

1 XXX. IMPUREZAS ELEMENTALES

2 INTRODUCCIÓN

3 Las impurezas elementales en
4 especialidades medicinales pueden surgir de
5 varias fuentes. Incluyen residuos de
6 catalizadores y contaminantes ambientales
7 que pueden presentarse de manera natural,
8 agregarse intencionalmente o introducirse
9 inadvertidamente (por ejemplo, mediante
10 interacciones con el equipo de
11 procesamiento, con contenedores y/o con el
12 sistema de cierre del envase, o aportados a
13 partir de sus componentes como el
14 ingrediente farmacéutico activo (IFA) y/o
15 excipientes).

16 Debido a que las impurezas elementales
17 no proporcionan ningún beneficio
18 terapéutico al paciente, sus niveles deben
19 controlarse y encontrarse dentro de límites
20 de aceptación (LA). Este capítulo incluye el
21 establecimiento de una Exposición Diaria
22 Permitida (EDP) para cada elemento de
23 implicancia toxicológica fundado en datos
24 de toxicidad, *sobre impurezas elementales*,
25 así como su control basado en un enfoque
26 de riesgos. La gestión de riesgos se deberá
27 realizar según los principios establecidos en
28 lineamientos en materia vigentes. Se
29 considera que las EDP establecidas en este
30 capítulo protegen la salud pública de todas
31 las poblaciones de pacientes. En algunos
32 casos, se pueden justificar niveles más bajos
33 de impurezas elementales cuando se ha
34 demostrado que niveles por debajo de los
35 umbrales de toxicidad tienen un impacto en
36 otros atributos de calidad de la especialidad
37 medicinal (por ejemplo, degradación de IFA
38 catalizada por impurezas elementales).

39 Este capítulo presenta un proceso para
40 evaluar y controlar las impurezas
41 elementales en los productos necesarios
42 empleando principios de gestión de riesgos
43 para limitar estas impurezas en el producto
44 farmacéutico.

45 ALCANCE

46 Este capítulo aplica a especialidades
47 medicinales registradas, a sus solicitudes de
48 registro y sus modificaciones post registro.
49 Las especialidades medicinales que
50 contienen proteínas y polipéptidos
51 purificados (incluidas proteínas y
52 polipéptidos producidos a partir de orígenes
53 recombinantes o no recombinantes), sus
54 derivados, y los productos de los que son
55 componentes (por ejemplo, conjugados)
56 están dentro del alcance de este capítulo, al
57 igual que las especialidades medicinales que
58 contienen polipéptidos, polinucleótidos y

59 oligosacáridos producidos sintéticamente.
60 Se aplica a las especialidades medicinales
61 cutáneas y transcutáneas (denominados
62 “productos cutáneos”), ya sea que estén
63 destinadas a un efecto local o sistémico.

64 Este capítulo no se aplica a
65 productos herbarios, radiofármacos,
66 vacunas, metabolitos celulares, productos
67 de ADN, extractos alérgicos, células,
68 sangre entera, componentes sanguíneos
69 celulares o derivados sanguíneos, incluido
70 plasma y derivados del plasma, soluciones
71 de dializado no destinadas a la circulación
72 sistémica. Tampoco, a elementos que se
73 incluyen intencionalmente en la
74 especialidad medicinal para obtener
75 beneficios terapéuticos y preparaciones
76 para nutrición parenteral total. Tampoco,
77 a productos basados en genes (terapia
78 génica), células (terapia celular) y tejidos
79 (ingeniería de tejidos), ni a las
80 especialidades medicinales utilizadas
81 durante las etapas de desarrollo de la
82 investigación clínica.

