



Analisi delle impurezze elementari secondo i capitoli USP <232>/<233> e ICH Q3D: la soluzione ICP-OES 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 le soglie di esposizione massima ammissibile a tali contaminanti. 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 livelli massimi di esposizione giornaliera ammissibile (PDE) nei metodi sono definiti in base alla tossicità e alla via di esposizione, anziché alla capacità del metodo, come avveniva invece nel caso del precedente test colorimetrico di precipitazione dei solfuri illustrato nel capitolo USP<231>.

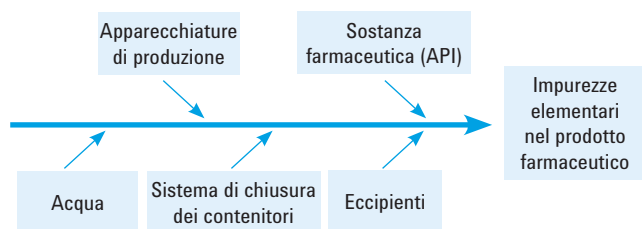


Figura 1. Fonti potenziali di impurezze elementari nei prodotti farmaceutici.

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.

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 aggiunti intenzionalmente.

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		1200	90	20
Ba - Bario		1400	700	300
Mo - Molibdeno		3000	1500	10
Cu - Rame		3000	300	30
Sn - Stagno		6000	600	60
Cr - Cromo		11000	1100	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 nei prodotti farmaceutici 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 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 10 (per esempio 5 g in 50 mL) e 50 (per esempio 2 g in 100 mL). A titolo di confronto, sono riportati i limiti di rivelazione strumentale (IDL) tipici per l'unità ICP-OES Agilent 5110.

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 10x (µg/L)	Valore J con diluizione 50x (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

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

** Forme inorganiche

*** Visione assiale

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 fornisce 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-OES o ICP-MS. 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-OES di Agilent sono compatibili con tutte le comuni matrici di acidi e solventi organici 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. La stabilità del plasma verticale dei sistemi ICP-OES Agilent si traduce inoltre in un'eccellente stabilità e in un'alta sensibilità nei confronti di tutti gli analiti.

La configurazione standard per l'introduzione del campione dei sistemi ICP-OES Agilent è compatibile con un'ampia gamma di tipi di campioni acquosi e stabilizzati in acidi, inclusi quelli con un tenore di solidi disciolti fino al 25%.

Inoltre, nel caso dell'analisi di campioni che, per ottenere una digestione completa, richiedono l'aggiunta di acido fluoridrico (HF), il sistema di introduzione del campione impiegato è inerte. 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-OES o ICP-MS 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 il livello degli analiti è troppo basso per poter essere determinato 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 2. Il sistema ICP-MS Agilent 7800



Figura 3. 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, 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 da uno a 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 tenere conto anche dei livelli di diluizione. Se è necessario diluire molto i campioni a causa dell'alto tenore di solidi disciolti (per esempio carbonato di sodio) o perché gli stessi sono disponibili in quantità limitate, la sensibilità di un sistema ICP-MS può essere indispensabile per rivelare eventuali impurezze elementari nelle soluzioni diluite risultanti.

Capacità di trattare i solidi disciolti

Gli strumenti ICP-OES tollerano livelli di solidi disciolti superiori rispetto ai sistemi ICP-MS; il rivelatore ICP-OES Agilent 5110 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 materie prime sfuse destinate all'uso nei medicinali orali, che sono soggetti a limiti PDE più alti. 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%.

Se è necessario quantificare impurezze elementari ai limiti PDE più alti in campioni contenenti livelli elevati di solidi disciolti, un sistema ICP-OES può essere lo strumento giusto. Se, al contrario, è necessario quantificare bassi livelli di impurezze elementari in un campione a matrice elevata (per esempio il cromo nel lattosio utilizzato per gli inalatori a polvere secca), sono da preferirsi la diluizione del campione (per ridurre il livello di solidi) e l'uso di un sistema ICP-MS.

