

1 Actualización

2 **650. PARTÍCULAS EN INYECTABLES**_{ICH}

3 Las partículas en inyectables e infusiones
4 parenterales consisten en partículas no
5 disueltas móviles extrañas, que no son
6 burbujas gaseosas, accidentalmente
7 presentes en las soluciones.

8 Para la determinación de las partículas,
9 se especifican a continuación dos
10 procedimientos, el *Método 1 (Prueba de*
11 *Conteo de Partículas por Obstrucción de*
12 *Luz)* y el *Método 2 (Prueba de Conteo*
13 *Microscópico de Partículas)*. Cuando se
14 examinan infusiones parenterales para
15 detectar la presencia de partículas
16 subvisibles, es preferible aplicar el *Método*
17 *1*. Sin embargo, puede ser necesario analizar
18 algunas preparaciones mediante la *Prueba*
19 *de Conteo de Partículas por Obstrucción de*
20 *Luz* seguida de la *Prueba de Conteo*
21 *Microscópico de Partículas* para determinar
22 en forma concluyente si cumple con los
23 requisitos.

24 No todas las preparaciones parenterales
25 se pueden examinar con uno de estos
26 métodos o con ambos para detectar la
27 presencia de partículas subvisibles. Cuando
28 el *Método 1* no es aplicable, p. ej., en el caso
29 de preparaciones que presenten una

30 transparencia reducida o una viscosidad
31 aumentada, se debe llevar a cabo la prueba
32 según el *Método 2*. Las emulsiones, coloides y
33 preparaciones liposomales son algunos
34 ejemplos. De la misma manera, los productos
35 que producen burbujas de aire u otro gas
36 cuando se aspiran dentro del sensor también
37 pueden requerir un análisis de conteo
38 microscópico de partículas. Si la viscosidad
39 de la preparación a analizar es lo
40 suficientemente alta como para impedir el
41 análisis por cualquiera de los dos métodos, se
42 puede realizar una dilución cuantitativa con
43 un diluyente adecuado para reducir su
44 viscosidad, según sea necesario, y así permitir
45 la realización del análisis.

46 Los resultados obtenidos al analizar una
47 unidad discreta o un grupo de unidades para
48 detectar la presencia de partículas no pueden
49 extrapolarse con certeza a otras unidades que
50 no fueron examinadas. Por lo tanto, si se
51 desean realizar inferencias válidas a partir de
52 los datos observados para caracterizar el nivel
53 de partículas en un grupo grande de unidades,
54 se deben desarrollar planes de muestreo
55 estadísticamente confiables.

56 [▲]A los fines de este capítulo, preparación

57 parenteral de pequeño volumen es sinónimo
58 de inyección de pequeño volumen, y
59 preparación parenteral de gran volumen es
60 sinónimo de inyección de gran volumen. ▲

61 **MÉTODO 1 PRUEBA DE CONTEO DE**
62 **PARTÍCULAS POR OBSTRUCCIÓN**
63 **DE LUZ**

64 Usar un aparato adecuado basado en el
65 principio de bloqueo de la luz que permita
66 una determinación automática del tamaño de
67 las partículas y el número de partículas
68 según el tamaño. La definición de *agua*
69 *exenta de partículas* se proporciona en
70 *Reactivos y Soluciones*.

71 Calibrar el aparato usando dispersiones
72 que contengan partículas esféricas de
73 tamaños conocidos entre 10 µm y 25 µm.
74 Dispersar el estándar de partículas en *agua*
75 *exenta de partículas*. Se deben tomar las
76 precauciones necesarias para evitar el
77 agregado de partículas durante la dispersión.

78 **Precauciones Generales**

79 Llevar a cabo la prueba en condiciones
80 que limiten la presencia de partículas,
81 preferentemente en un gabinete con flujo de
82 aire laminar.

83 Lavar muy cuidadosamente el material
84 de vidrio y equipo de filtración usados,

85 excepto los filtros de membrana, con una
86 solución de detergente tibia, y enjuagar con
87 cantidades abundantes de agua para eliminar
88 todo rastro de detergente. Inmediatamente
89 antes de usar, enjuagar el equipo desde arriba
90 hacia abajo, por afuera y luego por dentro, con
91 *agua exenta de partículas*.

