



Análisis de impurezas elementales conforme a los requisitos de las directrices Q3D del ICH y los capítulos <232> y <233> de la USP: solución ICP-OES de Agilent

Libro blanco



Nuevos requisitos para el análisis de impurezas elementales

A escala mundial, las autoridades reguladoras son las responsables de garantizar que los productos farmacéuticos sean eficaces y seguros. Para ello, es necesario identificar los contaminantes potencialmente tóxicos y nocivos (incluidas las impurezas elementales) y definir cuáles son los límites máximos admisibles de exposición. En febrero de 2017, concluyó la redacción de nuevos procedimientos de análisis de impurezas elementales (inorgánicas) presentes en productos e ingredientes farmacéuticos. Los análisis por vía húmeda y colorimétricos vigentes, como los definidos en el capítulo 2.4.8, "Metales pesados", de la Farmacopea Europea y el capítulo general <231> de la Farmacopea de Estados Unidos (USP), se han reemplazado por métodos instrumentales que posibilitan una determinación cuantitativa y específica de las impurezas elementales individuales presentes en los productos e ingredientes farmacéuticos.



Agilent Technologies

La USP y el Consejo Internacional de Armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano (ICH) han publicado en paralelo nuevas normas para el análisis de impurezas inorgánicas en los productos farmacéuticos y sus ingredientes. Los nuevos capítulos generales <232>, "Impurezas elementales – Límites" [1], y <233>, "Impurezas elementales – Procedimientos" [2] de la USP entrarán en vigor en enero de 2018. El método equivalente del ICH se define en las directrices para impurezas elementales (Q3D) [3], que ahora mismo se encuentran en el paso 5 (implantación). Las directrices Q3D del ICH llevan aplicándose desde junio de 2016 a las nuevas solicitudes de autorización de comercialización; asimismo, se fijó diciembre de 2017 como plazo de aplicación para los productos farmacéuticos previamente autorizados.

Las nuevas directrices Q3D del ICH y el nuevo capítulo <232> de la USP incluyen elementos catalizadores y otros contaminantes inorgánicos que pueden llegar a los productos farmacéuticos a través de las materias primas, el proceso de fabricación, el entorno, los materiales de acondicionamiento y los sistemas de envase y cierre (CCS). En los métodos, los límites diarios máximos admisibles de exposición (PDE) se han definido en función de la toxicidad y la vía de exposición, y no de la capacidad del método, lo que sucedía en el caso del antiguo análisis colorimétrico de precipitación de sulfuros del capítulo <231> de la USP.

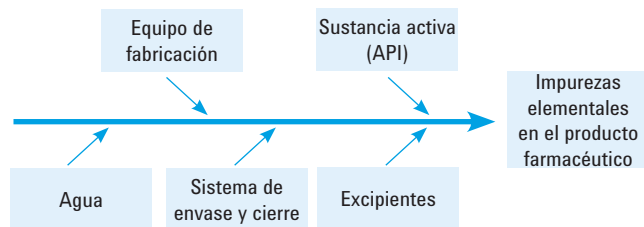


Figura 1. Posibles fuentes de impurezas elementales en los productos farmacéuticos.

El capítulo <233> de la USP recomienda el uso de técnicas instrumentales modernas, como la espectrometría de emisión óptica por plasma acoplado inductivamente (ICP-OES) o la espectrometría de masas por plasma acoplado inductivamente (ICP-MS), en lugar del análisis colorimétrico que se especificaba en el capítulo <231> de la USP. También pueden utilizarse procedimientos alternativos, siempre que se demuestre que cumplen los requisitos de rendimiento definidos en los capítulos correspondientes. El capítulo <233> de la USP también recomienda el uso de la digestión de muestras en recipientes cerrados para las muestras sólidas, con el fin de garantizar la recuperación cuantitativa de todos los analitos regulados, incluidos los elementos volátiles como el mercurio.

Límites de impurezas elementales

Los límites diarios máximos admisibles de exposición (PDE) a las impurezas elementales de los fármacos que se administren por vía oral, parenteral e inhalatoria, especificados en los capítulos correspondientes de las directrices del ICH y la USP, se muestran en la tabla 1.

La toxicidad potencial de una impureza elemental varía en función de la vía de exposición. Las impurezas elementales deben incluirse en una evaluación de riesgos del producto que resulte adecuada para la vía prevista de administración del producto farmacéutico final. También debe considerarse la probabilidad de que el elemento esté presente de forma natural (p. ej., elementos asociados a materias primas de origen mineral) o se añada de forma intencionada o accidental (p. ej., como catalizador de reacciones químicas o por un problema de contaminación de los equipos de proceso). Los elementos de clase 1 más tóxicos y abundantes (Cd, Pb, As y Hg) deben incluirse en la evaluación de riesgos de todos los productos farmacéuticos. Puede que sea necesario tener en cuenta otros elementos, como las impurezas de clase 3, pero únicamente si el fármaco está destinado a su administración por vía parenteral o inhalatoria. Para definir las tres clases, se tomaron en consideración la toxicidad de los elementos y la probabilidad de que estén presentes en los productos farmacéuticos destinados a su administración por cada una de las distintas vías.