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

L'analisi di speciazione in genere viene eseguita impiegando una tecnica cromatografica, per esempio la cromatografia liquida, accoppiata a un sistema ICP-MS. I sistemi LC-ICP-MS Agilent sono molto diffusi e completamente integrati, offrendo quindi un approccio semplice e affidabile all'analisi di speciazione di arsenico e mercurio nei materiali farmaceutici.

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-OES Agilent?

Lo strumento ICP-OES Agilent 5110 si presta perfettamente all'analisi di campioni farmaceutici basata sulle metodologie USP e ICH e offre funzionalità e prestazioni quali:

- Tolleranza a un'ampia varietà di matrici del campione e ad alti carichi totali della matrice (fino al 25% di solidi disciolti totali). Ciò permette di digerire ingenti quantità di campione con una diluizione contenuta, soddisfacendo quindi i requisiti di accuratezza e precisione dei regolamenti ICH/USP.
- Eccellente stabilità a lungo termine del segnale per soddisfare i requisiti di ripetibilità del capitolo USP <233>.
- Conferma "all'interno del metodo" della concentrazione di ciascun elemento, a garanzia dell'affidabilità dei risultati.
- Specificità degli analiti target.

Torcia verticale per la misura di campioni complessi

Il design della torcia del rivelatore 5110 fa sì che la sua installazione sia rapida e riproducibile. L'orientamento verticale riduce il tasso di deposito di particelle cristalline sull'iniettore, fenomeno frequente nelle misure di campioni in matrici complesse eseguite con torce orizzontali e che riduce rapidamente la sensibilità dello strumento. La torcia verticale del sistema 5110 presenta un'alta tolleranza ai campioni in matrici complesse, che si traduce in eccellente precisione a breve termine e stabilità a lungo termine e in una frequenza nettamente ridotta degli interventi di pulizia.



Figura 5. La torcia verticale del modello 5110 è la configurazione ideale per i campioni con alti livelli di solidi disciolti, che spesso si depositano sulle torce orizzontali.

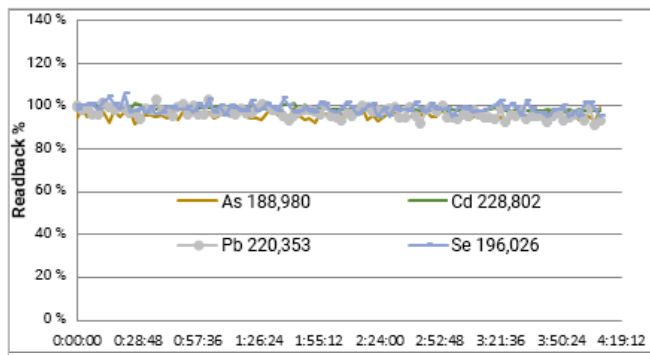


Figura 6. La torcia verticale del rivelatore 5110 assicura un'eccellente stabilità del segnale su lunghi periodi. Ciò significa che non è necessario interrompere l'analisi dei campioni per procedere alla pulizia della torcia. L'analisi riportata in alto riguarda l'aggiunta di 4 elementi a 250 ppb in una matrice di NaCl al 25%. Il valore RSD ottenuto sull'arco di 4 ore è <3%.

Ottica progettata per risultati accurati

Il sistema ICP-OES Agilent 5110 è dotato di ottica a base Echelle con il rivelatore a stato solido ad accoppiamento di carica Vista Chip II. Il rivelatore misura >98% dell'intervallo di lunghezze d'onda tra 167 e 785 nm in un'unica lettura. Ciò permette di impiegare più lunghezze d'onda alternative per ciascun elemento per la conferma "all'interno del metodo" che la concentrazione misurata dell'elemento non è stata perturbata da interferenze. Questa conferma si ottiene semplicemente utilizzando i dati già raccolti dal rivelatore, a garanzia del massimo livello di accuratezza dei risultati.



