosano S.A.

Biosano LABORATORIO...	INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD CC-P-036-D V02	Código: I-EEEN-CC-MA-PT -047
PRODUCTO:	MIDAZOLAM SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg / 5 mL	Página: 15 de 18

Midazolam 5 mg / 5 mL			Serie: 17.06.0921			Fecha inicio estudio: Septiembre 2017			Fecha término estudio: Septiembre 2021		
ESPECIFICACIONES			T = 0	T = 3	T = 6	T = 9	T = 12	T = 18	T = 24	T = 36	T = 48
Aspecto: Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión			Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión	Solución incolora, transparente, sin partículas extrañas visibles en suspensión
Identificación: 1) IR 2) HPLC			1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva	1) Positiva 2) Positiva
pH (2,9 – 3,7)			3,38	3,41	3,53	3,50	3,41	3,45	3,45	3,36	3,40
Volumen (mL)			5,0 mL	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	5,1 mL
Valoración (HPLC) Midazolam 95,0 - 105,0 %			99,82% 99,08% 98,80% X = 99,57 % CV(%) = 0,42	100,2 100,0 100,2 X: 100,1 RSD: 0,12 %	102,7 102,7 102,0 X :102,5 RSD: 0,39 %	97,7 99,8 100,1 X: 99,2 RSD: 1,32 %	98,9 99,9 100,4 X: 99,7 RSD: 0,77 %	98,92% 99,59% 99,99% X = 99,50 % CV(%) = 0,50	98,13% 99,23% 99,51% X = 98,96 % CV(%) = 0,74	101,19% 101,55% 101,66% X = 101,47% CV(%) = 0,24	101,19% 100,94% 100,36% X = 101,16% CV(%) = 0,21
Sustancias Relacionadas: En el cromatograma obtenido para la muestra, el área de cualquier peak secundario no es mayor que el área del peak principal obtenido del Estándar.			<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple	<0,5% Cumple
Endotoxinas Bacterianas: < 8,33 UE/mg de Midazolam			< 8,33 UE/mg Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	< 8,33 UE/mg Cumple	< 8,33 UE/mg Cumple	< 8,33 UE/mg Cumple
Esterilidad: Debe ser estéril (no presentar células viables)			Estéril	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Estéril	Estéril	Estéril
Material Particulado: No más 8000 partículas por envase ≥ 10 µm No más 600 partículas por envase ≥ 25 µm			Cumple	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Cumple	Cumple	Cumple

Tabla 7: Resultado de análisis de estudio de estabilidad Natural para Midazolam 5 mg / 5 mL perteneciente a la serie 17.06.0921 a 30±2 °C. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Ámbar. El estudio de estabilidad, y los datos fueron cuantificados en el laboratorio de control de calidad de Laboratorios Biosano S.A.

Tabla 7: Resultado de análisis de estudio de estabilidad Natural para Midazolam 5 mg / 5 mL perteneciente a la serie 17.06.0921 a 30±2 °C. Las ampollas utilizadas son de Vidrio Borosilicato Tipo I, Ambar. El estudio de estabilidad, y los datos fueron cuantificados en el laboratorio de calidad de Laboratorios Biosano S.A.

	INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD CC-P-036-D V02	Código: I-EEN-CC-MA-PT -047
PRODUCTO:	MIDAZOLAM SOLUCIÓN INYECTABLE 5 mg / 5 mL	Página: 16 de 18

8. CONCLUSIONES

Los resultados demuestran que se mantienen los atributos de calidad en el producto Midazolam Solución Inyectable 5 mg / 5 mL durante el tiempo de 48 meses que lleva transcurrido el estudio de estabilidad natural para los lotes 16.06.0319, 16.06.0320 y 17.06.0921 bajo las condiciones de estabilidad 30°C ± 2°C / 75% ± 5% HR (Zona IVb).

9. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 30 °C y protegido de la luz.

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

10. REFERENCIAS

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