83 PRINCIPIOS GENERALES

84 Las EDP para las impurezas elementales
85 incluidas en este capítulo se presentan en la
86 *Tabla 1 del Apéndice 1*.

87 Sus valores han sido redondeados a 1 ó
88 2 cifras significativas. Las EDP se
89 establecieron para las vías de
90 administración oral, parenteral, inhalatoria,
91 cutánea y transcutánea. Cuando las EDP
92 deben aplicarse para otras vías de
93 administración destinadas a la
94 administración por vía mucosa (oral, nasal,
95 vaginal), vía de administración tópica
96 oftálmica, rectal o subcutánea y subdérmica,
97 se pueden utilizar los conceptos descritos en
98 este capítulo, para realizar su derivación.
99 Una evaluación puede aumentar o disminuir
100 una EDP establecida.

101 En ciertos casos, pueden ser aceptables
102 niveles de impurezas elementales superiores
103 a los de una EDP establecida en la *Tabla 1*.
104 Estos casos podrían incluir, entre otras, las
105 siguientes situaciones:

- 106 • Dosificación intermitente;
- 107 • Dosificación a corto plazo (es
108 decir, 30 días o menos);
- 109 • Indicaciones específicas (por
110 ejemplo, peligro para la vida, necesidades
111 médicas no cubiertas, enfermedades raras).

112 Para justificar un nivel aumentado de
113 una impureza elemental se pueden utilizar
114 los conceptos descritos en este capítulo.

115 Las especialidades medicinales

parenterales con volúmenes diarios máximos de hasta 2 litros pueden usar el volumen diario máximo para calcular los LA a partir del valor de EDP. Para productos cuyos volúmenes pudieran exceder los 2 litros diarios, según lo especificado en el etiquetado y/o establecido por la práctica clínica, (por ejemplo, solución salina, dextrosa, nutrición parenteral total, soluciones para irrigación), se podrá utilizar un volumen de 2 litros para calcular los LA a partir del valor de EDP.

CLASIFICACIÓN DE ELEMENTOS

Los elementos incluidos en este capítulo se han clasificado en tres clases según su toxicidad (EDP) y la probabilidad de aparición en la especialidad medicinal. La probabilidad de ocurrencia se deriva de varios factores que incluyen: probabilidad de uso en procesos farmacéuticos, probabilidad de ser una impureza co-aislada con otras impurezas elementales en materiales utilizados en procesos farmacéuticos, y su abundancia natural observada y distribución ambiental. A los efectos de este capítulo, un elemento con baja abundancia natural se refiere a un elemento con una abundancia natural reportada menor de 1 átomo cada 10^6 átomos de silicio. El esquema de clasificación pretende centrar la evaluación de riesgos en aquellos elementos que son más tóxicos pero que también tienen una probabilidad razonable de estar presentes en la especialidad medicinal (ver *Tabla 2. Elementos a ser considerados en la evaluación de riesgo*, del Apéndice 1).

Las clases de impurezas elementales son:

- *Clase 1:* Los elementos As, Cd, Hg y Pb son tóxicos humanos que tienen un uso limitado o nulo en la fabricación de especialidades medicinales. Su presencia en las especialidades medicinales generalmente proviene de materiales de uso común (por ejemplo, excipientes). Debido a su naturaleza única, estos cuatro elementos requieren evaluación de riesgos en todas las fuentes potenciales de impurezas elementales y para todas las vías de administración. El resultado de la evaluación de riesgos determinará aquellos componentes que puedan requerir controles adicionales que,

en algunos casos, pueden incluir pruebas para elementos de *Clase 1*. No se espera que todos los componentes requieran pruebas para elementos de *Clase 1* a fin de detectarlas. Las pruebas solo deben aplicarse cuando la evaluación de riesgos identifique la necesidad de realizar un control apropiado para garantizar el cumplimiento de la EDP.

- *Clase 2:* Los elementos de esta clase generalmente se consideran tóxicos en humanos según la vía de administración. Se dividen en subclases 2A y 2B según la probabilidad relativa de aparición de la impureza elemental en la especialidad medicinal.

Los elementos de *Clase 2A* tienen una probabilidad relativamente alta de aparecer en la especialidad medicinal y, por lo tanto, requieren una evaluación de riesgos de impurezas elementales en todas las fuentes potenciales y vías de administración. Las impurezas elementales de clase 2A son: Co, Ni y V.