92 Procurar no introducir burbujas de aire en
93 la preparación a analizar, especialmente
94 cuando se transfieren porciones de la
95 preparación al recipiente en el cual se llevará
96 a cabo la determinación.

97 Para verificar que el ambiente es adecuado
98 para la prueba, que el material de vidrio se ha
99 limpiado correctamente y que el agua a usar
100 se encuentra exenta de partículas, llevar a
101 cabo la siguiente prueba: determinar la
102 presencia de partículas en cinco muestras de
103 *agua exenta de partículas* de 5 mL cada una,
104 según el método que se describe más adelante.
105 Si el número de partículas con un tamaño
106 igual o mayor de 10 µm excede de 25 para la
107 muestra combinada de 25 mL, las
108 precauciones tomadas para la prueba no son
109 suficientes. Se deben repetir las etapas
110 preparatorias hasta que el ambiente, material
111 de vidrio y agua sean adecuados para la
112 prueba.

113 **Método**

114 Mezclar el contenido de la muestra

115 invirtiendo el envase lentamente 20 veces
116 sucesivas. Si fuera necesario, quitar
117 cuidadosamente el cierre de sellado. Limpiar
118 la superficie exterior de la apertura del
119 envase empleando un chorro de *agua exenta*
120 *de partículas* y quitar el cierre, evitando la
121 contaminación del contenido. Eliminar las
122 burbujas gaseosas mediante las medidas
123 apropiadas tales como dejar en reposo
124 durante 2 minutos o someter a ultrasonido.

125 Para preparaciones parenterales de gran
126 volumen, se analizan unidades individuales.
127 Para preparaciones parenterales de pequeño
128 volumen de menos de 25 mL, combinar el
129 contenido de 10 o más unidades en un
130 recipiente limpio para obtener un volumen
131 de no menos de 25 mL; la solución de
132 prueba puede prepararse mezclando el
133 contenido de un número adecuado de viales
134 y diluyéndose hasta 25 mL con *agua exenta*
135 *de partículas* o con un disolvente exento de
136 partículas adecuado cuando el *agua exenta*
137 *de partículas* no es adecuada. Las
138 preparaciones parenterales de pequeño
139 volumen con un volumen de 25 mL o más
140 pueden analizarse individualmente.

141 Reconstituir los polvos para uso
142 parenteral con *agua exenta de partículas* o
143 con un disolvente exento de partículas
144 apropiado cuando el *agua exenta de*

145 *partículas* no es adecuada.

146 El número de muestras de prueba debe ser
147 suficiente para proporcionar una evaluación
148 estadísticamente válida. Para preparaciones
149 parenterales de gran volumen o de pequeño
150 volumen con un volumen de 25 mL o más, se
151 pueden analizar menos de 10 unidades,
152 empleando un plan de muestreo adecuado.

153 Tomar cuatro porciones, de no menos de 5
154 mL cada una, y contar el número de partículas
155 iguales o mayores de 10 μm y 25 μm . No
156 tomar en cuenta el resultado obtenido para la
157 primera porción y calcular el número medio
158 de partículas para la preparación a examinar.

159 **Evaluación**

160 Para preparaciones suministradas en
161 envases con un volumen nominal de más de
162 100 mL, aplicar los criterios de la *Prueba 1.A.*
163 Para preparaciones suministradas en envases
164 con un volumen nominal de menos de 100
165 mL, aplicar los criterios de la *Prueba 1.B.*

166 Para preparaciones suministradas en
167 envases con un volumen nominal de 100 mL,
168 aplicar los criterios de la *Prueba 1.A.*
169 [NOTA—La *Farmacopea de los Estados*
170 *Unidos de América* y la *Farmacopea Europea*
171 usan la *Prueba 2.B.*]

172 Si el número promedio de partículas
173 excede los límites, analizar la preparación
174 mediante la *Prueba de Conteo Microscópico*

175 *de Partículas.*

176 PRUEBA 1.A

177 **Soluciones para infusión parenteral o**

178 **soluciones para inyección suministradas**

179 **en envases con un contenido nominal de**

180 **más de 100 mL:** La preparación cumple con

181 la prueba si el número promedio de

182 partículas presentes en las unidades

183 analizadas no excede de 25 partículas

184 iguales o mayores de 10 μm por mL y no

185 excede de 3 partículas iguales o mayores de

186 25 μm por mL.

