

Control de calidad fisicoquímico de inyectables endovenosos de nitroglicerina comercializados en el mercado argentino (mayo-diciembre 2022)

Physicochemical quality control of intravenous nitroglycerin injections marketed in Argentina (May-December 2022)

Ana K. Saratsian¹ , Christian J. Rabahia¹ , Luis E. Maffeis¹ , Eduardo E. Saint Martin¹ , Verónica S. Llauro¹ , Yanina I. Rodríguez¹ .

¹ Servicio de Laboratorio Físico-Químico; Laboratorio Nacional de Control; Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos; Instituto Nacional de Medicamentos; Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Buenos Aires, Argentina.

✉ Ana K. Saratsian: ana.saratsian@anmat.gob.ar

Recibido: 6 de octubre de 2023. Aprobado: 28 de diciembre de 2023.

RESUMEN

La Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (INAME-ANMAT), a través del Departamento de Laboratorio Nacional de Control (LNC), diseña planes de trabajo anuales que incluyen muestreos de medicamentos para controlar la calidad de los productos de su competencia. Los criterios para ejecutar un Plan de Muestreo de los inyectables endovenosos de nitroglicerina fueron, por un lado, el antecedente de una notificación al Sistema Nacional de Farmacovigilancia por falta de efectividad en un lote de un producto y, por otro lado, la indicación como agente antianginoso en afecciones cardiovasculares (por ejemplo, angina de pecho) cuyo número lidera los casos de muertes en la República Argentina. El objetivo de este trabajo fue llevar a cabo el control de calidad de las especialidades medicinales autorizadas y comercializadas en nuestro país durante los meses de mayo a diciembre de 2022. La metodología utilizada fue "Nitroglicerina, Inyección" (USP 44) que utiliza cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detector ultravioleta (UV) para la valoración. La verificación de la metodología fue realizada en cuanto a especificidad frente a placebos y recuperación, estabilidad de la solución estándar y aptitud de sistema, los cuales cumplieron con sus especificaciones. La totalidad de los lotes muestreados cumplieron con los ensayos de identificación y valoración. El control, la fiscalización y la vigilancia de los medicamentos realizados en el presente trabajo son un aporte a la evaluación de la seguridad, calidad y eficacia de los productos para la salud, la cual constituye la misión de ANMAT.

Palabras clave: inyección intravenosa; muestreo; nitroglicerina.

ABSTRACT

The Directorate of Monitoring and Risk Management (INAME-ANMAT), through the Department of the National Control Laboratory (LNC), designs annual work plans that include sampling drug products to control the quality of those under its competence. The criteria for executing a Sampling Plan for intravenous nitroglycerin injections were, on the one hand, the antecedent of a complaint to the Pharmacovigilance Service for lack of effectiveness in a product batch and, on the other hand, the relevance of their use as an anti-anginal agent in cardiovascular conditions, being these pathologies the ones that lead the cases of deaths in the Argentine Republic. This study aimed to carry out the quality control of the medicinal specialties authorized and marketed in our country between May and December 2022. The methodology used was "Nitroglycerin, Injection" (USP 44), which uses high-performance liquid chromatography (HPLC) with ultraviolet (UV) detection for the assay. The methodology was verified in terms of specificity against placebos and recovery, stability of the standard solution, and the system suitability, complying with its specifications. All the sampled lots complied with the identification and assay tests. The control, inspection, and surveillance of drug products carried out in this work contribute to the assessment of the safety, quality, and efficacy of health products, which is the mission of ANMAT.

Keywords: intravenous administration; nitroglycerin; sampling studies.

INTRODUCCIÓN

En nuestro país, el registro, control y fiscalización de medicamentos; productos de tecnología médica; alimentos y sus envases; productos de higiene y cosmética humana, y de uso doméstico pertenecen a la órbita de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). La misión de ANMAT como organismo científico-técnico es asegurar la eficacia, seguridad y calidad de todos los productos, procesos y tecnologías que se consumen o utilizan en medicina, cosmética y alimentación para garantizar el cuidado de la salud mediante acciones de prevención y protección de la salud de la población^[1].