En el capítulo general <232> de la USP se incluyen recomendaciones acerca de cómo deben realizar los fabricantes la evaluación de riesgos de un producto farmacéutico concreto para demostrar la conformidad con los límites establecidos por la norma. Entre las opciones posibles se incluyen las siguientes: análisis directo de la formulación del fármaco final, medida del nivel de impurezas en cada una de las materias primas usadas para fabricar el fármaco y revisión de los datos de análisis o de una evaluación de riesgos proporcionada por un proveedor cualificado de materias primas. Si se realiza una evaluación de riesgos, esta deberá seguir las directrices del capítulo <232> de la USP, que se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Límites diarios admisibles de exposición (PDE) para las impurezas elementales presentes en los productos farmacéuticos, en función de la vía de administración. Los elementos que aparecen sombreados de la tabla deben figurar en la evaluación de riesgos del producto. Todos los elementos de la tabla deben incluirse en la evaluación de riesgos si están presentes de forma natural o se añaden de manera intencionada.

Clase ICH/USP	Elemento	PDE, vía oral (µg/d)	PDE, vía parenteral (µg/d)	PDE, vía inhalatoria (µg/d)
Clase 1	Cd (cadmio)	5	2	2
	Pb (plomo)	5	5	5
	As (arsénico; inorgánico)	15	15	2
	Hg (mercurio; inorgánico)	30	3	1
Clase 2A	Co (cobalto)	50	5	3
	V (vanadio)	100	10	1
	Ni (níquel)	200	20	5
Clase 2B	Tl (talio)	8	8	8
	Au (oro)	100	100	1
	Pd (paladio)	100	10	1
	Ir (iridio)	100	10	1
	Os (osmio)	100	10	1
	Rh (rodio)	100	10	1
	Ru (rutenio)	100	10	1
	Se (selenio)	150	80	130
	Ag (plata)	150	10	7
	Pt (platino)	100	10	1
	Clase 3	Li (litio)	550	250
Sb (antimonio)		1.200	90	20
Ba (bario)		1.400	700	300
Mo (molibdeno)		3.000	1.500	10
Cu (cobre)		3.000	300	30
Sn (estaño)		6.000	600	60
Cr (cromo)		11.000	1.100	3

El “valor J”

El nivel máximo de impurezas elementales en los productos farmacéuticos terminados se expresa mediante el límite diario máximo admisible de exposición (PDE). Este límite tiene en cuenta la concentración del elemento presente en los productos farmacéuticos y la dosis diaria máxima recomendada del fármaco.

Para aquellos materiales que requieran digestión o dilución antes de analizarlos, el PDE (en µg/d) debe convertirse en un límite de concentración (en µg/l) válido para la muestra preparada, tras aplicar el factor corrector de dilución necesario para que los analitos (pueden ser uno o varios) estén dentro del rango analítico del instrumento utilizado, y teniendo siempre en cuenta la dosis diaria máxima.

El valor de concentración objetivo en la muestra preparada, denominado “valor J”, define la concentración máxima admisible para el analito en cuestión en esa muestra, donde:

$$J = \frac{PDE}{\text{Dilución total} \times \text{Dosis diaria máx.}}$$

En la tabla 2 se incluye un ejemplo de cálculo para los elementos de la clase 1 (Cd, Pb, As y Hg), suponiendo una dosis máxima de 1 g/d y unos factores de dilución de 10 (p. ej., 5 g en 50 ml) y 50 (p. ej., 2 g en 100 ml). También se muestran los límites de detección típicos (IDL) del instrumento ICP-OES Agilent 5110, a modo de comparación.

Tabla 2. Ejemplo de cálculo del valor J y comparación con los límites de detección del instrumento (IDL)

Elemento	PDE, vía oral (µg/d*)	Valor J (fact. diluc. = 10) (µg/l)	Valor J (fact. diluc. = 50) (µg/l)	IDL (ICP-OES Agilent 5110***) (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

* Valores correspondientes a fármacos administrados por vía oral con una dosis diaria ≤ 10 g.

** Formas inorgánicas.

*** Visión axial.

El valor J también se utiliza para definir los niveles de los patrones de calibración y las concentraciones de control de calidad. Por ejemplo, deberán prepararse patrones de calibración con niveles de concentración entre 0,5 J y 1,5 J y la capacidad de detección (para los procedimientos de límite) debe demostrarse con una muestra marcada con una concentración del 80 % del valor J (0.8 J); asimismo, también deben realizarse pruebas de recuperación de la sustancia añadida con concentraciones de entre el 50 % y el 150 % del valor J (es decir, entre 0,5 J y 1,5 J).

