



Analisi delle impurezze elementari secondo i capitoli USP <232>/<233> e ICH Q3D: la soluzione ICP-MS di Agilent

White paper



I nuovi requisiti dell'analisi di impurezze elementari

È responsabilità degli enti normativi di tutto il mondo garantire l'efficacia e la sicurezza dei prodotti farmaceutici. A tale scopo, è necessario identificare i contaminanti potenzialmente tossici e nocivi (impurezze elementari incluse) e definire i livelli massimi di esposizione dei pazienti. A febbraio 2017 sono state completate le versioni finali delle nuove procedure per l'analisi delle impurezze (inorganiche) elementari negli ingredienti e nei prodotti farmaceutici. I test colorimetrici e chimici a umido fino a oggi in uso, quali il capitolo 2.4.8 sui metalli pesanti della Farmacopea Europea e il capitolo generale <231> della convenzione della United States Pharmacopoeia (USP), sono stati sostituiti da metodi strumentali che permettono la determinazione quantitativa specifica delle singole impurezze elementari negli ingredienti e nei prodotti farmaceutici.



Agilent Technologies

La United States Pharmacopoeia, in parallelo alla Conferenza internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei farmaci ad uso umano (ICH), ha pubblicato nuovi standard per la misurazione delle impurezze inorganiche nei farmaci e nei loro ingredienti. L'implementazione dei due nuovi capitoli generali <232> (limiti delle impurezze elementari)[1] e <233> (procedure in materia di impurezze elementari)[2] della United States Pharmacopoeia è prevista per gennaio 2018. Il metodo ICH equivalente è definito nella linea guida dell'ICH sulle impurezze negli elementi (Q3D)[3], che è già entrato in fase 5 (implementazione). Il metodo ICH-Q3D è in vigore da giugno 2016 per quanto riguarda le nuove domande di autorizzazione all'immissione in commercio e prevede la scadenza di dicembre 2017 per i prodotti medicinali precedentemente autorizzati.

I nuovi capitoli ICH Q3D e USP <232> includono elementi catalizzatori e altri contaminanti inorganici che possono essere introdotti in un prodotto farmaceutico a partire dalle materie prime, dal processo di produzione, dall'ambiente, dalle confezioni e dai sistemi di chiusura dei contenitori (CCS). I limiti massimi di esposizione sono definiti in base alla tossicità e alla via di esposizione di ciascuna impurezza, anziché alla capacità del metodo, come avveniva invece nel caso del precedente test colorimetrico di precipitazione dei solfuri previsto nel capitolo USP <231>.

Il capitolo USP <233> raccomanda l'uso di moderne tecniche strumentali (spettrometria a emissione ottica con sorgente al plasma accoppiato induttivamente (ICP-OES) o spettrometria di massa al plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS)) in sostituzione al test colorimetrico del capitolo USP <231>. È possibile impiegare procedure alternative, purché si dimostri che le stesse soddisfano i requisiti in termini di prestazioni definiti nei capitoli pertinenti. L'USP <233> raccomanda inoltre il ricorso alla digestione completa del campione in vessel chiuso per i campioni solidi al fine di ottenere il recupero quantitativo di tutti gli analiti regolamentati, inclusi gli elementi volatili quali il mercurio.

Il metodo equivalente in vigore in Cina per l'analisi di materiali farmaceutici (inclusi i farmaci tradizionali cinesi o TCM) sono definiti nella 10ª edizione della farmacopea cinese (ChP). Tale edizione, approvata a giugno 2015 ed entrata in vigore a dicembre 2016, prescrive già la metodologia ICP-MS come tecnica analitica consigliata per la determinazione delle impurezze elementari nei prodotti farmaceutici.

Limiti delle impurezze elementari

Nella Tabella 1 sono riportati i limiti di esposizione giornaliera ammissibile (PDE) per le impurezze elementari nei farmaci destinati alla somministrazione per via orale, parenterale e inalatoria secondo quanto prescritto dai capitoli ICH e USP.

La tossicità potenziale di un'impurezza elementare varia a seconda della via di esposizione. Le impurezze elementari devono essere oggetto di una valutazione dei rischi del prodotto che sia adeguata alla via di somministrazione prevista del prodotto farmaceutico finale. È necessario inoltre tenere in considerazione la probabilità che un determinato elemento sia presente naturalmente (per esempio nel caso degli elementi associati a una materia prima a base minerale) o introdotto intenzionalmente o accidentalmente (per esempio come catalizzatore di reazioni chimiche o in seguito a contaminazione derivante dalle apparecchiature di processo). Gli elementi più tossici e ubiquitari appartenenti alla Classe 1 (Cd, Pb, As e Hg) devono rientrare nella valutazione dei rischi di tutti i prodotti farmaceutici. Può essere necessario considerare altri elementi, quali le impurezze della Classe 3, soltanto se la via di somministrazione prevista del farmaco è parenterale o inalatoria. La definizione delle tre classi si basa sulla tossicità degli elementi e sulla probabilità che siano presenti nei prodotti farmaceutici destinati a ciascuna via di somministrazione.

Il capitolo generale <232> della United States Pharmacopoeia fornisce indicazioni sul modo in cui un produttore è tenuto a svolgere la valutazione dei rischi per dimostrare la conformità ai limiti normativi per qualsiasi prodotto farmaceutico. Le opzioni previste includono l'analisi diretta della formulazione farmaceutica finale; la misura del livello di impurezze in ciascuno dei componenti utilizzati nel materiale farmaceutico; l'esame dei dati di test o una valutazione dei rischi condotta da un fornitore qualificato di materie prime. Nel caso in cui si proceda a una valutazione dei rischi, quest'ultima deve svolgersi secondo le linee guida definite nel capitolo USP <232> e riassunte in Tabella 1.