Los productos farmacéuticos son incumbencia del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) que funciona en la órbita de ANMAT. Este instituto tiene como objetivos el registro, fiscalización y control de insumos para la industria farmacéutica y medicamentos desde las etapas de su elaboración o importación hasta sus puntos de acceso al usuario. En cuanto a estas funciones, la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (DFyGR), a través del Laboratorio Nacional de Control (LNC), diseña planes de fiscalización que incluyen muestreos horizontales de medicamentos que permitan detectar incumplimientos que puedan afectar la eficacia y seguridad de los medicamentos. Se realizó un muestreo horizontal de nitroglicerina 5 mg/mL, forma farmacéutica solución inyectable para infusión endovenosa. Para la elección de dicha especialidad medicinal se tuvieron en cuenta dos criterios^[2]: por un lado, la notificación recibida por sospecha de medicamento subestándar y, por otro lado, la relevancia del producto debido a que en nuestro país la causa de muertes por afecciones cardiovasculares lidera su número con respecto a otras causas^[3]. El reporte al Sistema Nacional de Farmacovigilancia manifestaba que el producto utilizado no lograba el efecto deseado a dosis usuales, incluso con el aumento del mismo. Nitroglicerina 5 mg/mL en la forma farmacéutica solución inyectable para infusión endovenosa se encuentra entre los agentes antianginosos utilizados en el tratamiento profiláctico y sintomático de la angina de pecho, principal síntoma de la cardiopatía isquémica^[4].

La monografía del producto en estudio se encuentra codificada en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 44) bajo el nombre "Nitroglicerina, Inyección"^[5]. Al momento de la realización del presente estudio, se encuentran registrados y comercializados en la República Argentina cuatro productos comerciales, provenientes de cuatro laboratorios productores diferentes^[6].

El objetivo de este trabajo fue llevar a cabo la fiscalización, en términos de identificación y valoración del principio activo, de las especialidades medicinales autorizadas y comercializadas en el territorio nacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Reactivos químicos y estándares de referencia: metanol grado HPLC, metanol P.A., agua calidad Milli-Q, propilenglicol, alcohol etílico absoluto P.A. y nitroglicerina diluida - Farmacopea de Estados Unidos Sustancia de Referencia (USP RS Catálogo N° 1466506 Lote HOJ138).

Instrumental: se utilizó como instrumental analítico un cromatógrafo líquido de alta performance (HPLC) marca Shimadzu constituido por dos bombas LC-20AT, un detector SPD-10A, un horno para columnas CTO-10A, un inyector automático SIL-20AHT, un controlador CBM-20A, y un sistema de integración Lab Solution 5.82. Se utilizó balanza analítica Ohaus Analytical Plus, pipeta mecánica Marca Sartorius Modelo Biohit 500-5000 µL, y sonicador Testlab TB04TA.

Muestra: se analizaron once lotes que corresponden a cuatro productos de nitroglicerina 5 mg/mL en la forma farmacéutica solución inyectable para infusión endovenosa, registrados y comercializados en nuestro país, pertenecientes a cuatro laboratorios. El análisis se llevó a cabo durante los meses de mayo y diciembre del 2022. Se realizó un muestreo representativo de tres lotes de cada producto en cada uno de los laboratorios. Esta elección se basó en los criterios de proximidad a la fecha de vencimiento, recientemente elaborado y un tiempo intermedio entre la elaboración y el vencimiento. En los casos en los que el laboratorio no contaba con tres lotes disponibles, se muestreó un número menor^[2].

Una vez finalizado el muestreo, se asignaron a cada uno de los productos letras de la "A" a la "D" acompañados de un subíndice numérico trazable al lote correspondiente. Las muestras asignadas fueron: A₁; A₂; A₃; B₁; B₂; B₃; C₁; C₂; C₃; D₁ y D₂. Los productos de los laboratorios A, B y D tienen un período de vida útil aprobado de 24 meses, mientras que el producto correspondiente al laboratorio C tiene un período de vida útil de 18 meses.

