

Analyse der Elementverunreinigungen nach USP <232>/<233> und ICH Q3D: Agilent`s ICP-OES-Lösung

Whitepaper



Die neuen Anforderungen an die Analyse von Elementverunreinigungen

Weltweit sind Regulierungsbehörden dafür verantwortlich, die Wirksamkeit und die Sicherheit von Arzneimitteln zu gewährleisten. Daher müssen potenziell toxische und gefährliche Verunreinigungen - insbesondere auch Elementverunreinigungen - identifiziert und maximal zulässige Expositionsgrenzwerte festgelegt werden. Im Februar 2017 wurden neue Verfahren zur Analyse von (anorganischen) Elementverunreinigungen in Arzneimitteln und deren Inhaltsstoffen festgelegt. Demnach ersetzen Geräte-basierte Methoden bestehende nasschemische und kolorimetrische Tests wie im Kapitel 2.4.8. über Schwermetalle in der europäischen Pharmakopeia und im allgemeinen Kapitel <231> der United States Pharmacopeia (USP) Konvention (USP) beschrieben. Diese erlauben spezifische und quantitative Bestimmungen von individuellen Elementverunreinigungen in Arzneimitteln und deren 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)[1] und <233> (Elementverunreinigungen – Verfahren) [2] sollen im Januar 2018 in Kraft treten. Die äquivalente ICH-Methode wurde in der Richtlinie Q3D für Elementverunreinigungen [3] festgelegt, die sich nun in Phase 5 (Implementierung) befindet. ICH-Q3D gilt seit Juni 2016 für neue Zulassungsanträge und ab Dezember 2017 auch für bereits zugelassene Arzneimittel.

In den neuen Kapiteln der ICH-Q3D und USP <232> werden Katalysatorelemente und andere anorganische Verunreinigungen berücksichtigt, die über die Ausgangsmaterialien, den Fertigungsprozess, die Umwelt, die Verpackung und die Behälterverschlussysteme in Arzneimittel gelangen können. Die Werte der maximal zulässigen täglichen Belastung (PDE, *permitted daily exposure*) für die Methoden basieren nun auf Toxizität und Expositionsweg und nicht mehr auf methodenabhängigen Leistungspotentialen wie beim alten kolorimetrischen Sulfid-Ausfälltest in USP <231>.

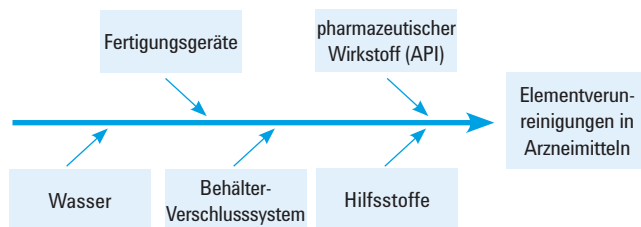


Abbildung 1. Mögliche Quellen für Elementverunreinigungen in Arzneimitteln.

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

Grenzwerte für Elementverunreinigungen

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

Das Toxizitätspotential einer Elementverunreinigung hängt von dem jeweiligen Expositionsweg ab. Elementverunreinigungen müssen im Rahmen einer Risikobewertung abhängig von der Art der Verabreichung des Arzneimittel-Endprodukts bewertet werden. Außerdem muss die Wahrscheinlichkeit eines natürlichen Vorkommens des Elements (z. B. Elemente in Verbindungen mit mineral-basierenden Ausgangsstoffen) oder eines beabsichtigten oder unbeabsichtigten Hinzufügens (z.B. als Katalysator für chemische Reaktionen oder über eine Kontamination der Verfahrenstechnik) erwogen werden. Für alle Arzneimittel 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 nur zu berücksichtigen, wenn das Arzneimittel parenteral oder inhalativ verabreicht werden soll. Die Festlegung der drei Klassen beruht auf der Toxizität der Elemente und der Wahrscheinlichkeit, dass sie in Arzneimitteln für die jeweiligen Verabreichungswege vorkommen.