Los elementos de *Clase 2B* tienen una probabilidad reducida de aparición en la especialidad medicinal debido a su baja abundancia y bajo potencial para ser co-aislados con otros materiales. Como resultado, pueden excluirse de la evaluación de riesgos a menos que se agreguen intencionalmente durante la fabricación de IFA, excipientes u otros componentes de la especialidad medicinal. Las impurezas elementales de la *Clase 2B* incluyen: Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se y Tl, entre otras.

- *Clase 3:* Los elementos de esta clase tienen toxicidades relativamente bajas por vía de administración oral (EDP altas, generalmente $> 500 \mu\text{g}/\text{día}$), pero pueden requerir evaluación de riesgos para las vías de inhalación y parenteral. Para la vía de administración oral, a menos que estos elementos se agreguen intencionalmente, no es necesario considerarlos durante la

evaluación de riesgos. Para productos administrados por vías parenteral y de inhalación, si la EDP es superior a 500 µg/día no será necesaria su inclusión en la evaluación de riesgos. En caso contrario, se deberá realizar la evaluación de riesgos. Las impurezas elementales de esta clase incluyen: Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb y Sn, entre otros.

- Otros elementos: algunas impurezas elementales para las cuales no se han establecido EDP debido a su baja toxicidad inherente y/o por diferencias entre las autoridades regulatorias no se abordan en este capítulo. Si estas impurezas elementales están presentes o incluidas en la especialidad medicinal se abordan con directrices y documentos regulatorios enfocados a estas situaciones particulares (por ejemplo, Al para función renal comprometida; Mn y Zn para pacientes con función hepática comprometida), o consideraciones de atributos de calidad (por ejemplo, presencia de impurezas W en proteínas terapéuticas). Algunas de las impurezas elementales consideradas son: Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W y Zn.

EVALUACIÓN DE RIESGOS Y CONTROL DE IMPUREZAS ELEMENTALES

La evaluación de riesgos debe basarse en conocimientos y principios científicos. Deben vincularse las consideraciones de seguridad del paciente con la especialidad medicinal y su proceso de fabricación. Para esto, se pueden utilizar los conceptos descritos en lineamientos actualizados de desarrollo farmacéutico y de gestión de riesgos. En el caso de impurezas elementales, la evaluación de riesgos del producto se centraría, por lo tanto, en evaluar los niveles de impurezas elementales en la especialidad medicinal en función a las EDP presentadas en este capítulo.

La información para la evaluación de riesgos incluye, entre otros términos: datos generados por el solicitante, información proporcionada por los fabricantes de IFA y/o excipientes, y/o datos disponibles en

literatura publicada.

El solicitante debe documentar la evaluación de riesgos y los enfoques de control alcanzados, de manera adecuada. Como herramientas de la evaluación de riesgos se pueden utilizar los conceptos descritos en la guía de buenas prácticas de fabricación para elaboradores, importadores/exportadores de medicamentos de uso humano que se encuentren vigentes.

a. Principios generales

El proceso de evaluación de riesgos se puede describir en tres pasos:

- Identificar fuentes conocidas y potenciales de impurezas elementales que pueden alcanzar a la especialidad medicinal.
- Evaluar la presencia de una impureza elemental particular en la especialidad medicinal determinando el nivel observado o previsto de la impureza y comparándolo con la EDP establecida.
- Resumir y documentar la evaluación de riesgos. Identificar si los controles integrados en el proceso son suficientes o identificar controles adicionales para limitar las impurezas elementales en la especialidad medicinal.

Estas etapas pueden realizarse en forma simultánea. La evaluación de riesgos debe tener como enfoque final la garantía de que las potenciales impurezas elementales no excedan la EDP exhibidas en la *Tabla 1* del *Apéndice 1*.

b. Fuentes potenciales de impurezas elementales

Al considerar la producción de una especialidad medicinal, existen amplias categorías de fuentes potenciales de impurezas elementales.