187 PRUEBA 1.B

188 **Soluciones para infusión parenteral o**

189 **soluciones para inyección suministradas**

190 **en envases con un contenido nominal de**

191 **menos de 100 mL:** La preparación cumple

192 con la prueba si el número promedio de

193 partículas presentes en las unidades

194 analizadas no excede de 6000 partículas

195 iguales o mayores de 10 μm por envase y no

196 excede de 600 partículas iguales o mayores

197 de 25 μm por envase.

198 **MÉTODO 2 PRUEBA DE CONTEO**

199 **MICROSCÓPICO DE PARTÍCULAS**

200 Usar un microscopio binocular adecuado,

201 un dispositivo de filtración para retener

202 partículas y un filtro de membrana para el

203 análisis.

204 Ajustar el microscopio con aumentos de

205 $100 \pm 10\times$ y equiparlo con un micrómetro

206 ocular calibrado con un micrómetro objetivo,

207 una platina mecánica capaz de sostener y

208 recorrer toda la superficie de filtración del

209 filtro de membrana y dos iluminadores

210 adecuados para proporcionar iluminación

211 episcópica además de la iluminación oblicua.

212 El micrómetro ocular es una retícula

213 circular para la medición del diámetro de

214 partículas (ver la *Figura 1*) y consiste en un

215 círculo grande que tiene filamentos

216 señaladores que lo dividen en cuadrantes,

217 círculos de referencia transparentes y de color

218 negro, con diámetros de 10 μm y 25 μm en

219 aumentos de $100\times$, y una escala lineal con

220 graduaciones en incrementos de 10 μm .

221 Calibrar empleando un micrómetro de platina,

222 certificado por una institución de

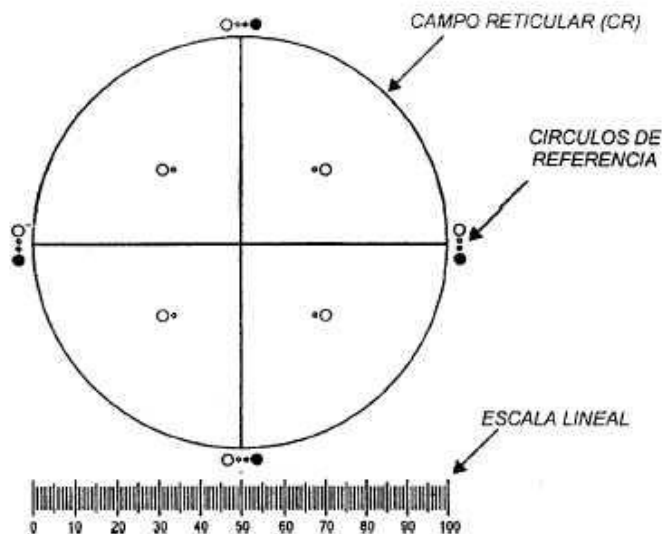
223 normalización nacional o internacional. Un

224 error relativo de la escala lineal de la retícula

225 dentro de $\pm 2\%$ es aceptable. El círculo grande

226 se denomina campo reticular (GFOV, por sus

227 siglas en inglés).



229

230 Figura 1. Retícula circular para la medición del diámetro de partículas. El círculo que está
 231 dividido por filamentos en cuadrantes se denomina campo reticular (sus siglas en inglés son GFOV). Los
 232 círculos transparentes y de color negro, con diámetros de $10\ \mu\text{m}$ y $25\ \mu\text{m}$ en $100\times$, se proporcionan como
 233 elementos de comparación para clasificar las partículas por tamaño.