Flujo de trabajo completo de Agilent para implantar la capacidad de análisis de impurezas elementales

Preparación de muestras

El capítulo <233> de la USP hace referencia a varios métodos que pueden utilizarse para la preparación de muestras que vayan a analizarse mediante los procedimientos farmacopeicos (ICP-MS e ICP-OES). Entre ellos se incluyen los siguientes:

- análisis directo
- dilución o disolución en un disolvente acuoso adecuado, como agua o un ácido diluido
- dilución o disolución en un disolvente orgánico adecuado, como 2-butoxietanol en agua (proporción 25:75), DMSO o DGME
- disolución indirecta, preferiblemente mediante digestión por microondas con ácidos fuertes en un recipiente cerrado.

La mayor parte de los materiales farmacéuticos sólidos pueden prepararse mediante digestión por microondas en un recipiente cerrado con ácido nítrico y ácido clorhídrico. De esta forma, se obtendrá una muestra digerida en la que

todos los elementos regulados estarán estabilizados en disolución y podrán analizarse directamente por ICP-OES o ICP-MS tras una dilución apropiada. Agilent trabaja en estrecha colaboración con los principales proveedores de hornos microondas de todo el mundo, con el fin de que los laboratorios farmacéuticos puedan seleccionar e instalar un microondas idóneo en función de los requisitos del método y de la capacidad de soporte técnico a escala local que ofrezca el proveedor del horno microondas.

Los instrumentos ICP-OES de Agilent toleran todas las matrices con disolventes orgánicos y ácidos comunes, así como otras matrices complejas (p. ej., aquellas que se forman al disolver muestras sólidas). La medida de dichas muestras puede realizarse normalmente sin necesidad de usar factores de dilución elevados. Los sistemas ICP-OES de Agilent también cuentan con un plasma vertical robusto, lo que garantiza una estabilidad excelente y una alta sensibilidad para todos los analitos.

La configuración estándar de introducción de muestras de los sistemas ICP-OES de Agilent tolera una amplia variedad de tipos de muestras acuosas y estabilizadas con ácidos, incluidas aquellas que contienen hasta un 25 % de sólidos disueltos.

Asimismo, para el análisis de muestras que requieran añadir ácido fluorhídrico (HF) para garantizar una digestión completa, puede utilizarse un sistema de introducción de muestras inerte. Dichas muestras no son frecuentes en la mayoría de los laboratorios farmacéuticos; sin embargo, estos requisitos pueden aplicarse al análisis de determinados excipientes de origen mineral.

Comprensión del rendimiento y la idoneidad de los instrumentos

En el capítulo general <233> de la USP, "Impurezas elementales – Procedimientos", se recomienda utilizar la ICP-OES o la ICP-MS para medir los niveles de impurezas elementales en productos e ingredientes farmacéuticos. También puede utilizarse una técnica alternativa, como la espectroscopia de absorción atómica de llama (FAAS), siempre que se haya validado y cumpla los criterios de aceptación. La FAAS puede ser apropiada para caracterizar algunos elementos presentes en altas concentraciones en las materias primas; sin embargo, es poco probable que resulte adecuada para analizar productos farmacéuticos finales, en los que los niveles de los analitos de interés son demasiado bajos como para poder determinarlos de forma precisa con esa técnica.

Para poder seleccionar la mejor estrategia de análisis de impurezas elementales, habrá que tener en cuenta los requisitos específicos del laboratorio en cuestión,

comenzando por la decisión de subcontratar el análisis a un laboratorio externo cualificado o realizar los análisis de forma interna. Si va a evaluar y adquirir por primera vez nuevos instrumentos para este tipo de análisis, debe comprender las prestaciones de los instrumentos en relación con los requisitos del método. El presupuesto también puede ser un factor a considerar, así como las capacidades y la experiencia de los analistas del laboratorio.



Figura 2. Sistema ICP-MS Agilent serie 7800



Figura 3. Sistema ICP-OES Agilent 5110

¿ICP-OES o ICP-MS?

A continuación se indican las principales diferencias de rendimiento entre los sistemas ICP-OES e ICP-MS.

Límites de detección

Los límites de detección (DL) de los sistemas ICP-MS son mucho mejores que los de los sistemas ICP-OES (alrededor de tres órdenes de magnitud menores para la mayoría de los elementos). Esto puede verse compensado en parte por el hecho de que los sistemas ICP-OES pueden tolerar niveles de matriz alrededor de diez veces mayores que los instrumentos ICP-MS, lo que evita tener que diluir en exceso las muestras antes del análisis ICP-OES. Los DL de los sistemas ICP-OES pueden bastar para el análisis de ingredientes como materias primas a granel (reellenos, aglutinantes y otros materiales

similares) de fármacos administrados por vía oral, para los cuales los PDE son mayores. Los instrumentos ICP-MS ofrecen límites de detección de unas pocas partes por trillón. Este valor tan bajo permite determinar de manera precisa todos los elementos requeridos de todas las formas farmacéuticas, incluidos aquellos fármacos indicados para su administración por vía parenteral o inhalatoria, para los cuales los PDE suelen ser uno o dos órdenes de magnitud menores que los de los fármacos administrados por vía oral. Para aquellas instalaciones de fabricación que elaboran diferentes productos, la ICP-MS ofrece la flexibilidad adecuada para alcanzar los límites necesarios para todos los elementos regulados y todos los tipos de muestras.

