

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-MS 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 para los pacientes. 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 máximos de exposición a cada impureza 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.

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.

En China, el método equivalente para analizar materiales farmacéuticos, incluidas las medicinas tradicionales chinas (TCM), se define en la 10.^a edición de la Farmacopea China (ChP). En dicha edición, que fue aprobada en junio de 2015 y entró en vigor en diciembre de 2016, se incluye la ICP-MS como técnica analítica recomendada para la determinación de impurezas elementales en productos farmacéuticos.

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 o accidental.

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	1500	10
Cu (cobre)		3.000	300	30
Sn (estaño)		6.000	600	60
Cr (cromo)		11.000	1100	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 el producto farmacéutico 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 diana en la muestra preparada, denominado “valor J”, define la concentración máxima admisible para el analito en cuestión en esa muestra, donde:

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

El software ICP-MS MassHunter de Agilent calcula el valor J de cada analito en función de la vía de administración y el factor de dilución utilizado. En la tabla 2 se incluye un ejemplo de cálculo para los elementos de clase 1 (Cd, Pb, As y Hg), suponiendo una dosis máxima de 1 g/d y unos factores de dilución de 250 (p. ej., 0,2 g en 50 ml) y 1.000 (p. ej., 0,1 g en 100 ml). También se muestran los límites de detección típicos (IDL) del instrumento ICP-MS Agilent 7800, a modo de comparación.

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

Elemento	PDE, dosis oral (µg/d*)	Valor J (fact. diluc. = 250) (µg/l)	Valor J (fact. diluc. = 1.000) (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

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

** Formas inorgánicas.

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-MS de Agilent toleran todas las matrices con disolventes orgánicos y ácidos comunes [4], 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 [5]. Además, el plasma de los sistemas ICP-MS de Agilent es robusto y de alta temperatura, lo que garantiza una buena ionización y una elevada sensibilidad para todos los analitos, incluidos los elementos de baja ionización (por ejemplo, As, Cd, Hg y varios elementos catalizadores del grupo del platino).

Las interferencias poliatómicas pueden provocar errores en los sistemas ICP-MS; sin embargo, los instrumentos ICP-MS de cuadrupolo de Agilent (Agilent 7800 y 7900) aseguran unos resultados precisos ya que eliminan las interferencias gracias a una celda de colisión/reacción ORS⁴ patentada que funciona en el modo de colisión con helio. Esto simplifica el desarrollo de métodos, dado que el modo de celda de helio es válido para todo tipo de analitos y muestras; por tanto, solamente se requiere un conjunto único y uniforme de condiciones, sean cuales sean los tipos de muestra que haya que analizar o los elementos que haya que determinar.

Los sistemas ICP-MS de Agilent pueden medir elementos presentes en altas concentraciones (elementos mayoritarios) y bajas concentraciones (elementos minoritarios) en un único análisis, lo que resulta posible gracias al amplio rango dinámico del instrumento, que abarca diez u once órdenes de magnitud. Para el analista, esto reduce el tiempo de preparación de muestras (p. ej., evita tener que diluir muestras concentradas para adaptarlas al rango analítico) y la probabilidad de tener que repetir análisis debido a resultados fuera de rango.

La configuración estándar de introducción de muestras de los sistemas ICP-MS de Agilent tolera una amplia variedad de tipos de muestras acuosas y estabilizadas con ácidos, incluidas aquellas que contienen niveles elevados de sólidos disueltos. Para el análisis de muestras disueltas o diluidas en grandes cantidades de un disolvente orgánico, como hexano, DMSO o DGME, existe un sistema de introducción de muestras resistente a disolventes como accesorio opcional.

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 de PFA. 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 un ICP-MS o un ICP-OES 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. Un FAAS puede ser apropiado 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 1. Sistema ICP-MS Agilent 7800.



