

# Analyse von Elementverunreinigungen nach USP <232> / <233> und ICH Q3D: Agilents ICP-MS-Lösung

Whitepaper



## Die neuen Anforderungen an die Analyse von Elementverunreinigungen

Weltweit sind Regulierungsbehörden für die Sicherstellung der Effektivität und Sicherheit von pharmazeutischen Wirkstoffen verantwortlich. Daher müssen potentiell toxische und gefährliche Kontaminationen – insbesondere auch Elementverunreinigungen – identifiziert und Grenzwerte festgelegt werden, denen Patienten ausgesetzt sein dürfen. Im Februar 2017 wurden neue Verfahren zur Analyse von (anorganischen) Elementverunreinigungen in Arzneimittelprodukten und Inhaltsstoffen endgültig festgelegt. Demnach ersetzen instrumentelle Methoden, wie im Kapitel 2.4.8. des europäischen Arzneibuchs über Schwermetalle und im allgemeinen Kapitel <231> der United States Pharmacopeial Convention (USP) beschrieben, bestehende nasschemische und kolorimetrische Tests. Diese Methoden erlauben spezifische, quantitative Bestimmungen von individuellen Elementverunreinigungen in Arzneimitteln und Inhaltsstoffen.



Agilent Technologies

Die USP hat parallel zum ICH (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use) neue Standards zur Messung anorganischer Verunreinigungen in Arzneimitteln und deren Inhaltsstoffen veröffentlicht. Die neuen allgemeinen USP-Kapitel <232> (Elementverunreinigungen – Grenzwerte)[1] und <233> (Elementverunreinigungen – Verfahren)[2] sollen Januar 2018 in Kraft treten. Die äquivalente ICH-Methode wurde in der ICH-Richtlinie Q3D für Elementverunreinigungen[3] festgelegt und befindet sich nun in Phase 5 (Umsetzung). ICH-Q3D gilt seit Juni 2016 für neue Anträge auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, für bereits zugelassene Arzneimittel gilt sie ab Dezember 2017.

In den neuen Kapiteln der ICH Q3D und USP <232> werden Katalysatorelemente und andere anorganische Verunreinigungen berücksichtigt, die über die Ausgangsmaterialien, den Fertigungsprozess, die Umgebung, die Verpackung und die Behälterverschlussysteme in Arzneimittelprodukte gelangen können. Die maximalen Expositionsgrenzwerte basieren nun auf Toxizität und Expositionsweg jeder Verunreinigung und nicht mehr auf verfahrensabhängigem Expositionsvermögen, wie beim alten kolorimetrischen Sulfid-Ausfällungstest in USP <231>.

USP <233> empfiehlt die Anwendung moderner Gerätetechniken (ICP-OES (*Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry*) oder ICP-MS (*Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*)) anstelle des kolorimetrischen Tests laut USP <231>. Es dürfen auch alternative Verfahren angewandt werden, solange die in den Kapiteln beschriebenen Leistungskriterien nachweislich erfüllt werden. USP <233> empfiehlt außerdem Probenaufschlüsse von Feststoffproben in geschlossenen Gefäßen durchzuführen, um die quantitative Wiederfindung aller regulierten Elemente zu gewährleisten, insbesondere auch flüchtiger Elemente wie Quecksilber.

Für China sind Methoden zur Analyse pharmazeutischer Materialien (einschließlich traditioneller Arzneimittel) in der 10. Ausgabe des chinesischen Arzneibuchs (ChP) festgelegt. Diese Ausgabe wurde im Juni 2015 zugelassen und trat im Dezember 2016 in Kraft. Sie empfiehlt bereits ICP-MS als analytische Methode zur Ermittlung von Elementverunreinigungen in pharmazeutischen Produkten.

## Grenzwerte für Elementverunreinigungen

Die zulässigen täglichen Belastungsgrenzwerte (PDE) für Elementverunreinigungen in Arzneimitteln über orale, parenterale und inhalative Verabreichungswege gemäß ICH- bzw. USP-Kapitel werden in Tabelle 1 dargestellt.

Die potenzielle Toxizität einer Elementverunreinigung hängt von dem Expositionsweg ab. Elementverunreinigungen müssen im Rahmen einer Risikobewertung abhängig von der Art der Verabreichung des Arzneimittel-Endprodukts bewertet werden. Außerdem müssen natürliches Vorkommen des Elements (z.B. Elemente in Mineralstoffen für die Arzneimittelherstellung) oder beabsichtigtes oder unbeabsichtigtes Hinzufügen (z.B. als Katalysator für chemische Reaktionen oder als Kontamination von Prozessausrüstung) berücksichtigt werden. Bei allen Arzneimittelprodukten müssen die giftigsten und am häufigsten vorkommenden Elemente der Klasse 1 (Cd, Pb, As und Hg) bei der Risikobewertung berücksichtigt werden. Andere Elemente – wie Verunreinigungen der Klasse 3 – sind unter Umständen nur bei beabsichtigter parenteraler oder inhalativer Verabreichung zu berücksichtigen. Die Festlegung der drei Klassen beruht auf der Toxizität der Elemente und der Wahrscheinlichkeit, dass sie in Arzneimittelprodukten für die jeweiligen Verabreichungswege vorkommen.

Das allgemeine Kapitel USP <232> gibt den Herstellern Hinweise zur Durchführung von Risikobewertungen, um Übereinstimmung mit den regulierten Grenzwerten jeglicher Arzneimittelprodukte zu demonstrieren. Zu den Optionen gehören die direkte Analyse des Arzneimittel-Endprodukts; die Konzentrationsmessung der Verunreinigungen aller Bestandteile des Arzneimittels; die Prüfung von Testdaten oder eine Risikobewertung durch einen Anbieter von qualifiziertem Ausgangsmaterial. Wird eine Risikobewertung durchgeführt, müssen die Richtlinien in USP <232> befolgt werden (Zusammenfassung siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Die zulässigen täglichen Belastungsgrenzwerte (PDE) für Elementverunreinigung in Arzneimittelprodukten nach Verabreichungsweg. Alle in der Tabelle schattiert dargestellten Elemente müssen im Rahmen der Risikobewertung eines Produkts berücksichtigt werden. Außerdem müssen alle aufgeführten Elemente, die natürlich vorkommen oder beabsichtigt bzw. unbeabsichtigt hinzugefügt werden, im Risikoassessment beachtet werden.