Método analítico: se utilizó la monografía codificada en USP 44 bajo el nombre "Nitroglicerina, Inyección"^[5]. La identificación del principio activo se realizó según el ensayo de valoración por HPLC por comparación de los tiempos de retención del pico de Nitroglicerina entre estándar y muestras. El ensayo de valoración se realizó mediante una elución isocrática con una mezcla filtrada y desgasificada de 500 mL de agua calidad Milli-Q y 500 mL de metanol grado HPLC; una columna de octadecilsilano, marca Restek, modelo Roc, Catálogo N° 9534575, 250 mm de largo, 4,6 mm de diámetro interno y 5 µm de tamaño de partícula; flujo 1,0 mL/min; longitud de onda de detección 220 nm y volumen de inyección 20 µL. Como diluyente se usó una mezcla de 500 mL de metanol P.A. y 500 mL de agua calidad Milli-Q. Las concentraciones de trabajo para estándar y muestra fueron 0,075 mg/mL para la valoración. Para la solución estándar, se pesó exactamente y por duplicado alrededor de 38 mg de sustancia de referencia y se diluyó a 5,0 mL con diluyente pre-

viamente filtrado. Para la solución muestra, se tomó por triplicado 3,0 mL de un pool de 5 ampollas de cada lote, y se diluyó a 200,0 mL con diluyente previamente filtrado. Se sonicó por 2 minutos.

La aptitud de sistema para el ensayo de valoración realizada con la solución estándar para el pico de Nitroglicerina indica que la eficiencia de la columna debe ser no menor a 3000 platos teóricos, el factor de asimetría debe ser no mayor de 2,5 y la desviación estándar relativa (CV%) para inyecciones repetidas no debe ser mayor de 3,0 %.

Verificación del método analítico codificado para identificación y valoración: de acuerdo al procedimiento operativo estándar (POE) vigente del Servicio de Laboratorio Físico-Químico, denominado "Verificación y Transferencia de Métodos Analíticos", se realizó la verificación de la técnica analítica codificada que incluye los parámetros de especificidad y recuperación. Para la especificidad, se evaluaron los componentes de la matriz en los prospectos muestreados de cada producto y se prepararon dos placebos representativos de los productos de cada laboratorio (P_1 y P_2). El placebo P_1 es representativo de los productos A_1 ; A_2 ; A_3 ; C_1 ; C_2 ; C_3 ; D_1 y D_2 , y contenía 1,5 mL de alcohol etílico absoluto; 1,5 mL de propilenglicol y 2,0 mL de agua (5 mL total de matriz). El placebo P_2 es representativo de los productos B_1 ; B_2 y B_3 , y contiene 830 μ L de alcohol etílico absoluto; 3170 μ L de propilenglicol y 2,0 mL de agua (6 mL total de matriz). Se diluyeron 3,0 mL de ambos placebos en 200,0 mL con diluyente previamente filtrado, y se cromatografiaron en el sistema analíti-

co utilizado. De igual modo, se inyectó diluyente en esas mismas condiciones del ensayo de valoración. Se compararon visualmente con cromatogramas representativos de las soluciones estándar y muestra. Con respecto a la recuperación, se evaluó la forma farmacéutica y la extracción completa del analito por su dilución en un vehículo apropiado.

Complementariamente, se verificó la estabilidad de la solución estándar por duplicado de preparación, en un período de 48 horas mantenida en heladera. Se calculó el coeficiente de variación porcentual (CV%) entre todas las áreas obtenidas para cada solución por separado.

RESULTADOS

La aptitud de sistema para el ensayo de valoración realizada con la solución estándar para el pico de nitroglicerina cumplió con las especificaciones, ya que arrojó los siguientes resultados: la eficiencia de columna para una réplica de 5 inyecciones fueron de 18.502; 18.518; 18.488; 18.530; 18.529, y la asimetría para la misma réplica de inyecciones fueron de 1,088; 1,087; 1,088; 1,088; y 1,088. La desviación estándar relativa para 5 inyecciones repetidas fue de 1,1 %.

Verificación del método analítico: en cuanto a la especificidad, se exponen los cromatogramas resultantes (**Figuras 1 a 5**). No se observa interferencia de placebos ni diluyente al tiempo de retención de nitroglicerina.