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

Tabelle 1: Die zulässigen täglichen Belastungsgrenzwerte (PDE) für Elementverunreinigungen in Arzneimitteln aufgeschlüsselt nach Verabreichungsweg. Alle in der Tabelle schattiert dargestellten Elemente müssen im Rahmen der Risikobewertung eines Produkts berücksichtigt werden. Alle aufgelisteten Elemente sollen in der Risikobewertung berücksichtigt werden, wenn sie natürlich vorkommen oder beabsichtigt hinzugefügt wurden.

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 Arzneimitteln wird als maximal zulässige tägliche Belastung (PDE) ausgedrückt. Dieser Grenzwert berücksichtigt die Konzentration des in den Arzneimitteln vorhandenen Elements und die maximal empfohlene Tagesdosis für dieses Arzneimittel.

Bei Stoffen, die vor der Analyse in einem Lösungsmittel aufgeschlossen bzw. verdünnt werden müssen, muss der PDE-Grenzwert (in µg/Tag) in einen Konzentrationsgrenzwert (in µg/l) umgerechnet werden wie er in der vorbereiteten Probe gemessen wird. Hierbei muss auch der Verdünnungsfaktor berücksichtigt werden, der erforderlich ist, um die Analytkonzentration in der Probe innerhalb des Analysebereichs des jeweiligen verwendeten Geräts zu bringen sowie auch die Tageshöchstdosis des jeweiligen Arzneimittels.

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

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

Die Berechnung ist in Tabelle 2 für die Klasse-1-Elemente Cd, Pb, As und Hg dargestellt. Es werden eine maximale Dosis von 1g/Tag und Verdünnungsfaktoren von 10 (z.B. 5g in 50ml) und 50 (z.B. 2g in 100ml) angenommen. Die typischen instrumentell-bedingten Nachweisgrenzen (IDL) für Agilent's 5110 ICP-OES werden zum Vergleich ebenfalls dargestellt.

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

Element	PDE, orale Dosis (µg/Tag*)	J-Wert bei 10-facher Verdünnung (µg/l)	J-Wert bei 50-facher Verdünnung (µg/l)	Agilent 5110 ICP-OES IDL*** (µg/l)
Cd	5	50	10	0,1
Pb	5	50	10	2,2
As**	15	150	30	3,7
Hg**	30	300	60	1,0

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

** Anorganische Formen

*** Axiale Aufnahme

Der J-Wert dient außerdem zur Festlegung der Kalibrierungslevel und QC-Konzentrationen. Die Kalibrierungen müssen beispielsweise bei Konzentrationsniveaus zwischen 0,5 J und 1,5 J durchgeführt werden. Die Nachweisgrenze (für das Grenzverfahren) muss mithilfe einer Probe ermittelt werden, die 80% des J-Werts enthält (= 0,8 J). Der Wiederfindungstest mit gespickten Proben muss bei Konzentrationen zwischen 50% und 150% des J-Werts (d. h. zwischen 0,5 J und 1,5 J) erfolgen.

Der von Agilent empfohlene Arbeitsablauf zur Implementierung von Tests auf Elementverunreinigungen

Probenvorbereitung

Das Kapitel USP <233> nennt mehrere Methoden, die zur Vorbereitung der Proben auf die Analyse mit den kompetitiven Verfahren ICP-MS und ICP-OES genutzt werden können. Dazu gehören:

- direkte Analysen,
- Verdünnung/Lösung in einem geeigneten wässrigen Lösungsmittel (z. B. Wasser oder verdünnte Säure)
- Verdünnung/Lösung in einem geeigneten organischen Lösungsmittel (z. B. 2-Butoxyethanol:Wasser (25:75), DMSO oder DGME)
- eine indirekte Lösung, Verdau starker Säuren bevorzugt 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 Probenverdau, mit welchem alle regulierten Elemente

in Lösung stabilisiert vorliegen. Diese Proben können dann nach angemessener Verdünnung direkt mit ICP-OES bzw. ICP-MS analysiert werden. Agilent arbeitet global eng mit allen führenden Herstellern von Mikrowellenöfen zusammen, damit pharmazeutische Labore je nach Anforderungen ihrer Methoden und lokalem Support-Angebot der Anbieter den passenden Mikrowellenofen installieren können.