Tabella 1. Limiti di esposizione giornaliera ammissibile (PDE) per le impurezze elementari nei prodotti farmaceutici, in base alla via di somministrazione. Gli elementi ombreggiati nella tabella devono essere inclusi nella valutazione dei rischi dei prodotti. Tutti gli elementi in elenco devono essere inclusi nella valutazione dei rischi se presenti naturalmente o se aggiunti intenzionalmente o accidentalmente.

Classe ICH/USP	Elemento	PDE orale (µg/die)	PDE parenterale (µg/die)	PDE inalatoria (µg/die)
Classe 1	Cd - Cadmio	5	2	2
	Pb - Piombo	5	5	5
	As - Arsenico (inorganico)	15	15	2
	Hg - Mercurio (inorganico)	30	3	1
Classe 2A	Co - Cobalto	50	5	3
	V - Vanadio	100	10	1
	Ni - Nickel	200	20	5
Classe 2B	Tl - Tallio	8	8	8
	Au - Oro	100	100	1
	Pd - Palladio	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 - Argento	150	10	7
	Pt - Platino	100	10	1
	Classe 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 - Rame		3.000	300	30
Sn - Stagno		6.000	600	60
Cr - Cromo		11.000	1.100	3

Il valore J

Il livello massimo di impurezze elementari nei prodotti farmaceutici finiti è espresso in termini di esposizione giornaliera ammissibile (PDE) massima. Tale limite tiene conto della concentrazione dell'elemento presente nel prodotto farmaceutico e della dose giornaliera massima consigliata per il medicinale.

Nel caso dei materiali che richiedono digestione o diluizione in un solvente prima dell'analisi, il limite PDE (in µg/die) deve essere convertito in un limite di concentrazione (in µg/L) così come misurato nel campione preparato, una volta apportata la correzione in base al fattore di diluizione necessario per far rientrare gli analiti nell'intervallo analitico dello strumento e tenuto conto del dosaggio giornaliero massimo.

Il valore di concentrazione target nel campione preparato, cui si fa riferimento come "valore J", definisce il limite massimo di concentrazione ammissibile per l'analita nel campione, in cui:

$$J = \frac{PDE}{\text{Diluizione totale} \times \text{Dose giornaliera max}}$$

Il software ICP-MS MassHunter di Agilent calcola i valori J per ciascun analita, tenendo conto della via di somministrazione e del fattore di diluizione impiegato. Il calcolo è illustrato in Tabella 2 per gli elementi della Classe 1 Cd, Pb, As e Hg, nell'ipotesi di un dosaggio massimo pari a 1 g/die e di fattori di diluizione pari a 250 (per esempio 0,2 g in 50 mL) e 1.000 (per esempio 0,1 g in 100 mL). A titolo di confronto, sono riportati i limiti di rivelazione strumentale (IDL) tipici per lo spettrometro ICP-MS Agilent 7800.

Tabella 2. Esempi di calcolo di valori J e confronto con i limiti di rivelazione strumentale (IDL)

Elemento	PDE dose per via orale (µg/die*)	Valore J con diluizione 250x (µg/L)	Valore J con diluizione 1000x (µg/L)	IDL ICP-MS Agilent 7800 (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

* Valori relativi a farmaci somministrati per via orale con dose giornaliera ≤ 10 g.

** Forme inorganiche

Il valore J è utilizzato anche per definire i livelli di calibrazione e le concentrazioni per il controllo di qualità. Per esempio, le calibrazioni devono essere preparate a livelli di concentrazione compresi tra 0,5 J e 1,5 J, la rivelabilità (per le procedure relative ai limiti) deve essere provata impiegando un campione con aggiunta a 80% del valore J (0,8 J) e i test di recupero dell'arricchimento devono essere eseguiti a concentrazioni variabili tra 50% e 150% del valore J (ossia tra 0,5 J e 1,5 J).

Flusso di lavoro Agilent completo per l'implementazione di capacità di test delle impurezze elementari

Preparazione del campione

Il capitolo USP <233> specifica come riferimento svariati metodi che possono essere impiegati nella preparazione dei campioni da analizzare tramite le procedure compendiali ICP-MS e ICP-OES. Sono inclusi:

- analisi diretta
- diluizione/solubilizzazione in un opportuno solvente acquoso, quale acqua o acido diluito
- diluizione/solubilizzazione in un opportuno solvente organico, quale una miscela 25:75 di 2-butossietanolo:acqua, DMSO o DGME
- soluzione indiretta, di preferenza mediante digestione a microonde in vessel chiuso con acidi forti

La maggior parte dei materiali farmaceutici allo stato solido può essere digerita tramite digestione a microonde in vessel chiuso in acido nitrico e acido cloridrico. Questa procedura produce un campione digerito in cui tutti gli elementi regolamentati sono stabilizzati in soluzione e, previa adeguata diluizione, possono

essere sottoposti ad analisi diretta tramite ICP-MS o ICP-OES. Agilent collabora a stretto contatto con i principali produttori mondiali di forni a microonde; questo permette ai laboratori farmaceutici di selezionare e installare il modello più adatto a seconda degli specifici requisiti dei metodi e delle capacità di supporto in loco del produttore del forno.

Gli strumenti ICP-MS di Agilent sono compatibili con tutte le comuni matrici di acidi e solventi organici[4] e con altre matrici complesse, per esempio quelle ottenute dalla dissoluzione di campioni solidi. In genere le misure su questi campioni possono essere eseguite senza ricorrere a fattori di diluizione elevati[5]. I sistemi ICP-MS Agilent sono caratterizzati da plasma stabile ad alta temperatura, che assicura una buona ionizzazione e un'alta sensibilità nei confronti di tutti gli analiti, inclusi gli elementi difficilmente ionizzabili come As, Cd, Hg e vari elementi catalizzatori del gruppo del platino.