ICH/USP-Klasse	Element	PDE, oral (µg/Tag)	PDE, parenteral (µg/Tag)	PDE, inhalativ (µg/Tag)
Klasse 1	Cd - Cadmium	5	2	2
	Pb - Blei	5	5	5
	As - Arsen (anorganisch)	15	15	2
	Hg - Quecksilber (anorganisch)	30	3	1
Klasse 2A	Co - Kobalt	50	5	3
	V - Vanadium	100	10	1
	Ni - Nickel	200	20	5
Klasse 2B	Tl - Thallium	8	8	8
	Au - Gold	100	100	1
	Pd - Palladium	100	10	1
	Ir - Iridium	100	10	1
	Os - Osmium	100	10	1
	Rh - Rhodium	100	10	1
	Ru - Ruthenium	100	10	1
	Se - Selen	150	80	130
	Ag - Silber	150	10	7
	Pt - Platin	100	10	1
	Klasse 3	Li - Lithium	550	250
Sb - Antimon		1200	90	20
Ba - Barium		1400	700	300
Mo - Molybdän		3000	1500	10
Cu - Kupfer		3000	300	30
Sn - Zinn		6000	600	60
Cr - Chrom		11000	1100	3

## Der J-Wert

Die maximale Konzentration von Elementverunreinigungen in Arzneimittel-Endprodukten wird als maximal zulässige tägliche Belastung (PDE) ausgedrückt. Bei diesem Grenzwert werden die Konzentration des Elements im Arzneimittelprodukt und die empfohlene Tageshöchstdosis dieses Arzneimittels berücksichtigt.

Bei Stoffen, die vor der Analyse in einem Lösemittel aufgeschlossen bzw. verdünnt werden müssen, muss der PDE-Grenzwert (in µg/Tag) in einen Konzentrationsgrenzwert (in µg/l) umgerechnet werden. Dabei muss nach Messung der hergestellten Probe auch der Verdünnungsfaktor berücksichtigt werden, der dafür sorgt, dass die Analytkonzentration der Probe im Analysebereich des Geräts liegt, sowie die Tageshöchstdosis.

Die Zielkonzentration der hergestellten Probe, die auch als „J-Wert“ bezeichnet wird, ist die maximal zulässige Konzentration des Analyten in der Probe, wobei gilt:

$$J = \frac{PDE}{\text{Gesamtverdünnung} \times \text{max. Tagesdosis}}$$

Die Agilent ICP-MS MassHunter Software berechnet die J-Werte für jeden Analyten je nach Verabreichungsweg und verwendetem Verdünnungsfaktor. Die Berechnung ist in Tabelle 2 für die Klasse-1-Elemente Cd, Pb, As und Hg dargestellt. Dabei gelten eine maximale Dosis von 1 g/Tag und die Verdünnungsfaktoren 250 (z.B. 0,2 g in 50 ml) und 1000 (z.B. 0,1 g in 100 ml). Die typischen instrumentellen Nachweisgrenzen (IDL) für Agilent 7800 ICP-MS werden zum Vergleich auch dargestellt.

**Tabelle 2:** Beispiel einer J-Wert-Berechnung und Vergleich der instrumentellen Nachweisgrenzen (IDL)

Element	PDE, orale Dosis (µg/Tag*)	J-Wert @ 250-fache Verdünnung (µg/l)	J-Wert @ 1000-fache Verdünnung (µg/l)	Agilent 7800 ICP-MS IDLS (µg/l)
Cd	5	20	5	0,0001
Pb	5	20	5	0,0002
As**	15	60	15	0,005
Hg**	30	120	30	0,001

\* Die Werte gelten für oral zu verabreichende Arzneimittel mit einer Tagesdosis ≤ 10 g.

\*\* Anorganische Form

Der J-Wert dient außerdem zur Festlegung der Kalibrierungs- und QC-Konzentrationen. Beispielsweise muss das Konzentrationsniveau der Kalibrierungen zwischen 0,5 J und 1,5 J liegen. Die Nachweisgrenze (für Grenzwertermittlung) muss mit einer Probe ermittelt werden, die 80 % des J-Werts enthält (= 0,8 J). Der Wiederfindungstest mit gespikten Proben muss ebenfalls bei Konzentrationen zwischen 50 % und 150 % des J-Werts (d. h. zwischen 0,5 J und 1,5 J) erfolgen.

## Der vollständige Arbeitsablauf von Agilent zur Implementierung von Tests auf Elementverunreinigung

### Probenvorbereitung

Das USP Kapitel <233> nennt mehrere Methoden, die zur Vorbereitung der Proben für ICP-MS und ICP-OES Verfahren angewendet werden können. Dazu gehören:

- direkte Analysen
- Verdünnen/Lösen in einem geeigneten wässrigen Lösungsmittel (z.B. Wasser oder verdünnte Säure)
- Verdünnen/Lösen in einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z.B. Butylglycol:Wasser (25:75), DMSO oder DGME)
- indirektes Lösen, vorzugsweise Probenaufschluss mit starken Säuren in einem geschlossenen Gefäß in der Mikrowelle

Die meisten pharmazeutischen Feststoffe können mit Salpeter- und Salzsäure in einem geschlossenen Gefäß in der Mikrowelle aufgeschlossen werden. Auf diese Weise entsteht ein Probenaufschluss, der alle regulierten Elemente enthält, in Lösung stabilisiert und nach angemessener Verdünnung direkt mit ICP-MS bzw. ICP-OES analysiert werden kann. Agilent arbeitet global eng mit allen führenden Herstellern von Mikrowellenöfen zusammen, damit pharmazeutische Labore je nach Methodenanforderungen und lokalem Support-Angebot der Mikrowellen-Anbieter den passenden Mikrowellenofen installieren können.

Agilent ICP-MS Geräte tolerieren alle gängigen Säure- und organische Lösungsmittelmatrixen.[4] Sie eignen sich außerdem für andere komplexe Matrixen, wie sie beim Lösen von Feststoffproben entstehen. Letztere können gewöhnlich ohne hohe Verdünnung gemessen werden.[5] Agilent ICP-MS-Systeme zeichnen sich durch ein robustes Hochtemperaturplasma aus, was für eine gute Ionisierung und hohe Analytempfindlichkeiten sorgt. Dies trifft auch auf Elemente wie As, Cd, Hg und mehrere Katalysatorelemente der Platingruppe zu, die nicht leicht ionisiert werden können.

