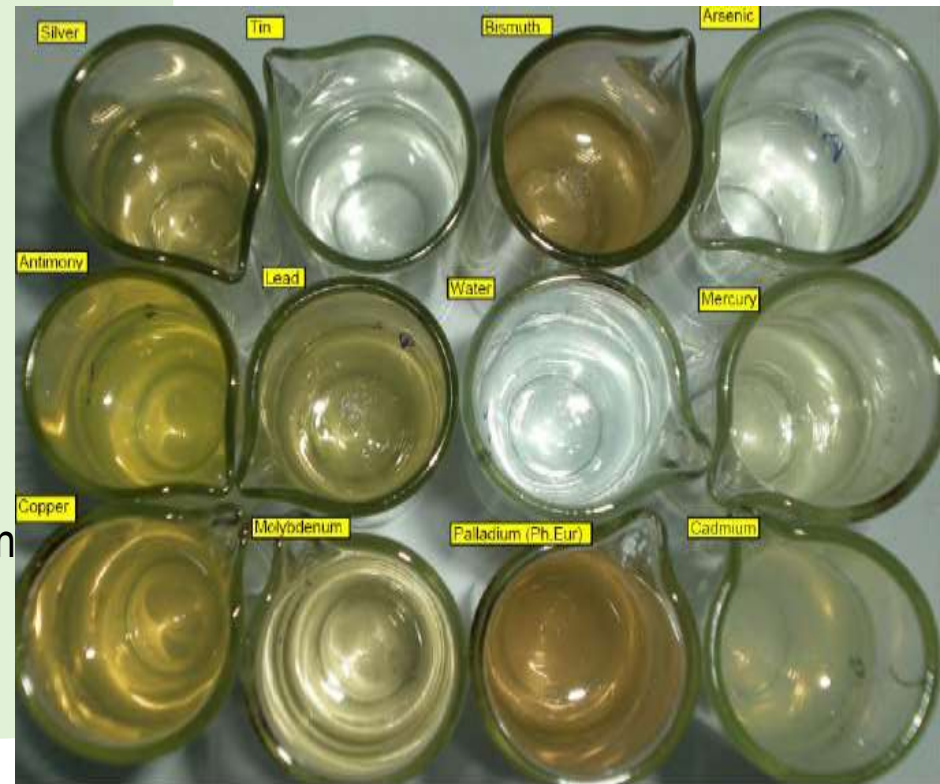




USP 232

Metodología para el Análisis
de Trazas de metales en
Farmacéutica

- ~100 años apareció un método cualitativo
- Detecta metales con la coloración ocasionada por el ion sulfuro (Pb, Hg, Bi, As, Sb, Sn, Cd, Ag, Cu, Mo)
- El color de la muestra se compara al color del estándar
- Prueba no muy específica
- Muy laboriosa
- Se requiere gran cantidad de muestra (2 gramos)
- Requiere un de paso generación de generación de cenizas para muestras solidas



- ▶ Revisión de la metodología USP <231> con los métodos de preparación de muestras modernos.
- ▶ La instrumentación esta basada en la detección de 31 elementos de interés específico. Se asentaron los limites toxicológicos reales para los niveles de metales en alimentos y suplementos de dieta.
- ▶ Preparación de la muestra
 - Plato caliente/bloque caliente
 - Bomba Parr
 - Pre-digestión
 - Descomposición asistida por microondas
- ▶ Instrumentación Analítica
 - AA, XRF, cromatografía de Iones
 - ICP-OES
 - ICP-MS



Exposición Diaria Permitida (PDE) Limites en USP<232>

| Elemento | EF1, Limite de Concentración (ug/g) Dosis Máxima <10g/día | EF 0.1, Limite de Concentration (ug/g) Dosis Máxima <10g/día |
|-----------------------|--|---|
| Cadmio | 0.5 | 0.05 |
| Plomo | 1 | 0.1 |
| Arsénico Inorgánico * | 1.5 | 0.15 |
| Mercurio Inorgánico * | 1.5 | 0.15 |
| Iridio | 10 | 1 |
| Osmio | 10 | 1 |
| Paladio | 10 | 1 |
| Platino | 10 | 1 |
| Rodio | 10 | 1 |
| Rutenio | 10 | 1 |
| Cromo | 25 | 2.5 |
| Molibdeno | 25 | 2.5 |
| Níquel | 25 | 2.5 |
| Vanadio | 25 | 2.5 |
| Cobre | 250 | 25 |
| Manganeso | 250 | 25 |