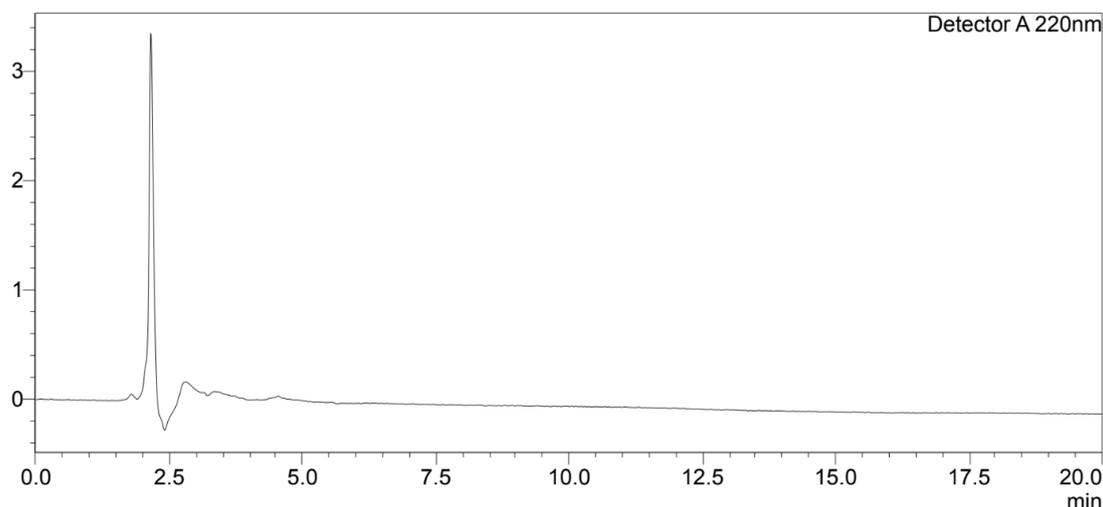


Figura 1: Cromatograma de diluyente.

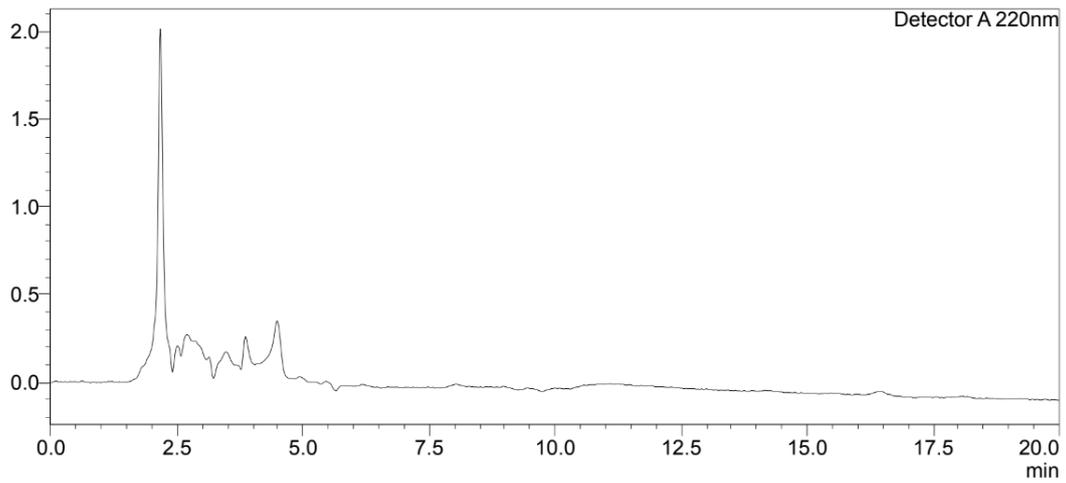


Figura 2. Cromatograma de placebo 1.