Agilent ICP-OES Geräte tolerieren alle weit verbreiteten Säure- und organischen Lösungsmittelmatrizes sowie andere komplexe Matrizes wie sie z.B. bei Auflösung von Feststoffen erzeugt werden. Letztere können typischerweise ohne hohe Verdünnungsfaktoren gemessen werden. Agilent ICP-OES Systeme zeichnen sich zudem durch ein robustes vertikales Plasma aus, welches für eine hervorragend Stabilisierung sorgt und eine hohe Sensitivität für alle Analyten erzeugt.

Die Standardkonfiguration für die Probenezuführung des Agilent ICP-OES Systems toleriert eine Vielzahl viele wässriger und säure-stabilisierter Probentypen, einschließlich Proben mit bis zu 25% Anteil an aufgelösten Feststoffen.

Ebenso wird ein inertes Probenaufgabesystem für die Analyse von Proben verwendet, bei denen nur durch Zusatz von Flusssäure ein vollständiger Aufschluss erzielt werden kann. Den meisten pharmazeutischen Laboren begegnen solche Proben nicht häufig, eine solche Probenaufgabe kann aber bei einigen mineral-basierten Substanzen erforderlich sein.

Die Geräteleistung und -eignung verstehen

Das allgemeine Kapitel USP <233> (Elementverunreinigungen - Verfahren) empfiehlt entweder den Einsatz von ICP-OES oder ICP-MS zur Messung von Elementverunreinigungen in Arzneimitteln und deren Bestandteilen. Alternative Methoden wie z. B. Flammen-Atomabsorptionsspektroskopie (FAAS), können ebenfalls eingesetzt werden, solange diese validiert worden sind und die Akzeptanzkriterien erfüllen. FAAS eignet sich unter Umständen für die Charakterisierung von einigen hohen Elementkonzentrationen in Ausgangsstoffen. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sich diese Methode für die abschließende Prüfung von Arzneimitteln eignet, da die niedrigeren Analytkonzentrationen mit dieser Methode nicht genau genug bestimmt werden können.

Die Auswahl des besten Ansatzes für die Analyse von Elementverunreinigungen hängt immer auch von den spezifischen Anforderungen einzelner Labore ab. Zu Beginn steht dabei die Entscheidung für oder gegen ein Outsourcing der Analyse an ein qualifiziertes Labor bzw. für oder gegen in-house tests. Wenn Sie sich zum ersten Mal über neue Geräte für diese Analyse informieren und solche anschaffen möchten,

müssen Sie die Leistungsmerkmale der Geräte im Vergleich zu den Methodenanforderungen kennen. Auch die Budget-Planung sowie die Fähigkeiten und Erfahrungen der Analytiker in Ihrem Labor können weitere wichtige Faktoren sein.



Abbildung 2. Agilent 7800 ICP-MS



Abbildung 3. Agilent 5110 ICP-OES

ICP-OES oder ICP-MS?

Die wichtigsten Unterschiede in Bezug auf die Geräteleistung zwischen ICP-OES und ICP-MS sind:

Nachweisgrenzen

ICP-MS bietet bessere Nachweisgrenzen (DLs) als ICP-OES – für die meisten Elemente liegen diese um drei Größenordnungen niedriger. Dies wird dadurch ausgeglichen, dass ICP-OES um zehnfach höhere Matrixkonzentrationen tolerieren kann als ICP-MS. Vor einer ICP-OES-Analyse müssen die Proben unter Umständen daher nicht so stark verdünnt werden. Die Nachweisgrenzen (DLs) von ICP-OES können für die Analyse von Inhaltsstoffen wie Bulk-Ausgangsmaterialien (Füllstoffe, Bindemittel usw.) und oralen Arzneimitteln mit höheren PDE-Grenzwerten ausreichen. ICP-MS-Geräte erzielen Nachweisgrenzen im unteren ppt-Bereich („parts per trillion“, Billionstel). Dies erlaubt mühelos eine genaue Ermittlung aller erforderlichen Elemente in sämtlichen Darreichungsformen, eingeschlossen

Arzneimittel für die parenterale bzw. inhalative Verabreichung. Typischerweise liegen deren PDE-Konzentrationen eine oder zwei Größenordnungen niedriger als die PDE-Werte von oralen Arzneimitteln. Produktionsstätten, die ein größeres Produktsortiment herstellen, profitieren von der Flexibilität von ICP-MS, damit alle erforderlichen Grenzwerte aller regulierten Elemente in allen Probenotypen eingehalten werden können.

