
ANÁLISIS FÍSICOQUÍMICOS DE MIDAZOLAM INYECTABLE EN STERN PHARMA S.A DE C.V Y SU IMPORTANCIA EN LA SOCIEDAD

**Informe de conclusión de Actividades relacionadas con la profesión en
Stern Pharma GmbH, S.A. de C.V en el área de control de calidad.**

Duración del servicio social: 14 de octubre del 2024 - 14 de Abril del 2025



Asesor externo:

QFB. Ma. Isabel Antonia Monroy
Martínez



Asesor interno:

Dra. María Angélica Gutiérrez Nava
No. económico: 34568



Alumna:

Gericym Zermeño González

ÍNDICE

1. Introducción
2. Metodología
 - 2.1 Análisis de agua para fabricación
 - 2.2 Análisis de principio activo
 - 2.3 Análisis de granel
 - 2.4 Análisis de producto semiterminado y estabilidad
3. Resultados
4. Discusión
5. Conclusión
6. Bibliografía

1. Introducción

El midazolam es una sustancia perteneciente a la familia química de las imidazobenzodiazepinas, sintetizada por Fryer y Walser en 1976. Es una sustancia incolora con sabor amargo, tiene poca solubilidad, siendo el anillo de imidazol el responsable de la estabilidad del midazolam en soluciones acuosas así como de su rápido metabolismo (Vasakova et al., 2020). El midazolam es uno de los medicamentos más utilizados para inducir ansiolisis y sedación, antes de los procedimientos, diagnósticos, terapéuticos y quirúrgicos (Conway et al, 2021).

El midazolam intravenoso se utiliza para la inducción de la anestesia y también en el tratamiento de las convulsiones agudas. Debido a su naturaleza soluble en agua, el midazolam tiene un inicio de acción rápido y puede usarse para controlar el estado epiléptico cuando no es posible la administración intravenosa de otros medicamentos (Lingamchetty et al, 2023).

El uso de este medicamento es controlado, pertenece a la fracción III y necesita receta médica, libros de control, almacenamiento especial bajo llave y por ende, su fabricación, desde la materia prima hasta el producto terminado y listo para su distribución también lleva control en registros (FEUM, 2021).

En el departamento de control de calidad de Stern Pharma, los análisis fisicoquímicos de este medicamento tienen un control estricto, anotando cada actividad a realizar en las bitácoras, evitando así, el uso irracional o pérdidas del principio activo, además, al tratarse de un medicamento inyectable, se tiene especial cuidado, corroborando que las propiedades fisicoquímicas del medicamento sean compatibles con el torrente sanguíneo para evitar una RAM o un evento centinela en los pacientes y corroborar la efectividad y seguridad del tratamiento.

2. Metodología

2.1 Análisis de agua para fabricación

2.1.1 Análisis de TOC

2.1.1.1 El agua para uso inyectable tiene que cumplir con un máximo de carbono orgánico total, para ello se toman dos muestras de cada tubería que va a los contenedores donde posteriormente se hará el midazolam.

2.1.1.2 Una vez tomadas las muestras, con sumo cuidado se dejan enfriar a temperatura ambiente para evitar dañar el equipo con agua hirviendo.

2.1.1.3 Cuando las muestras estén a temperatura ambiente, colocar en el carril del MINITOC y cuantificar el carbono orgánico total, los límites permitidos se muestran en la tabla 1.

2.1.1.4 Si el rango está fuera de línea hacer un remuestreo.

2.1.1.4.1 Si el resultado del remuestreo está dentro del rango, se debe considerar el resultado del remuestreo y descartar el primero.

2.1.1.4.2 Si el resultado del remuestreo está fuera de línea, reportar inmediatamente para un nuevo tratado del agua.

2.1.1.5 Registrar los resultados y el uso del equipo en la bitácora del MINITOC

2.1.2 Análisis de conductividad

2.1.2.1 El agua para uso inyectable tiene que cumplir con un máximo de conductividad, para ello se toman dos muestras de cada tubería que va a los contenedores donde posteriormente se hará el midazolam.

2.1.2.2 Una vez tomadas las muestras, con sumo cuidado se dejan enfriar a temperatura ambiente para evitar dañar el equipo con agua hirviendo.