ICP-MS ist anfällig für Fehler infolge polyatomarer Interferenzen. Die Quadrupol-ICP-MS-Geräte von Agilent (Agilent 7800 und 7900) sorgen jedoch für genaue Ergebnisse, indem sie Interferenzen in einer proprietären ORS<sup>4</sup>-Kollisions-/Reaktionszelle im Heliumkollisionsmodus entfernen. Dies vereinfacht die Methodenentwicklung, da der Helium-Zellmodus für alle Analyte in allen Probentypen funktioniert. Daher wird nur ein einziger übereinstimmender Satz von Bedingungen benötigt – ganz unabhängig von dem zu analysierenden Probentyp bzw. den zu bestimmenden Elementen.

Agilent ICP-MS-Systeme eignen sich zur Messung von Elementen in hoher Konzentration (Hauptelemente) und niedriger Konzentration (Nebenelemente) in einem einzigen Analyselauf. Ermöglicht wird dies durch den breiten dynamischen Bereich des Geräts über 10 bis 11 Größenordnungen. Für den Anwender bedeutet dies sowohl geringere Probenvorbereitungszeit (z.B. Verdünnen von zu konzentrierten Proben) als auch weniger Wiederholungsanalysen aufgrund von Ergebnissen über dem zulässigen Bereich.

Dank der Konfiguration für die Probenzuführung von Standardproben tolerieren Agilent ICP-MS-Systeme viele verschiedene wässrige und säurestabilisierte Probentypen, einschließlich Proben mit hohem Salzgehalt. Für die Analyse von in organischen Lösungsmitteln (z.B. Hexan, DMSO oder DGME) gelösten bzw. verdünnten Proben steht optional ein modifiziertes lösemittelresistentes Probenaufgabesystem zur Verfügung.

Ebenso wird ein inertes (PFA) Probenaufgabesystem für die Analyse von Proben verwendet, bei denen nur durch Zusatz von Flusssäure (HF) ein vollständiger Aufschluss erzielt werden kann. Den meisten pharmazeutischen Laboren begegnen solche Proben nicht häufig. Eine solche Probenaufgabe kann aber bei einigen Mineralstoff-Trägersubstanzen nützlich sein.

## Die Geräteleistung und -eignung verstehen

Das allgemeine Kapitel USP <233> (Elementverunreinigungen - Verfahren) empfiehlt entweder ICP-MS oder ICP-OES zur Messung von Elementverunreinigungen in Wirkstoffen und -bestandteilen. Eine alternative Methode, wie z.B. Flammen-Atomabsorptionsspektroskopie (FAAS) kann verwendet werden, solange diese validiert worden ist und die Akzeptanzkriterien erfüllt. FAAS eignet sich unter Umständen für die Charakterisierung von einigen wenigen hohen Elementkonzentrationen in Rohstoffen. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sich diese Methode für die abschließende Prüfung von Arzneimitteln eignet, da die niedrigeren Analytkonzentrationen dieser Proben mit dieser Methode nicht genau bestimmt werden können.

Die Auswahl des besten Ansatzes für die Analyse auf Elementverunreinigungen hängt von den spezifischen Anforderungen der Einzellabore ab. Am Anfang steht dabei die Entscheidung für oder gegen Outsourcing der Analyse an ein qualifiziertes Labor bzw. für oder gegen interne Tests. Wenn Sie die Anschaffung neuer Geräte für diese Analyse in Betracht ziehen, müssen Sie die Leistungsfähigkeit des Geräts in Abhängigkeit von den Methodenanforderungen kennen. Auch die Budget-Planung sowie die Fähigkeiten und Erfahrungen der Anwender in Ihrem Labor können Faktoren sein.



Abbildung 1. Agilent 7800 ICP-MS



Abbildung 2. Agilent 5110 ICP-OES

## ICP-OES oder ICP-MS?

Die wichtigsten Leistungsunterschiede zwischen ICP-OES und ICP-MS sind:

### Nachweisgrenzen

ICP-MS hat viel niedrigere Nachweisgrenzen (DL) als ICP-OES – für die meisten Elemente liegen diese um drei Größenordnungen niedriger. Dagegen kann ICP-OES um das Zehnfache höhere Matrixkonzentrationen tolerieren als ICP-MS, was den Nachteil der Nachweisgrenzen teilweise ausgleicht. Vor einer ICP-OES-Analyse müssen die Proben unter Umständen daher nicht stark verdünnt werden. Die Nachweisgrenzen von ICP-OES reichen unter Umständen für die Analyse von losen Ausgangsmaterialien (Füllstoffe, Bindemittel usw.) und oralen Arzneimitteln mit höheren PDE-Grenzwerten. ICP-MS-Geräte erzielen Nachweisgrenzen im unteren ppt-Bereich (*parts per trillion*, Billionstel) für alle regulierten Elemente und erlauben daher mühelos eine genaue Ermittlung aller erforderlichen Elemente in allen Darreichungsformen, einschließlich von Arzneimitteln für die parenterale bzw. inhalative Verabreichung, deren PDE-Konzentrationen typischerweise eine oder zwei Größenordnungen niedriger liegen als die PDE-Werte von oralen Arzneimitteln. Unternehmen, die ein größeres Produktsortiment herstellen, profitieren von der Flexibilität von ICP-MS, da die erforderlichen Grenzwerte für alle regulierten Elemente aus allen Probentypen ermittelt werden können.

### Verdünnung

Auch die bei der Probenvorbereitung benutzten Verdünnungen müssen berücksichtigt werden. Sind nur geringe Probenmengen erhältlich (z.B. bei einigen pharmazeutischen Wirkstoffen), dann kann eine starke Verdünnung notwendig sein, um ein für die Analyse ausreichendes Probenvolumen zu erhalten. Die Zielkonzentrationen (J-Werte) der Lösung werden durch eine starke Verdünnung reduziert, daher

muss die Analyse niedrigere Nachweisgrenzen (DL) bieten. Auch Proben mit hohem Salzgehalt müssen vor der Analyse verdünnt werden. Die niedrigen Detektionsgrenzen, die ICP-MS bietet, sorgen für eine größere Flexibilität. So können Sie den Verdünnungsgrad wählen, der für das jeweilige Material und die Probenvorbereitung benötigt wird.

### Umgang mit hohem Salzgehalt

Agilent ICP-MS-Systeme kommen mit Proben zurecht, deren Salzgehalt (TDS) bis zu ~2% beträgt. ICP-MS-Systeme von Drittanbietern sind dagegen auf Matrixkonzentrationen von bis zu 0,2% beschränkt, d.h. auf um das Zehnfache niedrigere Konzentrationen. ICP-OES Geräte können höhere Salzfrachten als ICP-MS tolerieren; mit dem Agilent 5110 ICP-OES-System können Proben mit einem Salzgehalt von bis zu 25 % gemessen werden. Daher handelt es sich um eine gute Wahl für Labore, die lose Ausgangsmaterialien für orale Arzneimittel testen, bei denen die PDE-Grenzwerte höher liegen.