Dilución

Los niveles de dilución también deben tenerse en cuenta. Si es necesario diluir mucho las muestras debido a que contienen altos niveles de sólidos disueltos (p. ej., de carbonato sódico) o a que sólo hay disponibles pequeñas cantidades de muestra, puede ser necesario contar con la sensibilidad de un sistema ICP-MS para detectar posibles impurezas elementales en las soluciones diluidas preparadas.

Tolerancia a los sólidos disueltos

Los instrumentos ICP-OES pueden tolerar niveles mayores de sólidos disueltos que los instrumentos ICP-MS; por ejemplo, el sistema ICP-OES Agilent 5110 puede analizar muestras con hasta un 25 % de sólidos disueltos totales, por lo que es una buena opción para aquellos laboratorios que analicen materias primas a granel destinadas a la producción de fármacos administrados por vía oral, cuyos PDE son más elevados. Por su parte, los sistemas ICP-MS de Agilent permiten analizar muestras que contienen hasta alrededor de un 2 % de sólidos disueltos totales (TDS); este valor es alrededor de diez veces superior al de los sistemas ICP-MS de otros fabricantes, que suelen estar limitados a unos niveles de matriz de aproximadamente el 0,2 %.

Si es necesario cuantificar impurezas elementales con PDE elevados en muestras que contienen niveles altos de sólidos disueltos, en ese caso la ICP-OES puede ser la opción idónea. No obstante, si debe cuantificar niveles bajos de impurezas elementales en una muestra con alto contenido de matriz (p. ej., cromo presente en la lactosa utilizada en los inhaladores de polvo seco), sería preferible diluir la muestra (para reducir el nivel de sólidos) y usar un sistema ICP-MS.

Especiación

Para algunos elementos, la biodisponibilidad y la toxicidad dependen en gran medida de la forma química (estado de oxidación, forma de complejo organometálico, etc.) del elemento. De todos los analitos recogidos en las

directrices del ICH y la normativa de la USP, el arsénico y el mercurio tienen especial interés, ya que ambos son analitos obligatorios en todos los productos farmacéuticos. Para estos dos elementos, los PDE corresponden a la forma inorgánica, dado que el arsénico inorgánico es la forma más tóxica y se considera que el mercurio inorgánico es la forma que es más probable que esté presente en los materiales farmacéuticos.

Si la concentración de arsénico (valor total de todas las formas) supera la concentración objetivo, el capítulo <232> de la USP recomienda llevar a cabo un análisis de especiación que posibilite la cuantificación independiente del As inorgánico. Si se determina que el As inorgánico está por debajo del límite, se considerará que el material cumple las especificaciones, aun cuando la concentración total de As supere el límite. La especiación del mercurio deberá llevarse a cabo si es probable que el material analizado contenga metilmercurio (la especie más tóxica), que normalmente procederá de materiales marinos (peces, algas marinas, etc.). De lo contrario, la conformidad normativa se determinará mediante el nivel total de Hg, que lo más probable es que esté en la forma mercúrica inorgánica (2⁺).



Figura 4. Sistema LC-ICP-MS completamente integrado de Agilent para el análisis de especiación

Normalmente, el análisis de especiación se lleva a cabo mediante una técnica cromatográfica (por ejemplo, la cromatografía de líquidos) acoplada a un sistema ICP-MS. Los sistemas LC-ICP-MS de Agilent, muy utilizados y completamente integrados, hacen posible un planteamiento sencillo y fiable para la especiación del arsénico y el mercurio en materiales farmacéuticos.

Velocidad de análisis

La ICP-OES es una técnica muy rápida, que prácticamente duplica el rendimiento en cuanto a análisis de muestras en comparación con la ICP-MS; un sistema ICP-OES puede analizar hasta 2500 muestras cada 24 horas, mientras que un sistema ICP-MS puede analizar unas 1000 muestras como máximo. Por tanto, la ICP-OES sería la técnica más adecuada para aquellos laboratorios que deban analizar un número sumamente alto de muestras de fármacos administrados por vía oral sin emplear factores de dilución elevados.

¿Por qué elegir un sistema ICP-OES de Agilent?