La tecnica ICP-MS può essere affetta da errori dovuti alle interferenze poliatomiche, ma gli strumenti ICP-MS a quadrupolo Agilent (modelli 7800 e 7900) forniscono risultati accurati rimuovendo le interferenze mediante una cella di collisione/reazione ORS⁴ proprietaria funzionante in modalità di collisione a elio. Lo sviluppo di metodi è più semplice in quanto la modalità con cella a elio è compatibile con tutti gli analiti in qualsiasi tipo di campione; ciò significa che è necessario un unico set coerente di condizioni, indipendentemente dal tipo di campione in analisi e dagli elementi oggetto della determinazione.

I sistemi ICP-MS Agilent consentono di misurare elementi presenti in alte concentrazioni (elementi principali) e basse concentrazioni (elementi secondari) in un'unica analisi. Questo è reso possibile dall'ampio range dinamico dello strumento, che copre 10 o 11 ordini di grandezza. Per l'analista ciò riduce il tempo dedicato alla preparazione del campione (per esempio non è necessario diluire i campioni concentrati per farli rientrare nell'intervallo analitico dello strumento) e la probabilità che sia necessaria la ripetizione delle analisi a causa di un risultato fuori scala.

La configurazione standard per l'introduzione del campione dei sistemi ICP-MS Agilent è compatibile con un'ampia gamma di tipi di campioni acquosi e stabilizzati in acidi, inclusi quelli contenenti alti livelli di solidi disciolti. Per procedere all'analisi di campioni solubilizzati o diluiti in un'alta concentrazione di un solvente organico, per esempio esano, DMSO o DGME, è disponibile come opzione un sistema modificato di introduzione del campione resistente al solvente.

Inoltre, nel caso dell'analisi di campioni che richiedono l'aggiunta di acido fluoridrico (HF) per ottenere una digestione completa, il sistema di introduzione del campione impiegato è inerte (PFA). Campioni di questa natura non sono comuni nella maggior parte dei laboratori farmaceutici, ma si tratta di un requisito che può riguardare gli eccipienti a base minerale.

Adeguatezza e prestazioni dello strumento

Il capitolo generale <233> (procedure in materia di impurezze elementari) della United States Pharmacopoeia raccomanda l'uso delle tecniche ICP-MS o ICP-OES per la misura dei livelli di impurezze elementari negli ingredienti e nei prodotti farmaceutici. Una tecnica alternativa quale la spettroscopia ad assorbimento atomico a fiamma (FAAS) può essere impiegata se è stata precedentemente validata e soddisfa i criteri di accettazione. La FAAS può essere indicata per la caratterizzazione di alcuni elementi presenti in alta concentrazione nelle materie prime, ma è improbabile che si presti ai test dei prodotti farmaceutici finali, in cui i livelli degli analiti sono troppo bassi per poter essere determinati accuratamente con questa tecnica.

La scelta dell'approccio ottimale per i test delle impurezze elementari dipende dagli specifici requisiti del singolo laboratorio, a partire dalla decisione di affidare l'analisi a un laboratorio a contratto qualificato o, invece, di condurre i test internamente. Chi valuta per la prima volta la possibilità di acquistare nuova strumentazione per questo tipo di analisi, deve essere in grado di apprezzare le capacità prestazionali della strumentazione in relazione ai requisiti dei metodi. Anche il budget è un fattore da tenere in conto, senza dimenticare il livello di competenza ed esperienza degli analisti del laboratorio.



Figura 1. Il sistema ICP-MS Agilent 7800



Figura 2. Il sistema ICP-OES Agilent 5110

ICP-OES o ICP-MS?

I fattori chiave che separano le prestazioni dei sistemi ICP-OES e ICP-MS sono:

Limiti di rivelazione

I limiti di rivelazione di un sistema ICP-MS sono molto migliori di quelli di un sistema ICP-OES e all'incirca 3 ordini di grandezza più bassi per la maggior parte degli elementi. Questo vantaggio è in parte controbilanciato dalla miglior tolleranza ai livelli di matrice dei sistemi ICP-OES (circa 10 volte superiore rispetto ai sistemi ICP-MS), cosicché prima di un'analisi ICP-OES può non essere necessario procedere a una diluizione molto spinta dei campioni. I limiti di rivelazione ICP-OES possono essere sufficienti per l'analisi di ingredienti quali materie prime sfuse (riempitivi, leganti e così via) e per i medicinali orali, caratterizzati da limiti PDE più elevati. I limiti di rivelazione degli strumenti ICP-MS rientrano nell'ordine delle poche parti per trilione per tutti gli elementi regolamentati, valore sufficientemente basso da consentire la determinazione accurata di tutti gli elementi richiesti in tutte le forme di dosaggio, inclusi i farmaci destinati alla somministrazione per via parenterale o inalatoria, i cui livelli PDE in genere sono uno o due ordini di grandezza più bassi rispetto ai medicinali assunti per via orale. Nel caso degli stabilimenti dedicati alla produzione di svariati prodotti, la tecnica ICP-MS offre la flessibilità necessaria a ottenere i limiti richiesti per tutti gli elementi regolamentati in tutti i tipi di campione.

Diluizione

È necessario tener conto anche dei livelli di diluizione impiegati nel corso della preparazione del campione. Qualora siano disponibili soltanto quantità limitate di campione, come nel caso di alcuni principi attivi farmaceutici (API), per ottenere un volume di campione sufficiente per l'analisi può essere necessaria una diluizione molto spinta. Un fattore

di diluizione molto alto riduce la concentrazione target (valore J) in soluzione, cosicché per l'analisi sono richiesti limiti di rivelazione più bassi. Analogamente, i campioni che presentano un alto tenore di solidi disciolti devono essere diluiti prima dell'analisi. I limiti di rivelazione più bassi dei sistemi ICP-MS permettono una maggiore flessibilità nella scelta del livello di diluizione idoneo al materiale e alla procedura di preparazione del campione.