### Speziesbestimmung

Bei einigen Elementen sind Bioverfügbarkeit und Toxizität stark von der chemischen Form (Oxidationszustand, metallorganischer Komplex usw.) des Elements abhängig. Unter den von den ICH/USP-Vorschriften aufgeführten Analyten sind Arsen und Quecksilber in dieser Hinsicht von besonderem Interesse, und auf beide Analyte muss in allen Arzneiprodukten geprüft werden. Bei beiden Elementen bezieht sich der PDE-Grenzwert auf die anorganische Form, da anorganisches Arsen am toxischsten ist und Quecksilber in seiner anorganischen Form in pharmazeutischen Stoffen am häufigsten vorkommt.

Wenn die Gesamtkonzentration von Arsen (alle Formen) über der Zielkonzentration gemäß USP <232> liegt, dann wird eine Speziesbestimmung durchgeführt, um anorganisches Arsen unabhängig zu quantifizieren. Liegt die Konzentration von anorganischem Arsen unter dem Grenzwert, wird das Material als konform eingestuft, auch wenn die Arsen-Gesamtkonzentration den Grenzwert überschreitet. Enthält das Testmaterial wahrscheinlich die toxischere Methyl-Quecksilber-Spezies (stammt normalerweise von Meeresgut ab, wie z.B. Fisch, Algen usw.), dann muss eine Quecksilber-Speziationsanalyse durchgeführt werden. Ansonsten wird – um Übereinstimmung mit den Bestimmungen nachzuweisen – die Hg-Gesamtkonzentration ermittelt, wobei Hg wahrscheinlich vorwiegend in der Form des anorganischen Quecksilbers ( $Hg^{2+}$ ) vorliegt.



Abbildung 3. Vollständig integriertes Agilent LC-ICP-MS-System für die Speziesbestimmung

Die Speziesbestimmung erfolgt gewöhnlich mit einer chromatographischen Trennmethode (z.B. Flüssigchromatographie) in Kombination mit ICP-MS. Agilent LC-ICP-MS-Systeme (Abbildung 3) werden häufig verwendet, sind vollständig integriert und erlauben einen einfachen und zuverlässigen Ansatz zur Speziesbestimmung von Arsen und Quecksilber in pharmazeutischen Materialien. Im Rahmen der Speziationsdatenanalyse werden die gleichen intuitiven, interaktiven Tabellenansichten der Datenbatches verwendet wie für die herkömmliche Gesamtkonzentrationsmessung (siehe Abbildung 4).

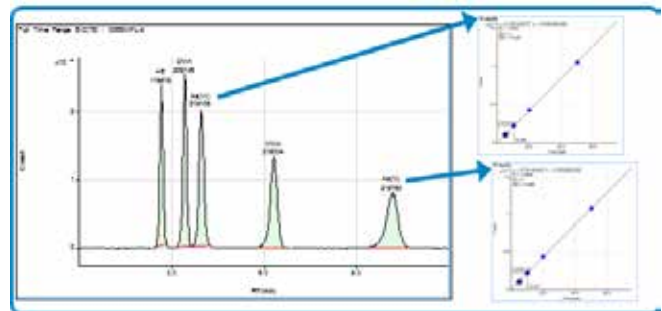


Abbildung 4. Speziationsdaten werden in dem vertrauten Datenbatch-Tabellenformat dargestellt.

### Analysegeschwindigkeit

ICP-OES ist eine sehr schnelle Methode, mit ungefähr doppelt so hohem Probendurchsatz als ICP-MS. Mit ICP-OES können in 24 Stunden 2500 Proben bearbeitet werden, mit ICP-MS hingegen maximal ca. 1000 Proben. ICP-OES eignet sich daher am besten für Labore, die extrem viele Proben oral verabreichter Arzneimittel untersuchen, die nicht stark verdünnt werden müssen.

## Warum ICP-MS von Agilent?

Die Implementierung von USP/ICH-Verfahren kann unter Umständen eine Herausforderung für pharmazeutische Labore darstellen, die erst mit Elementanalytik und ICP-Techniken beginnen. Das Agilent 7800 ICP-MS-System ist dagegen eine einfache, vollständige, in Arbeitsabläufe integrierbare Lösung für Labore, die die neuesten Verfahren implementieren müssen, und bietet:

- Hardware-Funktionen, die die Probenvorbereitung minimieren und die Kalibrierung vereinfachen, wie ...
  - das High Matrix Introduction (HMI) System, das die standardmäßige Bearbeitung von Proben mit höheren Matrixkonzentrationen erlaubt;
  - der Helium-Zellmodus mit Kinetic Energy Discrimination (KED), der für eine einfache und zuverlässige Entfernung aller gängigen Molekül-Interferenzen sorgt. Damit gewährleistet dieser Modus Genauigkeit und erlaubt Zugang zu Qualifizierungs-Isotopen für eindeutige Analytidentifikation;
  - der Detektor mit einem dynamischen Bereich über zehn Größenordnungen, der die Messung von Haupt- und Spurenelementen und hoch- bzw. niedrigkonzentrierten Proben im gleichen Probenlauf erlaubt.
- Software-Tools, die für beständige Systemleistung sorgen, wobei die Optimierung und das Tuning des Systems automatisch erfolgen;
- vordefinierte Methoden, die die Einstellungen gemäß USP-/ICH-Methoden festlegen, insbesondere die Betriebsbedingungen, die Analytmassen, die Integrationszeiten und die Zuweisung interner Standards;
- integrierte Vorlagen für Systemeignungsberichte;
- detaillierte Vorlage mit Standardarbeitsanweisungen (SOP), die Sie zur Erstellung der SOP für Ihr Labor benutzen können. Diese Vorlage enthält schrittweise Anweisungen zum Aufsetzen und Durchführen der Methode gemäß ICH Q3D und USP <232>.

Das Agilent 7800 ICP-MS Gerät stellt eine rationalisierte Lösung für die Spurenanalyse von Elementverunreinigungen in Arzneimittelprodukten und Ausgangsmaterialien bereit. ICP-MS einzurichten und zu benutzen war noch nie so einfach wie mit dem Agilent 7800.

Für ICP-MS Anwendungen, die über den Rahmen der routinemäßigen Analyse von Elementverunreinigungen hinaus gehen, bietet der Agilent 7900 ICP-MS sogar noch niedrigere Nachweisgrenzen, einem noch breiteren dynamischen Bereich und höhere Flexibilität für anspruchsvolle Applikationen.