Figura 2. 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 (rellenos, aglutinantes y otros materiales similares) de fármacos administrados por vía oral, para los cuales los PDE son mayores. Por otra parte, los instrumentos ICP-MS ofrecen límites de detección de unas pocas partes por trillón para todos los elementos regulados. 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 elaboren 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 empleados durante la preparación de las muestras también deben tenerse en cuenta. Si solo hay disponibles pequeñas cantidades de muestra, como sucede en el caso de algunos ingredientes farmacéuticos activos (API), puede ser necesario aplicar factores de dilución elevados para conseguir el volumen de muestra

necesario para el análisis. Las diluciones elevadas reducen la concentración diana (valor J) en solución, lo que hará que los DL requeridos para el análisis sean menores. Asimismo, también será necesario diluir las muestras que contengan altos niveles de sólidos disueltos antes de realizar el análisis. Los sistemas ICP-MS ofrecen DL más bajos, lo que aporta mayor flexibilidad a la hora de elegir un nivel de dilución adecuado para el material y el procedimiento de preparación de muestras correspondientes.

Tolerancia a los sólidos disueltos

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 %. Por su parte, 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 solamente analicen materias primas a granel destinadas a la producción de fármacos administrados por vía oral, cuyos PDE son más elevados.

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 diana, 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 3. 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 de separación cromatográfica (por ejemplo, la cromatografía de líquidos) acoplada a un sistema ICP-MS. Los sistemas LC-ICP-MS de Agilent (consulte la figura 3), muy utilizados y completamente integrados, hacen posible un planteamiento sencillo y fiable para la especiación del arsénico y el mercurio en materiales farmacéuticos. Para el análisis de datos de especiación se utiliza la misma vista intuitiva e interactiva de tabla de lote de datos que para las medidas convencionales de concentración total, tal como se muestra en la figura 4.

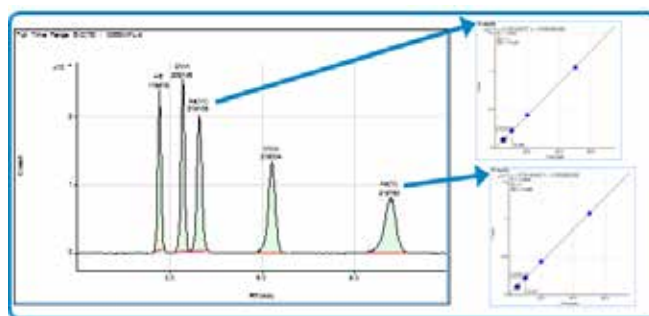


Figura 4. Los datos de especiación se presentan en el conocido formato de tabla de lote de datos.

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 1.000 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-MS de Agilent?

La implantación de los procedimientos de la USP y las directrices de la ICH puede suponer un desafío para los laboratorios farmacéuticos que no estén familiarizados con el análisis de metales y las técnicas de ICP. El sistema ICP-MS Agilent 7800 es una solución sencilla y completa basada en un flujo de trabajo para aquellos laboratorios que deseen implantar los procedimientos más modernos, e incluye:

- Funciones de hardware que minimizan las necesidades de preparación de muestras y simplifican la calibración, como las siguientes:
 - Exclusivo sistema de introducción de muestras de alto contenido en matriz (HMI), que permite analizar de forma rutinaria muestras de este tipo.
 - Modo de celda de helio con discriminación de energía cinética (KED), que posibilita una eliminación sencilla y fiable de todas las interferencias poliatómicas comunes. Esto garantiza la precisión y ofrece acceso a isótopos de cualificación para conseguir una identificación inequívoca del analito.
 - Rango dinámico del detector de diez órdenes de magnitud, lo que permite medir en un mismo análisis elementos mayoritarios y a nivel de trazas, así como muestras con altas y bajas concentraciones.
- Herramientas de software que garantizan un rendimiento uniforme del sistema mediante la automatización de la optimización y el ajuste del instrumento.
- Métodos predefinidos con los ajustes necesarios para los métodos de la USP y el ICH (condiciones de operación, masas de los analitos, tiempos de integración, asignación de patrones internos, etc.).
- Plantillas integradas de informes de pruebas de idoneidad del sistema.
- Una plantilla detallada de procedimiento operativo estandarizado (SOP) que puede usar como punto de partida para los SOP de su laboratorio. Incluye instrucciones detalladas para la configuración y el uso de los métodos especificados en las directrices Q3D del ICH y el capítulo <232> de la USP.