Los 4
grandes

| Ruta de Administración | Factor de Exposición (EF) |
|--|---------------------------|
| Oral (Sólidos y Líquidos) | 1 |
| Otros medios (inyectables, implantes y oftálmico) | 0.1 |
| Local y Dermatológicos | 1 |
| Mucosa (nasal, ótico, rectal, vaginal, uretral, otros) | 1 |
| Inhalación (aerosol, inhaladores, y gases) | 0.1 |




► Procedimiento 1. ICP-OES

- Se requieren 2 estándares de calibración; alto a 2x el límite, bajo a ½ límite, igualación matriz.
- La concentración de las muestras no debe exceder 2x el límite.
- Se debe checar desviación de la calibración; correr un estándar de ½ límite antes y después del análisis de las muestras (20%).
- Analice de acuerdo a las sugerencias del fabricante para el programa y longitudes de onda.

► Procedimiento 2. ICP-MS

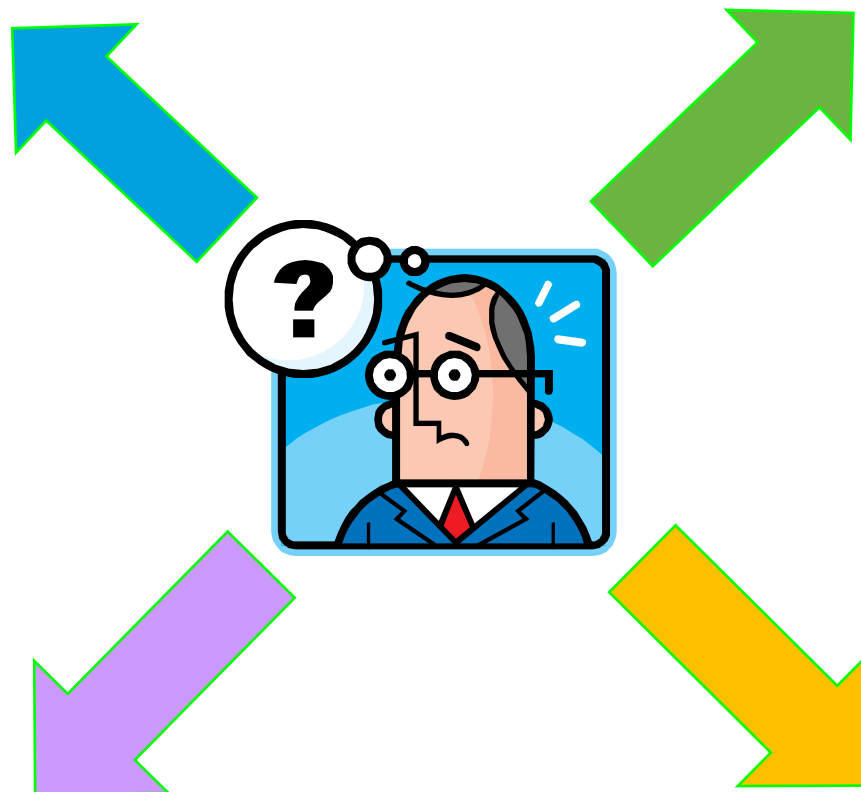
- Se requieren 2 estándares de calibración; alto a 2x el límite, bajo a ½ límite, igualación matriz.
- La concentración de las muestras no debe exceder 2x el límite.
- Se debe checar desviación de la calibración; correr un estándar de ½ límite antes y después del análisis de las muestras (20%).
- Medidas apropiadas deben ser tomadas en cuenta para corregir las interferencias de matriz inducidas (As y ArCl).
- Analice de acuerdo a las sugerencias del fabricante para el programa y m/z.

Briefing <233> impurezas Elementales—Procedimiento

- 
- Diluir en solución Acuosa si es soluble en agua.
 - Diluir en solvente Orgánico si es soluble.
 - Digestión por Microondas en recipiente cerrado para muestras insolubles

¿Cómo analizo mis muestras?

¿Cual técnica analítica es la correcta?



¿Cómo preparo mis muestras?

¿Qué elementos
debo analizar?

<233> Impurezas Elementales—Procedimiento.

Este nuevo capítulo de prueba general propuesto es el segundo de dos desarrollados para reemplazar el capítulo de prueba general *Metales Pesados* <231>; el primer capítulo es de *purezas elementales—Límites* <232>. Este procedimiento descrito en el capítulo <231> es inadecuado para proporcionar las bases del control de los elementos en el capítulo <232> y sus límites propuestos.

