

Insulina Isófana, Suspensión

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	29-mar-2019
Fecha Oficial	01-may-2019
Comité de Expertos	Monografías 1 de Productos Biológicos—Péptidos
Motivo de la Revisión	Omitir el ER Insulina Bovina USP y los requisitos relacionados con la insulina bovina debido a la ausencia de productos de insulina bovina comerciales en los Estados Unidos

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías 1 de Productos Biológicos–Péptidos ha revisado la monografía de Insulina Isófana, Suspensión. El propósito de esta revisión es eliminar el ER Insulina Bovina USP y los requisitos relacionados con la insulina bovina debido a que no existe ningún fabricante aprobado de insulina bovina terapéutica en los Estados Unidos y los materiales de referencia adecuados no están disponibles.

Si bien se usa el ER Insulina Bovina USP como un estándar en la *Identificación y Valoración* para las insulinas de origen bovino, el único uso para productos no bovinos es como una *Solución de identificación*, en la que el ER Insulina Porcina USP y el ER Insulina Bovina USP se mezclan y se usan como un estándar para la identificación basada en el tiempo de retención. El ER Insulina Bovina USP y el ER Insulina Porcina USP están bien resueltos en la *Valoración*, con tiempos de retención de aproximadamente 14 y 21 minutos, respectivamente, por lo que el ER Insulina Bovina USP no es necesario para la identificación de insulina porcina. Por lo tanto, se han eliminado las referencias a la insulina bovina y al ER Insulina Bovina USP de la *Identificación y Valoración*, y también se han realizado los cambios correspondientes en la *Definición, Etiquetado y Estándares de Referencia USP*.

El Boletín de Revisión de Insulina Isófana, Suspensión reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta o inquietud, por favor contactar a Diane McCarthy, Senior Manager (301-692-3637 o diane.mccarthy@usp.org).

Insulina Isófana, Suspensión

DEFINICIÓN

La Suspensión de Insulina Isófana es una suspensión estéril de cristales de insulina-cinc y Sulfato de Protamina en Agua para Inyección amortiguada, combinada de tal manera que la fase sólida de la suspensión esté constituida por cristales compuestos de insulina, protamina y cinc. El Sulfato de Protamina se prepara a partir de esperma o de testículos maduros de peces del género *Oncorhynchus* Suckley o *Salmo* L. (Fam. Salmonidae). Su potencia, basada en la suma de sus componentes insulina y desamido insulina, es no menos de 95,0% y no más de 105,0% de la potencia declarada en la etiqueta, expresada en Unidades USP de Insulina/mL.

IDENTIFICACIÓN

Cambio en la redacción:

- **A.** El tiempo de retención del pico de insulina [▲]porcina [▲](BR 1-May-2019) de la *Solución muestra A* o la *Solución muestra B* corresponde al del [▲]pico principal [▲](BR 1-May-2019) de la *Solución de identificación*, según se obtienen en la *Valoración*[▲], y no se observa ningún otro pico significativo. [▲](BR 1-May-2019) [NOTA—Puede ser necesario inyectar una mezcla de *Solución muestra* y *Solución de identificación*.]

VALORACIÓN

Cambio en la redacción:

• PROCEDIMIENTO

Solución A: Disolver 28,4 g de sulfato de sodio anhidro en 1000 mL de agua. Pipetear y transferir 2,7 mL de ácido fosfórico a la solución, y ajustar con etanolamina a un pH de 2,3, si fuera necesario.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución A* (26:74).

[NOTA—Entibiar el acetonitrilo a no menos de 20° para evitar la precipitación.]

Solución de aptitud del sistema: 1,5 mg/mL de [▲](BR 1-May-2019) insulina porcina en ácido clorhídrico 0,01 N. [▲](BR 1-May-2019) Dejar en reposo a temperatura ambiente durante no menos de 3 días para obtener una solución que contenga no menos de 5% de desamido insulina A-21.

Solución de identificación: 0,6 mg/mL de [▲](BR 1-May-2019) ER Insulina Porcina USP en ácido clorhídrico 0,01 N. [NOTA—La *Solución de identificación* puede almacenarse a temperatura ambiente durante un máximo de 12 horas o en un refrigerador durante un máximo de 48 horas.]

Solución estándar: 1,5 mg/mL de [▲](BR 1-May-2019) ER Insulina Porcina USP en ácido clorhídrico 0,01 N. [▲](BR 1-May-2019)

Solución muestra A (para Suspensiones con un contenido declarado de 40 Unidades USP de Insulina/mL): Agregar 2,5 µL de ácido clorhídrico 9,6 N por cada mililitro de un volumen de Suspensión medido con exactitud. Dejar que la suspensión clarifique y mezclar.