Capacità di trattare i solidi disciolti

I sistemi ICP-MS Agilent sono in grado di trattare campioni contenenti fino a ~2% di solidi disciolti totali (TDS), un valore circa 10 volte superiore rispetto ai sistemi ICP-MS non Agilent, che in genere tollerano livelli di matrice che si aggirano sullo 0,2%. Gli strumenti ICP-OES tollerano livelli di solidi disciolti superiori rispetto agli strumenti ICP-MS; il rivelatore ICP-OES 5110 di Agilent è in grado di eseguire misure su campioni con un tenore di solidi disciolti totali fino al 25% e, pertanto, è un'opzione valida per i laboratori che analizzano esclusivamente materie prime sfuse destinate all'uso nei medicinali orali, che sono soggetti a limiti PDE più alti.

Speciazione

La biodisponibilità di alcuni elementi è fortemente dipendente dalla forma chimica (stato di ossidazione, complesso organometallico e così via) dell'elemento stesso. Tra gli analiti inclusi negli elenchi dei regolamenti ICH/USP, arsenico e mercurio sono particolarmente problematici; entrambi, inoltre, sono analiti richiesti in tutti i prodotti farmaceutici. Il limite PDE specifico per questi due elementi riguarda la forma inorganica in quanto l'arsenico inorganico è la forma più tossica e il mercurio inorganico è ritenuto la forma con la maggior probabilità di essere presente nei materiali farmaceutici.

Qualora la concentrazione di arsenico (totale di tutte le forme) superi la concentrazione target, il capitolo USP <232> suggerisce di eseguire un'analisi di speciazione per permettere la quantificazione indipendente dell'As inorganico. In tal caso, se il livello di As inorganico risulta inferiore al limite il materiale viene ritenuto conforme, anche se la concentrazione totale di As supera il limite. È necessario determinare la speciazione del mercurio se esiste la probabilità che il materiale oggetto del test contenga la specie più tossica ossia il metilmercurio, in genere proveniente da materiale di origine marina (pesce, alghe e così via). In caso contrario, la conformità ai regolamenti viene stabilita mediante la determinazione del livello totale di Hg, molto verosimilmente presente nella forma mercurica (2⁺) inorganica.



Figura 3. Sistema LC-ICP-MS Agilent completamente integrato per l'analisi di speciazione

L'analisi di speciazione viene eseguita impiegando una tecnica di separazione cromatografica, per esempio la cromatografia liquida, accoppiata al sistema ICP-MS. I sistemi LC-ICP-MS Agilent (Figura 3) sono molto diffusi e completamente integrati, offrendo quindi un approccio semplice e affidabile all'analisi di speciazione di arsenico e mercurio nei materiali farmaceutici. L'analisi dei dati per la speciazione utilizza lo stesso formato tabellare intuitivo e interattivo del batch di dati impiegato nelle misure convenzionali di concentrazione totale, come illustrato in Figura 4.

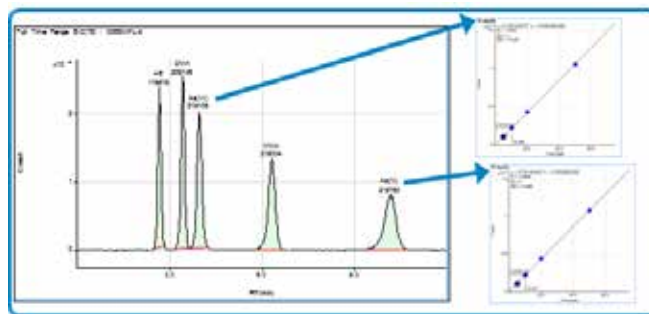


Figura 4. I dati di speciazione sono presentati nel familiare formato tabellare del batch di dati.

Velocità di analisi

L'ICP-OES è una tecnica che permette analisi molto veloci, con un numero di campioni analizzati a parità di tempo circa doppio rispetto alla tecnica ICP-MS; un sistema ICP-OES è in grado di misurare un massimo di 2.500 campioni ogni 24 ore, mentre il massimo per uno strumento ICP-MS è di circa 1.000 campioni. Ciò significa che l'ICP-OES è la tecnica più indicata per i laboratori che eseguono misure su un altissimo numero di campioni di medicinali somministrati per via orale e con fattori di diluizione non molto elevati.

Perché scegliere un sistema ICP-MS Agilent?

L'implementazione delle procedure USP/ICH potrebbe rivelarsi complessa per i laboratori farmaceutici che affrontano per la prima volta l'analisi dei metalli e le tecniche ICP. Per i laboratori che devono implementare le procedure più recenti, il sistema ICP-MS Agilent 7800 è una soluzione semplice e completa basata sui flussi di lavoro che presenta le seguenti caratteristiche:

- Funzioni hardware che riducono al minimo le attività di preparazione del campione e semplificano la calibrazione, tra cui:
 - esclusivo sistema di introduzione di alti livelli di matrice (HMI) per l'analisi di routine di campioni a matrice complessa;
 - modalità con cella a elio e discriminazione dell'energia cinetica (KED) per una rimozione semplice e affidabile di tutte le comuni interferenze poliatomiche, a garanzia dell'accuratezza e per poter disporre degli isotopi qualificanti per l'identificazione inequivocabile degli analiti;
 - rivelatore con range dinamico esteso su 10 ordini di grandezza per la misura degli elementi principali e in tracce, oltre che di campioni con livelli di concentrazione bassi e alti nella stessa analisi.
- Strumenti software che garantiscono prestazioni uniformi del sistema automatizzandone l'ottimizzazione e la calibrazione.
- Metodi preimpostati che pre-definiscono le impostazioni necessarie per i metodi USP/ICH, tra cui condizioni operative, masse degli analiti, tempi di integrazione e assegnazioni degli standard interni.
- Modelli integrati per i report dei test di adeguatezza del sistema.
- Modello dettagliato di procedura operativa standard (SOP) utilizzabile come base per le SOP del laboratorio. Sono incluse istruzioni passo-passo per la configurazione e il funzionamento dei metodi ICH Q3D e USP <232>.