Figura 7. Il rivelatore è sigillato ermeticamente e, pertanto, non richiede lo spurgo con argon per le misure nell'intervallo di lunghezze d'onda UV. La tenuta ermetica, inoltre, prolunga la durata utile del rivelatore.

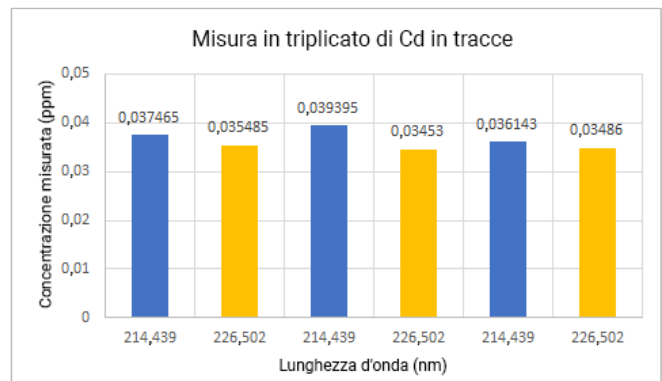


Figura 8. L'ampia copertura delle lunghezze d'onda del rivelatore 5110 consente l'uso di altre linee di emissione per la conferma della concentrazione misurata di ciascun elemento. Questa operazione viene eseguita all'interno del metodo, senza che sia necessario dedicarvi dell'altro tempo. Nella figura in alto è mostrata una misura in triplicato di Cd in tracce in soluzione in cui la linea a 226,502 nm è utilizzata per confermare i risultati ottenuti dalla linea a 214,439 nm.

Massimo tempo di operatività dello strumento

Il software ICP Expert che controlla il sistema 5110 è dotato di dashboard semplice e intuitivo e di verifiche automatiche delle prestazioni. Le informazioni in tempo reale così ottenute segnalano lo stato dello strumento, permettendo di verificare che funzioni secondo le specifiche.

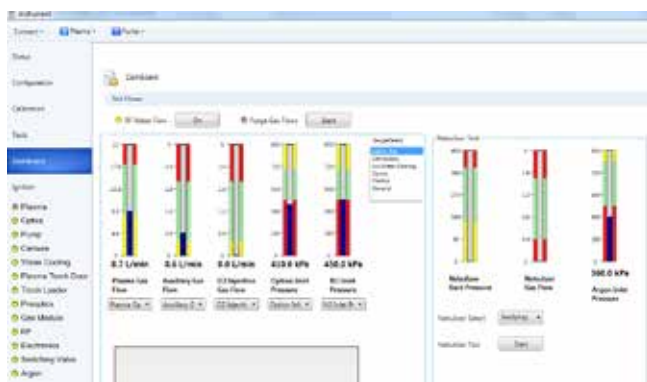


Figura 9. Il software ICP Expert visualizza in tempo reale i parametri critici dello strumento, fornendo una conferma immediata del corretto funzionamento dello strumento.

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 kit software Agilent ICP Expert 21 CFR 11 include: il software ICP Expert che controlla i sistemi ICP-OES Agilent; il software Agilent Spectroscopy Database Administrator (SDA) e il software Agilent Spectroscopy Configuration Manager (SCM). La qualificazione del kit da parte di Agilent ne garantisce 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),

come illustrato in Figura 10.



Figura 10. Esempio di certificato attestante la dichiarazione di validazione del prodotto che accompagna il kit software ICP Expert CFR 21 Parte 11.

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)) 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'esaustiva 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) Agilent CrossLab 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.



Figura 11. Documentazione dei servizi di qualificazione CrossLab di Agilent

Modelli di metodi di analisi delle impurezze elementari

Il sistema Agilent 5110 viene fornito con metodi preimpostati per l'analisi delle impurezze elementari nei campioni farmaceutici, adeguati per la conformità ai requisiti dei capitoli ICH-Q3D e USP <232>/<233>. I metodi, caricabili con un semplice clic, includono informazioni dettagliate sui campioni e sull'analisi.