2.1.2.3 Cuando las muestras estén a temperatura ambiente, colocar el electrodo del conductímetro dentro del agua, oprimir lectura y esperar a que se estabilice, los límites permitidos se muestran en la tabla 1.

2.1.2.4 Si el rango está fuera de línea hacer un remuestreo.

2.1.2.4.1 Si el resultado del remuestreo está dentro del rango, se debe considerar el resultado del remuestreo y descartar el primero.

2.1.2.4.2 Si el resultado del remuestreo está fuera de línea, reportar inmediatamente para un nuevo tratado del agua.

2.1.2.5 Registrar los resultados y el uso del equipo en la bitácora del conductímetro.

2.1.3 Análisis de pH

2.1.3.1 El agua para uso inyectable tiene que cumplir con un rango de pH, para ello se toman dos muestras de cada tubería que va a los contenedores donde posteriormente se hará el midazolam.

2.1.3.2 Una vez tomadas las muestras, con sumo cuidado se dejan enfriar a temperatura ambiente para evitar dañar el equipo con agua hirviendo.

2.1.3.3 Cuando las muestras estén a temperatura ambiente, colocar el electrodo del potenciómetro dentro del agua, oprimir lectura y esperar a que se estabilice, los límites permitidos se muestran en la tabla 1.

2.1.3.4 Si el rango está fuera de línea hacer un remuestreo.

2.1.3.4.1 Si el resultado del remuestreo está dentro del

rango, se debe considerar el resultado del remuestreo y descartar el primero.

2.1.3.4.2 Si el resultado del remuestreo está fuera de línea, reportar inmediatamente para un nuevo tratado del agua.

2.1.3.5 Registrar los resultados y el uso del equipo en la bitácora del potenciómetro.

Tabla 1: Especificaciones de agua para fabricación de midazolam inyectable. Elaboración propia.

Calidad de agua	Parámetros	Especificaciones	Límite de alerta
Agua para fabricación de inyectables	pH	5.0 - 7.0	5.2 - 6.8
	Conductividad	< 1.3uS/cm	1.2uS/cm
	TOC	< 0.500mg/L	0.400mg/L

2.2 Análisis de Principio activo

2.2.1 Descripción

2.2.1.1 La descripción del principio activo (materia prima del midazolam) se obtiene por observación.

2.2.1.1.1 Se toma una pequeña cantidad con una espátula y se coloca en una superficie donde se pueda examinar visualmente.

2.2.2 Solubilidad

2.2.2.1 Se pesa una cantidad del principio activo y se disuelve en diferentes cantidades de solventes.

2.2.3 Ensayos de identidad

2.2.3.1 Se utiliza un equipo de espectroscopia infraroja para comparar los espectros de la materia prima y el estándar del midazolam asegurando que se trate del mismo compuesto.

2.2.3.1.1 Se reportan los resultados y el uso del equipo en la bitácora correspondiente.

2.2.3.2 Se utiliza el equipo de HPLC para comparar el tiempo de retención de la materia prima y el estándar del midazolam asegurando que se trate del mismo compuesto.

2.2.3.2.1 Se reportan los resultados y el uso del equipo en la bitácora correspondiente.

2.2.4 Temperatura de fusión

2.2.4.1 Se toma una pequeña cantidad de midazolam, se coloca en un portaobjetos y se usa el equipo de fusión para determinar así su pureza.

2.2.4.1.1 Se reportan los resultados y el uso del equipo en la bitácora correspondiente.

2.2.5 Color de solución

2.2.5.1 Con el uso del equipo UV-VIS se lee una solución de ácido clorhídrico 0.1N con materia prima al 1% a una longitud de onda de 420 nm usando el ácido clorhídrico 0.1N como blanco.

2.2.5.1.1 Se reportan los resultados y el uso del equipo en la bitácora correspondiente.

2.2.6 Valoración e Impurezas

2.2.6.1 Se preparan soluciones de referencia y las muestras de midazolam comparando y cuantificando los picos del compuesto con ayuda del equipo HPLC Waters Allians.

2.2.6.1.1 Si en el cromatograma aparece un pico que no se encuentre en el blanco, además del pico del principio activo, se considera como una impureza y debe entrar en los límites marcados en la tabla 2.