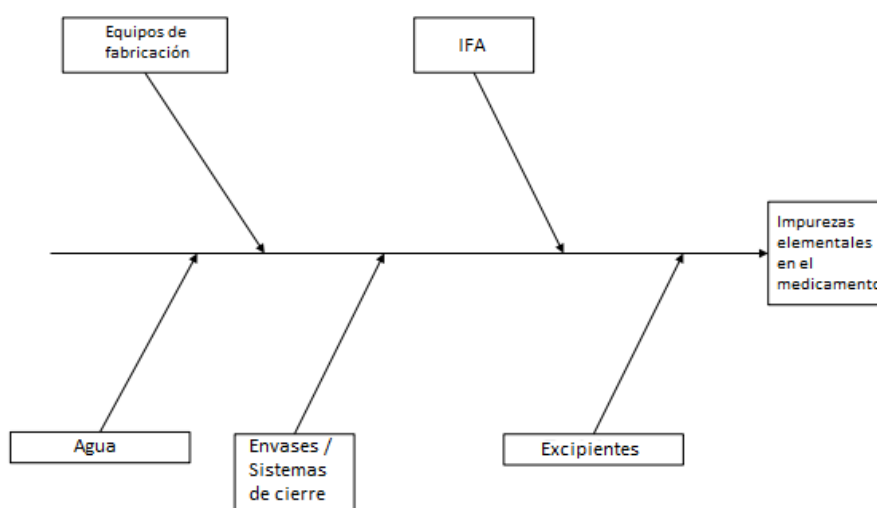
- Impurezas residuales resultantes de elementos agregados intencionalmente (por ejemplo, catalizadores) en la síntesis del IFA, excipientes u otros componentes de la especialidad medicinal. La evaluación de riesgo del IFA debería dirigirse hacia la idea de la potencial inclusión de la impureza elemental en la especialidad medicinal.
- Impurezas elementales que no se agregan

intencionalmente pero que podrían estar presentes en el IFA, agua o excipientes utilizados en la fabricación de la especialidad medicinal.

- Impurezas elementales que potencialmente se introducen en el IFA, excipientes y/o la especialidad medicinal que provienen de equipos de fabricación.

- Impurezas elementales que tienen el potencial de ser lixiviados desde los envases y sistemas de cierre hacia su contenido.

El siguiente diagrama muestra un ejemplo de materiales, equipos y componentes típicos utilizados en la producción de una especialidad medicinal. Cada una de estas fuentes puede aportar impurezas elementales a la especialidad medicinal ya sea en forma individual o combinada. Durante la evaluación de riesgos, se deben considerar las contribuciones potenciales de cada una de estas fuentes para determinar la contribución global de impurezas elementales a la especialidad medicinal.



Equipos de fabricación: El riesgo de inclusión de impurezas elementales se puede reducir mediante la comprensión del proceso, la selección de equipos, la calificación de los equipos y los procesos de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM).

Agua: El riesgo de inclusión de impurezas elementales del agua se puede reducir cumpliendo con los requisitos de calidad del agua compendiados, si se utiliza agua purificada o *Agua para inyectables* en el (los) proceso(s) de fabricación.

c. Identificación de posibles impurezas elementales

a) Potenciales impurezas elementales derivadas de catalizadores y reactivos inorgánicos agregados intencionalmente: Si algún elemento enumerado en la *Tabla 2. Elementos a ser considerados en la evaluación de riesgo*, del *Apéndice 1* se agrega intencionalmente, se debe considerar en la evaluación de riesgos. Para esta categoría, se debe conocer la identidad de las

impurezas potenciales y se deberá contar con las técnicas adecuadas a fin de controlarlas.

b) Potenciales impurezas elementales que pueden estar presentes en IFA y/o excipientes: Si bien no se agregan intencionalmente, algunas impurezas elementales pueden estar presentes en algunos IFA y/o excipientes. La evaluación de riesgos deberá contemplar la inclusión de estos elementos en la especialidad medicinal.