I metodi preimpostati includono le impostazioni di parametri quali le condizioni del plasma, le lunghezze d'onda di emissione degli elementi, i tempi di integrazione e gli standard interni. In questo modo si riduce al minimo il tempo che intercorre tra l'analisi e il report.

Ogni modello di metodo può essere modificato in base alle specifiche esigenze del laboratorio e salvato come nuovo modello di metodo personalizzato.

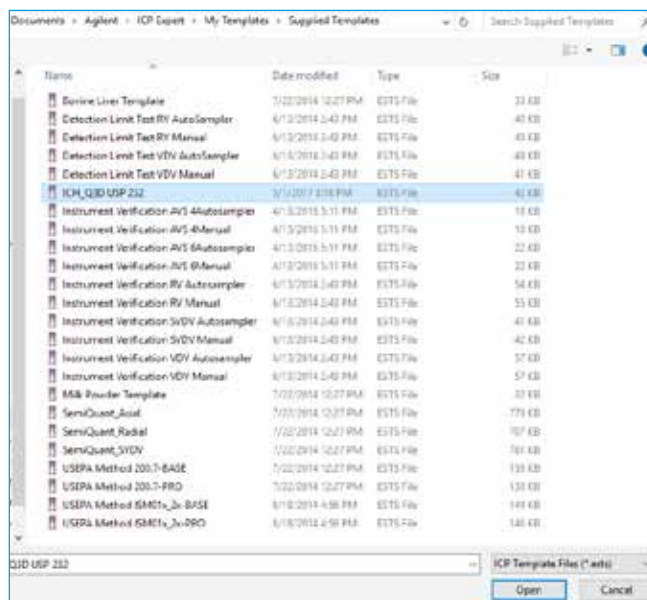


Figura 12. In dotazione con il rivelatore Agilent 5110 vi sono modelli di metodo idonei all'analisi delle impurezze elementari ai sensi del capitolo USP <233>.

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 13. Gli standard inclusi nel kit Agilent coprono l'insieme completo di elementi regolamentati

I CRM di Agilent per l'analisi delle impurezze elementari sono disponibili come kit contenente 5 standard distinti (incluso 1 standard interno) 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	550
	Sb	1200	1200
	Ba	1400	1400
	Mo	3000	3000
	Cu	3000	3000
	Sn	6000	6000
	Cr	11000	11000
	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.

Agilent è in grado di fornire una soluzione software per la Parte 11/11 al fine di fornire assistenza mirata alla conformità del laboratorio. Dall'installazione sul PC di controllo dello strumento all'installazione distribuita sui server del cliente, le nostre soluzioni offrono:

- Protezione tramite password per l'accesso degli utilizzatori al software ICP-OES.
- Accesso multi-livello configurabile alle funzioni software (definito in base ai livelli di privilegi degli utilizzatori).
- Audit trail della connessione/disconnessione degli utilizzatori, incluse informazioni dettagliate sulle operazioni eseguite dagli utilizzatori all'interno del software ICP Expert.
- Protocolli per le firme elettroniche (validazione dell'utilizzatore e motivo della validazione) per operazioni specifiche.
- Archiviazione sicura dei record elettronici tramite il software Agilent Spectroscopy Database Administrator (SDA). Questa funzionalità assicura l'archiviazione sicura del database dei dati da un singolo sistema ICP-OES Agilent. Il software SDA può essere installato nel PC workstation dello strumento o in un server di rete.

Ulteriori informazioni sulle soluzioni software Agilent destinate ai record elettronici ICP-OES sono disponibili nella pubblicazione intitolata "Support for 21 CFR Part 11 and Annex 11 Compliance: Agilent ICP Expert software and SDA/SCM", numero di pubblicazione 5991-8143EN.

Assistenza

I sistemi ICP-OES 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.

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



Figura 14. I sistemi ICP-OES Agilent sono forniti con un'esauriva guida in linea e supporti di familiarizzazione che accompagnano l'utilizzatore nelle varie fasi dei flussi di lavoro più comuni.

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.

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: 5991-8150ITE



Agilent Technologies