Verdünnung

Auch der Verdünnungsgrad muss berücksichtigt werden. Müssen Proben stark verdünnt werden, da sie einen hohen Anteil an gelösten Feststoffen (z. B. Natriumcarbonat) aufweisen oder stehen nur kleine Probenmengen zur Verfügung, wird die hohe Empfindlichkeit von ICP-MS benötigt, damit Elementverunreinigungen in den verdünnten Lösungen gemessen werden können.

Umgang mit gelösten Feststoffen

ICP-OES Geräte können höhere Level an aufgelösten Feststoffen tolerieren als ICP-MS; mit dem Agilent 5110 ICP-OES-System können Proben mit einer Gesamtzahl aufgelöster Feststoffe von bis zu 25 % gemessen werden. Daher handelt es sich um eine gute Wahl für Labore, die Bulk-Ausgangsmaterialien messen, die für die Verwendung in oralen Arzneimitteln vorgesehen sind und bei denen die PDE-Grenzwerte höher liegen. Agilent ICP-MS-Systeme kommen mit Proben zurecht, deren Gesamtzahl an aufgelösten Feststoffen (TDS, „total dissolved solids“) bis zu ~2 % beträgt. Dies ist um das zehnfache höher als für ICP-MS Systeme anderer Hersteller, die oft auf Matrixlevel um die 0.2% limitiert sind.

Müssen Elementverunreinigungen bei höheren PDE-Grenzwerten in Proben mit hohem Anteil an gelösten Feststoffen quantifiziert werden, dann kann ICP-OES die richtige Wahl sein. Wenn Sie jedoch Elementverunreinigungen in niedriger Konzentration in Proben mit komplizierter Matrix quantifizieren müssen (z.B. Chrom in Laktose für Trockenpulverinhalatoren), dann sind eine Verdünnung der Probe (zur Reduktion des Levels an gelösten Feststoffen) und die Nutzung von ICP-MS vorzuziehen.

Speziation

Bei einigen Elementen sind die 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. Beide Analyte müssen in allen Arzneimitteln geprüft werden. Für diese beiden Elemente 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 Speziationsanalyse 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. Eine Speziationsanalyse von Quecksilber sollte durchgeführt werden, wenn das Testmaterial wahrscheinlich die stärker toxische Methyl-Quecksilber-Spezies (stammt normalerweise von marinem Material ab, wie z. B. Fisch, Algen usw.) enthält. Ansonsten wird die Einhaltung der Vorschriften durch die Bestimmung der Gesamtmenge an Quecksilber festgestellt, wobei dieses am wahrscheinlichsten in der anorganischen (2 <111> + </ 111>) Form zu finden ist.



Abbildung 4. Vollständig integriertes Agilent LC-ICP-MS-System für die Speziationsanalyse

Die Speziationsanalyse erfolgt gewöhnlich mithilfe chromatographischer Techniken (z.B. Flüssigchromatographie) in Kombination mit ICP-MS. Agilent LC-ICP-MS-Systeme werden häufig verwendet, sind vollständig integriert und erlauben einen einfachen und zuverlässigen Ansatz zur Speziation von Arsen und Quecksilber in pharmazeutischen Materialien.

Analysegeschwindigkeit

ICP-OES ist eine sehr schnelle Methode. Im Vergleich zu ICP-MS ist der Probendurchsatz ungefähr doppelt so hoch: Mit ICP-OES können 2500 Proben pro 24 Stunden bearbeitet werden, mit ICP-MS hingegen maximal ca. 1000 Proben. Die Methode ICP-OES eignet sich daher am besten für Labore, die extrem viele Proben von oral zu verabreichenden Arzneimitteln untersuchen, die nicht stark verdünnt werden müssen.

Warum sollte ich ein ICP-OES von Agilent wählen?