234 Se requieren dos iluminadores. Uno es un
 235 iluminador episcópico interno de campo
 236 brillante, el otro es un auxiliar externo de foco
 237 regulable para dar iluminación oblicua reflejada
 238 en un ángulo de incidencia de 10° – 20° .

239 El dispositivo de filtración para retener las
 240 partículas consiste en un soporte de filtro, de
 241 vidrio u otro material adecuado, provisto de una
 242 fuente de vacío y un filtro de membrana
 243 adecuado.

244 El filtro de membrana tiene un tamaño
 245 adecuado, de color negro o gris oscuro,
 246 reticulado o no y con un tamaño nominal de
 247 poro de $1,0\ \mu\text{m}$ o menor.

248 Precauciones Generales

249 Llevar a cabo la prueba en condiciones que
 250 limiten la presencia de partículas,
 251 preferentemente en un gabinete con flujo de aire
 252 laminar.

253 Lavar muy cuidadosamente el material de
 254 vidrio y de ensamblaje para filtración usados,
 255 excepto los filtros de membrana, con una
 256 solución de detergente tibia, y enjuagar con
 257 cantidades abundantes de agua para eliminar
 258 todo rastro de detergente. Inmediatamente antes
 259 de usar, enjuagar ambos lados del filtro de
 260 membrana y el equipo desde arriba hacia abajo,
 261 por afuera y luego por dentro, con *agua exenta*

262 *de partículas.*

263 Para verificar que el ambiente es adecuado

264 para la prueba, que el material de vidrio y el

265 filtro de membrana se han limpiado

266 correctamente y que el agua a usar se encuentra

267 exenta de partículas, llevar a cabo la siguiente

268 prueba: determinar la presencia de partículas en

269 50 mL de *agua exenta de partículas*, según el

270 método que se describe más adelante. Si más de

271 20 partículas con un tamaño igual o mayor de

272 10 μm o si más de cinco partículas con un

273 tamaño igual o mayor de 25 μm están presentes

274 dentro del área de filtración, las precauciones

275 tomadas para la prueba no son suficientes. Se

276 deben repetir las etapas preparatorias hasta que

277 el ambiente, material de vidrio, filtro de

278 membrana y agua sean adecuados para la

279 prueba.

280 **Método**

281 Mezclar el contenido de las muestras

282 invirtiendo el envase lentamente 20 veces

283 sucesivas. Si fuera necesario, quitar

284 cuidadosamente el cierre de sellado. Limpiar la

285 superficie exterior de la apertura del envase

286 empleando un chorro de *agua exenta de*

287 *partículas* y quitar el cierre, evitando la

288 contaminación del contenido.

289 Para preparaciones parenterales de gran

290 volumen, se analizan unidades individuales.

291 Para preparaciones parenterales de pequeño

292 volumen de menos de 25 mL, combinar el

293 contenido de 10 o más unidades en un recipiente

294 limpio; la solución de prueba puede prepararse

295 mezclando el contenido de un número adecuado

296 de viales y diluyéndose hasta 25 mL con *agua*

297 *exenta*

298 *de partículas* o con un disolvente exento de

299 partículas apropiado cuando el *agua exenta de*

300 *partículas* no es adecuada. Las preparaciones

301 parenterales de pequeño volumen con un

302 volumen de 25 mL o más pueden analizarse

303 individualmente. Reconstituir los polvos para

304 uso parenteral con *agua exenta de partículas* o

305 con un disolvente exento de partículas adecuado

306 cuando el *agua exenta de partículas* no es

307 adecuada.

308 El número de muestras de prueba debe ser

309 suficiente para proporcionar una evaluación

310 estadísticamente válida. Para preparaciones

311 parenterales de gran volumen o de pequeño

312 volumen con un volumen de 25 mL o más, se

313 pueden analizar menos de 10 unidades,

314 empleando un plan de muestreo adecuado.