## Kompetenzen des Anbieters

Das Verständnis und die Bewertung von ICP-Geräteleistungen sowie die Auswahl eines für die Anforderungen Ihres Labors geeigneten Systems sind bei der Einrichtung der Elementanalytik in Ihrem Unternehmen von entscheidender Bedeutung. Teil dieses Prozesses ist gewöhnlich die Beurteilung der Kompetenzen des Anbieters. Dazu gehören eine Prüfung der Leistungsnachweise und der Erfahrung des Anbieters und eine Bestätigung, dass der Anbieter geeignete Qualitätsmanagementsysteme (QMS) etabliert hat. Ein QMS verwaltet die Produktqualität von der Entwicklungsphase bis hin zur Obsoleszenz/zum Produktverbrauch.

Agilent ist seit Jahrzehnten ein zuverlässiger Zulieferer für die Pharmaindustrie. Unsere Qualitätsmanagementsysteme genießen einen guten Ruf. Die Prozesse und Dokumentation im Zusammenhang mit unseren Produktlebenszyklus (PLC)- und ISO-Qualitätsmanagementsystemen sorgen dafür, dass die hohe Qualität unserer Produkte gewährleistet ist und die Produktleistungen den Entwicklungsvorgaben entsprechen.

Die ICP-MS MassHunter Software, mit der ICP-MS-Systeme von Agilent betrieben werden, erfüllt nachweislich die Anforderungen von:

- 21 CFR 58 (Good Laboratory Practice)
- 21 CFR 210 (Good Manufacturing Practice for Drugs)
- bzw. 21 CFR 211 (Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals),

Das Zertifikat für ICP-MS MassHunter ist in Abbildung 5 dargestellt.



Abbildung 5. Beispiel für eine Produktvalidierungserklärung, die der ICP-MS MassHunter Software beiliegt.

## Installations- und Betriebsqualifikation

Die Auswahl von Anbieter und Gerät spielt eine wichtige Rolle bei der erstmaligen Etablierung neuer Analyseleistungen. Für eine reibungslose Implementierung ist jedoch auch das Leistungsvermögen des Anbieters hinsichtlich Lieferung, Installation und Inbetriebnahme ein wichtiger Faktor. Qualifizierungs-Serviceleistungen (Installationsqualifikation [IQ] und Betriebsqualifikation [OQ]), Aufsetzen und

Optimieren der Methode sowie Bedienschulungen sind wichtige Schritte bei der Implementierung analytischer Geräte in einer regulierten Umgebung. Nach der Inbetriebnahme des neuen Geräts gewährleisten die umfangreiche Dokumentation von Agilent und Agilents Erfahrung mit unterschiedlichen Applikationen, dass das neue Gerät so schnell und effizient wie möglich genutzt werden kann.

## Qualifizierungsservices

Agilent bietet pharmazeutischen Laboren ein Support-Gesamtpaket für die Einrichtung von Elementverunreinigungsanalytik an.

Unsere strengen Anforderungen an die Qualitätskontrolle in der Fertigung in Kombination mit einer weltweiten Organisation von werksgeschulten Support-Technikern sorgen für eine schnelle Installation und stetige, zuverlässige Geräteleistung.

Nach Installation des Geräts liefert das automatische Compliance-Modul (ACE, *Automated Compliance Engine*) von Agilent CrossLAB Serviceleistungen zur Geräteprüfung (IQ/OQ) gemäß einem automatisierten, papierlosen Geräteprüfungsprozess für analytische Geräte (AIQ, *Analytical Instrument Qualification*).

Das ACE liefert vollständig rückverfolgbare Genehmigungsdokumente und Gerätequalifizierungsberichte (EQR, *Equipment Qualification Reports*) für die Betriebsprüfung und senkt die Gefahr fehlender Compliance.

**CrossLAB Compliance reduziert das regulatorische Risiko:**

- Harmonisierte Qualifizierung von mehreren Geräten
- Flexibilität für die Konfiguration von Tests gemäß den Anforderungen der Standardarbeitsanweisungen
- Vollständige Automatisierung, um einen protokollgemäßen Ablauf sicherzustellen
- Elektronische Berichte und Unterschriften

© 2014 by Agilent Technologies		
Mass 7 Sensivity No Gas	64.419	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	>= 25.5	
Status:	Pass	
Mass 89 Sensivity No Gas	381.108	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	>= 127.5	
Status:	Pass	
Mass 205 Sensivity No Gas	271.207	Mcps/ppm
Agilent Recommended:	>= 76.5	
Status:	Pass	

© 2014 by Agilent Technologies	
<b>Certificate of System Qualification</b>	
ICPMS-OQ	
<b>Autosampler Check</b>	
Overall Autosampler Check Test Status	Pass
<b>Aufgaben</b>	
Peakwidth Mass 7	Pass
Peakwidth Mass 89	Pass
Peakwidth Mass 205	Pass
Mass Axis 7	Pass
Mass Axis 89	Pass
Mass Axis 205	Pass
Mass 7 Sensivity No Gas	Pass
Mass 89 Sensivity No Gas	Pass
Mass 205 Sensivity No Gas	Pass
Mass 89 Sensivity H2	Pass
Mass 89 Sensivity H2	Pass
Order Ratio 156/140	Pass
Doubly Charged Species Ratio 70/140	Pass
Overall Autotune Test Status	Pass

Abbildung 6. Dokumentation und Beispielberichte der Qualifizierungsservices von Agilent CrossLab



## Methodeneinrichtung

Das Solution-Ready Agilent 7800 ICP-MS-System beinhaltet vordefinierte Methoden und Report Templates, um Sie beim Einrichten Ihrer neuen Methode für die Elementverunreinigungsanalytik zu unterstützen.

Die Agilent ICP-MS MassHunter Software erlaubt einen modernisierten Arbeitsablauf unterstützt von einer Zubehör-basierten Symbolleiste, die neue Gerätenutzer durch die Prozesse der Methodeneinrichtung, der Definition von Probenanalysebatches und der Verarbeitung, Genehmigung und Berichterstattung von Ergebnissen führen soll. Viele wichtige Parameter sind vordefiniert. Bei der Systemkonfiguration werden robuste Auto-Optimierungstools und eine umfangreiche Status-Überwachung eingesetzt, damit unabhängig von der Erfahrung des Bedieners hohe Leistungen erzielt werden.

ICH-Q3D/USP <232>/<233>- und ChP-Methoden zur Analyse von Elementverunreinigungen können über eine mitgelieferte, voreingestellte Methode, bei der die Plasmabedingungen, die Analyt isotopen, die Integrationszeiten und internen Standards gegeben sind, einfach und schnell geladen und ausgeführt werden.

