

1 Actualización

## 2 **650. PARTÍCULAS EN INYECTABLES**<sub>ICH</sub>

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 <sup>▲</sup>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  $\mu\text{m}$  y 25  $\mu\text{m}$ . 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  $\mu\text{m}$  por mL y no

185 excede de 3 partículas iguales o mayores de

186 25  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  por envase y no

196 excede de 600 partículas iguales o mayores

197 de 25  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  y 25  $\mu\text{m}$  en

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

220 graduaciones en incrementos de 10  $\mu\text{m}$ .

221 Calibrar empleando un micrómetro de platina,

222 certificado por una institución de

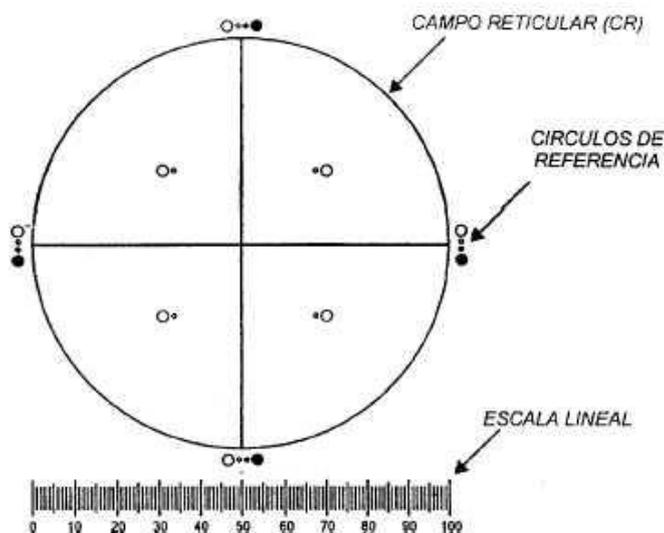
223 normalización nacional o internacional. Un

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  $\mu\text{m}$  o si más de cinco partículas con un

273 tamaño igual o mayor de 25  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$  por mL y  
391 no excede de 2 partículas iguales o mayores de  
392 25  $\mu\text{m}$  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  $\mu\text{m}$   
401 por envase y no excede de 300 partículas  
402 iguales o mayores de 25  $\mu\text{m}$  por envase.