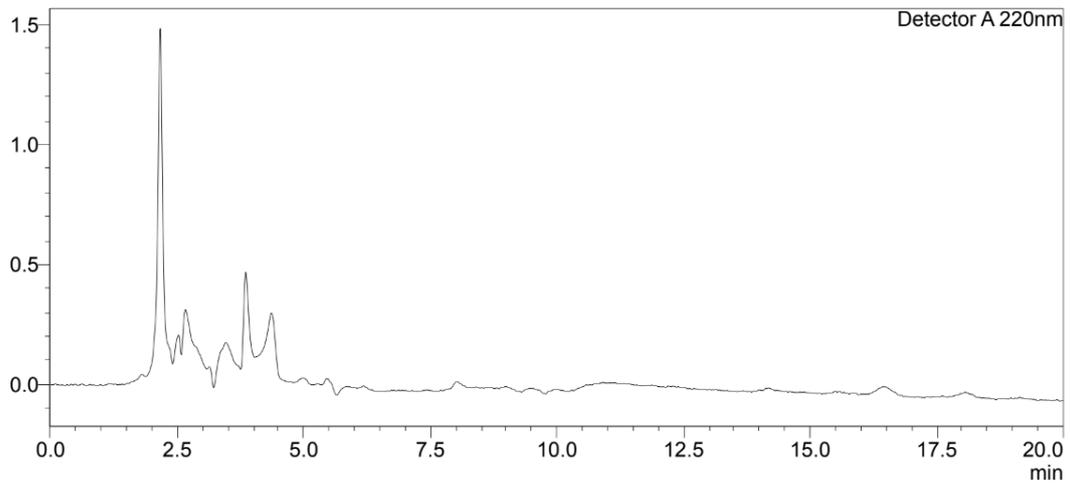


Figura 3. Cromatograma de placebo 2.

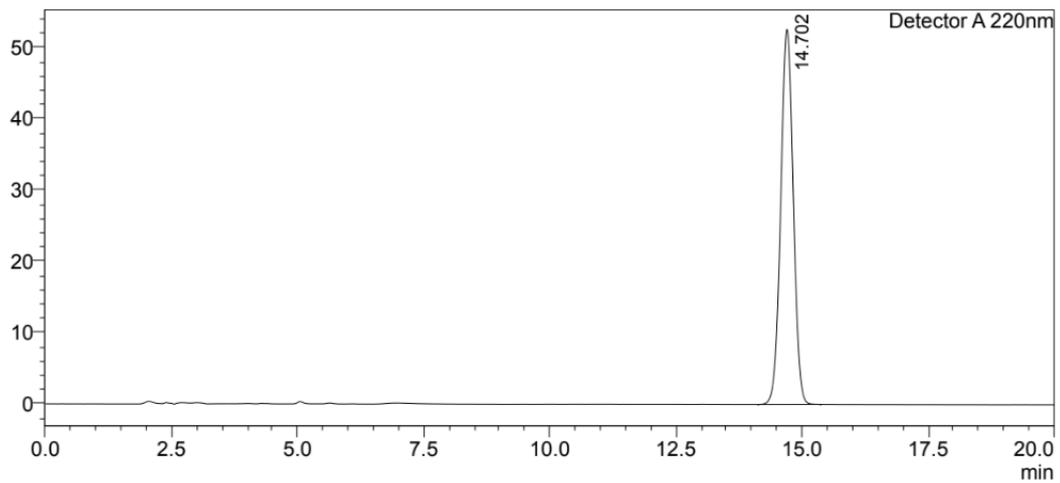


Figura 4. Cromatograma de solución estándar.

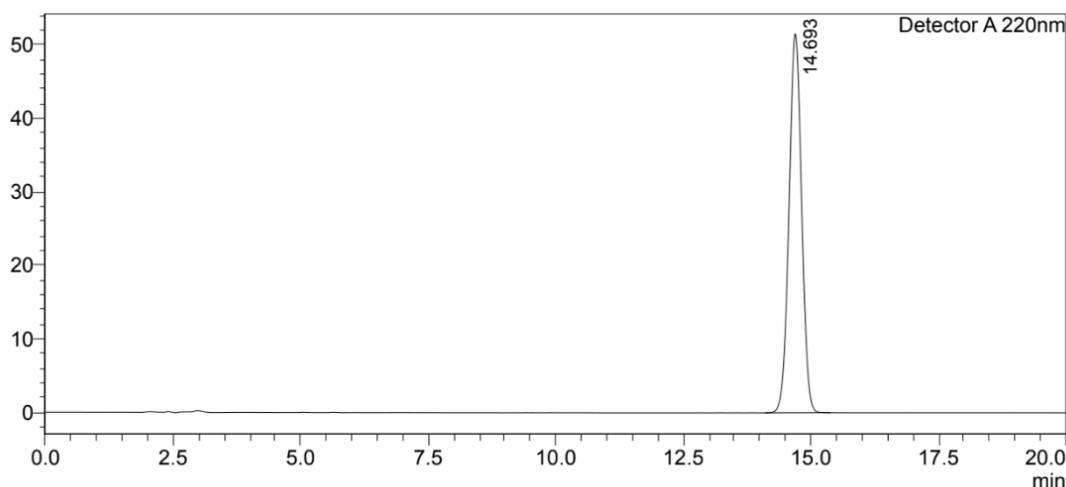


Figura 5. Cromatograma de solución muestra.