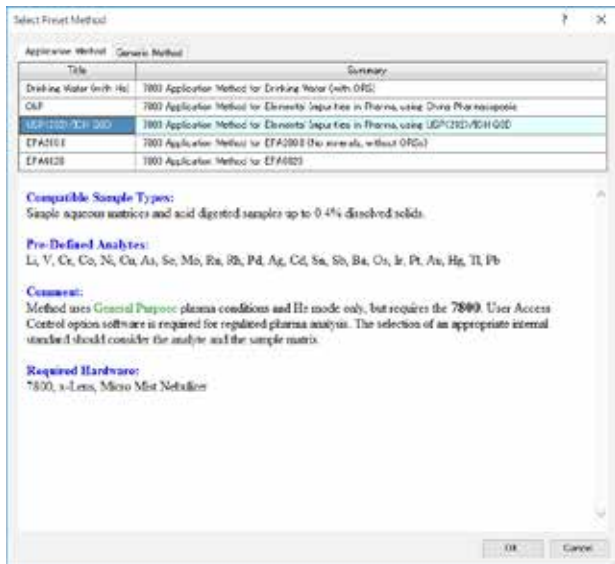


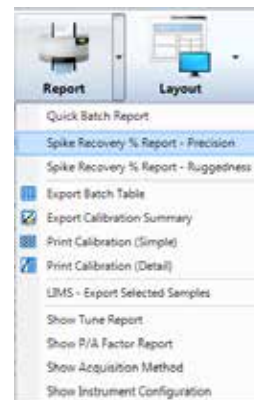
Abbildung 7. Agilent ICP-MS MassHunter Software enthält vordefinierte Methoden zur Analyse von Elementverunreinigungen gemäß den Vorgaben von ICH/USP und ChP (China).

Falls Ihr Labor andere Anforderungen hat, wie die verstärkte Messung einer Untergruppe des regulierten Analyten, kann die vordefinierte Methode modifiziert und als neue, kundenspezifische Vorlage gespeichert werden.

Outlier	Minimum Value	Maximum Value	Method
Calibration Curve Fit R	0.95		
ISTD Recovery % [ compared with CalIBK ]	80	120	
Spike Recovery % [ compared with SpikeRef ]			Spike Ref
QC Sample Conc Stability % [ use QC1 Sample ]	0	100	QC1 (QC1)
QC Sample Conc Stability % [ use QC2 Sample ]	0	100	Parenteral (QC2)
QC Sample Conc Stability % [ use QC3 Sample ]	0	100	Inhalational (QC3)
QC Sample Conc Stability % [ use QC4 Sample ]			QC4
QC Sample Conc Stability % [ use QC5 Sample ]			QC5
Count RSD %		5	>= 10000 cps
Blank Conc Level % [ use BLMV Sample ]		100	BLMV
Out of Calibration Curve Concentration Range %		100	

Units	Outlier	Level			QC		
		Level 1	Level 2	Level 3	QC1 (QC1)	Parenteral (QC2)	Inhalational (QC3)
ug/ml	☑				100	10	1
ug/ml	☑				11000	1100	3
ug/ml	☑				200	20	5
ug/ml	☑				3000	300	30

Abbildung 8. QC-Prüfungen stellen fest, ob jeder Analyt die Konzentrationsgrenzwerte einhält, die sich aus der zulässigen täglichen Belastung für den jeweiligen Expositionsweg ergibt.



Sample Name	Conc. Level	Recovery (%)	Conc. Level	Recovery (%)	Conc. Level	Recovery (%)	Conc. Level	Recovery (%)
...	...	...	...	...	...	...	...	...

Sample Name	Conc. Level	Recovery (%)	Conc. Level	Recovery (%)	Conc. Level	Recovery (%)	Conc. Level	Recovery (%)
...	...	...	...	...	...	...	...	...

Abbildung 9. Die ICP-MS MassHunter Software stellt Report Templates zur Verfügung, die auch die in USP <233> definierten Genauigkeits- und Präzisionsprüfungen enthalten.

Die ICP-MS MassHunter Software führt außerdem QC-Prüfungen durch. So wird festgestellt, ob jeder Analyt die Konzentrationsgrenzwerte (J-Werte) einhält, die sich aus der zulässigen täglichen Belastung (PDE) ergeben. Analyte, deren Konzentration über dem erlaubten Wert liegen, werden in der Datentabelle besonders gekennzeichnet. Für Wirkstoffe unterscheiden sich die benutzten Grenzwerte je nach Verabreichungsweg.

Die ICP-MS MassHunter Software liefert außerdem vordefinierte Templates für die Prüfungen auf Genauigkeit (Spike-Wiederfindung) bzw. Präzision (Reproduzierbarkeit und Robustheit) gemäß USP <233>.

## Verfahrenserstellung und Bedienschulung

Agilent 7800 ICP-MS-Geräte werden mit einer detaillierten SOP-Vorlage für die Elementverunreinigungsanalytik geliefert. Diese umfasst:

- Methodenzusammenfassung und Liste der Analyte
- Informationen zur Probenvorbereitung
- Kalibrierung und Interferenzen
- Parameter vordefinierter Methoden
- Methodvalidierung und Berichterstattung gemäß USP <233>/ICH
- Hinweise zum Troubleshooting

Für die Einrichtung des Geräts und das Aufsetzen der Methode sowie für die Erfassung, die Analyse und den Report von Daten werden schrittweise Anweisungen gegeben. Die SOP wird durch einen umfangreichen Satz an Benutzerhandbüchern und Tutorials über die Konfiguration, den Betrieb und die Wartung des Geräts ergänzt. Die SOP kann als Grundlage einer eigenen Standardarbeitsanweisung für die Elementanalytik dienen und spart Ihnen so unter Umständen viel Zeit bei der Bereitstellung der Qualitätsdokumentation.



**Abbildung 10.** Das Gerät wird zusammen mit einer detaillierten SOP-Vorlage geliefert, was die Entwicklung Ihrer eigenen SOP für die Elementverunreinigungsanalytik beschleunigt

## Datenqualität mit zertifizierten und rückverfolgbaren Standards garantieren

Die Möglichkeit zur Validierung der Qualität der Analyseergebnisse ist eine wichtige Anforderung der GMP. Der Nachweis einer guten Datenqualität hängt dabei direkt von der Qualität der Standards und Referenzmaterialien ab, die zur Kalibrierung der Analysegeräte und zur Bestätigung der Geräteleistungen im Rahmen von Systemeinigungsprüfungen verwendet werden.