El sistema ICP-MS Agilent 7800 constituye una solución sencilla para el análisis de bajos niveles de impurezas elementales en productos y materias primas farmacéuticos. El sistema ICP-MS Agilent 7800 resulta más sencillo de configurar y usar que nunca.

Además, para aquellos laboratorios que necesiten un sistema ICP-MS para aplicaciones distintas del análisis rutinario de impurezas elementales (p. ej., aplicaciones de I+D farmacéuticas), el instrumento ICP-MS Agilent 7900 ofrece límites de detección aún más bajos, un rango dinámico aún más amplio y mayor flexibilidad para aplicaciones avanzadas.

Cualificación del proveedor

La comprensión y evaluación del rendimiento de los sistemas 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.

El software ICP-MS MassHunter que controla los sistemas ICP-MS de Agilent cumple los requisitos de la siguiente normativa:

- Parte 58 del Título 21 del CFR estadounidense (prácticas correctas 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).

El certificado del software ICP-MS MassHunter se muestra en la figura 5.



Figura 5. Ejemplo de certificado de declaración de validación del producto que se entrega con el software ICP-MS MassHunter.

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), la configuración y la optimización de los métodos 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) de manera automatizada y 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.

El motor ACE de Agilent CrossLab reduce los riesgos en entorno regulado:

- cualificación armonizada para los distintos instrumentos
- flexibilidad para configurar los análisis según los requisitos de los SOP
- automatización completa que garantiza pleno cumplimiento de los protocolos
- informes y firmas electrónicos

© 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. Documentación de los servicios de cualificación de Agilent CrossLab y ejemplos de informes.

Configuración de métodos

El sistema ICP-MS Agilent 7800 incorpora soluciones, métodos predefinidos y plantillas de informe predefinidas que le ayudarán a configurar su nuevo método de análisis de impurezas elementales.

El software ICP-MS MassHunter de Agilent está basado en un flujo de trabajo simplificado con una barra de herramientas con iconos para guiar a los nuevos usuarios a lo largo del proceso de configuración de métodos, definición de lotes de análisis de muestras y procesamiento, aprobación y generación de informes de resultados. Muchos parámetros críticos están predefinidos; además, la configuración del sistema cuenta con robustas herramientas de optimización automática y una completa función de monitorización del estado para garantizar un rendimiento elevado y uniforme, independientemente del nivel de experiencia del usuario.

Podrá cargar y ejecutar de forma sencilla los métodos de análisis de impurezas elementales especificados en las directrices Q3D del ICH, los capítulos <232> y <233> de la USP y la ChP, con los ajustes necesarios (como las condiciones del plasma, los isótopos de los analitos, los tiempos de integración y los patrones internos) incorporados en un método predefinido incluido con el software.