Lo strumento ICP-MS Agilent 7800 è una soluzione ottimizzata per l'analisi di impurezze elementari a basso livello nei prodotti farmaceutici e nelle materie prime. Con il sistema Agilent 7800, l'impiego e la configurazione della tecnica ICP-MS sono di una facilità senza precedenti.

Nel caso dei laboratori che necessitano di un sistema ICP-MS per applicazioni che esulano dall'analisi di routine delle impurezze elementari, per esempio le applicazioni R&D in ambito farmaceutico, lo strumento ICP-MS Agilent 7900 offre limiti di rivelazione ancora più bassi, range dinamico ancora più ampio e maggiore flessibilità per le applicazioni avanzate.

Qualifica del fornitore

Comprendere e valutare le prestazioni degli strumenti ICP per poi scegliere il sistema in linea con le esigenze del laboratorio è una fase cruciale nell'allestimento dei servizi di analisi elementare di un'organizzazione. Questo processo in genere include una valutazione della qualifica del fornitore. Devono essere presi in esame i precedenti e l'esperienza del fornitore ed è necessario ottenere conferma del fatto che quest'ultimo abbia predisposto un adeguato sistema di gestione della qualità (QMS). Un sistema QMS è uno strumento di gestione della qualità dei prodotti, dalla progettazione fino alle fasi di obsolescenza/consumo.

Da decenni Agilent è un fornitore fidato dell'industria farmaceutica. Il nostro sistema di gestione della qualità vanta un'ottima reputazione; inoltre i processi e la documentazione associati al ciclo di vita dei prodotti (PLC) Agilent e i sistemi di gestione della qualità ISO garantiscono che i nostri prodotti mantengano sempre alti livelli di qualità e che forniscano prestazioni in linea con le specifiche.

Il software ICP-MS MassHunter che controlla i sistemi ICP-MS di Agilent è certificato per la conformità ai seguenti requisiti:

- 21 CFR 58 (GLP)
- 21 CFR 210 (GMP per i farmaci)
- oppure 21 CFR 211 (GMP attualmente in vigore per i prodotti farmaceutici finiti)

Il certificato del software ICP-MS MassHunter è riportato in Figura 5.



Figura 5. Esempio di certificato attestante la dichiarazione di validazione del prodotto che accompagna il software ICP-MS MassHunter

Qualificazione dell'installazione e operativa

Sebbene la scelta del fornitore e dello strumento sia il primo passo da compiere per predisporre un nuovo servizio di analisi, altri fattori chiave per garantire un'implementazione efficace sono la capacità del fornitore di consegnare, installare e mettere in servizio lo strumento. I servizi di qualificazione (qualificazione dell'installazione (IQ)

e qualificazione operativa (OQ)), la configurazione e ottimizzazione dei metodi e la formazione degli operatori sono fasi fondamentali dell'implementazione di una struttura analitica in un'azienda regolamentata. Una volta messo in servizio il nuovo strumento, l'esperienza nel campo delle applicazioni e l'esauriva documentazione di Agilent garantiscono che il nuovo strumento sia operativo nella maniera più rapida ed efficiente possibile.

Servizi di qualificazione

Agilent fornisce un pacchetto completo di servizi di assistenza destinati ai laboratori farmaceutici che allestiscono servizi di test delle impurezze elementari.

Gli alti livelli di controllo di qualità della produzione, abbinati a una rete mondiale di tecnici qualificati, sono garanzia di un'installazione rapida e dell'affidabilità e uniformità delle prestazioni dello strumento.

Una volta installato lo strumento, il sistema automatizzato per la conformità (ACE) CrossLab di Agilent fornisce servizi di qualificazione dello strumento (qualificazione dell'installazione e operativa) che adottano un processo informatizzato di qualifica degli strumenti analitici (AIQ).

Il sistema ACE genera documenti di approvazione predisposti per l'audit completamente tracciabili e report di qualificazione dell'apparecchiatura (EQR), riducendo quindi il rischio di non conformità.

La conformità CrossLAB riduce i rischi legati alla regolamentazione:

- Qualifica armonizzata su tutti gli strumenti
- Flessibilità di configurazione dei test in base ai requisiti delle procedure operative standard
- Automazione completa per garantire la conformità al protocollo
- Firme e report elettronici

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

© 2014 by Agilent Technologies	
Certificate of System Qualification	
ICPMS-OQ	
Autosampler Check	
Overall Autosampler Check Test Status	Pass
Autotune	
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 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 89 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 205 Sensitivity No Gas	Pass
Mass 89 Sensitivity H2	Pass
Mass 89 Sensitivity H2	Pass
Order Ratio 156/140	Pass
Doubly Charged Species Ratio 70/140	Pass
Overall Autotune Test Status	Pass

Figura 6. Report di esempio e documentazione dei servizi di qualificazione CrossLab di Agilent

Configurazione dei metodi

Il sistema ICP-MS Agilent 7800 pronto all'uso è fornito con metodi preimpostati e modelli di report predefiniti che semplificano la configurazione di un nuovo metodo di analisi delle impurezze elementari.