Das Agilent 5110 ICP-OES-System eignet sich hervorragend für die Analyse pharmazeutischer Proben gemäß USP- und ICH-Methodik. Es bietet eine hohe Funktionalität und Leistungen wie:

- Toleranz einer breiten Palette von Probenmatrizes und hoher Matrixbelastung (bis 25 % aufgelöste Feststoffe). Somit können große Probenmengen mit wenig Verdünnung aufgeschlossen werden – womit die Anforderungen der ICH-/USP-Vorschriften in Bezug auf Genauigkeit und Präzision erfüllt werden.
- Sorgt für eine hervorragende Langzeitstabilität des Signals, was den Anforderungen von USP <233> an die Reproduzierbarkeit gerecht wird.
- Bereitstellung einer "In-method" Bestätigung der Konzentration jedes Elements, um Vertrauen in die Ergebnisse zu gewährleisten.
- Spezifität der Zielanalyten.

Vertikaler Torch für die Messung komplexer Proben

Das Design des Torch für den 5110 macht die Installation schnell und reproduzierbar. Dank der vertikalen Ausrichtung des Torch kann die Ablagerung von kristallinen Partikeln auf dem Injektor reduziert werden. Diese wird oft bei Messungen von Proben mit komplexer Matrix mit horizontalen Torch beobachtet, wodurch die Empfindlichkeit des Geräts schnell reduziert wird. Der vertikale Torch des Agilent 5110 zeichnet sich durch eine hohe Toleranz gegenüber Proben mit komplexer Matrix aus, sorgt für eine hervorragende Kurzzeitpräzision sowie Langzeitstabilität und muss weniger oft gereinigt werden.



Abbildung 5. Der vertikale Torch des Agilent 5110 ist die ideale Konfiguration für Proben mit hohem Gehalt an gelösten Feststoffen, die auf horizontalen Torchtes oft Ablagerungen zurücklassen.

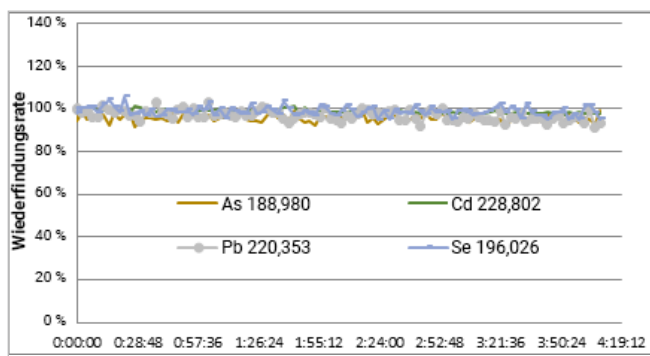


Abbildung 6. Der vertikale Torch des Agilent 5110 liefert hervorragende Signalstabilität über lange Zeitspannen hinweg. Daher muss die Probenanalyse nicht von Reinigungen des Torchtes unterbrochen werden. Oben wird die Analyse einer mit 4 Elementen angereicherten Probe (250 ppb) mit NaCl-Matrix (25%) dargestellt. Innerhalb von 4 Stunden wurde eine relative Standardabweichung von < 3% erzielt.

Optiken designt für genaue Ergebnisse

Das Agilent 5110 ICP-OES-System verfügt über echelle-basierende Optiken mit dem „Vista Chip II Charge-Couple-Device solid-state Detektor“. Der Detektor misst > 98% des Wellenlängenbereichs zwischen 167 und 785nm in einer einzigen Messung. Dies erlaubt die in die Methode integrierte Messung mehrerer alternativer Wellenlängen für jedes Element. Auf diese Weise wird sicher gestellt, dass keine Interferenzen die gemessenen Konzentrationen des Elements verfälschen. Dies wird durch die Nutzung der bereits vom Detektor gesammelten Daten erzielt und sorgt für höchstes Vertrauen in die Genauigkeit der Ergebnisse.



Abbildung 7. Der Detektor ist hermetisch gekapselt. Daher ist bei Messung von Wellenlängen im UV-Bereich keine Reinigung mit Argon notwendig. Die Dichtung verlängert die Lebensdauer des Detektors.