2.2.6.1.2 Si las impurezas y la valoración no están dentro de los límites, reportar inmediatamente.

2.2.6.1.3 Se reportan los resultados y el uso del equipo en la bitácora correspondiente.

2.2.7 Contenido de agua

2.2.7.1 El equipo Karl Fisher se utiliza para determinar el contenido de agua de la materia prima y los estándares del midazolam.

2.2.8 Reportar los resultados conforme a la tabla 2.

2.2.8.1 Si los resultados no están dentro de los parámetros establecidos, reportar inmediatamente.

Tabla 2: Especificaciones de materia prima para midazolam. Elaboración propia.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
Descripción	Polvo cristalino de color pálido
Solubilidad	Soluble en metanol Ligeramente soluble en ácido clorhídrico 0.1N
Ensayo de identidad	A) Espectroscopia infrarroja: El espectro IR de la muestra corresponde al obtenido del estándar de midazolam. B) HPLC: El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia del midazolam.
Temperatura de fusión	Entre 240°C y 280°C
Color de la solución	Su absorbancia a 420nm en una solución al 1% con HCl 0.1N es menos a 0.100 unidades de absorbancia.

Valoración	Contiene no menos de 98.5% y no más de 101.5% de midazolam con respecto a su sustancia seca.
Impurezas	Impurezas individuales: No más de 0.1%. Impurezas totales: No más de 0.5%
Contenido de agua	No más de 0.5%

2.3 Análisis de granel

2.3.1 Descripción

2.3.1.1 La solución se observa detenidamente y se describe conforme a su color y a la presencia de partículas extrañas.

2.3.2 Ensayo de identidad

2.3.2.1 Se lleva a cabo conforme el punto 2.2.3.2 y 2.2.3.2.1

2.3.3 pH

2.3.3.1 Se extrae el contenido del frasco del granel y se deposita en un vial para pH.

2.3.3.2 La muestra tiene que estar en un rango de temperatura de entre $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

2.3.3.3 El potenciómetro se calibra antes de realizar la medición.

2.3.3.4 Una vez calibrado se procede a medir el pH de la solución 3 veces para corroborar el resultado, las tres mediciones deben ser iguales.

2.3.3.4.1 Se registra el resultado y el uso del potenciómetro en la bitácora correspondiente.

2.3.4 Valoración

2.3.4.1 Se lleva a cabo como en el punto 2.2.6.1 y 2.2.6.1.3

2.3.5 Densidad relativa

2.3.5.1 Se pesa el picnómetro vacío

2.3.5.2 Se pesa el picnómetro con agua

2.3.5.3 Se pesa por triplicado el picnómetro con muestra del granel de midazolam y se saca un promedio de estos pesos.

2.3.5.4 Una vez se obtienen los pesos se determina la densidad por medio de la fórmula: $DR = D/C$. Donde DR es la densidad relativa, D es el promedio de la masa de la muestra en gramos y C es la masa del agua en gramos.