Il software ICP-MS MassHunter di Agilent sfrutta un flusso di lavoro ottimizzato supportato da una barra degli strumenti con gadget che affianca i nuovi utilizzatori nella procedura di configurazione dei metodi, definizione dei batch di analisi dei campioni ed elaborazione, approvazione e report dei risultati. Molti dei parametri fondamentali sono predefiniti, mentre la configurazione del sistema impiega potenti strumenti di ottimizzazione automatica e un esaustivo monitoraggio dello stato per garantire prestazioni sempre elevate a prescindere dall'esperienza dell'operatore.

I metodi ICH-Q3D/USP <232>/<233> e ChP per l'analisi delle impurezze elementari possono essere caricati ed eseguiti in modo semplice, con impostazioni (condizioni del plasma, isotopi degli analiti, tempi di integrazione e standard interni) già definite in un metodo preimpostato in dotazione con il software.

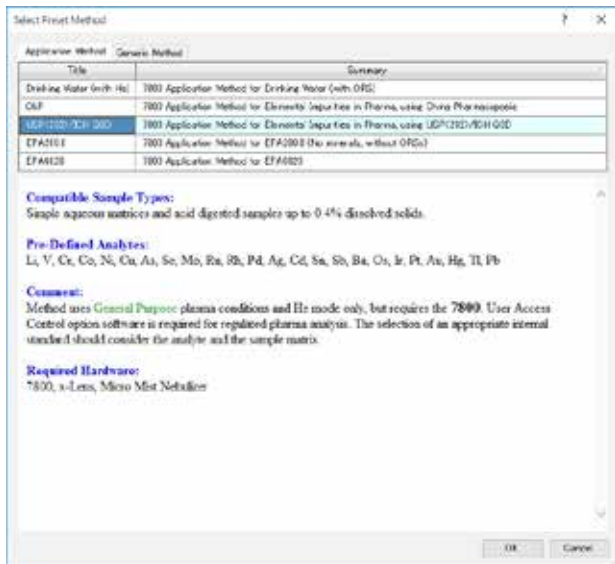


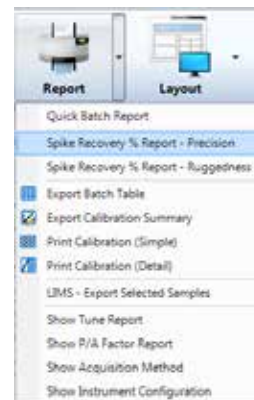
Figura 7. Il software ICP-MS MassHunter di Agilent include metodi preimpostati per l'analisi delle impurezze elementari secondo i metodi ICH/USP e della farmacopea cinese (ChP)

Se le esigenze di analisi sono di altra natura, per esempio il laboratorio esegue sempre misure su un sottoinsieme specifico di analiti regolamentati, il metodo preimpostato può essere modificato e salvato come nuovo modello di metodo personalizzato.

Outlier	Minimum Value	Maximum Value	Method
Calibration Curve Fit R	0.95		
ISTD Recovery % [compared with CalIB]	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	5%				100	10	1
ug/ml	5%				11000	1100	3
ug/ml	5%				200	20	5
ug/ml	5%				3000	300	30

Figura 8. Le verifiche di controllo qualità valutano la conformità di ciascun analita ai limiti di concentrazione derivanti dall'esposizione giornaliera ammissibile per ciascuna via di esposizione.



Sample Name	Conc. Spike	Recovery (%)	Conc. Spike	Recovery (%)	Conc. Spike	Recovery (%)	Conc. Spike	Recovery (%)
1. Spike ref. (spike 1)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
2. Spike ref. (spike 2)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
3. Spike (spike 1)	4.200	97.0	4.300	98.6	3.600	97.0	4.700	98.6
4. Spike (spike 2)	5.200	100.0	4.800	90.0	5.600	100.0	4.900	85.0
5. Spike (spike 3)	5.800	99.0	6.000	100.0	6.000	99.0	6.000	99.0
6. Spike (spike 4)	6.200	99.0	6.200	100.0	6.200	99.0	6.200	99.0
7. Spike (spike 5)	6.800	99.0	6.800	100.0	6.800	99.0	6.800	99.0
8. Spike (spike 6)	7.200	99.0	7.200	100.0	7.200	99.0	7.200	99.0

Sample Name	Conc. Spike	Recovery (%)	Conc. Spike	Recovery (%)	Conc. Spike	Recovery (%)	Conc. Spike	Recovery (%)
1. Spike ref. (spike 1)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
2. Spike ref. (spike 2)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
3. Spike (spike 1)	4.200	97.0	4.300	98.6	3.600	97.0	4.700	98.6
4. Spike (spike 2)	5.200	100.0	4.800	90.0	5.600	100.0	4.900	85.0
5. Spike (spike 3)	5.800	99.0	6.000	100.0	6.000	99.0	6.000	99.0
6. Spike (spike 4)	6.200	99.0	6.200	100.0	6.200	99.0	6.200	99.0
7. Spike (spike 5)	6.800	99.0	6.800	100.0	6.800	99.0	6.800	99.0
8. Spike (spike 6)	7.200	99.0	7.200	100.0	7.200	99.0	7.200	99.0

Figura 9. Il software ICP-MS MassHunter mette a disposizione modelli di report che includono le verifiche di accuratezza e precisione definite nel capitolo USP <233>.

Il software ICP-MS MassHunter include anche verifiche di controllo qualità che valutano l'eventuale conformità di ciascun analita ai limiti di concentrazione del valore J derivanti dall'esposizione giornaliera ammissibile (PDE). Gli analiti presenti a livelli superiori a quelli ammissibili sono contrassegnati nella tabella dei dati; limiti diversi sono in vigore a seconda della via di somministrazione del prodotto farmaceutico.

Il software ICP-MS MassHunter include inoltre modelli di report predefiniti per le verifiche di accuratezza (recupero dell'arricchimento) e precisione (ripetibilità e robustezza) definite nel capitolo USP <233>.