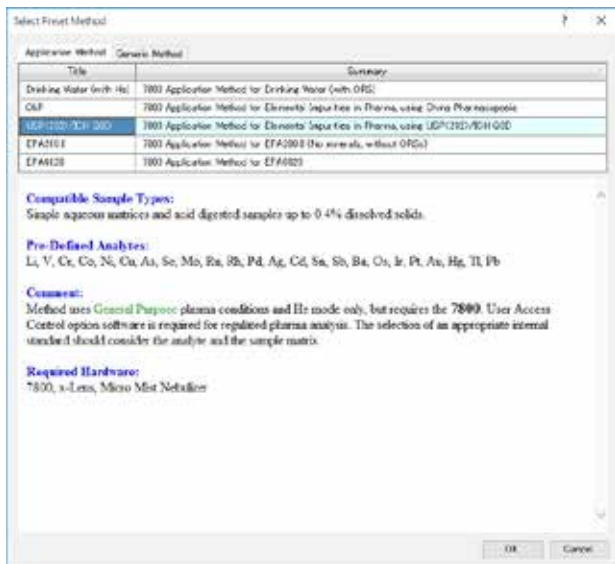


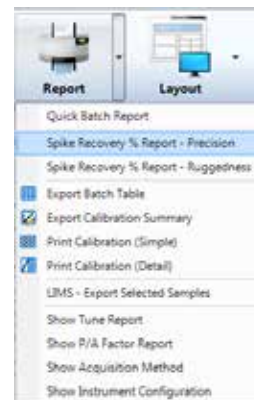
Figura 7. El software ICP-MS MassHunter de Agilent incluye métodos predefinidos para el análisis de impurezas elementales conforme a las especificaciones del ICH, la USP y la Farmacopea China (ChP).

Si los requisitos de su laboratorio son distintos (por ejemplo, si siempre mide un subconjunto específico de analitos regulados), puede modificar el método predefinido y guardarlo como una nueva plantilla de método personalizada.

Outlier	Minimum Value	Maximum Value	Method
Calibration Curve Fit R	0.95		
ISTD Recovery % [compared with CalBR]	80	120	
Spike Recovery % [compared with SpikeRef]			Spike Ref
QC Sample Conc Stability % [use QC1 Sample]	0	100	Cal (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 BRWV Sample]		100	BRWV
Out of Calibration Curve Concentration Range %		100	

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

Figura 8. Las comprobaciones de control de calidad evalúan si cada analito cumple los límites de concentración derivados de los límites diarios admisibles de exposición aplicables a cada vía de exposición.