El instrumento ICP-OES Agilent 5110 resulta idóneo para analizar muestras farmacéuticas conforme a la metodología de la USP y el ICH, y ofrece funciones y prestaciones como las siguientes:

- Tolerancia a una amplia variedad de matrices de muestras y cargas totales elevadas de matriz (hasta un 25 % de sólidos disueltos totales). Esto permite digerir grandes cantidades de muestra con un factor de dilución pequeño y cumplir los requisitos de exactitud y precisión de las directrices del ICH y la normativa de la USP.
- Estabilidad excelente de la señal a largo plazo que permite la conformidad con los requisitos de reproducibilidad del capítulo <233> de la USP.
- Confirmación dentro del mismo método de la concentración de cada elemento, lo que garantiza que los resultados sean fiables.
- Especificidad de los analitos diana.

Antorcha vertical para analizar muestras complejas

El diseño de la antorcha del sistema ICP-OES Agilent 5110 hace que su instalación resulte rápida y reproducible. Su posición vertical reduce la tasa de depósito de partículas cristalinas en el inyector, un problema asociado al análisis de muestras de matriz compleja con antorchas horizontales, que reduce rápidamente la sensibilidad del instrumento. La antorcha vertical del sistema ICP-OES Agilent 5110 presenta una gran tolerancia a las muestras de matriz compleja y ofrece una excelente precisión a corto plazo y estabilidad a largo plazo; además, reduce la frecuencia de las limpiezas.



Figura 5. La antorcha vertical del sistema ICP-OES Agilent 5110 tiene una configuración idónea para muestras con altos niveles de sólidos disueltos, que a menudo forman depósitos en las antorchas horizontales.

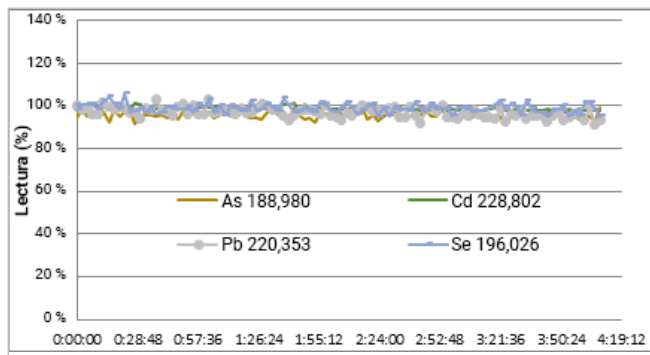


Figura 6. La antorcha vertical del sistema ICP-OES Agilent 5110 ofrece una excelente estabilidad de la señal durante períodos de tiempo prolongados. Esto evitar tener que interrumpir el análisis de muestras para limpiar la antorcha. La gráfica se corresponde con el análisis de una muestra marcada con una concentración de 250 ppb de cuatro elementos en una matriz con un 25 % de NaCl. La desviación estándar relativa (RSD) se mantuvo por debajo del 3 % durante 4 horas.

Óptica diseñada para obtener resultados precisos

El sistema ICP-OES Agilent 5110 tiene una óptica *echelle* con un detector de estado sólido y dispositivo de carga acoplada Vista Chip II. El detector mide más de un 98 % del rango de longitud de onda entre 167 y 785 nm en una única lectura. Esto permite usar varias longitudes de onda alternativas para confirmar dentro del propio método que la concentración medida del elemento no se ve afectada por ninguna interferencia. Para ello, lo que se hace simplemente es usar los datos recogidos por el detector; esto basta para aportar una confianza máxima en la precisión de los resultados.



Figura 7. El detector está sellado herméticamente, lo que evita tener que realizar una purga con argón para medir longitudes de onda del espectro UV. Además, el sello prolonga la vida útil del detector.

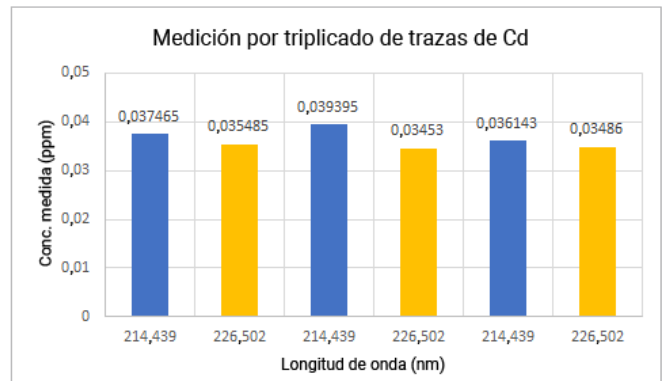


Figura 8. La amplia cobertura de longitudes de onda del detector del sistema ICP-OES Agilent 5110 permite usar las otras líneas de emisión para confirmar la concentración medida de cada elemento. Esto se hace dentro del propio método, sin necesidad de dedicar tiempo adicional. En la gráfica se muestra una medida por triplicado de una solución con trazas de Cd; la línea de 226,502 nm se usó para confirmar los resultados de la línea de 214,439 nm.

