



PARTÍCULAS EN PARENTERALES LÍQUIDOS

USP CAPÍTULO GENERAL <1>, <788> Y <789>

J. E. SUN HAN



CORPORACION CIENTIFICA VENEZOLANA, C.A.

PARENTERALES LÍQUIDOS

Parenterales son fármacos que se administran por vía distinta a la digestiva o intestinal.

Inyectables o soluciones inyectables, históricamente conocidas como soluciones parenterales

- Soluciones inyectables de largo volumen (LVI) 100 ml o más
- Soluciones inyectables de pequeño volumen (SVI) menor de 100 ml
- Polvos secos estériles que requieren reconstitución.

Soluciones oftálmicas, disoluciones o suspensiones estériles de una o varias sustancias químicas en un vehículo acuoso u oleoso, aplicable únicamente en el globo ocular o en la conjuntiva.

PARENTERALES LÍQUIDOS - CONTROL DE CALIDAD

Todo producto liberado debe cumplir con dos pruebas de límite para el contenido de partículas:

- Debe ser esencialmente libre de partículas visibles

USP <1> Inyectables

- Debe contener pequeñas cantidades de sub partículas visibles

USP <788> Partículas en inyectables

USP <789> Partículas en soluciones oftálmicas

El material particulado se refiere a partículas sólidas móviles presentes sin intención deliberada.

Las suspensiones estériles pueden tener material particulado pero éstas en general representan la droga activa o el ingrediente y no son contaminantes.

PARENTERALES LÍQUIDOS - CONTROL DE PARTÍCULAS

Cuando buscamos la lógica de la razón por la cual controlamos los límites y la cantidad de partículas en inyectables a los que un paciente puede estar expuesto, debemos preguntarnos:

- ¿ Qué efecto podrían ejercer las partículas?
- ¿ A cuánto de esa cantidad se puede someter a un paciente sin que sufra riesgo?

Es importante tener control sobre los límites de estas partículas no solubles puesto que las mismas pueden probar ser letales a la salud humana por diversas razones:

- Aneurisma pulmonar
- Hipertensión
- Reacción química

Debemos medir cuántas partículas se pueden considerar dentro del límite seguro.

USP <788> Y <789> HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LÍMITES

- 1905 la primera referencia en la USP a la solución parenteral como una droga, no hay referencias al contenido de materia particulada o claridad.
- 1936 NF VI incluye la definición de claridad "soluciones acuosas deben ser claras, es decir, cuando se observan a través de una luz brillante deberán estar prácticamente exentas de precipitados, nubosidad o turbidez, motas o manchas, fibras o pelo de algodón, o cualquier material no disuelto".
- 1949 Comité de Revisión de USP elimina la prueba de la claridad y la sustituye con la obligación "...sobretudo se debe tener cuidado en la preparación de inyecciones para prevenir la contaminación...cada inyección, en el contenedor final, se someterá a una inspección visual".

USP <788> Y <789> HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LÍMITES

- 1975 USP 19 capítulo <788> utiliza una membrana de prueba para evaluar la carga de partículas para LVI

50 partículas / ml 10 µm

5 partículas / ml 25 µm

- 1984 revisión USP <788> con membrana utilizando microscopio para SVI

10.000 partículas/ contenedor 10 µm

1.000 partículas/ contenedor 25 µm

USP <788> Y <789> HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LÍMITES

- 1985 USP 21 capítulo <788> se añadió un nuevo método de oscurecimiento de la luz para SVI.
- 1990 USP 22 define nuevos límites para membranas

LVI: 25 partículas/ ml 10 µm
3 partículas/ ml 25 µm

SVI: 10.000 partículas/ contenedor 10 µm
1.000 partículas/ contenedor 25 µm

USP <788> Y <789> HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LÍMITES

- 1995 USP 23 <788> el método de oscurecimiento de la luz (LO) se convirtió en el preferido o método 1 por la facilidad, efectividad y eficiencia. Método de la membrana como método 2 y ensayo mejorado de microscopio (MM).