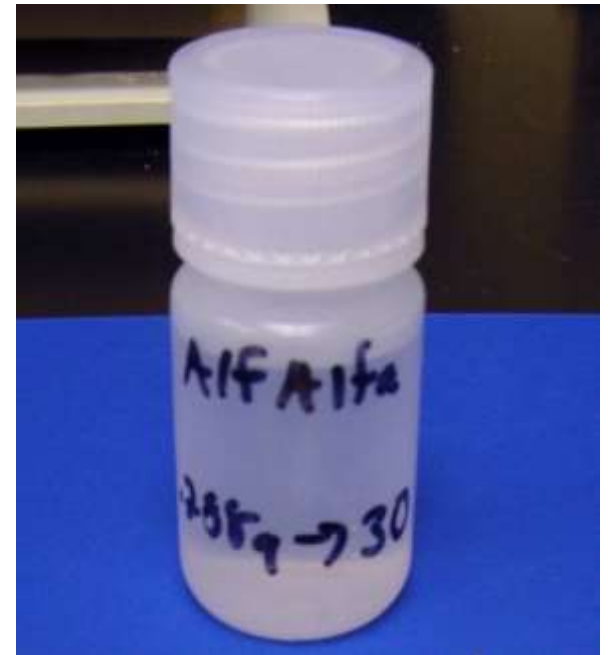
Este capítulo describe la validación de dos tipos de procedimientos, límites y cuantificación, para la medición de impurezas elementales y proporciona el criterio de aprobación de procedimientos alternos. Este capítulo también describe dos procedimientos, el Plasma Acoplado Inductivamente—de Espectroscopia de Emisión Atómica (Óptica) (ICP-OES) y el Plasma Acoplado Inductivamente—con Espectrometría de Masas (ICP-MS), **ambos usando digestión por microondas de recipiente cerrado.**

Sólidos, aceites y cremas

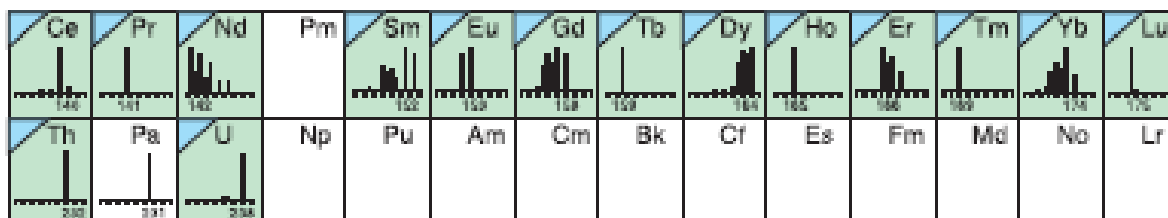
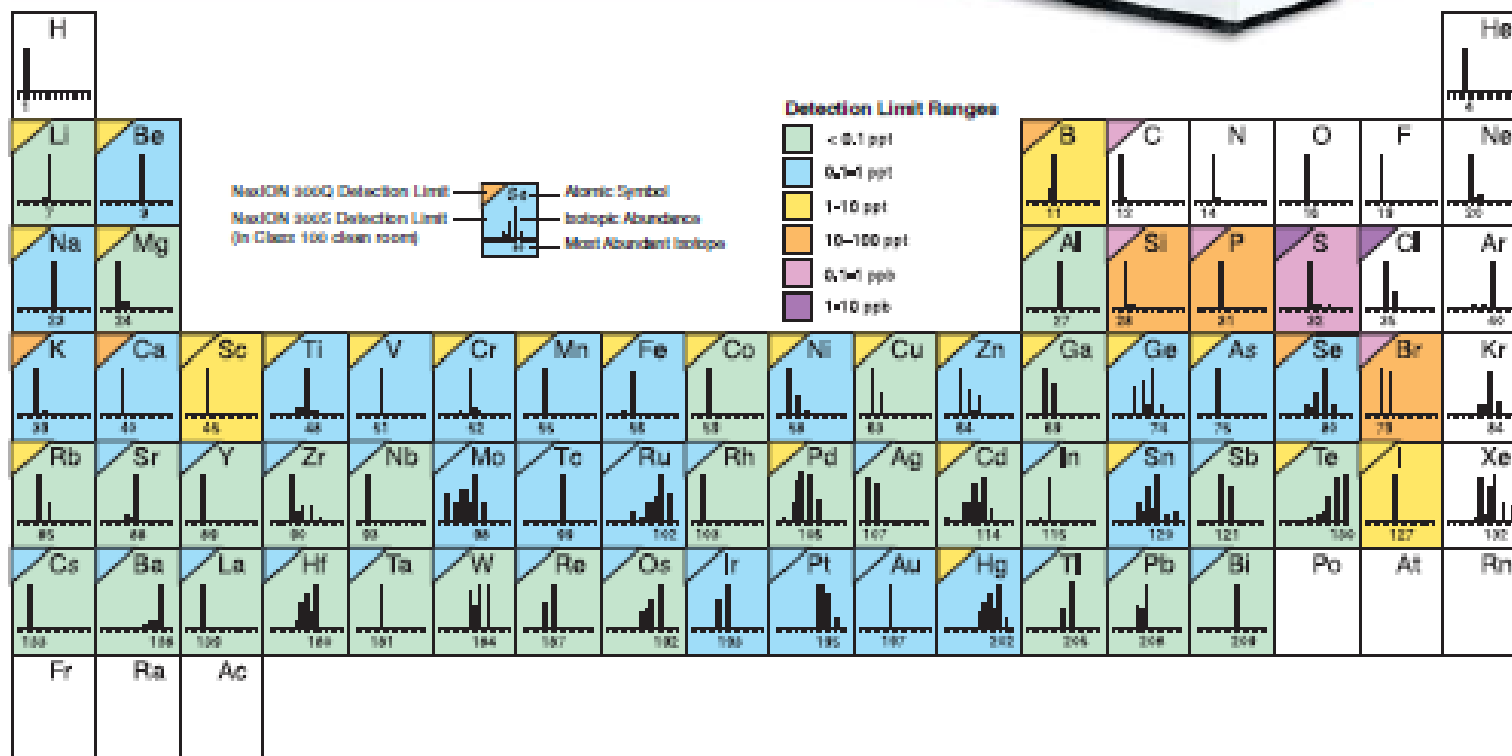


