

HEPARINA PORCINA

SOLUCIÓN INYECTABLE

Definición - La Solución Inyectable de Heparina Porcina es una solución estéril de Heparina Sódica Porcina o Heparina Cálcica Porcina en Agua para Inyectables. La Solución Inyectable de Heparina Porcina debe cumplir con los requisitos especificados en *Inyectables* en 1050. *Formas Farmacéuticas*. La Solución Inyectable de Heparina Porcina debe tener una potencia estimada no menor de 90,0 por ciento y no mayor de 111,0 por ciento de la potencia declarada en el rótulo en términos de Unidades Internacionales de heparina por mililitro, determinada por el ensayo cromogénico de *Actividad anti-factor IIa*, según se describe en *Valoración*. La Solución Inyectable de Heparina Porcina debe cumplir con las siguientes especificaciones.

PRODUCCIÓN

El método de elaboración debe estar diseñado y validado para asegurar la conservación de la capacidad de la Heparina porcina para retrasar la coagulación sanguínea y prevenir la introducción, por contaminación, de sustancias con actividad hipotensora, incluidos los glicosaminoglicanos sulfatados. El ajuste de pH es realizado mediante la adición de NaOH o HCl. El agregado de excipientes tales como cloruro de sodio y alcohol bencílico debe ser declarado y controlado. En caso de no realizarse un proceso de esterilización final debe incluirse una doble filtración esterilizante inmediatamente antes del llenado. Todos los pasos posteriores se llevan a cabo asépticamente utilizando materiales que hayan sido esterilizados mediante un método adecuado. La preparación final se envasa asépticamente en recipientes estériles.

Sustancias de referencia – Heparina Porcina SR-FA; Heparina para análisis fisicoquímico SR-FA; Dermatán Sulfato y Condroitín Sulfato Polisulfatado SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envase de vidrio tipo I hermético y estéril de cierre inviolable. Conservar a temperatura ambiente, inferior a 25 °C.

ENSAYOS

Identificación

A - Debe cumplir con los requerimientos descritos en *Valoración*.

B - La relación de actividad anti-factor Xa y anti-factor IIa debe estar comprendida entre 0,9 y 1,1. Proceder según se indica en *Identificación B* en *Heparina Sódica Porcina*.

C- Debe cumplir con el ensayo para Sodio en *Heparina Sódica Porcina* o *Calcio* en *Heparina Cálcica Porcina*, según corresponda.

Apariencia de la solución

Líquido límpido, incoloro o ligeramente amarillento, libre de turbidez y de materia que se deposite en reposo.

Determinación de pH <250>

Entre 5,5 y 8,0.

Sustancias relacionadas

Sistema cromatográfico, Solución A, Solución B y Fase móvil - Proceder según se indica en *Sustancias relacionadas* en *Heparina Sódica Porcina*.

Solución Muestra A - Para Soluciones Inyectables de Heparina Porcina de 25.000 UI por mL, diluir 100 µL de la solución con 400 µL de agua (1:5); mezclar utilizando vórtex hasta disolución completa. Para Soluciones Inyectables de Heparina Porcina de 5.000 UI por mL no se requiere realizar dilución de muestra.

Solución Muestra B - Mezclar 500 µL de la *Solución Muestra A* y 250 µL de ácido clorhídrico 1M. Agregar 50 µL de una solución de nitrito de sodio de aproximadamente 250 mg por mL, mezclar suavemente y dejar reposar a temperatura ambiente durante 40 minutos. Transcurrido este tiempo, agregar 200 µL de hidróxido de sodio 1 M para detener la reacción.

[NOTA: Las *Soluciones estándar* son estables a temperatura ambiente durante 24 horas].

Solución estándar A - Disolver 250 mg de Heparina para análisis fisicoquímico SR-FA en agua y diluir a 2,0 mL con el mismo solvente. Mezclar con vórtex hasta disolución completa.

Solución estándar B - Añadir 1.200 µL de *Solución estándar A* a 300 µL de Dermatán Sulfato y Condroitín Sulfato Polisulfatado SR-FA. Mezclar con vórtex para homogeneizar.

Solución estándar C - Añadir 400 µL de *Solución estándar A* a 100 µL de agua y mezclar con vórtex para homogeneizar. Agregar 250 µL de ácido clorhídrico 1M, a continuación 50 µL de una solución de nitrito de sodio de aproximadamente 250 mg por mL. Mezclar suavemente y dejar reposar a temperatura ambiente durante 40

109 minutos. Transcurrido este tiempo, agregar 200
110 μL de hidróxido de sodio 1 M para detener la
111 reacción.

