

## Insulina Lispro, Inyección

### DEFINICIÓN

La Inyección de Insulina Lispro es una solución isotónica y estéril de Insulina Lispro en Agua para Inyección. Tiene una potencia de no menos de 95,0% y no más de 105,0% de la potencia declarada en la etiqueta, expresada en Unidades USP de Insulina Lispro/mL.

### 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*.

### VALORACIÓN

#### • PROCEDIMIENTO

**Solución A:** 28,4 g de sulfato de sodio anhidro en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,3.

**Fase móvil:** Acetonitrilo y *Solución A* (51:149)

**Solución de aptitud del sistema:** 1 mg/mL de insulina lispro en ácido clorhídrico 0,01 N. Dejar en reposo a temperatura ambiente para obtener una solución que contenga 0,8%–11% de desamido insulina lispro A-21.

**Solución estándar:** 0,7 mg/mL de ER Insulina Lispro USP en ácido clorhídrico 0,01 N

**Solución muestra:** Acidificar cada mililitro de Inyección con 3 µL de ácido clorhídrico 9,6 N. Diluir cuantitativamente una porción de la solución acidificada con ácido clorhídrico 0,01 N para obtener una solución que contenga 20 Unidades USP de Insulina Lispro /mL.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 214 nm

**Columna:** 4,6 mm × 10 cm; relleno L1

**Temperatura de la columna:** 40°

**Velocidad de flujo:** 0,8 mL/min

**Volumen de inyección:** 20 µL

#### Aptitud del sistema

Ajustar la *Fase móvil* para obtener un tiempo de retención de aproximadamente 24 minutos para el pico principal de insulina lispro.

**Muestra:** *Solución de aptitud del sistema* (3 inyecciones repetidas)

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 3,0 entre insulina lispro y desamido insulina lispro A-21

**Factor de asimetría:** No más de 1,5 para el pico de insulina lispro

**Desviación estándar relativa:** No más de 1,1% para el pico de insulina lispro

#### Análisis

**Muestras:** *Solución estándar* y *Solución muestra*  
Calcular la potencia, en Unidades USP de Insulina Lispro/mL, de Inyección tomada:

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

$r_U$  = respuesta del pico de insulina lispro de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de insulina lispro de la *Solución estándar*

$C_S$  = concentración de ER Insulina Lispro USP en la *Solución estándar* (Unidades USP de Insulina Lispro/mL)

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

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

### OTROS COMPONENTES

#### Cambio en la redacción:

- ▲ **DETERMINACIÓN DE CINC** (591)▲ (IRA 1-ene-2019) 14–35 µg por cada 100 Unidades USP de Insulina Lispro

### IMPUREZAS Y SUSTANCIAS RELACIONADAS CON EL PRODUCTO

#### Cambio en la redacción:

#### • SUSTANCIAS RELACIONADAS

**Disolvente:** 28,4 g de sulfato de sodio anhidro en 1000 mL de agua. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 2,3.

**Solución A:** Acetonitrilo y *Disolvente* (18:82)

**Solución B:** Acetonitrilo y *Disolvente* (50:50)

**Fase móvil:** Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	81	19
60	81	19
83	51	49
84	81	19
94	81	19

**Solución de aptitud del sistema:** 3,5 mg/mL de insulina lispro en ácido clorhídrico 0,01 N. Dejar en reposo a temperatura ambiente para obtener una solución que contenga 0,8%–11% de desamido insulina lispro A-21.

**Solución muestra:** Acidificar cada mililitro de Inyección con 3 µL de ácido clorhídrico 9,6 N.

#### Sistema cromatográfico

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 214 nm

**Columna:** 4,6 mm × 25 cm; relleno L1

**Temperatura de la columna:** 40°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 20 µL

#### Aptitud del sistema

Ajustar la composición de la *Fase móvil* y la duración de la elución isocrática para obtener un tiempo de retención de aproximadamente 41 minutos para el pico principal de insulina lispro, con desamido insulina lispro A-21 eluyendo justo antes del inicio de la fase de elución por gradiente.

**Muestra:** *Solución de aptitud del sistema*

#### Requisitos de aptitud

**Resolución:** No menos de 2,5 entre insulina lispro y desamido insulina lispro A-21

**Factor de asimetría:** No más de 2,0 para el pico de insulina lispro

#### Análisis

**Muestra:** *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de insulina lispro, desamido insulina lispro A-21 y otras impurezas en la porción de

▲ Inyección▲ (ERR 1-sep-2018) tomada.

Calcular el porcentaje de insulina lispro (%I):

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

- $r_i$  = respuesta del pico de insulina lispro de la *Solución muestra*  
 $r_T$  = suma de las respuestas de todos los picos de la *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de desamido insulina lispro A-21 (%D):

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

- $r_D$  = respuesta del pico de desamido insulina lispro A-21 de la *Solución muestra*  
 $r_T$  = suma de las respuestas de todos los picos de la *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de otras sustancias relacionadas con la insulina lispro:

$$\text{Resultado} = 100 - (\%I + \%D)$$

#### Crterios de aceptación

**Impurezas individuales:** No más de 1,50% de desamido insulina lispro A-21

**Impurezas totales:** No más de 4,00%, excluyendo desamido insulina lispro A-21

- **PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS FÍSICOQUÍMICOS PARA INSULINAS** <121.1>, *Límite de Proteínas de Alto Peso Molecular*

Proceder según se indica en el capítulo, excepto en 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 Inyección medido con exactitud y mezclar.

**Crterios de aceptación:** No más de 1,50%

#### PRUEBAS ESPECÍFICAS

- **PH** <791>: 7,0–7,8
- **PARTÍCULAS EN INYECTABLES** <788>: Para inyecciones de pequeño volumen, cumple con los requisitos.
- **PRUEBA DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS** <85>, *Técnicas Fotométricas Cuantitativas, Técnica Cromogénica*: No más de 80 Unidades USP de Endotoxina por 100 Unidades USP de Insulina Lispro, usando la valoración cromogénica cinética
- **PRUEBAS DE ESTERILIDAD** <71>, *Prueba de Esterilidad del Producto a Examinar, Filtración por Membrana*: Cumple con los requisitos.
- **MEDICAMENTOS INYECTABLES Y EN IMPLANTES** <1>: Cumple con los requisitos.

#### REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases multidosis impermeables. Dispensar en el envase multidosis, sin abrir, provisto por el fabricante. Almacenar en un refrigerador y evitar la congelación. Proteger de la luz solar.
- **ETIQUETADO:** Etiquetar indicando que se ha preparado con Insulina Lispro producida mediante métodos basados en tecnología de ADN recombinante. Etiquetar indicando que debe almacenarse en un refrigerador y que debe evitarse la congelación. La etiqueta indica la potencia en Unidades USP de Insulina Lispro/mL.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11> ER Insulina Lispro USP