

HEPARINA SÓDICA BOVINA

SOLUCIÓN INYECTABLE

Definición - La Solución Inyectable de Heparina Sódica Bovina es una solución estéril de Heparina Sódica Bovina en Agua para Inyectables. La Solución Inyectable de Heparina Sódica Bovina debe cumplir con los requisitos especificados en *Inyectables en 1050. Formas Farmacéuticas*. La Solución Inyectable de Heparina Sódica Bovina 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 coagulométrico, según se describe en *Valoración*. La Solución Inyectable de Heparina Sódica Bovina 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 Sódica Bovina para retrasar la coagulación sanguínea y prevenir la introducción, por contaminación, de sustancias con actividad hipotensora, incluidos los glicosaminoglicanos sulfatados. El ajuste de pH debe ser 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 deben llevar 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 Sódica Bovina SR-FA; Heparina para análisis físicoquímico SR-FA.; Dermatán Sulfato y Condroitín Sulfato Polisulfatado SR-FA.

CONSERVACIÓN

En envases 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- Debe cumplir con el ensayo para Sodio

descrito en *Heparina Sódica Bovina*.

Apariencia de la solución

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

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 Bovina*.

Solución Muestra A - Para Soluciones Inyectables de Heparina Bovina 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 Bovina 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, luego 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 físicoquímico SR-FA en agua y diluir a 2,0 mL con el mismo solvente. Mezclar con vórtex hasta disolución completa.

Solución estándar B - Añadir 1200 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 1 M, 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 minutos. Transcurrido este tiempo, agregar 200 µL de hidróxido de sodio 1 M para detener la reacción.

Solución estándar D - A 500 µL de *Solución estándar B*, agregar 250 µL de

108 ácido clorhídrico 1 M, a continuación agregar 50
109 µL de una solución de nitrito de sodio de
110 aproximadamente 250 mg por mL. Mezclar
111 suavemente y dejar reposar a temperatura
112 ambiente durante 40 minutos. Transcurrido este
113 tiempo, agregar 200 µL de hidróxido de sodio 1 M
114 para detener la reacción.

115 *Aptitud del sistema* (ver 100. *Cromatografía*) -
116 Cromatografiar las *Soluciones estándar C* y *D*
117 según se indica en *Procedimiento*: el
118 cromatograma obtenido con la *Solución estándar*
119 *C* no debe presentar ningún pico al tiempo de
120 retención de heparina (aproximadamente 26
121 minutos). En el cromatograma obtenido con la
122 *Solución estándar D*, la resolución *R* entre el pico
123 de dermatán sulfato y condroitín sulfato, y el pico
124 de condroitín sulfato polisulfatado no debe ser
125 menor de 3,0.

126 *Procedimiento* - Inyectar por separado en el
127 cromatógrafo volúmenes iguales
128 (aproximadamente 20 µL) de la *Solución*
129 *estándar C*, *D* y de la *Solución muestra B*.
130 Registrar los cromatogramas y medir las
131 respuestas de todos los picos. La respuesta del
132 pico correspondiente a la suma de dermatán
133 sulfato y condroitín sulfato en el cromatograma
134 obtenido a partir de la *Solución muestra B*, no
135 debe ser mayor que 0,25 veces que la respuesta
136 correspondiente a la suma de dermatán sulfato y
137 condroitín sulfato en el cromatograma obtenido
138 con la *Solución estándar D* (2,0 %); la respuesta
139 de ningún otro pico en el cromatograma obtenido
140 a partir de la *Solución muestra B* debe ser mayor
141 a 0,01 veces la respuesta correspondiente a la
142 suma de dermatán sulfato y condroitín sulfato en
143 el cromatograma obtenido con la *Solución*
144 *estándar D* (0,08 %). Descartar los picos que
145 aparecen durante la etapa isocrática inicial.

146 **Determinación del contenido extraíble del**
147 **envase <210>**

148 Debe cumplir con los requisitos.

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

150 Debe contener menos de 0,01 Unidades de
151 Endotoxina (EU) por UI de heparina.

152 **Ensayo de esterilidad <370>**

153 Debe cumplir con los requisitos.

154 **Partículas en inyectables <650>**

155 Debe cumplir con los requisitos para
156 Inyectables de pequeño volumen.

157 VALORACIÓN

158 La determinación de actividad se realiza por
159 medio de un ensayo coagulométrico según se
160 describe en *Valoración* de *Heparina Sódica*
161 *Bovina*. Calcular la potencia de la Heparina
162 Sódica Bovina solución inyectable en ensayo en

163 Unidades Internacionales por mililitro
164 según métodos estadísticos para ensayo de
165 líneas paralelas (ver 3.2 *Modelo de líneas*
166 *paralelas* en 10. *Análisis estadístico de*
167 *resultados de ensayos biológicos*). La
168 potencia estimada no debe ser menor que
169 90,0 % ni mayor a 111,0 % de la potencia
170 declarada. Los límites de confianza de la
171 potencia estimada ($P=0,95$) no deben ser
172 menores a 80,0 % ni mayores a 125,0 % de
173 la potencia declarada.

174 ROTULADO

175 Cuando la Solución Inyectable de
176 Heparina Sódica Bovina se encuentre en
177 envase multidosis, indicar en el rótulo la
178 actividad en Unidades Internacionales por
179 mililitro.

180 Cuando la Solución Inyectable de
181 Heparina Sódica Bovina se encuentre en
182 envase monodosis, indicar en el rótulo la
183 actividad en Unidades Internacionales en
184 un volumen determinado del envase
185 monodosis.

186 Indicar en el rótulo la especie animal de
187 origen y la advertencia de contenido de
188 sodio.

189 Cuando la Solución Inyectable de
190 Heparina Sódica Bovina contenga alcohol
191 bencílico en su formulación, indicar en el
192 rótulo la presencia del mismo como
193 advertencia/contraindicación en el uso en
194 neonatos.

195 Cuando la Solución Inyectable de
196 Heparina Sódica Bovina no contenga un
197 conservante antimicrobiano adecuado en
198 la formulación, indicar en el rótulo que
199 debe descartarse todo remanente no
200 empleado