Creazione di procedure e formazione degli operatori

Gli strumenti ICP-MS Agilent 7800 sono forniti con un modello dettagliato di procedura operativa standard (SOP) per l'analisi delle impurezze elementari che include:

- riepilogo del metodo ed elenco degli analiti
- dettagli sulla preparazione del campione
- calibrazione e interferenze
- parametri relativi al metodo preimpostato
- report e validazione del metodo USP <233>/ICH
- guida alla risoluzione dei problemi

Sono incluse istruzioni dettagliate per le procedure di configurazione di strumenti e metodi, acquisizione, analisi dei dati e stesura di report. La SOP è affiancata da una serie completa di manuali per l'utente ed esercitazioni su configurazione, funzionamento e manutenzione degli strumenti. Questa SOP può fungere da base per lo sviluppo di una procedura operativa standard personalizzata per l'analisi elementare, permettendo un notevole risparmio di tempo nel processo di allestimento della documentazione di controllo qualità.



Figura 10. Lo strumento è fornito con un modello dettagliato di procedura operativa standard, il che accelera lo sviluppo di SOP personalizzate per la misura delle impurezze elementari

Standard rintracciabili e certificati a garanzia della qualità dei dati

La capacità di validare la qualità dei risultati analitici è un requisito fondamentale delle buone pratiche di fabbricazione. La possibilità di fornire prove a sostegno della qualità dei dati dipende dalla qualità degli standard e dei materiali di riferimento impiegati per calibrare le apparecchiature analitiche e confermare le prestazioni degli strumenti mediante i test di adeguatezza del sistema.

I materiali di riferimento certificati (CRM) ICH/USP di Agilent sono miscele di elementi pre-miscelati alle concentrazioni relative adeguate ai limiti di PDE orale definiti nei metodi ICH/USP (CRM adeguati ai limiti PDE per le altre vie di esposizione sono in fase di sviluppo). Tali CRM sono dotati di tracciabilità NIST, a garanzia di un alto livello di affidabilità dei risultati quantitativi generati dal sistema ICP-MS Agilent. Ciò elimina la necessità di preparare standard di calibrazione a partire da standard singolo elemento.



Figura 11. Il kit di Agilent contiene standard che coprono tutti gli elementi regolamentati

I CRM di Agilent per l'analisi delle impurezze elementari sono disponibili come kit contenente 5 standard distinti (inclusa una miscela di standard interni) che coprono l'insieme completo di elementi regolamentati. In alternativa, è possibile acquistare separatamente ognuna delle 5 soluzioni, per esempio nel caso in cui si misurino soltanto elementi della Classe 1.

Gli standard sono prodotti in una struttura conforme alla Guida ISO 34 e certificati in un laboratorio di analisi ISO/IEC 17025.

Tabella 3. Concentrazioni degli elementi negli standard CRM di Agilent per i prodotti farmaceutici somministrati per via orale

Classe ICH/USP	Elemento	PDE orale (µg/die)	Concentrazione madre (µg/mL)
Classe 1	Cd	5	5
	Pb	5	5
	As (inorganico)	15	15
	Hg (inorganico)	30	30
Classe 2A	Co	50	50
	V	100	100
	Ni	200	200
Classe 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
	Classe 3	Li	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
		Standard elementi target ICH/USP A	
	Standard elementi target ICH/USP B		
	Standard elementi target ICH/USP C		
	Standard elementi target ICH/USP D		

Conformità ai regolamenti su record elettronici e firme elettroniche (ERES)

I regolamenti in vigore della FDA degli Stati Uniti tutelano la sicurezza, l'integrità e la tracciabilità dei record elettronici e specificano le linee guida relative ai criteri impiegati dalla FDA per stabilire l'equivalenza tra firme e record elettronici e record cartacei e firme manuali. Tali regolamenti sono descritti nella Parte 11 del Titolo 21 del codice dei regolamenti federali (CFR 21 Parte 11). Anche la Commissione europea ha implementato regolamenti simili, descritti nell'Allegato 11: Sistemi computerizzati delle proprie regole GMP. Regolamenti equivalenti in vigore in altre giurisdizioni sono descritti nelle GMP PIC/S (Pharmaceutical Inspection Convention/Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme), nelle GMP della Cina e nel capitolo sui sistemi informatici delle GMP del Brasile.

L'ampia scelta di soluzioni software Agilent aiuta i laboratori a garantire la conformità ai regolamenti Parte 11, Allegato 11 e ad altri regolamenti equivalenti. Gli strumenti ICP-MS Agilent possono essere abbinati a un prodotto software per la conformità Agilent adatto ai laboratori di qualsiasi dimensione, da quelli che dispongono di un unico strumento ICP-MS fino alle multinazionali con molte sedi diverse e dozzine o centinaia di strumenti.

Controllo dell'accesso

Il software ICP-MS MassHunter in dotazione con lo strumento si integra con il modulo User Access Control (UAC) di Agilent per fornire:

- protezione tramite password per l'accesso degli utilizzatori al PC workstation e al software ICP-MS;
- accesso flessibile, multi-livello e configurabile alle funzioni software (definito in base ai livelli degli utilizzatori);
- audit trail, ossia i record della connessione/disconnessione degli utilizzatori alla workstation e all'applicazione ICP-MS MassHunter, oltre a informazioni dettagliate sulle operazioni eseguite dagli utilizzatori all'interno del software ICP-MS MassHunter;
- protocolli per le firme elettroniche (validazione dell'utilizzatore e motivo della validazione) per operazioni specifiche, secondo la definizione inclusa in Audit Trail Map (ATM).