Sample Name	Conc. Spike	Recovery (%)	Conc. Spike	Recovery (%)	Conc. Spike	Recovery (%)	Conc. Spike	Recovery (%)
1. Spike ref. 1000.0	1000.0	100.0	1000.0	100.0	1000.0	100.0	1000.0	100.0
2. Spike ref. 200.0	200.0	100.0	200.0	100.0	200.0	100.0	200.0	100.0
3. Spike 2000.0	4200.0	102.0	4300.0	102.0	4400.0	102.0	4500.0	102.0
4. Spike 2000.0	5200.0	104.0	5300.0	104.0	5400.0	104.0	5500.0	104.0
5. Spike 2000.0	6200.0	106.0	6300.0	106.0	6400.0	106.0	6500.0	106.0
6. Spike 2000.0	7200.0	108.0	7300.0	108.0	7400.0	108.0	7500.0	108.0
7. Spike 2000.0	8200.0	110.0	8300.0	110.0	8400.0	110.0	8500.0	110.0
8. Spike 2000.0	9200.0	112.0	9300.0	112.0	9400.0	112.0	9500.0	112.0
9. Spike 2000.0	10200.0	114.0	10300.0	114.0	10400.0	114.0	10500.0	114.0
10. Spike 2000.0	11200.0	116.0	11300.0	116.0	11400.0	116.0	11500.0	116.0
11. Spike 2000.0	12200.0	118.0	12300.0	118.0	12400.0	118.0	12500.0	118.0
12. Spike 2000.0	13200.0	120.0	13300.0	120.0	13400.0	120.0	13500.0	120.0
13. Spike 2000.0	14200.0	122.0	14300.0	122.0	14400.0	122.0	14500.0	122.0
14. Spike 2000.0	15200.0	124.0	15300.0	124.0	15400.0	124.0	15500.0	124.0
15. Spike 2000.0	16200.0	126.0	16300.0	126.0	16400.0	126.0	16500.0	126.0
16. Spike 2000.0	17200.0	128.0	17300.0	128.0	17400.0	128.0	17500.0	128.0
17. Spike 2000.0	18200.0	130.0	18300.0	130.0	18400.0	130.0	18500.0	130.0
18. Spike 2000.0	19200.0	132.0	19300.0	132.0	19400.0	132.0	19500.0	132.0
19. Spike 2000.0	20200.0	134.0	20300.0	134.0	20400.0	134.0	20500.0	134.0
20. Spike 2000.0	21200.0	136.0	21300.0	136.0	21400.0	136.0	21500.0	136.0
21. Spike 2000.0	22200.0	138.0	22300.0	138.0	22400.0	138.0	22500.0	138.0
22. Spike 2000.0	23200.0	140.0	23300.0	140.0	23400.0	140.0	23500.0	140.0
23. Spike 2000.0	24200.0	142.0	24300.0	142.0	24400.0	142.0	24500.0	142.0
24. Spike 2000.0	25200.0	144.0	25300.0	144.0	25400.0	144.0	25500.0	144.0
25. Spike 2000.0	26200.0	146.0	26300.0	146.0	26400.0	146.0	26500.0	146.0
26. Spike 2000.0	27200.0	148.0	27300.0	148.0	27400.0	148.0	27500.0	148.0
27. Spike 2000.0	28200.0	150.0	28300.0	150.0	28400.0	150.0	28500.0	150.0
28. Spike 2000.0	29200.0	152.0	29300.0	152.0	29400.0	152.0	29500.0	152.0
29. Spike 2000.0	30200.0	154.0	30300.0	154.0	30400.0	154.0	30500.0	154.0
30. Spike 2000.0	31200.0	156.0	31300.0	156.0	31400.0	156.0	31500.0	156.0
31. Spike 2000.0	32200.0	158.0	32300.0	158.0	32400.0	158.0	32500.0	158.0
32. Spike 2000.0	33200.0	160.0	33300.0	160.0	33400.0	160.0	33500.0	160.0
33. Spike 2000.0	34200.0	162.0	34300.0	162.0	34400.0	162.0	34500.0	162.0
34. Spike 2000.0	35200.0	164.0	35300.0	164.0	35400.0	164.0	35500.0	164.0
35. Spike 2000.0	36200.0	166.0	36300.0	166.0	36400.0	166.0	36500.0	166.0
36. Spike 2000.0	37200.0	168.0	37300.0	168.0	37400.0	168.0	37500.0	168.0
37. Spike 2000.0	38200.0	170.0	38300.0	170.0	38400.0	170.0	38500.0	170.0
38. Spike 2000.0	39200.0	172.0	39300.0	172.0	39400.0	172.0	39500.0	172.0
39. Spike 2000.0	40200.0	174.0	40300.0	174.0	40400.0	174.0	40500.0	174.0
40. Spike 2000.0	41200.0	176.0	41300.0	176.0	41400.0	176.0	41500.0	176.0
41. Spike 2000.0	42200.0	178.0	42300.0	178.0	42400.0	178.0	42500.0	178.0
42. Spike 2000.0	43200.0	180.0	43300.0	180.0	43400.0	180.0	43500.0	180.0