2.3.6 Reportar los resultados conforme a la tabla 3.

2.3.6.1 Si los resultados no están dentro de los parámetros establecidos, reportar inmediatamente.

2.4 Análisis de producto semiterminado y estabilidad

2.4.1 Descripción

2.4.1.2 Se hace una descripción del envase y de la solución conforme a su color y a la presencia de partículas extrañas.

2.4.2 Ensayo de identidad

2.4.2.1 Se lleva a cabo conforme el punto 2.2.3.2 y 2.2.3.2.1

2.4.3. pH

2.4.3.1 Se lleva a cabo conforme a los puntos de análisis de pH de granel (7.3.3).

2.4.4 Valoración e Impurezas

2.4.4.1 Se lleva a cabo conforme a los puntos de valoración e impurezas de materia prima (7.2.6).

2.4.5 Variación de volumen

2.4.5.1 Se extrae con una jeringa el contenido de 10 ampollas, expulsando el contenido en cada extracción.

2.4.5.2 Anotar los resultados de cada extracción en la bitácora correspondiente con el promedio de estas.

2.4.6 Reportar los resultados conforme a la tabla 3.

2.4.6.1 Si los resultados no están dentro de los parámetros establecidos, reportar inmediatamente.

Tabla 3. Especificaciones de granel, producto semiterminado y estabilidad para midazolam. Elaboración propia.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN
Descripción	Solución clara, incolora o ligeramente amarillenta y libre de partículas extrañas.
Ensayo de identidad	HPLC: El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia del midazolam.
pH	Entre 2.5 y 3.7
Valoración	Contiene no menos de 90.0% y no más de 110.0% de midazolam con respecto al marbete
Densidad relativa	Informativa
Impurezas	Impurezas individuales conocidas: No más de 0.5%. Impurezas individuales desconocidas: No más de 0.1%. Impurezas totales: No más de 1.0%
Variación de volumen	No menos de lo indicado en el marbete

Al finalizar los análisis correspondientes se realiza un reporte y un certificado que avala la calidad y seguridad del producto para ser distribuido a los distintos centros de salud.

3. Resultado

Se tomó como ejemplo un lote dentro de los lotes fabricados en el periodo de 14 de octubre del 2024 al 14 de abril del 2025 de Midazolam inyectable de 15mg/3mL.

- Análisis de agua para fabricación:

Tabla 4: Especificaciones y resultados de agua para fabricación de midazolam inyectable. Elaboración propia.

Calidad de agua	Parámetros	Especificaciones	Resultados
Agua para fabricación de inyectables	pH	5.0 - 7.0	6.17
	Conductividad	< 1.3uS/cm	0.647uS/cm
	TOC	< 0.500mg/L	0.039mg/L

- Análisis de principio activo:

Tabla 5: Especificaciones y resultados de materia prima para midazolam. Elaboración propia.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Descripción	Polvo cristalino de color pálido	Cumple
Solubilidad	Soluble en metanol Ligeramente soluble en ácido clorhídrico 0.1N	Cumple
Ensayo de identidad	A) Espectroscopia infrarroja: El espectro IR de la muestra corresponde al obtenido del estándar de midazolam. B) HPLC: El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia del midazolam.	A) Corresponde B) Corresponde
Temperatura de fusión	Entre 240°C y 280°C	257°C
Color de la solución	Su absorbancia a 420nm en una solución al 1% con HCl 0.1N es menos a 0.100 unidades de absorbancia.	Cumple
Valoración	Contiene no menos de 98.5% y no más de 101.5% de midazolam con respecto a su sustancia seca.	99.67%
Impurezas	Impurezas individuales: No más de 0.1%. Impurezas totales: No más de 0.5%	No detectadas
Contenido de agua	No más de 0.5%	0.24%

- Análisis de granel, producto semiterminado y estabilidad

Para la estabilidad se tomó un lote fabricado un año antes del lote muestra.

Tabla 6. Especificaciones y resultados de granel, producto semiterminado y estabilidad para midazolam. Elaboración propia.

DETERMINACIÓN	ESPECIFICACIÓN	RESULTADOS
Descripción	Solución clara, incolora o ligeramente amarillenta y libre de partículas extrañas.	Corresponde en los tres casos
Ensayo de identidad	HPLC: El tiempo de retención obtenido con la preparación de la muestra, corresponde al tiempo de retención obtenido con la preparación de referencia del midazolam.	Corresponde en los tres casos
pH	Entre 2.5 y 3.7	<ul style="list-style-type: none"> • Granel: 2.97 • Semiterminado: 3.04 • Estabilidad: 2.91
Valoración	Contiene no menos de 90.0% y no más de 110.0% de midazolam con respecto al marbete	<ul style="list-style-type: none"> • Granel: 100.46% • Semiterminado: 100.11% • Estabilidad: 100.05%
Densidad relativa	Informativa	<ul style="list-style-type: none"> • Granel: 1.0032 g/mL • Semiterminado: 1.0057 g/mL • Estabilidad: 1.0026 g/mL
Impurezas*	Impurezas individuales conocidas: No más de 0.5%. Impurezas individuales desconocidas: No más de 0.1%. Impurezas totales: No más de 1.0%	No se detectaron impurezas en semiterminado ni estabilidad
Variación de volumen *	No menos de 3 mL. por ampolleta	<ul style="list-style-type: none"> • Semiterminado: 3.02mL/amp • Estabilidad: 3.04mL/amp

*Solo para semiterminado y estabilidad

4. Discusión

Todos los procesos se registraron y supervisaron para tener un control.