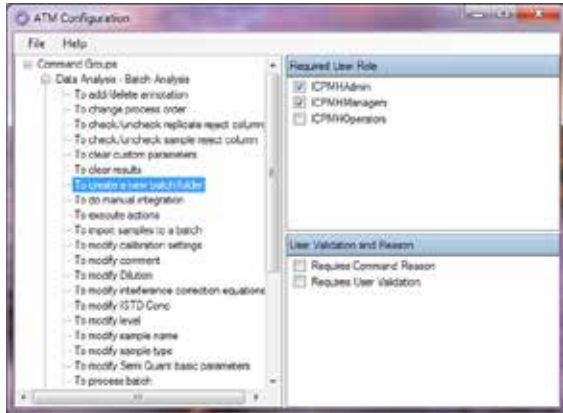


Figura 12. I protocolli per le firme elettroniche (validazione dell'utilizzatore e motivo della validazione) per operazioni specifiche sono definiti nella sezione Audit Trail Map (ATM) del modulo User Access Control (UAC) del software ICP-MS MassHunter di Agilent.

Per supportare le attività lavorative che prevedono più utilizzatori e la turnazione, il modulo UAC consente anche la sostituzione degli utilizzatori nel corso delle sequenze automatizzate o di altre operazioni dai tempi lunghi, senza conseguenze sul collegamento elettronico tra utilizzatore e dati.

Record elettronici

La gamma di prodotti software per la conformità di Agilent permette l'archiviazione sicura dei record elettronici, incluso il controllo delle versioni. Sono disponibili tre opzioni in linea con le specifiche esigenze di qualsiasi laboratorio.

Il software Agilent Spectroscopy Database Administrator (SDA) offre l'archiviazione sicura del database dei dati raccolti da un singolo sistema ICP-MS Agilent. Il software SDA e il database gratuito Microsoft® SQL Server Express sono installati nel PC workstation dello strumento per contenere al minimo i costi di configurazione. Il software SDA è compatibile anche con il software Agilent ICP Expert per le installazioni ICP-OES.

Agilent OpenLAB Server offre la flessibilità di una soluzione espandibile, con l'archiviazione dei dati di un massimo di 100 strumenti inclusi i sistemi ICP-MS Agilent funzionanti con il software ICP-MS MassHunter, oltre che dei sistemi LC e GC Agilent e non Agilent e degli strumenti LC/MS e GC/MS a singolo quadrupolo Agilent in cui è in esecuzione il software OpenLAB CDS. OpenLAB Server è installato in un server separato con architettura RAID per il backup dei dati e un ulteriore livello di sicurezza.

OpenLAB ECM Agilent, anche basato su server, supporta un numero illimitato di strumenti e include il supporto multi-vendor e le firme pdf.

Assistenza

I sistemi ICP-MS Agilent sono accompagnati da un'esauriente documentazione e formazione per l'operatore sulle principali attività, sui flussi di lavoro e sugli interventi di manutenzione a supporto dei requisiti delle buone pratiche di laboratorio (GLP) e delle buone pratiche di fabbricazione (GMP). Formazione supplementare specifica per applicazione è disponibile nel quadro del pacchetto di implementazione associato alla configurazione dei metodi di analisi secondo la SOP Agilent per l'analisi di impurezze elementari.

Grazie a una rete globale di uffici e distributori, Agilent dispone delle capacità necessarie a fornire supporto anche ai produttori di materiali farmaceutici i cui stabilimenti sono dislocati in svariate aree geografiche. Agilent offre un servizio di assistenza mirato a risolvere rapidamente i problemi, incrementare i tempi di operatività e ottimizzare la produttività sia per singoli strumenti sia per più laboratori grazie a:

- Manutenzione, riparazioni e controllo della conformità presso il cliente.
- Contratti di assistenza per tutti i sistemi e le periferiche.
- Consulenza e formazione sulle applicazioni tramite l'apposita rete globale di specialisti.
- I piani di assistenza includono Remote Advisor per ottimizzare l'utilizzo degli strumenti e ottenere la massima produttività.

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.

Figura 13. L'assistenza fornita da Agilent Remote Advisor è di ausilio nel ridurre al minimo i tempi di inattività e migliorare l'efficienza.



Figura 14. I sistemi ICP-MS Agilent sono accompagnati da un CD per la familiarizzazione che fornisce istruzioni, presentazioni e oltre 20 video di formazione che trattano i flussi di lavoro più comuni impiegati con il software ICP-MS MassHunter. Questi strumenti didattici offrono un approccio semplice e uniforme alla formazione di nuovi utilizzatori e alle iniziative mirate all'aggiornamento delle conoscenze.

Il software ICP-MS MassHunter è fornito con un contratto di manutenzione software della durata di 1 anno (con possibilità di prolungamento) che offre accesso illimitato all'assistenza telefonica, aggiornamenti e upgrade gratuiti per il periodo di validità della garanzia.

La garanzia di assistenza Agilent è la più sicura del settore. Se si verifica un guasto a uno strumento Agilent coperto da un contratto di assistenza, ne viene garantita la riparazione o la sostituzione gratuita. Nessun altro produttore o fornitore di servizi potrà mai offrirti questi stessi vantaggi per mantenere sempre al massimo la produttività del tuo laboratorio.

Bibliografia

1. USP Chapter <232> Elemental Impurities- Limits, Pharmacopeial Forum, 42(2), marzo-aprile 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, luglio 2016.
4. Codice di pubblicazione Agilent: 5991-7674EN, Determining Elemental Impurities in Pharmaceutical Ingredients using USP/ICH Methodology and ICP-MS, 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>, 2015

www.agilent.com/chem/pharma

Agilent non può essere ritenuta responsabile di eventuali errori contenuti nel presente documento o di danni incidentali o consequenziali collegati alla fornitura, all'applicazione o all'utilizzo del presente documento.

Le informazioni, descrizioni e specifiche fornite possono variare senza preavviso.

© Agilent Technologies, Inc. 2017

Data di pubblicazione 26 maggio 2017

Numero di pubblicazione: 5991-8149ITE



Agilent Technologies