43. Spike 2000.0	44200.0	182.0	44300.0	182.0	44400.0	182.0	44500.0	182.0
44. Spike 2000.0	45200.0	184.0	45300.0	184.0	45400.0	184.0	45500.0	184.0
45. Spike 2000.0	46200.0	186.0	46300.0	186.0	46400.0	186.0	46500.0	186.0
46. Spike 2000.0	47200.0	188.0	47300.0	188.0	47400.0	188.0	47500.0	188.0
47. Spike 2000.0	48200.0	190.0	48300.0	190.0	48400.0	190.0	48500.0	190.0
48. Spike 2000.0	49200.0	192.0	49300.0	192.0	49400.0	192.0	49500.0	192.0
49. Spike 2000.0	50200.0	194.0	50300.0	194.0	50400.0	194.0	50500.0	194.0
50. Spike 2000.0	51200.0	196.0	51300.0	196.0	51400.0	196.0	51500.0	196.0
51. Spike 2000.0	52200.0	198.0	52300.0	198.0	52400.0	198.0	52500.0	198.0
52. Spike 2000.0	53200.0	200.0	53300.0	200.0	53400.0	200.0	53500.0	200.0
53. Spike 2000.0	54200.0	202.0	54300.0	202.0	54400.0	202.0	54500.0	202.0
54. Spike 2000.0	55200.0	204.0	55300.0	204.0	55400.0	204.0	55500.0	204.0
55. Spike 2000.0	56200.0	206.0	56300.0	206.0	56400.0	206.0	56500.0	206.0
56. Spike 2000.0	57200.0	208.0	57300.0	208.0	57400.0	208.0	57500.0	208.0
57. Spike 2000.0	58200.0	210.0	58300.0	210.0	58400.0	210.0	58500.0	210.0
58. Spike 2000.0	59200.0	212.0	59300.0	212.0	59400.0	212.0	59500.0	212.0
59. Spike 2000.0	60200.0	214.0	60300.0	214.0	60400.0	214.0	60500.0	214.0
60. Spike 2000.0	61200.0	216.0	61300.0	216.0	61400.0	216.0	61500.0	216.0
61. Spike 2000.0	62200.0	218.0	62300.0	218.0	62400.0	218.0	62500.0	218.0
62. Spike 2000.0	63200.0	220.0	63300.0	220.0	63400.0	220.0	63500.0	220.0
63. Spike 2000.0	64200.0	222.0	64300.0	222.0	64400.0	222.0	64500.0	222.0
64. Spike 2000.0	65200.0	224.0	65300.0	224.0	65400.0	224.0	65500.0	224.0
65. Spike 2000.0	66200.0	226.0	66300.0	226.0	66400.0	226.0	66500.0	226.0
66. Spike 2000.0	67200.0	228.0	67300.0	228.0	67400.0	228.0	67500.0	228.0
67. Spike 2000.0	68200.0	230.0	68300.0	230.0	68400.0	230.0	68500.0	230.0
68. Spike 2000.0	69200.0	232.0	69300.0	232.0	69400.0	232.0	69500.0	232.0
69. Spike 2000.0	70200.0	234.0	70300.0	234.0	70400.0	234.0	70500.0	234.0
70. Spike 2000.0	71200.0	236.0	71300.0	236.0	71400.0	236.0	71500.0	236.0
71. Spike 2000.0	72200.0	238.0	72300.0	238.0	72400.0	238.0	72500.0	238.0
72. Spike 2000.0	73200.0	240.0	73300.0	240.0	73400.0	240.0	73500.0	240.0
73. Spike 2000.0	74200.0	242.0	74300.0	242.0	74400.0	242.0	74500.0	242.0
74. Spike 2000.0	75200.0	244.0	75300.0	244.0	75400.0	244.0	75500.0	244.0
75. Spike 2000.0	76200.0	246.0	76300.0	246.0	76400.0	246.0	76500.0	246.0
76. Spike 2000.0	77200.0	248.0	77300.0	248.0	77400.0	248.0	77500.0	248.0
77. Spike 2000.0	78200.0	250.0	78300.0	250.0	78400.0	250.0	78500.0	250.0
78. Spike 2000.0	79200.0	252.0	79300.0	252.0	79400.0	252.0	79500.0	252.0
79. Spike 2000.0	80200.0	254.0	80300.0	254.0	80400.0	254.0	80500.0	254.0
80. Spike 2000.0	81200.0	256.0	81300.0	256.0	81400.0	256.0	81500.0	256.0
81. Spike 2000.0	82200.0	258.0	82300.0	258.0	82400.0	258.0	82500.0	258.0
82. Spike 2000.0	83200.0	260.0	83300.0	260.0	83400.0	260.0	83500.0	260.0
83. Spike 2000.0	84200.0	262.0	84300.0	262.0	84400.0	262.0	84500.0	262.0
84. Spike 2000.0	85200.0	264.0	85300.0	264.0	85400.0	264.0	85500.0	264.0
85. Spike 2000.0	86200.0	266.0	86300.0	266.0	86400.0	266.0	86500.0	266.0
86. Spike 2000.0	87200.0	268.0	87300.0	268.0	87400.0			