Tiempo de actividad máximo del instrumento

El software ICP Expert, que controla el sistema ICP-OES Agilent 5110, incluye una pantalla general sencilla e intuitiva y permite comprobar automáticamente el rendimiento. Estas funciones aportan información en tiempo real acerca del estado del instrumento y confianza respecto al funcionamiento del instrumento conforme a las especificaciones.

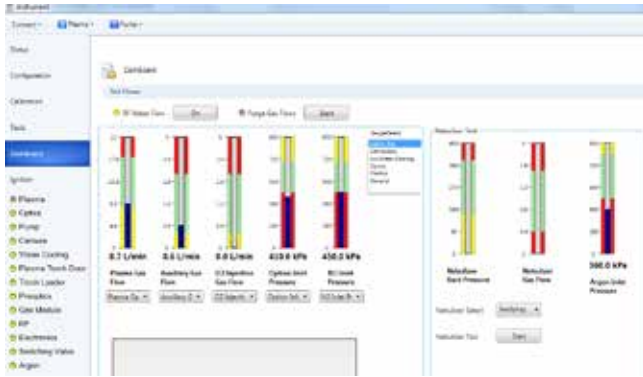


Figura 9. El software ICP Expert incluye una pantalla con los valores en tiempo real de los parámetros críticos del instrumento que permite confirmar al instante que el instrumento funciona correctamente.

Cualificación del proveedor

La comprensión y evaluación del rendimiento del instrumento ICP y la posterior selección de un sistema idóneo para las necesidades del laboratorio son etapas críticas a la hora de implantar la nueva capacidad de análisis elemental en su organización. Como parte de este proceso, lo normal es que se lleve a cabo una evaluación de cualificación del proveedor. Dicha evaluación debería incluir una revisión del historial y la experiencia del proveedor, así como la confirmación de que el proveedor ha implantado un sistema adecuado de gestión de calidad (QMS). Un QMS se utiliza para gestionar la calidad de los productos desde su diseño hasta su consumo u obsolescencia.

Agilent es desde hace décadas un proveedor de confianza en la industria farmacéutica. Los clientes valoran enormemente nuestra labor de gestión de calidad; además, los procesos y la documentación asociados al ciclo de vida de nuestros productos (PLC) y nuestros sistemas de gestión de calidad según las normas ISO garantizan que los productos ofrezcan una calidad excelente y uniforme, y funcionen según lo previsto.

Existe un kit de software Agilent ICP Expert para la Parte 11 del Título 21 del CFR estadounidense que incluye los siguientes elementos: el software ICP Expert que controla los sistemas ICP-OES de Agilent; el administrador de bases de datos de espectroscopia (SDA) de Agilent; y el software Spectroscopy Configuration Manager (SCM) de Agilent. El kit ha sido cualificado por Agilent y cumple los requisitos de la siguiente normativa:

- Parte 58 del Título 21 del CFR estadounidense (buenas prácticas de laboratorio).
- Parte 210 del Título 21 del CFR estadounidense (prácticas correctas de fabricación de fármacos).
- Parte 211 del Título 21 del CFR estadounidense (prácticas correctas de fabricación vigentes para los productos farmacéuticos terminados).

Todo ello aparece ilustrado en la figura 10.



Figura 10. Ejemplo de certificado de declaración de validación del producto que se entrega con el kit de software ICP Expert para la Parte 11 del Título 21 del CFR estadounidense.

Cualificación de la instalación y cualificación operacional

Aunque la selección del proveedor y del instrumento sea el primer paso a la hora de implantar la nueva capacidad analítica, la capacidad del proveedor para suministrar, instalar y poner en servicio el instrumento también es un factor clave para evitar problemas durante la implantación. Los servicios de cualificación, como la cualificación de la instalación

(IQ) y la cualificación operacional (OQ), y la formación de los usuarios son aspectos fundamentales para implantar una instalación analítica en una industria regulada. Tras la puesta en servicio del nuevo instrumento, la completa documentación y la amplia experiencia con aplicaciones de Agilent le garantizan que podrá comenzar a usarlo de la forma más rápida y eficiente posible.

Servicios de cualificación

Agilent ofrece un conjunto completo de servicios de soporte para laboratorios farmacéuticos que deseen implantar nuevas capacidades de análisis de impurezas elementales.

Nuestros rigurosos niveles de control de calidad durante la fabricación, junto con una red internacional de técnicos formados en fábrica, garantizan una instalación rápida y un rendimiento uniforme y fiable del instrumento.

Tras la instalación del instrumento, el motor de cumplimiento automatizado (ACE) de Agilent CrossLab le permitirá acceder a servicios de cualificación de instrumentos (IQ y OQ) que permiten realizar el proceso de cualificación de los instrumentos de análisis (AIQ) sin papeles.

El motor ACE le permite disponer de documentos de homologación e informes de cualificación de equipos (EQR) con trazabilidad completa y aptos para auditorías, lo que reduce el riesgo de incumplimiento.