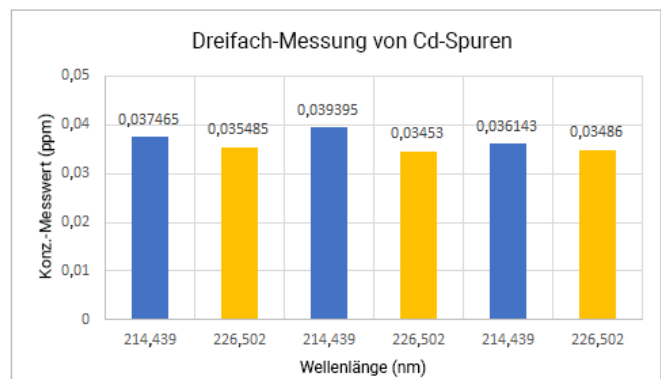


Abbildung 8. Der breite Wellenlängenbereich des 5110-Detektors erlaubt die Verwendung von zusätzlichen Emissionslinien, um die gemessene Konzentration jedes Elements zu bestätigen. Dies erfolgt im Rahmen der Methode und erfordert keinen zusätzlichen Zeitaufwand. Oben wird eine Dreifachmessung von Cd-Spuren in Lösung dargestellt. Die Linie bei 226,502nm dient zur Bestätigung der Ergebnisse der Linie bei 214,439nm.

Maximale Betriebsdauer des Geräts

Die ICP Expert Software steuert das 5110-System. Sie umfasst eine einfache, intuitive Dashboard-Anzeige und automatisierte Leistungsüberprüfungen. Letztere liefern Echtzeit-Informationen über den Gerätezustand und geben zusätzliches Vertrauen in die spezifikationsgetreue Leistung des Geräts.

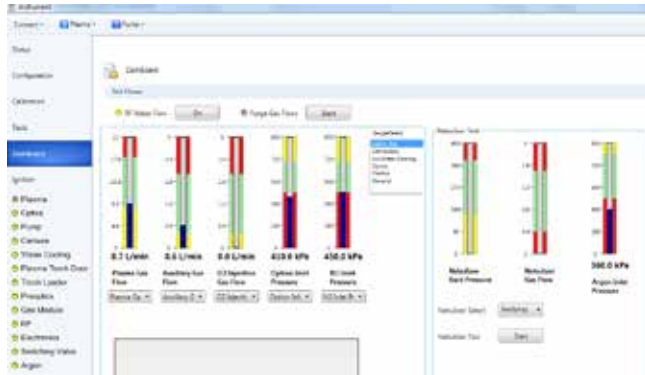


Abbildung 9. Die ICP Expert-Software bietet eine Echtzeit-Anzeige mit einer Übersicht über kritische Geräteparameter, die den korrekten Gerätebetrieb bestätigen.

Kompetenzen des Anbieters

Das Verständnis und die Bewertung der ICP-Leistung sowie die Auswahl eines für die Anforderungen Ihres Labors geeigneten Systems sind bei der Einrichtung der Elementanalytik in Ihrer Organisation von entscheidender Bedeutung. Teil dieses Prozesses ist die Bewertung 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 ab der Entwicklungsphase bis hin zur Obsoleszenz/zum Produktverbrauch.

Agilent ist seit Jahrzehnten ein zuverlässiger Zulieferer der 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 wird und die Produktleistungen den Entwicklungsvorgaben entsprechen.

Ein Agilent ICP Expert 21 CFR 11 Software-Kit ist erhältlich. Es enthält folgende Software-Applikationen: ICP Expert-Software zur Steuerung von Agilent ICP-OES-Systemen; Agilent Spectroscopy Database Administrator (SDA) und Agilent Spectroscopy Configuration Manager (SCM). Das Kit hält die folgenden US-Bestimmungen ein, wie von Agilent geprüft:

- 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“),

wie in Abbildung 10 dargestellt.



Abbildung 10. Ein Beispiel für ein Zertifikat mit Produktvalidierungserklärung, welches dem ICP Expert 21 CFR Part 11 Software-Kit beiliegt.

Installations- und Betriebsqualifikation

Die Auswahl von Anbieter und Gerät spielt eine wichtige Rolle bei der erstmaligen Etablierung neuer Analysemethoden. 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]) sowie Schulungen zur Bedienbarkeit sind wichtige Schritte bei der Implementierung einer analytischen Methodik in einer regulierten Industrie.

Nach der Inbetriebnahme des neuen Geräts gewährleisten die umfangreiche Dokumentation von Agilent und Agilent's Erfahrung mit unterschiedlichsten Applikationen, dass das neue Gerät so schnell und effizient wie möglich genutzt werden kann.