El software ICP-MS MassHunter también incluye comprobaciones de control de calidad para evaluar si cada analito cumple los límites de concentración (valores J) derivados de los límites diarios admisibles de exposición (PDE). En la tabla de datos aparecerán marcadores si hay analitos que superen los niveles admisibles (los límites aplicables a los productos farmacéuticos variarán en función de la vía de exposición).

Además, el software ICP-MS MassHunter también incluye plantillas de informe predefinidas para las comprobaciones de exactitud (recuperación de la sustancia añadida) y precisión (reproducibilidad y robustez) especificadas en el capítulo <233> de la USP.

Elaboración de procedimientos y formación de usuarios

Los instrumentos ICP-MS Agilent 7800 cuentan con una completa plantilla de procedimiento operativo estandarizado (SOP) para el análisis de impurezas elementales, con todos los elementos indicados a continuación:

- resumen del método y lista de analitos
- detalles de preparación de muestras
- calibración e interferencias
- parámetros de métodos predefinidos
- validación de métodos y generación de informes conforme a los requisitos del ICH y del capítulo <233> de la USP
- guía de resolución de problemas

También se incluyen instrucciones detalladas para los procesos de configuración del instrumento y los métodos, adquisición y análisis de datos, y generación de informes. El SOP va acompañado de un completo conjunto de manuales del usuario y tutoriales acerca de la configuración, el funcionamiento y el mantenimiento del instrumento. Puede utilizar este SOP como punto de partida para crear sus propios SOP de análisis elemental, lo que le ahorrará un tiempo sustancial a la hora de elaborar la documentación de calidad.



Figura 10. El instrumento incluye una detallada plantilla de SOP, que simplificará la elaboración de sus propios SOP de medida de impurezas elementales.

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 adecuabilidad 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 11. 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
	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, <g>Computerised Systems</g> (Sistemas informáticos) del documento <g></g><g>Good Manufacturing Practice (GMP)</g> (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 dispone de un conjunto de soluciones de software para ayudar a los laboratorios a cumplir los requisitos de la Parte 11 (EE. UU.) o el Anexo 11 (UE), según corresponda. Nuestros instrumentos ICP-MS pueden combinarse con distintos programas de software de conformidad de Agilent que permiten dar respuesta a las necesidades de cualquier laboratorio, desde laboratorios con un único instrumento ICP-MS hasta empresas multinacionales con varios centros de trabajo y decenas o centenares de instrumentos.

Control de acceso

El software ICP-MS MassHunter suministrado junto con el instrumento incorpora el módulo de control de acceso de usuarios (UAC) y ofrece las siguientes posibilidades:

- Acceso de usuarios protegido con contraseña para el ordenador de la estación de trabajo y el software del sistema ICP-MS.
- Acceso multinivel, configurable y flexible a las funciones del software (definido en función de los niveles de privilegios del usuario).
- Seguimiento de auditoría (registro de los inicios y cierres de sesión de los usuarios en la estación de trabajo y el software ICP-MS MassHunter, e información detallada sobre la actividad de los usuarios en dicho software).
- Protocolos de firma electrónica (validación del usuario y motivo) para determinadas acciones, según lo especificado en el mapa de seguimiento de auditoría (ATM).

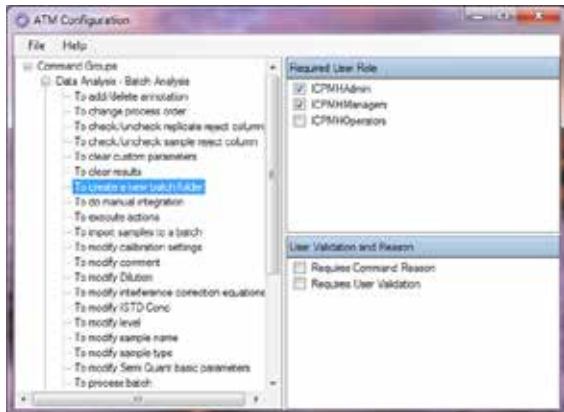


Figura 12. Los protocolos de firma electrónica (validación del usuario y motivo) para determinadas acciones se definen en la sección del mapa de seguimiento de auditoría (ATM) del módulo de control de acceso de usuarios (UAC) del software ICP-MS MassHunter de Agilent.