Calor y Presión

Líquido Digerido Claro



Amplia Cobertura Elemental de ICP-MS



Análisis multi elemento
desde ng/L a ppm



Instrumento de Celda de Triple Modo

Celda Venteadada Activamente – puede cambiar de un modo a otro en < 10 seconds

Modo Estándar STD

La celda no usa gases

Proporciona análisis clásico de ICP-MS la reducción de interferencias específicas se hace por corrección con ecuaciones

Limite de detección bajo

Modo Colisión KED

La celda usa un gas inerte, He como gas de colisión 4 - 5 ml/min

Reducción general de interferencias poliatómicas isobaricas Usando Discriminación de Energía Cinética

Limite de detección más bajo

Modo Reacción DRC

La celda usa un gas reactivo NH_3 , CH_4 o O_2 0.3 – 1.0 ml/min

Separa los iones de la muestra de los iones interferentes basado en una química específica en la Celda de Dinámica de Reacción (DRC)

Se obtiene el mejor limite de detección

Crea un método para cada elemento – justo lo que usted quiere

| Parámetro | Condición |
|---------------------------|------------------------------------|
| Nebulizador | Concéntrico de vidrio(Meinhard® C) |
| Cámara de Rocío | Ciclónica de vidrio, con bafle |
| Potencia de RF | 1500 watts |
| Argón para el Plasma | 17 L/min |
| Argón para el Nebulizador | 1.0 L/min |
| Argón Auxiliar | 1.0 L/min |
| Flujo de muestra | 0.5 mL/min |
| Inyector | Cerámica 2.0 mm id |
| Replicas | 3 |
| KED flujo de gas (NexION) | 3.8 mL/min (As, Se) |
| | 5.0 mL/min (Otros elementos) |
| DRC Gas (ELAN DRC) | 0.6 mL/min O2 (AsO 91), RPq 0.05 |

Cada impureza elemental puede estar presente con diferentes estados de oxidación originando diferentes grados de toxicidad.

El arsénico por ejemplo, puede estar presente como As^{+3} o As^{+5} , mientras que el mercurio puede ser orgánico o inorgánico

La USP 232 establece que:

Los límites del arsénico están basados en As total. Si la concentración del As excede a la establecida, es posible que se demuestre vía procedimientos que cuantifiquen las diferentes formas que el As inorgánico cumple con la especificación

Los límites del Mercurio están basados en Hg con valencia +2. La forma Metil Mercurio es muy rara en aplicaciones de farmacia. Por lo tanto, se asume que el límite establecido es para Mercurio inorgánico.

Los límites para artículos que tienen la posibilidad de contener metil mercurio, (por ejemplo, derivados de pescado) pueden ser analizados por especiación

- ▶ Cumplimiento Total con 21 CFR Part 11, generación de documentación IQ/OQ, buen proceso de documentación.
- ▶ Cumplimiento con E-Notebooks y 21 CFR Part 11

