

MIDAZOLAM

SOLUCIÓN INYECTABLE

Definición - La Solución Inyectable de Midazolam es una solución estéril de Midazolam en *Agua para Inyectables* conteniendo ácido clorhídrico o de Midazolam Clorhidrato en *Agua para inyectables*. Debe contener no menos de 95,0 por ciento y no más de 105,0 por ciento de la cantidad declarada de $C_{18}H_{13}ClFN_3$ y debe cumplir con las siguientes especificaciones. Puede contener alcohol bencílico.

Sustancias de referencia - Midazolam SR-FA. Alcohol bencílico SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases inactínicos monodosis de vidrio Tipo I.

ENSAYOS

Identificación

Examinar los cromatogramas obtenidos en *Valoración*. El tiempo de retención del pico principal en el cromatograma obtenido a partir de

la *Preparación muestra* se debe corresponder con el de la *Preparación estándar*.

Determinación del contenido extraíble del envase <210>

Debe cumplir con los requisitos.

Determinación del pH <250>

Entre 2,5 y 3,7.

Sustancias relacionadas

[NOTA: mantener todas las soluciones en la oscuridad durante al menos dos horas antes de comenzar la cromatografía.]

Sistema cromatográfico, Solución A, Fase móvil y Solución de resolución - Proceder según se indica en *Valoración*.

Solución muestra - Transferir un volumen exactamente medido de la Solución Inyectable de Midazolam, equivalente a 10 mg de Midazolam, a un matraz aforado de 20 mL, completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

Solución muestra diluida - Transferir un 1 mL exactamente medido de la *Solución*

44 muestra a un matraz aforado de 200 mL,
45 completar a volumen con *Fase móvil* y mezclar.

46 *Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía)*

47 - Cromatografiar la *Solución de resolución* y
48 registrar las respuestas de los picos según se
49 indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre
50 los picos de *N*-desalquilflurazepam y midazolam
51 no debe ser menor de 3,0. Cromatografiar la
52 *Solución muestra diluida* y registrar las
53 respuestas de los picos según se indica en
54 *Procedimiento*: la desviación estándar relativa
55 para inyecciones repetidas no debe ser mayor de
56 5,0 %.

57 *Procedimiento* – Inyectar por separado en el
58 cromatógrafo volúmenes iguales
59 (aproximadamente 20 µL) de la *Solución de*
60 *resolución*, la *Solución muestra* y la *Solución*
61 *muestra diluida*, registrar los cromatogramas y
62 medir las respuestas de todos los picos.
63 Cromatografiar la *Solución muestra* durante no
64 menos de tres veces el tiempo de retención del
65 pico de midazolam: la respuesta de ningún pico

66 secundario obtenido a partir del
67 cromatograma de la *Solución muestra* debe
68 ser mayor a la respuesta del pico principal
69 obtenido con la *Solución muestra diluida* (0,5
70 %); la suma de las repuestas de todos los
71 picos secundarios en el cromatograma
72 obtenido a partir de la *Solución muestra* no
73 debe ser mayor a 4,0 veces la respuesta del
74 pico principal obtenido con la *Solución*
75 *muestra diluida* (2,0 %).

76 **Determinación de Alcohol Bencílico**

77 [NOTA: este ensayo debe realizarse sólo
78 cuando la formulación indique que contiene
79 alcohol bencílico]

80 *Sistema cromatográfico* - Emplear un
81 equipo para cromatografía de líquidos con un
82 detector ultravioleta ajustado a 254 nm y una
83 columna de 25 cm × 4,6 mm con fase
84 estacionaria constituida por octadecilsilano
85 químicamente unido a partículas de porosas
86 de sílice de 5 µm de diámetro. El caudal

87 debe ser aproximadamente 1,0 mL por minuto.

88 *Solución reguladora* - Disolver alrededor de
89 3,4 g de fosfato monobásico de sodio en 950 mL
90 de agua, ajustar a pH 3,5 con ácido fosfórico y
91 diluir a 1 litro con el mismo solvente.

92 *Fase móvil - Solución amortiguadora* y
93 acetonitrilo (13:7). Filtrar y desgasificar. Hacer
94 los ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en
95 *100. Cromatografía*).

96 *Solución de resolución* – Preparar una
97 solución que contenga aproximadamente 0,5 mg
98 por mL de Alcohol bencílico SR-FA y 0,05 mg
99 por mL de Midazolam SR-FA en *Fase móvil*.

100 *Solución estándar* - Pesar exactamente una
101 cantidad apropiada de Alcohol Bencílico SR-FA,
102 disolver en *Fase móvil* y diluir cuantitativamente
103 con *Fase móvil* para obtener una solución de
104 aproximadamente 0,5 mg por mL.