- Largo volumen inyectable (LVI) > 100 ml

LO:	25 partículas/ ml	10 µm
	3 partículas/ ml	25 µm

MM:	12 partículas/ ml	10 µm
	2 partículas/ ml	25 µm

- Pequeño volumen inyectable (SVI) ≤ 100 ml

LO:	6.000 partículas/ contenedor	10 µm
	600 partículas/ contenedor	25 µm

MM:	3.000 partículas/ contenedor	10 µm
	300 partículas/ contenedor	25 µm

USP <788> Y <789> HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LÍMITES

- 2004 USP 27 nuevo capítulo <789> para soluciones oftálmicas para la materia particulada en tres categorías de tamaño

LO y MM: 50 partículas/ ml 10 μm
5 partículas/ ml 25 μm

MM: pruebas por método de membrana

Lo mismo 10 μm y 25 μm
2 partículas/ ml 50 μm

USP <788> Y <789> HISTORIA Y EVOLUCIÓN DE LÍMITES

Armonización

- 2007 USP, EP y JP a través del Grupo de Discusión Farmacopeica armonizaron el capítulo <788> métodos, definición y límites.

Este capítulo se corresponde en las respectivas farmacopeas USP <788>, EP 5,5 y JP XIV, XV, y es el estándar actual.

Estas normas supervisan las soluciones inyectables para el contenido de materia particulada no detectada por inspección visual.

Sin embargo la armonización del capítulo USP proporciona orientación mucho menor que en el anterior <788> y está corregido en el capítulo <1788> "Métodos para la determinación de partículas en inyectables y soluciones oftálmicas".

USP ARMONIZACIÓN ORIENTACIÓN ACTUAL

USP 33 <1> Inyectables

- ❑ Establece las expectativas y las pruebas para todas las formas farmacéuticas inyectables.
- ❑ Sobre partículas visibles " ...cada envase final...se inspeccionarán...cada recipiente cuyo contenido muestra evidencias de partículas visibles será rechazado".
- ❑ Preocupación por las pruebas de métodos de cuantificación en productos farmacéuticos inyectables y soluciones oftálmicas.

USP ARMONIZACIÓN ORIENTACIÓN ACTUAL

USP 33 <788> Partículas en inyectables

- ❑ Dos métodos: LO y MM
- ❑ Los límites dependen del volumen del producto
- ❑ Eximir de este capítulo general:
 - Los radiofármacos
 - Soluciones de irrigación
 - Los productos parenterales cuyo etiquetado de uso especifica un filtro final (siempre que los datos científicos disponibles justifiquen la exención)

USP ARMONIZACIÓN ORIENTACIÓN ACTUAL

USP 33 <789> Partículas en soluciones oftálmicas

- Dos métodos: LO y MM
- Los límites son por ml



Current <788> Limits

The use of two methods is a "two-tiered approach." If LO results are suspicious or fail limits, the microscope method is run

Parenteral Volume	Method 1 – LO		Method 2 - Microscope	
	≥ 10µm	≥ 25µm	≥ 10µm	≥ 25µm
SVI 100 mL and lower	6000 per container	600 per container	3000 per container	300 per container
LVI above 100 mL	25 per mL	3 per mL	12 per mL	2 per mL



Current <789> Limits

- Since 2004 Chapter <789>--*Particulate Matter in Ophthalmic Solutions*
 - Official for the sub-visible particle limits of Ophthalmic products
 - All limits on a per mL basis.

Method 1 - LO		Method 2 - Microscope		
$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$	$\geq 50\mu\text{m}$
50 per mL	5 per mL	50 per mL	5 per mL	2 per mL

<789> Methods are essentially <788> and Limits are tight



Particle Count by Membrane Microscopy – Limits for Liquid Products

Comparison of Injectable & Ophthalmic Solution Product Particulate Load Limits As 5mL Fill Volumes

Particle Size by Membrane Assay	USP Limits <788> 5mL Injectable Volume	USP Limits <789> 5mL Ophthalmic Volume
$\geq 10\mu\text{m}$	3000 part./container	250 particles in a 5mL container or 50 particles/mL
$\geq 25\mu\text{m}$	300 part./container	25 particles in a 5mL container or 5 particles/mL
$\geq 50\mu\text{m}$	No specification	10 particles in a 5mL container or 2 particles/mL

USP <788> Y <789> MÉTODOS DE CONTEO DE PARTÍCULAS

- ❑ Las pruebas de la farmacopea permiten que la determinación del contenido de partículas de las muestras se realice mediante dos métodos diferentes:
 - Prueba de conteo de partículas por ensayo de oscurecimiento de la luz
 - Prueba microscópica de conteo de partículas

- ❑ No todas las formulaciones de inyectables se pueden analizar mediante estos métodos.