Para el análisis de agua, la muestra presentó rangos dentro de la especificación para el pH y conductividad, sin embargo, el conteo de carbono se salió de la especificación, se solicitó un remuestreo el cual pasó la prueba, evitando así que se lavara el tanque otra vez. Esto debido a contaminación por parte del analista en la primera muestra, por esto se solicitan remuestreros antes de dar una conclusión. Evitando así el desperdiciar recursos y ser más cuidadosos al tomar muestras.

La materia prima no tuvo ningún inconveniente, se analizó con cuidado, sacando ticket del peso que se utilizaba en cada prueba, llevando así un control del gramaje inicial y el final ya que el frasco de muestra se regresa para ser desechado correctamente.

El producto semiterminado y la estabilidad se analizaron en conjunto en el equipo HPLC Waters Alliance teniendo un número específico de ampollas para todas las pruebas.

Al terminar todo es desechado rompiendo ampollas y cajas para evitar productos clonados o inconsistencias en el inventario. La COFEPRIS realizó su parte haciendo auditorías para asegurarse que todo el proceso se llevara a cabo conforme a las normas desde la liberación de agua hasta el desecho de producto.

5. Conclusión

Se analizó de forma adecuada y conforme a la normativa el Midazolam inyectable, asegurando así la calidad, eficacia y control de este medicamento. Los análisis de las diferentes etapas del medicamento: agua, materia prima, granel, producto semiterminado y estabilidad fueron supervisados y registrados. Los resultados de cada prueba fueron favorables a excepción de un mal muestreo en el agua, sin embargo, fue resuelto. El Midazolam inyectable de Stern Pharma S.A de C.V es un medicamento avalado y seguro para su venta, beneficiando a pacientes que lo necesitan y evitando que llegue a personas que no lo necesitan o su comercio ilegal.

6. Bibliografía

- Vasakova J, Duskova J, Lunackova J, Drapalova K, Zuzankova L, Starka L, Duskova M, Broukal Z. Midazolam and its effect on vital signs and behavior in children under conscious sedation in dentistry. *Physiol Res.* 2020 Sep 30;69(Suppl 2):S305-S314. doi: 10.33549/physiolres.934511. PMID: 33094628; PMCID: PMC8603728.
- Rosales, O. (2019, 13 noviembre). Medicamentos en las recetas médicas electrónicas. *El Blog de Prescripto*. El Blog de Prescripto. <https://blog.prescripto.com/tecnologia-medica/medicamentos-en-las-recetas-medicas-electronicas/>
- Conway A, Chang K, Mafeld S, Sutherland J. Midazolam for sedation before procedures in adults and children: a systematic review update. *Syst Rev.* 2021 Mar 5;10(1):69. doi: 10.1186/s13643-021-01617-5. PMID: 33673878; PMCID: PMC7936483.
- Lingamchetty TN, Hosseini SA, Saadabadi A. Midazolam. 2023 Jun 5. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30726006.
- Secretaría de Salud, Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM)* 13 ed. México; 2021.

- NOM-059-SSA1-2015: Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. Ciudad de México: SSA. Secretaría de Salud [SSA]. (2009).
- NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios. Ciudad de México: SSA. Secretaría de Salud [SSA]. (2009).
- Shen F, Zhang Q, Xu Y, Wang X, Xia J, Chen C, Liu H, Zhang Y. Effect of Intranasal Dexmedetomidine or Midazolam for Premedication on the Occurrence of Respiratory Adverse Events in Children Undergoing Tonsillectomy and Adenoidectomy: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2022 Aug 1;5(8):e2225473. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.25473. PMID: 35943745; PMCID: PMC9364121.
- Transparencia COFEPRIS. (s. f.). <https://transparencia.cofepris.gob.mx/index.php/es/marco-juridico#:~:text=La%20Comisi%C3%B3n%20Federal%20para%20la,y%20de m%C3%A1s%20disposiciones%20jur%C3%ADdicas%20aplicables>.