Die ICH/USP-zertifizierten Referenzmaterialien (CRM) sind vorgemischte Elementmischungen mit geeigneten relativen Konzentrationen, die sich zur Ermittlung der oralen PDE-Grenzwerte gemäß ICH/USP-Methoden eignen. (CRMs für die Ermittlung von PDE-Grenzwerten für andere Expositionswege befinden sich in der Entwicklung). Die CRMs sind auf NIST rückverfolgbar und verleihen den mit Agilent ICP-MS erhaltenen quantitativen Ergebnissen eine große Zuverlässigkeit. Dank CRM entfällt die Herstellung eigener Standards aus Einzelelement-Kalibrierstandards.



**Abbildung 11.** Das Kit von Agilent enthält Standards für alle regulierten Elemente.

Die CRMs von Agilent für die Analyse von Elementverunreinigungen sind als Kit erhältlich. Dieses Kit enthält fünf unterschiedliche Standards (einschließlich eines internen Standard-Mixes), die den Gesamtbereich der regulierten Elemente abdecken. Jede der fünf Lösungen ist alternativ auch einzeln erhältlich, z.B. wenn ausschließlich Elemente der Klasse 1 gemessen werden.

Die Standards werden in einer nach ISO Guide 34 zertifizierten Einrichtung hergestellt und von einem ISO/IEC 17025-Prüflabor zertifiziert.

**Tabelle 3:** Die Elementkonzentrationen in den CRM-Standards von Agilent für die orale Verabreichung von Arzneimitteln.

ICH/USP-Klasse	Element	PDE, oral (µg/Tag)	Konz. in Stamml. (µg/ml)
Klasse 1	Cd	5	5
	Pb	5	5
	As (anorganisch)	15	15
	Hg (anorganisch)	30	30
Klasse 2A	Co	50	50
	V	100	100
	Ni	200	200
Klasse 2B	Tl	8	8
	Au	100	100
	Pd	100	100
	Ir	100	100
	Os	100	100
	Rh	100	100
	Ru	100	100
	Se	150	150
	Ag	150	150
	Pt	100	100
Klasse 3	Li	550	550
	Sb	1200	1200
	Ba	1400	1400
	Mo	3000	3000
	Cu	3000	3000
	Sn	6000	6000
	Cr	11 000	11 000
	ICH/USP Zielelemente Standard A		
	ICH/USP Zielelemente Standard B		
	ICH/USP Zielelemente Standard C		
	ICH/USP Zielelemente Standard D		

## Einhaltung der ERES (*Electronic Records and Electronic Signatures*)-Bestimmungen

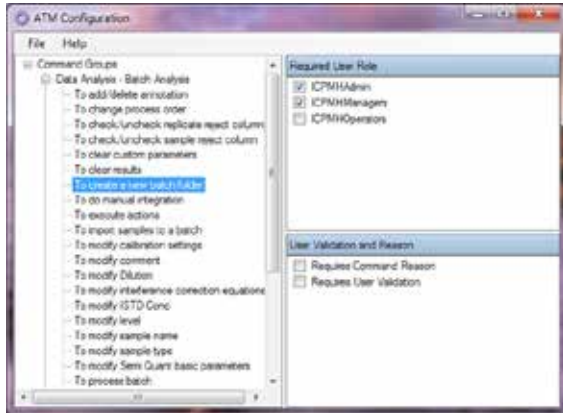
In den USA sorgen Bestimmungen der Lebens- und Arzneimittelbehörde FDA für die Sicherheit, Integrität und Rückverfolgbarkeit von elektronischen Aufzeichnungen. Die Kriterien für die Beurteilung der Gleichwertigkeit von elektronischen Aufzeichnungen und Unterschriften zu Papieraufzeichnungen und Unterschriften (gedruckt/mit der Hand geschrieben) werden genannt. Diese Bestimmungen sind in 21 CFR Part 11 (Part 11 of Title 21 of the Code of Federal Regulations) enthalten. Die Europäische Kommission hat ähnliche Bestimmungen erlassen; siehe EU-Leitfaden der Guten Herstellungspraxis (GMP), Anhang 11: Computergestützte Systeme. Äquivalente Bestimmungen, die in anderen Gerichtsbarkeiten gelten, werden in der GMP der PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Convention/ Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme*), der GMP für China und im Kapitel über Computersysteme in der GMP für Brasilien beschrieben.

Agilent bietet eine Reihe von Softwarelösungen an, die Laboren bei der Einhaltung von Part 11/Anhang 11 und ähnlicher Bestimmungen helfen. Unsere ICP-MS-Geräte können mit einem Compliance-Softwareprodukt von Agilent kombiniert werden. Dabei ist diese Lösung für alle Laborgrößen geeignet, vom Labor mit einem einzigen ICP-MS-System bis hin zu einem globalen Unternehmen, das an mehreren Standorten aktiv ist und dutzende oder hunderte Geräte betreibt.

### Zugriffskontrolle

Die ICP-MS MassHunter Software, die zusammen mit dem Gerät geliefert wird, integriert sich in das User Access Control (UAC)-Modul von Agilent und bietet:

- einen Kennwortschutz für den Zugriff auf die PC-Workstation und die ICP-MS-Software,
- einen flexiblen, konfigurierbaren Zugriff auf Software-Funktionen auf mehreren Ebenen (abhängig von Berechtigungsebene des Benutzers),
- einen Audit Trail – Aufzeichnungen der An- und Abmeldungen der Benutzer bei der Workstation und ICP-MS MassHunter Software und detaillierte Angaben zu den Benutzeraktionen innerhalb der ICP-MS MassHunter Software,
- Protokolle elektronischer Unterschriften (Benutzervalidierung und Begründung) für bestimmte Aktionen, wie in der Audit Trail Map (ATM) festgelegt.



**Abbildung 12.** Die Protokolle elektronischer Unterschriften (Benutzervalidierung und Begründung) für bestimmte Aktionen werden unter Audit Trail Map (ATM) im User Access Control (UAC)-Modul der Agilent ICP-MS MassHunter Software definiert.

Das UAC-Modul erlaubt auch einen Benutzerwechsel während der automatisierten Sequenzierung und anderen langen Vorgängen, um die Arbeit mit mehreren Benutzern und mit Schichtwechsel zu unterstützen. Die elektronische Verknüpfung zwischen Benutzer und Daten geht dabei nicht verloren.

## Elektronische Datensätze

Die Compliance-Softwareprodukte von Agilent sorgen für eine sichere Speicherung der elektronischen Aufzeichnungen einschließlich Versionskontrolle. Es sind drei Optionen erhältlich, damit Sie die perfekt passende Lösung für Ihr Labor finden.