Para la vía de administración oral, la evaluación de riesgos debe evaluar la posibilidad de inclusión de impurezas elementales de *Clase 1* y *Clase 2A* en la especialidad medicinal. Para las vías de administración parenteral e inhalación, la evaluación de riesgos debe evaluar la posibilidad de inclusión de impurezas elementales de *Clase 1*, *Clase 2A* y *Clase 3* como se muestra en la *Tabla 2*.

412 *Elementos a ser considerados en la evaluación de*
413 *riesgo, del Apéndice 1.*

414 c) Impurezas elementales potenciales
415 derivadas del equipo de fabricación: la contribución
416 de impurezas elementales de esta fuente que deben
417 considerarse en la evaluación de riesgos dependerá
418 del equipo de fabricación utilizado en la producción
419 de la especialidad medicinal. El conocimiento del
420 proceso, la selección y calificación de equipos y los
421 controles GMP garantizan una baja contribución del
422 equipo de fabricación. Las impurezas elementales
423 específicas de interés deben evaluarse basándose en
424 el conocimiento de la composición de los
425 componentes del equipo de fabricación que entran
426 en contacto con los componentes de la especialidad
427 medicinal. La evaluación de riesgos de esta fuente
428 de impurezas elementales puede potencialmente
429 utilizarse para muchas especialidades medicinales
430 que compartan el mismo equipamiento.

431 d) En general, los procesos utilizados para
432 preparar un IFA determinado son
433 considerablemente más agresivos que los procesos
434 utilizados para preparar la especialidad medicinal en
435 cuanto al potencial de lixiviar o remover impurezas
436 elementales del equipo de fabricación. Se esperaría
437 que las contribuciones de impurezas elementales
438 provenientes del equipo de procesamiento de la
439 especialidad medicinal fueran menores que las
440 contribuciones observadas para el IFA. Sin
441 embargo, cuando este no sea el caso basándose en el
442 conocimiento o la comprensión del proceso, el
443 solicitante debe considerar la posibilidad de
444 incorporación de impurezas elementales del equipo
445 de fabricación de la especialidad medicinal en la
446 evaluación de riesgos (por ejemplo, procesos de
447 extrusión en caliente).

448 e) Impurezas elementales lixiviadas de
449 contenedores y/o de los sistemas de cierre: se debe
450 basar en una comprensión científica de las posibles
451 interacciones entre un tipo de especialidad
452 medicinal en particular y su empaque. Si la
453 composición de estos componentes demuestra no
454 contener impurezas elementales no es necesario
455 realizar una evaluación de riesgos adicional. La
456 probabilidad de lixiviación en formas farmacéuticas
457 sólidas es mínima y no requiere mayor
458 consideración en la evaluación de riesgos. Para las
459 formas farmacéuticas líquidas y semisólidas existe
460 una mayor probabilidad de que impurezas
461 elementales se lixivien del sistema de cierre y/o del
462 envase durante la vida útil del producto. Se deben
463 realizar estudios para comprender los posibles
464 lixiviados del sistema de cierre y/o del envase
465 después de realizar operaciones y/o procesos como
466 lavado, esterilización, irradiación, etc. Esta fuente
467 de impurezas elementales normalmente se aborda
468 durante la etapa de desarrollo de la especialidad

469 medicinal.

470 Los factores que deben considerarse
471 (para formas farmacéuticas líquidas y
472 semisólidas) incluyen, entre otros, a:

- 473 • Hidrofilicidad/hidrofobicidad;
- 474 • Contenido iónico;
- 475 • pH;
- 476 • Temperatura (cadena de frío versus
477 temperatura ambiente y condiciones de
478 procesamiento);
- 479 • Superficie de contacto;
- 480 • Composición del envase/ sistema de
481 cierre;
- 482 • Esterilización terminal;
- 483 • Proceso de embalaje;
- 484 • Esterilización de componentes;
- 485 • Duración del almacenamiento.