- ❑ El ensayo de oscurecimiento no siempre se puede aplicar a soluciones que tengan diferente color, viscosidad o claridad que el agua y tal vez puedan arrojar resultados erróneos.

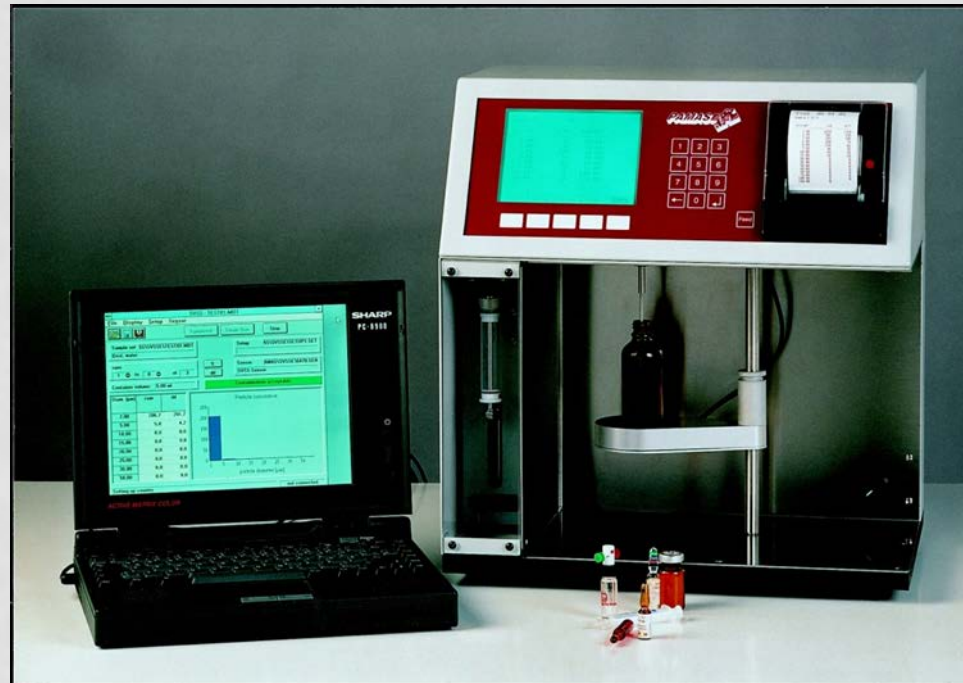
- ❑ Cuando un producto no es adecuado, se permite diluir la muestra para conseguir la claridad y viscosidad que se requiere.

- ❑ El método microscópico no es apto para soluciones que puedan contener componentes gelatinosos que se acumulan en un papel de filtro.

USP <788> Y <789> MÉTODOS DE CONTEO DE PARTÍCULAS

Método alternativo

PAMAS SVSS Sistema de contaje de partículas para inyectables y fluidos limpios



USP <1788> MÉTODOS PARA LA DETERMINACIÓN DE PARTÍCULAS EN INYECTABLES Y SOLUCIONES OFTÁLMICAS

- Proporciona una calibración y guía de control de LO removidos de <788> después de la armonización.
- Proporciona una configuración de microscopia y orientación de conteo.
- Proporciona una discusión sobre las prácticas de desarrollo farmacéutico.
- Publicación:
 - Previo en Pharmacopeial Forum 35 (6) Noviembre - Diciembre 2009
 - Oficial en USP 34, 2011



CORPORACION CIENTIFICA VENEZOLANA, C.A.

Gracias por su atención

enriquesunhan@ccv.com.ve