Qualifizierungsservices

Agilent bietet pharmazeutischen Laboren ein Gesamtpaket in Bezug auf Support und Services an, welches bei der Einrichtung einer kompletten Elementverunreinigungsanalytik hilft.

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

Ist das Gerät einmal installiert, liefert das automatische Agilent CrossLAB Compliance-Modul (ACE, *Automated Compliance Engine*) von Serviceleistungen zur Gerätequalifizierung (IQ/OQ) gemäß einem automatisierten, papierlosen Analysegerät-Qualifizierungsprozess (AIQ, *Analytical Instrument Qualification*).

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

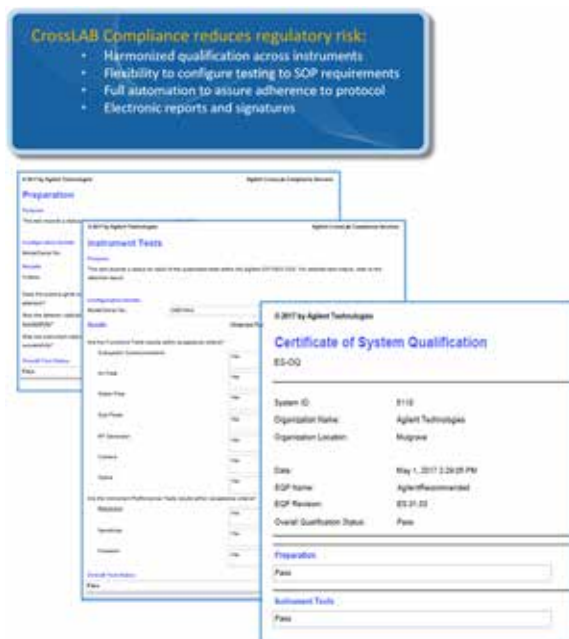


Abbildung 11. Die Dokumentation der Qualifizierungsservices von Agilent CrossLab

Methodenvorlagen für die Analytik von Elementverunreinigungen

Agilent 5110 wird mit vordefinierten Analysemethoden für Elementverunreinigungen in pharmazeutischen Proben geliefert. Diese eignen sich für Konformität mit den Anforderungen in ICH-Q3D und USP <232>/<233>. Mit einem einzigen Klick können diese Methoden geladen-, Probendetails aufgerufen- und die Analyse durchgeführt werden.

Zu den vordefinierten Methoden gehören Einstellungen für Parameter wie Plasma-Bedingungen, Wellenlängen der Elementemissionen, Integrierzeiten und interne Standards. So wird die Zeit von der Analyse bis zur Erstellung des Reports auf ein Minimum verkürzt.

Eine Methodenvorlage kann an die spezifischen Anforderungen eines Labors angepasst- und als neue, kundenspezifische Vorlage gespeichert werden.

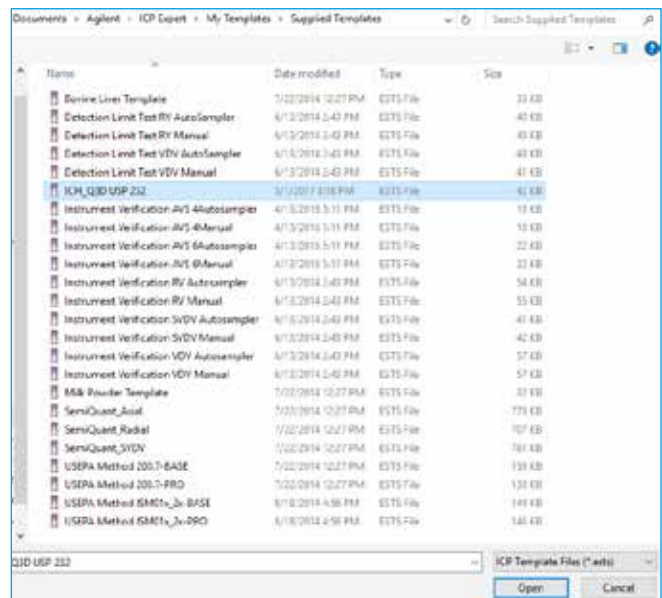


Abbildung 12. Agilent 5110 wird mit Methodenvorlagen geliefert, die sich für die Analyse von Elementverunreinigungen gemäß USP <233> eignen.