315 Humedecer con varios mL de *agua exenta*

316 *de partículas* el interior del soporte de filtro

317 provisto con el filtro de membrana. Transferir al

318 embudo de filtración el volumen total de una

319 solución combinada o una unidad individual y

320 aplicar vacío. Si fuera necesario, agregar

321 gradualmente porciones de la solución hasta

322 filtrar todo el volumen. Después de la última
323 adición de solución, empezar a enjuagar las
324 paredes internas del soporte de filtro empleando
325 un chorro de *agua exenta de partículas*.
326 Mantener el vacío hasta que la superficie del
327 filtro de membrana se encuentre exenta de
328 líquidos. Colocar el filtro de membrana en una
329 placa de Petri y dejarlo secar al aire con la tapa
330 ligeramente abierta. Después de que el filtro de
331 membrana se haya secado, colocar la placa de
332 Petri en la platina del microscopio, recorrer todo
333 el filtro de membrana bajo la luz reflejada por
334 un dispositivo de iluminación y contar el
335 número de partículas mayores o iguales a 10 µm
336 y el número de partículas mayores o iguales a
337 25 µm. Como alternativa, se permite el conteo
338 parcial del filtro de membrana y la
339 determinación del conteo total del filtro por
340 cálculos. Calcular el número medio de
341 partículas para la preparación que se va a
342 analizar.

343 El proceso de medición del tamaño de
344 partículas usando la retícula circular se lleva a
345 cabo estimando el diámetro equivalente de la
346 partícula en comparación con los círculos de
347 referencia de 10 µm y 25 µm de la retícula. De
348 esta forma, no se mueven las partículas de sus
349 lugares originales dentro del campo reticular y
350 no se superponen en los círculos de referencia
351 para la comparación. El diámetro interno de los

352 círculos de referencia transparentes de la
353 retícula se usa para medir las partículas blancas
354 y transparentes, mientras que el diámetro
355 externo de los círculos de referencia negro
356 opaco de la retícula se usa para medir el tamaño
357 de las partículas oscuras.

358 Cuando se realiza la *Prueba de Conteo*
359 *Microscópico de Partículas*, no se debe intentar
360 la medición o el conteo de materiales amorfos,
361 semilíquidos, o morfológicamente
362 indiferenciados y que tengan la apariencia de
363 una mancha o decoloración en el filtro de
364 membrana. Estos materiales muestran poco o
365 ningún relieve y presentan un aspecto gelatinoso
366 o similar al de una película. En tales casos,
367 puede facilitarse la interpretación del conteo
368 analizando una muestra de la solución mediante
369 la *Prueba de Conteo de Partículas por*
370 *Obstrucción de Luz*.

371 Evaluación

372 Para preparaciones suministradas en envases
373 con un volumen nominal de más de 100 mL,
374 aplicar los criterios de la *Prueba 2.A*. Para
375 preparaciones suministradas en envases con un
376 volumen nominal de menos de 100 mL, aplicar
377 los criterios de la *Prueba 2.B*.

378 Para preparaciones suministradas en envases
379 con un volumen nominal de 100 mL, aplicar los
380 criterios de la *Prueba 2.A*. [NOTA—La
381 *Farmacopea de los Estados Unidos de América*

382 y la *Farmacopea Europea* usan la *Prueba 2.B.*]

383 PRUEBA 2.A

384 **Soluciones para infusión parenteral o**
385 **soluciones para inyección suministradas en**
386 **envases con un contenido nominal de más de**
387 **100 mL:** La preparación cumple con la prueba
388 si el número promedio de partículas presente en
389 las unidades analizadas no excede de 12
390 partículas iguales o mayores de 10 μm por mL y
391 no excede de 2 partículas iguales o mayores de
392 25 μm por mL.

393 PRUEBA 2.B

394 **Soluciones para infusión parenteral o**
395 **soluciones para inyección suministradas en**
396 **envases con un contenido nominal de menos**
397 **de 100 mL:** La preparación cumple con la
398 prueba si el número promedio de partículas
399 presente en las unidades analizadas no excede
400 de 3.000 partículas iguales o mayores de 10 μm
401 por envase y no excede de 300 partículas
402 iguales o mayores de 25 μm por envase.