112 *Solución estándar D* - A 500 μL de *Solución*
113 *estándar B*, agregar 250 μL de ácido clorhídrico
114 1M, a continuación 50 μL de una solución de
115 nitrito de sodio de aproximadamente 250 mg por
116 mL. Mezclar suavemente y dejar reposar a
117 temperatura ambiente durante 40 minutos.
118 Transcurrido este tiempo, agregar 200 μL de
119 hidróxido de sodio 1 M para detener la reacción.
120 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*)
121 - Cromatografiar las *Soluciones estándar C y D*
122 según se indica en *Procedimiento*: El
123 cromatograma obtenido con la *Solución estándar*
124 *C* no debe presentar ningún pico al tiempo de
125 retención de heparina (aproximadamente 26
126 minutos). En el cromatograma obtenido con la
127 *Solución estándar D*, la resolución *R* entre el
128 pico de dermatán sulfato y condroitín sulfato; y
129 el pico de condroitín sulfato polisulfatado no
130 debe ser menor de 3,0.

131 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
132 cromatógrafo volúmenes iguales
133 (aproximadamente 20 μL) de la *Solución*
134 *estándar C*, *D* y de la *Solución muestra B*.
135 Registrar los cromatogramas y medir las
136 respuestas de todos los picos.

137 La respuesta del pico correspondiente a la
138 suma de dermatán sulfato y condroitín sulfato en
139 el cromatograma obtenido a partir de la *Solución*
140 *muestra B*, no debe ser mayor que 0,25 veces que
141 la respuesta correspondiente a la suma de
142 dermatán sulfato y condroitín sulfato en el
143 cromatograma obtenido con la *Solución estándar*
144 *D* (2,0 %); la respuesta de ningún otro pico en el
145 cromatograma obtenido a partir de la *Solución*
146 *muestra B* debe ser mayor a 0,01 veces que la
147 respuesta correspondiente a la suma de dermatán
148 sulfato y condroitín sulfato en el cromatograma
149 obtenido con la *Solución estándar D* (0,08 %).
150 Descartar los picos que aparecen durante la etapa
151 isocrática inicial.

152 **Determinación del contenido extraíble del** 153 **envase <210>**

154 Debe cumplir con los requisitos.

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

156 Debe contener menos de 0,01 Unidades de
157 Endotoxina (UE) por UI de Heparina. [NOTA:
158 Cuando la *Solución Inyectable* de Heparina
159 Porcina sea preparada a partir de Heparina
160 Cálctica, puede ser necesaria la adición de
161 cationes divalentes para cumplir con el criterio de
162 validación].

163 **Ensayos de esterilidad <370>**

164 Debe cumplir con los requisitos.

165 **Partículas en inyectables <650>**

166 Debe cumplir con los requisitos para
167 Inyectables de pequeño volumen.

168 **VALORACIÓN**

169 La determinación de actividad anti
170 factor IIa se realiza mediante un ensayo
171 cromogénico según se describe en
172 *Valoración en Heparina Sódica Porcina*.
173 Calcular la potencia de la *Solución*
174 *Inyectable* de Heparina Porcina en ensayo
175 en Unidades Internacionales por mililitro
176 según métodos estadísticos para ensayo de
177 líneas paralelas (ver 3.2 *Modelo de líneas*
178 *paralelas* en 10. *Análisis estadístico de*
179 *resultados de ensayos biológicos*). La
180 potencia estimada no debe ser menor que
181 90,0 % ni mayor a 111,0 % de la potencia
182 declarada. Los límites de confianza de la
183 potencia estimada ($P=0,95$) no deben ser
184 menores a 80,0 % ni mayores a 125,0 % de
185 la potencia declarada.

186 **ROTULADO**

187 Cuando la *Solución Inyectable* de
188 Heparina Porcina se encuentre en envase
189 multidosis, indicar en el rótulo la actividad
190 en Unidades Internacionales por mililitro.

191 Cuando la *Solución Inyectable* de
192 Heparina Porcina se encuentre en envase
193 monodosis, indicar en el rótulo la actividad
194 en Unidades Internacionales en un volumen
195 determinado del envase monodosis.

196 Indicar en el rótulo la especie animal de
197 origen y si la solución es sal sódica o
198 cálcica.

199 Cuando corresponda, incluir la
200 advertencia de contenido de sodio y;
201 cuando la *Solución Inyectable* de Heparina
202 Sódica Porcina contenga alcohol bencílico
203 en su formulación, indicar la presencia del
204 mismo como advertencia/ contraindicación
205 en el uso en neonatos.

206 Cuando la *Solución Inyectable* de
207 Heparina Sódica Porcina no contenga un
208 conservante antimicrobiano adecuado en la
209 formulación, indicar en el rótulo que debe
210 descartarse todo remanente no empleado.