

Glucagón para Inyección

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	25–ene–2019
Fecha Oficial	01–feb–2019
Comité de Expertos	Monografías 1 de Productos Biológicos—Péptidos e Insulinas
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías 1 de Productos Biológicos—Péptidos e Insulinas ha revisado la monografía de Glucagón para Inyección. Se solicitó la revisión después de la aprobación por la FDA de un producto sintético de glucagón con el mismo nombre del producto recombinante. El propósito de esta revisión es actualizar la sección de *Etiquetado* indicando que el material es de ADN recombinante o de origen sintético. En un futuro, se propondrá una revisión adicional para comentarios públicos con requisitos adicionales para productos de origen sintético.

El Boletín de Revisión de Glucagón para Inyección reemplaza a la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Elena Curti, Enlace Asociado de Ciencias y Normalización (301-998-6803 o eac@usp.org).

Glucagón para Inyección

DEFINICIÓN

El Glucagón para Inyección es una mezcla estéril liofilizada de clorhidrato de glucagón con uno o más agentes amortiguadores y estabilizantes adecuados. Contiene no menos de 65% y no más de 110% de la cantidad declarada de glucagón.

IDENTIFICACIÓN

- **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.
- **B. PRUEBAS DE IDENTIDAD BIOLÓGICA DE GLUCAGÓN** (123): Cumple con los requisitos.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución A: Disolver 16,3 g de fosfato monobásico de potasio en 750 mL de agua, ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,7 ($\pm 0,05$), agregar agua hasta 800 mL, agregar 200 mL de acetonitrilo y desgasificar.

Solución B: Preparar una solución desgasificada de acetonitrilo y agua (4:6).

Fase móvil: Ver la *Tabla 1*. [NOTA—La relación entre *Solución A* y *Solución B* se puede ajustar para obtener un tiempo de retención de aproximadamente 21 minutos para el pico principal.]

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	61	39
25 ^a	61	39
29	12	88
30	12	88
31	61	39
70	61	39

^a El tiempo final de la elución isocrática se puede ajustar de manera que el gradiente comience después de que el pico del 4° fragmento desamido eluya (tiempo de retención relativo de aproximadamente 1,4). El resto del programa se debe ajustar de acuerdo con este resultado.

Solución de aptitud del sistema: Reconstituir un vial de ER rGlucagón USP en ácido clorhídrico 0,01 N hasta obtener una solución con una concentración de aproximadamente 0,5 mg/mL. Dejar en reposo a 50° durante 48 horas. Al menos una cantidad equivalente al 7% del total de los cuatro fragmentos desamido de glucagón debe estar presente en la solución.

Solución estándar: Reconstituir un vial de ER rGlucagón USP en ácido clorhídrico 0,01 N hasta obtener una solución con una concentración de aproximadamente 0,5 mg/mL.

Solución muestra: Disolver una cantidad adecuada de Glucagón para Inyección en ácido clorhídrico 0,01 N hasta obtener una concentración de glucagón de 0,5 mg/mL.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 214 nm

Columna: 3 mm \times 15 cm; relleno L1 de 3 μ m o menor

Temperatura de la columna: 45°

Velocidad de flujo: 0,5 mL/min

Volumen de inyección: 15 μ L

Aptitud del sistema

Muestras: *Solución de aptitud del sistema* y *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Resolución: Cuatro picos que eluyen luego del pico de glucagón y que corresponden a los fragmentos desamido glucagones son claramente visibles. La resolución entre el pico principal y el pico de desamido que eluye primero es no menos de 1,5, *Solución de aptitud del sistema*.

Factor de asimetría: No más de 1,8 para el pico de glucagón, *Solución estándar*

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*
Calcular el porcentaje de glucagón (C₁₅₃H₂₂₅N₄₃O₄₉S) en la porción de Glucagón para Inyección tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración de la *Solución muestra* (mg/mL)

Criterios de aceptación: 65%–110%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN** (905): Cumple con los requisitos.

IMPUREZAS

• IMPUREZAS ORGÁNICAS

Solución A, Solución B, Fase móvil, Solución de aptitud del sistema, Solución estándar, Sistema cromatográfico y Aptitud del sistema: Proceder según se indica en la *Valoración*.

Solución muestra: Disolver la sustancia a examinar en agua hasta obtener una concentración de 0,5 mg/mL de glucagón.

Análisis

Muestra: *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Glucagón para Inyección tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de cada impureza

r_T = suma de las respuestas de todos los picos

Criterios de aceptación: Se encuentra no más de 14% para el total de los cuatro fragmentos desamido de glucagón y no más de 31% para el total de impurezas y compuestos relacionados.

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **DETERMINACIÓN DE AGUA, Método I, Método Ic** (921): No más de 4,0%
- **PH Y TRANSPARENCIA DE LA SOLUCIÓN:** Disolver en el disolvente y en la concentración recomendada en el etiquetado: el pH de la solución está entre 1,7 y 3,5 y la solución es transparente.
- **PRUEBA DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS** (85): Contiene no más de 10 Unidades USP de Endotoxina/mg.
- **PRUEBAS DE ESTERILIDAD** (71): Cumple con los requisitos.
- **SOLUCIÓN RECONSTITUIDA:** En el momento de su uso, cumple con los requisitos en *Medicamentos Inyectables y en Implantes* (1), *Pruebas Comunes de Calidad del Producto*

2 Glucagón

Boletín de Revisión
Oficial: 1 de febrero de 2019

para Formas Farmacéuticas Parenterales, Pruebas Específicas, Totalidad y transparencia de soluciones.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar según se indica en *Requisitos de Envasado y Almacenamiento (659)*, *Envasado de Inyectables, Envases para Reconstitución*.

Cambio en la redacción:

- **ETIQUETADO:** El etiquetado indica que el material tiene su origen en ADN recombinante ▲o sintético▲ (RB 1-feb-2019).
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP (11)**
ER rGlucagón USP