105 *Solución muestra* - Transferir un volumen
106 exactamente medido de la Solución Inyectable
107 de Midazolam a un matraz aforado y diluir con
108 *Fase móvil* para obtener una solución con una

109 concentración de aproximadamente 0,5 mg
110 de alcohol bencílico por mL.

111 *Aptitud del sistema* (ver *100.*
112 *Cromatografía*) – Cromatografiar la
113 *Solución de resolución* y registrar las
114 respuestas de los picos según se indica en
115 *Procedimiento*: la resolución *R* entre los
116 picos de alcohol bencílico y midazolam no
117 debe ser menor de 6,0. Cromatografiar la
118 *Solución estándar* y registrar las respuestas
119 de los picos según se indica en
120 *Procedimiento*: la desviación estándar
121 relativa para inyecciones repetidas no debe
122 ser mayor de 2,0 %.

123 *Procedimiento* – Inyectar por separado en
124 el cromatógrafo volúmenes iguales
125 (aproximadamente 50 µL) de la *Solución de*
126 *resolución*, la *Solución estándar* y la
127 *Solución muestra*, registrar los
128 cromatogramas y medir las respuestas de los
129 picos principales. Calcular la cantidad de
130 Alcohol Bencílico en la Solución Inyectable

131 de Midazolam en ensayo, en base a la cantidad
132 declarada. El contenido de Alcohol Bencílico en
133 la muestra debe cumplir con los requisitos de
134 aceptación según se indica en 80. *Conservantes.*

135 **Ensayo de endotoxinas bacterianas <330>**

136 Debe contener menos de 8,33 Unidades de
137 Endotoxina por mg de Midazolam.

138 **Ensayos de esterilidad <370>**

139 Debe cumplir con los requisitos.

140 **Partículas en inyectables <650>**

141 Debe cumplir con los requisitos.

142 **VALORACIÓN**

143 [NOTA: mantener todas las soluciones en la
144 oscuridad durante al menos dos horas antes de
145 comenzar la cromatografía.]

146 *Sistema cromatográfico* - Emplear un equipo
147 para cromatografía de líquidos con un detector
148 ultravioleta ajustado a 220 nm y una columna de
149 25 cm × 4,0 mm con fase estacionaria constituida
150 por octadecilsilano químicamente unido a
151 partículas de porosas de sílice de 5 µm de

152 diámetro. El caudal debe ser
153 aproximadamente 1,0 mL por minuto.

154 *Solución A* - Ácido fosfórico 0,1 M y
155 trietilamina 0,03M (50:50). Ajustar a pH 3,5
156 con hidróxido de sodio 0,1 M.

157 *Fase móvil* - Metanol y *Solución A*
158 (72:28). Filtrar y desgasificar. Hacer los
159 ajustes necesarios (ver *Aptitud del sistema* en
160 100. *Cromatografía*).

161 *Preparación muestra* - Transferir un
162 volumen exactamente medido de Solución
163 Inyectable de Midazolam, equivalente a 10
164 mg de Midazolam, a un matraz aforado de
165 100 mL, completar a volumen con *Fase*
166 *móvil* y mezclar.

167 *Preparación estándar* - Pesar
168 exactamente una cantidad apropiada de
169 Midazolam SR-FA, disolver en *Fase móvil* y
170 diluir cuantitativamente con *Fase móvil* para
171 obtener una solución de aproximadamente
172 0,1 mg por mL.

173 *Solución de resolución* – Preparar una
174 solución que contenga 0,1 mg por mL de *N*-
175 desalquilflurazepam y 0,1 mg por mL de
176 Midazolam SR-FA en fase móvil.

177 *Aptitud del sistema (ver 100. Cromatografía)*

178 – Cromatografiar la *Solución de resolución* y
179 registrar las respuestas de los picos según se
180 indica en *Procedimiento*: la resolución *R* entre
181 los picos de *N*-desalquilflurazepam y midazolam
182 no debe ser menor de 3,0; Cromatografiar la
183 *Preparación estándar* y registrar las respuestas
184 de los picos según se indica en *Procedimiento*: la
185 desviación estándar relativa para inyecciones
186 repetidas no debe ser mayor de 2,0 %.

187 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
188 cromatógrafo volúmenes iguales
189 (aproximadamente 20 µL) de la *Solución de*
190 *resolución*, la *Preparación estándar*, y la
191 *Preparación muestra*, registrar los
192 cromatogramas y medir las respuestas de los
193 picos principales. Calcular la cantidad de
194 $C_{18}H_{13}ClFN_3$ en la Solución Inyectable de

195 Midazolam en ensayo, en base a la cantidad
196 declarada.