Agilent Spectroscopy Database Administrator (SDA) sorgt für die sichere Speicherung der von einem Agilent ICP-MS-Einzelgerät gesammelten Daten in einer Datenbank. Um die Einrichtungskosten zu minimieren, sind die SDA-Software und die kostenlose Datenbanksoftware Microsoft® SQL Server Express auf der PC-Workstation installiert. SDA ist auch mit der Agilent ICP Expert-Software für ICP-OES-Installationen kompatibel.

Der Agilent OpenLAB Server bietet die Flexibilität zur Speicherung der Daten von bis zu 100 Geräten einschließlich Agilent ICP-MS-Systemen (betrieben mit ICP-MS MassHunter), Agilent LC- und GC-Systemen und Drittanbieter-Systeme sowie einzelnen Agilent Quadrupol LC/MS- und GC/MS-Geräten (betrieben mit OpenLAB CDS Software). OpenLAB Server wird auf einem separaten Server mit RAID-Architektur installiert, die zusätzliche Sicherheit und Datensicherungsfunktionen bietet.

Agilent OpenLAB ECM ist ebenso serverbasiert, unterstützt unbegrenzt viele Geräte und bietet Multi-Vendor Support und pdf-Unterschriften.

## Hilfe erhalten

Für Agilent ICP-MS-Systeme stehen detaillierte Bedienschulungen und eine Dokumentation aller wichtigen Funktionen, Arbeitsabläufe und Wartungsaufgaben zur Verfügung, was die Einhaltung der Anforderungen der Guten Laborpraxis (GLP) und Guten Herstellungspraxis (GMP) unterstützt. Als Teil des Implementierungspakets werden im Zusammenhang mit der Einrichtung von Analysemethoden gemäß der SOP für Elementverunreinigungen von Agilent auch zusätzliche applikationsspezifische Schulungen angeboten.

Dank des globalen Netzwerks von Agilent Niederlassungen und Vertriebspartnern können wir auch geographisch abgelegene Hersteller von pharmazeutischen Materialien unterstützen. Unabhängig davon ob Sie Support für ein einziges Gerät oder für mehrere Labore benötigen, hilft Ihnen Agilent dabei Ihre Probleme schnell zu lösen, die Betriebszeit Ihres Labors zu erhöhen und die Produktivität Ihres Teams zu maximieren durch:

- Wartung, Reparatur und Compliance-Dienstleistungen vor Ort,
- Serviceverträge für alle Systeme und Peripheriegeräte,
- Applikationsschulung und -beratung durch unser weltweites Netz von engagierten Spezialisten.
- Die Servicepläne umfassen Remote Advisor zur Optimierung der Gerätenutzung und Maximierung der Produktivität.

**Three powerful features, one essential goal: maximizing your lab's productivity.**

- 1. Assist: Focus is key.** This alert link to Agilent lets you bypass call center queues and automatically upload instrument status the moment you ask for support. So you can focus your concentration on the solution... not the problem.
- 2. Report: Knowledge is power.** This reporting feature helps you proactively optimize your lab's productivity while eliminating the time-consuming tasks associated with inventory tracking and management. With Remote Advisor Report, you'll have access to inventory lists and reports that detail instrument configuration, availability and use, as well as real-time maintenance and qualification needs. You can request this information on demand, or set up subscriptions, so you'll always be in the know about your instrument operations.
- 3. Alert: Time is money.** Our Alert feature will send you a real time SMS text or email message when your analysts stop suddenly, when maintenance thresholds are reached, or when your system shuts down unexpectedly. So you can minimize disruption - and costly - downtime.

**Abbildung 13.** Der Support-Assistent Remote Advisor von Agilent hilft bei der Minimierung von Ausfallzeiten und verbessert die Effizienz.



**Abbildung 14.** Im Lieferumfang der Agilent ICP-MS-Systeme befindet sich ein Datenträger mit Schulungsmaterial. Hier finden Sie Anweisungen, Präsentationen und über 20 Lehrvideos über häufige Arbeitsabläufe mit ICP-MS MassHunter. Diese Lehrgänge stellen einen einfachen, konsistenten Ansatz zur Auffrischung oder Schulung von neuen Benutzern zur Verfügung.

Die ICP-MS MassHunter Software kommt mit einem einjährigen, verlängerbaren Software-Wartungsvertrag über kostenlose Aktualisierungen und Upgrades und einen unbegrenzten Zugang zum Telefon-Support während der Garantiezeit.

Die Service-Garantie von Agilent ist die sicherste Garantie der Branche. Sollte Ihr Agilent Gerät während der Laufzeit einer Agilent Servicevereinbarung einen Service benötigen, garantieren wir eine Reparatur oder die kostenfreie Bereitstellung eines Ersatzgeräts. Kein anderer Hersteller oder Serviceanbieter bietet einen solch umfassenden Service, mit dessen Hilfe Ihr Labor maximale Produktivität erzielt.

## Literatur

1. USP Chapter <232> Elemental Impurities- Limits, Pharmacopeial Forum, 42(2), Mar-April 2016
2. USP Chapter <233> Elemental Impurities- Procedures, USP 38–NF 33, Second Supplement
3. ICH Guideline Q3D on Elemental Impurities, EMA/CHMP/ICH/353369/2013, July 2016
4. Agilent Publikationsnummer: 5991-7674EN, Determining Elemental Impurities in Pharmaceutical Ingredients using USP/ICH Methodology and ICP-MS (Bestimmung von Elementverunreinigungen in pharmazeutischen Bestandteilen mit ICP-MS gemäß USP/ICH-Methoden), 2017
5. Validating the Agilent 7700x/7800 ICP-MS for the determination of elemental impurities in pharmaceutical ingredients according to draft USP general chapters <232>/<233> (Validierung von Agilent 7700x/7800 ICP-MS für die Bestimmung von Elementverunreinigungen in pharmazeutischen Bestandteilen gemäß des Entwurfs der allgemeinen USP-Kapitel <232>/<233>), 2015

**[www.agilent.com/chem/pharma](http://www.agilent.com/chem/pharma)**

Agilent haftet nicht für Fehler in dieser Veröffentlichung oder für beiläufig  
entstandene oder Folgeschäden im Zusammenhang mit der Ausstattung,  
Leistung oder Verwendung dieses Materials.

Änderungen vorbehalten.

© Agilent Technologies, Inc. 2017  
Veröffentlicht am 26. Mai 2017  
Publikationsnummer: 5991-8149DEE