Figura 11. Documentación de los servicios de cualificación de Agilent CrossLab

Plantillas de métodos de análisis de impurezas elementales

El sistema ICP-OES Agilent 5110 incluye métodos predefinidos para el análisis de impurezas elementales en muestras farmacéuticas; dichos métodos cumplen los requisitos de las directrices Q3D del ICH y de los capítulos <232> y <233> de la USP. Los métodos pueden cargarse con un solo clic, incluidos los datos de las muestras y los análisis realizados.

Los métodos predefinidos incluyen ajustes de parámetros como las condiciones del plasma, las longitudes de onda de emisión de los elementos, los tiempos de integración y los patrones internos. Esto minimiza el tiempo desde el análisis hasta la generación de informes.

Cada plantilla de método puede modificarse para adaptarla a los requisitos específicos del laboratorio y guardarse como una nueva plantilla de método personalizada.

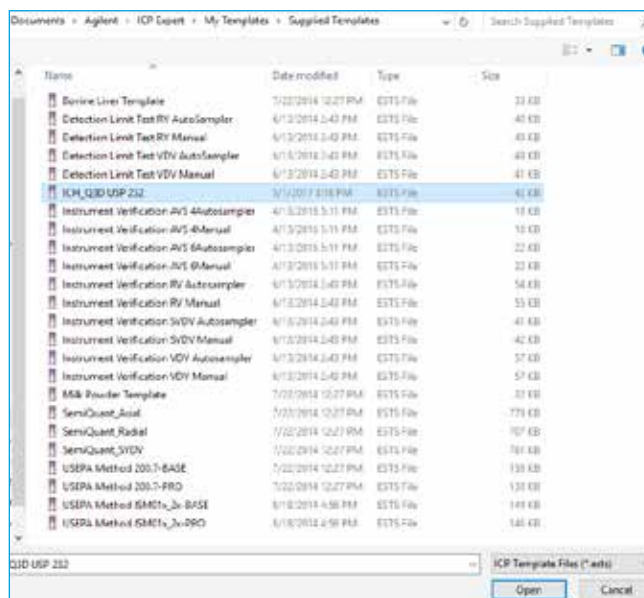


Figura 12. El sistema ICP-OES Agilent 5110 incluye plantillas de métodos aptas para el análisis de impurezas elementales conforme a los requisitos del capítulo <233> de la USP.

Calidad de los datos garantizada gracias a los patrones certificados y con trazabilidad

La capacidad de validar la calidad de los resultados analíticos es un requisito esencial de las prácticas correctas de fabricación. La calidad de los datos dependerá a su vez de la calidad de los patrones y los materiales de referencia utilizados para calibrar el equipo de análisis y confirmar el rendimiento del instrumento mediante pruebas de idoneidad del sistema.

Agilent pone a su disposición materiales de referencia certificados (CRM) conforme a los requisitos del ICH y la USP. Son mezclas de elementos con las concentraciones relativas apropiadas para los valores de PDE aplicables a los fármacos administrados por vía oral y especificados en los métodos del ICH y la USP (actualmente, Agilent está desarrollando CRM adecuados para otras vías de exposición). Los CRM ofrecen trazabilidad NIST, que aporta un elevado nivel de confianza a los resultados cuantitativos obtenidos con los sistemas ICP-MS de Agilent. Además, evitan tener que preparar patrones a partir de patrones monoelementales.



Figura 13. Agilent ofrece un kit de patrones que abarcan todo el conjunto de elementos regulados.

Los CRM de Agilent para el análisis de impurezas elementales están disponibles en forma de kit con cinco patrones independientes (incluido un patrón interno) que abarcan todo el conjunto de elementos regulados. También existe la opción de comprar por separado cada una de las cinco soluciones (por ejemplo, si solo necesita analizar elementos de clase 1).

Los patrones se fabrican en una instalación que cumple los requisitos de la norma ISO Guía 34 y se certifican en laboratorio de ensayo certificado según la norma ISO/IEC 17025.

Tabla 3. Concentraciones de elementos en los patrones (CRM) de Agilent para productos farmacéuticos administrados por vía oral.

Clase ICH/USP	Elemento	PDE, vía oral (µg/d)	Conc. en el material (µg/ml)
Clase 1	Cd	5	5
	Pb	5	5
	As (inorgánico)	15	15
	Hg (inorgánico)	30	30
Clase 2A	Co	50	50
	V	100	100
	Ni	200	200
Clase 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
Clase 3	Li	550	550
	Sb	1.200	1.200
	Ba	1.400	1.400
	Mo	3.000	3.000
	Cu	3.000	3.000
	Sn	6.000	6.000
	Cr	11.000	11.000
	Patrón A de elementos diana ICH/USP		
	Patrón B de elementos diana ICH/USP		
	Patrón C de elementos diana ICH/USP		
	Patrón D de elementos diana ICH/USP		

Conformidad con la normativa sobre registros electrónicos y firmas electrónicas (ERES)