Garantie der Datenqualität mit zertifizierten und rückverfolgbaren Standards

Die Fähigkeit, die Qualität der Analyseergebnisse zu validieren, ist eine kritische GMP-Anforderung. 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 Systemeignungsprüfungen verwendet werden.

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



Abbildung 13. Agilent bietet ein Kit mit Standards, die die gesamte Bandbreite der regulierten Elemente abdecken.

Agilent's CRM für die Analyse von Elementverunreinigungen sind als Kit erhältlich. Dieses Kit enthält fünf separate Standards (einschließlich eines internen Standards), die den gesamten Bereich der regulierten Elemente abdecken. Jede der fünf Lösungen ist alternativ auch separat 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 einzunehmende Arzneimittel.

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

Die USA-FDA hat Bestimmungen, um Sicherheit, Integrität und Rückverfolgbarkeit von elektronischen Aufzeichnungen sicherzustellen. Die Kriterien werden genutzt, um die Gleichwertigkeit von elektronischen Aufzeichnungen und Unterschriften als Äquivalent zu Papieraufzeichnungen und Unterschriften (gedruckt/mit der Hand geschrieben) zu gewährleisten. 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 der GMP Äquivalente Bestimmungen, die in anderen Gerichtsbarkeiten gelten, werden in der GMP der PIC/S (*Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme*), der GMP für China und im Kapitel über Computersysteme in der GMP für Brasilien beschrieben.

Agilent kann eine Softwarelösung anbieten, die die Compliance des Labors mit Part 11/Anhang 11 unterstützt. Unsere Lösungen werden im gerätesteuenden PC bzw. verteilt auf Ihre Server installiert und sorgen für:

- einen Kennwortschutz für den Zugang zur ICP-OES-Software,
- einen konfigurierbaren Zugang zu Software-Funktionen auf mehreren Ebenen (abhängig von der Berechtigungsebene des Benutzers),
- einen Audit Trail, der Angaben über die An- bzw. Abmeldung der Benutzer einschließlich detaillierter Angaben über die Aktivität der Benutzer in der ICP Expert-Software enthält,
- Protokolle elektronischer Unterschriften (Benutzervalidierung und Begründung) für bestimmte Aktionen,
- sichere Speicherung von elektronischen Aufzeichnungen mit dem Spectroscopy Database Administrator (SDA) von Agilent. Mit SDA speichern Sie Daten von einem Agilent ICP-OES-System in einer sicheren Datenbank. SDA kann auf der PC-Workstation des Geräts oder einem Netzwerk-Server installiert werden.

Weiterführende Hinweise zu den Softwarelösungen von Agilent für elektronische ICP-OES-Aufzeichnungen finden Sie in der Veröffentlichung mit dem Titel „Support for 21 CFR Part 11 and Annex 11“ Compliance: Agilent ICP Expert Software und SDA/SCM, Publikationsnummer 5991-8143EN.

Hilfe erhalten

Für Agilent ICP-OES-Systeme stehen detaillierte Bedienbarkeit-Schulungen und eine Dokumentation über alle wichtigen Funktionen, Arbeitsabläufe und Wartungsaufgaben zur Verfügung, was die Einhaltung der Anforderungen der Guten Laborpraxis (GLP) und Guten Herstellungspraxis (GMP) unterstützt. Als Teil des Angebotspakets für die Implementierung werden zusätzliche applikationsspezifische Schulungen angeboten.

Dank des globalen Netzwerks von Agilent Niederlassungen und Vertriebspartnern können wir auch geographisch abgelegene Hersteller von pharmazeutischen Materialien unterstützen. Ganz gleich, ob Sie Support für ein einziges Gerät oder für mehrere Labors benötigen – Agilent bietet einen Service an, der dabei hilft, Ihre Probleme schnell zu lösen, die Laufzeiten Ihrer Geräte 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.



Abbildung 14. ICP-OES-Systeme von Agilent werden zusammen mit einer ausführlichen Online-Hilfe geliefert. Darüber hinaus wird eine elektronische Einführung angeboten, die den Benutzer schrittweise durch häufige Arbeitsabläufe führt

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

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: 5991-8150DEE