Solución muestra B (para Suspensiones con un contenido declarado de 100 Unidades USP de Insulina/mL): Agregar 2,5 µL de ácido clorhídrico 9,6 N por cada mililitro de un volumen de Suspensión medido con exactitud. Dejar que la suspensión clarifique y mezclar. [NOTA—Puede ser necesario combinar varios envases individuales para obtener un volumen suficiente de la muestra.] Pipetear y transferir 2 mL de esta solución a un matraz volumétrico de 5 mL, diluir con ácido clorhídrico 0,01 N a volumen y mezclar.

Sistema cromatográfico

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

Modo: HPLC

Detector: UV 214 nm

Columna: 4,6 mm × 15 cm; relleno L1

Temperatura de la columna: 40°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 20 µL

Aptitud del sistema

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

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 2,0 entre insulina y desamido insulina A-21, *Solución de aptitud del sistema*

Factor de asimetría: No más de 1,8 para el pico de insulina, *Solución de aptitud del sistema*

Desviación estándar relativa: No más de 1,6%, *Solución estándar*

Análisis

Muestras: *Solución de identificación*, *Solución estándar* y ya sea *Solución muestra A* o *Solución muestra B*

Medir las respuestas de los picos de insulina y desamido insulina A-21 [▲](BR 1-May-2019), usando el cromatograma de la *Solución de identificación* para identificar los picos de insulina.

[▲](BR 1-May-2019) Calcular la potencia, en Unidades USP de Insulina/mL, de la porción de Suspensión tomada:

$$\text{Resultado} = (\sum r_U / \sum r_S) \times C_S \times D$$

r_U = suma de las respuestas de los picos de insulina y desamido insulina A-21 de la *Solución muestra*

r_S = suma de las respuestas de los picos de insulina y desamido insulina A-21 de la *Solución estándar*

C_S = concentración de [▲](BR 1-May-2019) ER Insulina Porcina USP en la *Solución estándar* (Unidades USP de Insulina/mL)

D = factor de dilución usado para preparar la *Solución muestra*

[▲](BR 1-May-2019)

Criterios de aceptación: 95,0%–105,0% de la potencia declarada en la etiqueta, expresada en Unidades USP de Insulina/mL

OTROS COMPONENTES

- **DETERMINACIÓN DE CINCO** (591): 10–40 µg por cada 100 Unidades USP de Insulina

IMPUREZAS Y SUSTANCIAS RELACIONADAS CON EL PRODUCTO

- **PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS FISIQUÍMICOS PARA INSULINAS** (121.1), *Límite de Proteínas de Alto Peso Molecular*: Proceder según se indica en el capítulo, excepto para la *Solución muestra*. Cumple con los requisitos.
Solución muestra: Agregar cuantitativamente 4 µL de ácido clorhídrico 6 N por cada mililitro de un volumen de Suspensión medido con exactitud y mezclar.
Criterios de aceptación: No más de 3,0%

PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **INSULINA EN EL SOBRENADANTE**
Solución muestra: Centrifugar 10 mL de la Suspensión a 1500 × g durante 10 minutos. Usar el sobrenadante.
Análisis: Determinar el contenido de insulina de la *Solución muestra* mediante un método adecuado.
Criterios de aceptación: No más de 1,0 Unidad USP de Insulina/mL
- **PH** (791): 7,0–7,8

- **PRUEBA DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS** (85): No más de 80 Unidades USP de Endotoxina por 100 Unidades USP de Insulina
- **PRUEBAS DE ESTERILIDAD** (71), *Prueba de Esterilidad del Producto a Examinar, Filtración por Membrana*: Cumple con los requisitos cuando se analiza según se indica en el capítulo y la Suspensión se filtra inmediatamente después de haberla diluido usando un disolvente adecuado validado.

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO**: Conservar en el envase multidosis sin abrir provisto por el fabricante. No debe volver a envasarse. Almacenar en un refrigerador. Proteger de la luz solar. Evitar su congelación.

Cambio en la redacción:

- **ETIQUETADO**: Etiquetarla como [▲]▲ (BR 1-May-2019) porcina[▲]▲ (BR 1-May-2019). Si la Suspensión de Insulina Isófana se produce a partir de insulina purificada, etiquetarla como tal. La etiqueta del envase de la Suspensión indica que la Suspensión se debe agitar cuidadosamente antes de usar. Etiquetar indicando que debe almacenarse en un refrigerador y que debe evitarse la congelación. La etiqueta indica la potencia en Unidades USP de Insulina/mL.

Cambio en la redacción:

- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** (11)
[▲]▲ (BR 1-May-2019)
ER Insulina Porcina USP