La FDA estadounidense ha publicado normativa para garantizar la seguridad, integridad y trazabilidad de los registros electrónicos, así como directrices acerca de los criterios que utilizan para valorar si las firmas y los registros electrónicos pueden aceptarse como equivalentes a los registros impresos y a las firmas hechas a mano. Dicha normativa se describe en la Parte 11 del Título 21 del Código de Reglamentos Federales (CFR Parte 11 del Título 21) estadounidense. Asimismo, la Comisión Europea también ha publicado normativa al respecto en el Anexo 11, *Computerised Systems* (Sistemas informáticos) del documento *Good Manufacturing Practice (GMP)* (Prácticas correctas de fabricación). También puede encontrarse normativas similares y vigentes en otras jurisdicciones en las GMP del Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) y las de China, así como en el capítulo sobre sistemas informáticos de las GMP de Brasil.

Agilent puede proporcionarle una solución de software para que su laboratorio cumpla los requisitos de la Parte 11 (EE. UU.) o el Anexo 11 (UE), según corresponda. Desde la instalación en el ordenador de control del instrumento hasta la instalación distribuida en sus servidores, nuestras soluciones ofrecen las siguientes ventajas:

- Acceso de usuarios protegido con contraseña para el software para ICP-OES.
- Acceso multinivel configurable a las funciones del software (definido en función de los niveles de privilegios del usuario).
- Seguimiento de auditoría de los inicios y cierres de sesión de los usuarios, con información sobre la actividad de los usuarios en el software ICP Expert.
- Protocolos de firma electrónica (validación del usuario y motivo) para determinadas acciones.
- Almacenamiento seguro de registros electrónicos con el administrador de bases de datos de espectroscopia (SDA) de Agilent. Esto le permitirá almacenar de forma segura en una base de datos los datos de un sistema ICP-OES de Agilent. El SDA puede instalarse en el ordenador de la estación de trabajo del instrumento o en un servidor de red.

Puede encontrar más información sobre las soluciones de software de registro electrónico para sistemas ICP-OES de Agilent en la publicación 5991-8143EN, *“Support for 21 CFR Part 11 and Annex 11 Compliance: Agilent ICP Expert software and SDA/SCM”* (Soporte para la conformidad con la Parte 11 del Título 21 del CFR y el Anexo 11: software Agilent ICP Expert y SDA/SCM).

Soporte técnico

Los sistemas ICP-OES de Agilent incluyen formación detallada para los usuarios y documentación exhaustiva sobre los principales flujos de trabajo, operaciones y trabajos de mantenimiento, con el fin de cumplir los requisitos de las buenas prácticas de laboratorio (GLP) y las prácticas correctas de fabricación (GMP). Además, en el paquete de implantación puede encontrar formación adicional para aplicaciones concretas.

Gracias a nuestra red internacional de oficinas y distribuidores, en Agilent disponemos de la capacidad necesaria para ofrecer soporte incluso a los fabricantes de materiales farmacéuticos ubicados en los lugares más remotos. Tanto si necesita soporte para un único instrumento como para varios laboratorios, Agilent puede ofrecerle servicios y soporte que le ayuden a resolver sus problemas rápidamente, optimizar el funcionamiento continuado de sus sistemas y maximizar la productividad de su equipo gracias a los siguientes servicios:

- Mantenimiento, reparación y conformidad in situ.
- Contratos de servicios para todos sus sistemas y periféricos.
- Formación y consultoría sobre aplicaciones a través de nuestra red internacional específica de especialistas.



Figura 14. Los sistemas ICP-OES de Agilent incluyen una ayuda on-line completa y un sistema de familiarización electrónica que guía al usuario por los flujos de trabajo más habituales.

El servicio garantizado Agilent es la garantía más segura de todo el sector. Si su instrumento Agilent requiere alguna intervención durante el período de vigencia del contrato de servicios de Agilent, garantizamos la reparación del mismo o su sustitución de forma gratuita. Ningún otro fabricante o proveedor de servicios ofrece este nivel de garantía para mantener su laboratorio en funcionamiento con la máxima productividad.

Referencias

1. Capítulo <232> de la USP, “Impurezas elementales – Límites”, Pharmacopeial Forum, 42(2), marzo-abril de 2016.
2. Capítulo <233> de la USP, “Impurezas elementales – Procedimientos”, USP 38–NF 33, Suplemento segundo.
3. Directrices Q3D del ICH sobre impurezas elementales, EMA/CHMP/ICH/353369/2013, julio de 2016.

www.agilent.com/chem/pharma

Agilent no se hace responsable de ningún error incluido en este documento ni de ningún daño accidental o consecuencial relacionado con la distribución, la aplicación o el uso de este material.

La información, las descripciones y las especificaciones de esta publicación están sujetas a modificación sin previo aviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2017

Publicado el 26 de mayo de 2017

Número de publicación: 5991-8150ES



Agilent Technologies