Además, el módulo UAC posibilita el trabajo a turnos o de varios usuarios con el instrumento, ya que permite cambiar de usuario durante la secuenciación automatizada u otras operaciones de larga duración sin que eso afecte al vínculo electrónico entre el usuario y los datos.

Registros electrónicos

La gama de programas de software de conformidad de Agilent garantiza el almacenamiento seguro de los registros electrónicos, incluido el control de versiones. Existen tres opciones distintas para que pueda elegir la que mejor se adapte a su laboratorio.

El administrador de bases de datos de espectroscopia (SDA) de Agilent permite almacenar en una base de datos segura los datos adquiridos con un único sistema ICP-MS de Agilent. El SDA y la base de datos gratuita SQL Server Express de Microsoft® se instalan en el ordenador de la estación de trabajo del instrumento para minimizar los costes de configuración. Además, el SDA es compatible con el software ICP Expert de Agilent para sistemas ICP-OES.

Agilent OpenLAB Server ofrece la flexibilidad propia de una solución ampliable, y permite almacenar datos de hasta 100 instrumentos, incluidos sistemas ICP-MS de Agilent que funcionen con el software ICP-MS MassHunter, sistemas LC y GC de Agilent y otros fabricantes, e instrumentos LC/MS y GC/MS de cuadrupolo simple de Agilent que funcionen con el software OpenLAB CDS. OpenLAB Server se instala en un servidor independiente con arquitectura RAID, lo que aporta seguridad adicional y permite disponer de copias de seguridad de los datos.

Agilent OpenLAB ECM, otra solución basada en servidor, admite un número ilimitado de instrumentos e incluye funciones de soporte multimarca y firma de archivos PDF.

Soporte técnico

Los sistemas ICP-MS de Agilent incluyen una formación detallada para los usuarios y documentación sobre los principales flujos de trabajo, operaciones y trabajos de mantenimiento, con el fin de cumplir los requisitos de las prácticas correctas de laboratorio (GLP) y las prácticas correctas de fabricación (GMP). Además, puede incluirse en el paquete de implantación una formación adicional para aplicaciones concretas relacionada con la configuración de métodos de análisis conforme al SOP de Agilent para impurezas elementales.

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.
- Planes de servicios, que incluyen el Asesor Remoto Agilent para optimizar el uso de los instrumentos y maximizar la productividad.

Figura 13. Las funciones de asistencia y soporte del Asesor Remoto Agilent le ayudarán a reducir el tiempo de inactividad y mejorar la eficiencia.



Figura 14. Los sistemas ICP-MS de Agilent se entregan con un disco de familiarización que incluye instrucciones, presentaciones y más de 20 videos tutoriales sobre los flujos de trabajo habituales asociados al software ICP-MS MassHunter. Estos tutoriales permiten adoptar un planteamiento sencillo y uniforme para la formación de refresco o de nuevos usuarios.

El software ICP-MS MassHunter incluye un contrato de mantenimiento de software (SMA) de un año de duración (ampliable), que ofrece acceso ilimitado al soporte telefónico y actualizaciones gratuitas durante el período de garantía.

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.
4. Número de publicación de Agilent: 5991-7674EN, *Determining Elemental Impurities in Pharmaceutical Ingredients using USP/ICH Methodology and ICP-MS*, (Determinación de impurezas elementales en ingredientes farmacéuticos mediante el uso de la metodología del ICH o la USP y un sistema 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>* (Validación de los sistemas ICP-MS 7700x/7800 de Agilent para la determinación de impurezas elementales en ingredientes farmacéuticos conforme a las especificaciones del borrador de los capítulos generales <232> y <233> de la USP), 2015.

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: 5991-8149ES



Agilent Technologies