En cuanto a la recuperación, la forma farmacéutica se trata de una solución y la extracción completa del analito queda asegurada por su dilución en un vehículo apropiado como es la mezcla de 500 mL de metanol P.A. y 500 mL de agua calidad Milli-Q.

En cuanto a la estabilidad de las soluciones, se comprobó que dos soluciones estándar se mantuvieron estables durante 48 horas conservadas en heladera, ya que el CV% entre todas las áreas obtenidas para cada una, durante todo el tiempo transcurrido, fue menor a 2,0 % (0,35 % y 0,42 %, respectivamente).

Análisis de las muestras: el ensayo de identificación por HPLC de nitroglicerina resultó positivo para todos los lotes de los productos analizados. Para el ensayo de valoración, los resultados obtenidos se presentan en la **Tabla 1**.

Del producto C₃ se analizaron dos muestras, una correspondiente a la notificación ingresada por presunto desvío de calidad (C_{3a}) y otra correspondiente a la muestra de archivo del laboratorio titular (C_{3b}).

TABLA 1: RESULTADOS DE LOS ENSAYOS DE CONTROL DE MERCADO.

PRODUCTO	VALORACIÓN (%)	
	Especificación (90,0 - 110,0% de C ₃ H ₅ N ₃ O ₉)	
	SVD (%)	CV(%)
A ₁	100,3	0,2
A ₂	99,9	0,4
A ₃	104,9	menor a 0,1
B ₁	96,2	0,5
B ₂	97,4	0,1
B ₃	97,8	0,2
C ₁	100,6	0,2
C ₂	102,5	0,1
C _{3a}	102,6	0,4
C _{3b}	102,4	0,5
D ₁	97,3	0,6
D ₂	97,6	0,1

DISCUSIÓN

Según la verificación realizada del método utilizado^[5], se concluyó que la identificación y valoración de nitroglicerina 5 mg/mL en la forma farmacéutica solución inyectable para infusión endovenosa fueron adecuados.

Todos los lotes de los productos fiscalizados se encontraron dentro de las especificaciones para valoración e identificación.

Debido a que la Farmacopea Argentina (FA) no incluye la monografía para nitroglicerina 5 mg/mL en la forma farmacéutica solución inyectable para infusión endovenosa, el método utilizado será propuesto para su incorporación en ella; sin perjuicio de otros ensayos de calidad, competencia de las áreas restantes del LNC. De esta manera, se aporta desde el presente artículo a la actualización permanente de la Farmacopea Nacional.

El control, la fiscalización y la vigilancia de nitroglicerina 5 mg/mL, en la forma farmacéutica solución inyectable para infusión endovenosa, contribuyen a la fiscalización activa que realiza el Laboratorio Nacional de Control del INAME, evaluando la calidad del producto seleccionado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT [Internet]. Buenos Aires: ANMAT; 2022 [actualizado 14 Sept 2022; citado 14 Sept 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat>
2. WHO Expert Committee on specifications for pharmaceutical preparations. WHO Technical Report Series No. 996. Italy: World Health Organization; 2016. Annex 7, Guidelines on the conduct of surveys of the quality of medicines; p 227-255.
3. Sociedad Argentina de Cardiología. SAC Sociedad Argentina de Cardiología [Internet]. Buenos Aires: SAC; c2022 [citado 04 may 2022]. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/institucional/documento-de-posicion-sac-fca-enfermedad-cardiovascular-en-tiempos-de-covid-19/>
4. Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman & Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11ª edición. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2007.
5. Convención de la Farmacopea de Estados Unidos. Farmacopea de los Estados Unidos de América. Vol 44 (3). Rockville. 2021. Nitroglicerina, Inyectable.
6. Vademecum Nacional de Medicamentos [Internet]. Buenos Aires: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica Buenos Aires.; c2022 [citado 31 mar 2022]. Disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/views/consultaPublica/listado.zul>.



Esta obra está bajo una licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0). Atribución – Se debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciante. Sin restricciones adicionales – No se pueden aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras personas a hacer cualquier uso permitido por la licencia.