486 d. Recomendaciones sobre elementos a 487 considerar en la evaluación de 488 riesgos

489 En la *Tabla 2 del Apéndice 1* se
490 proporcionan recomendaciones para la
491 inclusión de impurezas elementales en la
492 evaluación de riesgos. Esta tabla se puede
493 aplicar a todas las fuentes de impurezas
494 elementales en la especialidad medicinal.

495 e. Evaluación

496 Al concluir el posible proceso de
497 identificación de impurezas elementales,
498 existen dos posibles resultados:

- 499 1. El proceso de evaluación de riesgos no
500 identifica posibles impurezas
501 elementales. Se debe documentar la
502 conclusión de la evaluación de
503 riesgos, y la información y los datos
504 de respaldo.
- 505 2. El proceso de evaluación de riesgos
506 identifica una o más impurezas
507 elementales potenciales. Para
508 cualquier impureza elemental
509 identificada en el proceso, la
510 evaluación de riesgos debe
511 considerar si existen múltiples
512 fuentes de la impureza o impurezas
513 elementales identificadas y
514 documentar la conclusión de la
515 evaluación y la información de
516 respaldo.

517 La evaluación de riesgos del solicitante
518 puede facilitarse con información sobre las
519 impurezas elementales potenciales
520 proporcionada por los proveedores de IFA,
521 excipientes, sistemas de cierre, envases, y

equipos de fabricación. Los datos que respaldan esta evaluación de riesgos pueden provenir de varias fuentes que incluyen, entre otras:

- Conocimiento previo;
- Literatura publicada;
- Datos generados a partir de procesos similares;
- Información o datos del proveedor;
- Pruebas de los componentes de la especialidad medicinal;
- Pruebas de la especialidad medicinal.

Durante la evaluación de riesgos, también deberían considerarse una serie de factores que pueden influir en el nivel de impurezas elementales potenciales en la especialidad medicinal. Éstos incluyen, entre otros:

- Eficiencia de eliminación de impurezas elementales durante el procesamiento posterior;
- Abundancia natural de elementos (especialmente importante para las categorías de elementos que no se añaden intencionalmente);
- Conocimiento previo sobre la concentración de impurezas elementales que proviene de fuentes específicas;
- Composición de la especialidad medicinal.

f. Resumen del proceso de evaluación de riesgos

La evaluación de riesgos se resume mediante la revisión de datos relevantes de la especialidad medicinal o componentes específicos combinados con la información y el conocimiento adquirido en todos los productos o procesos para identificar las impurezas elementales potenciales significativas que pueden observarse en la especialidad medicinal.

El resumen debe considerar la importancia del nivel observado o previsto de la impureza elemental en relación con su EDP. Como medida de la importancia del nivel de impureza elemental observado, se define un umbral de control que corresponde al 30 % de la EDP establecida en la especialidad medicinal. El umbral de control puede usarse para determinar si se requieren controles adicionales.

Si se espera que el nivel total de impurezas elementales aportadas por todas las fuentes en la especialidad medicinal sea consistentemente inferior al 30% de la EDP, entonces no se requieren controles adicionales, siempre que el solicitante haya evaluado adecuadamente los datos y demostrado que los controles de las impurezas elementales son adecuados.

Si la evaluación de riesgos no logra demostrar que un nivel de impureza elemental es

consistentemente menor que el umbral de control, se deben establecer controles para garantizar que el nivel de impureza elemental no exceda la EDP en la especialidad medicinal. Proceder según 6. *Control de impurezas elementales*.

La variabilidad del nivel de una impureza elemental debe tenerse en cuenta al aplicar el umbral de control a las especialidades medicinales. Las fuentes de variabilidad pueden incluir:

- Variabilidad del método analítico;
- Variabilidad del nivel de impurezas elementales en las fuentes específicas;
- Variabilidad del nivel de impurezas elementales en la especialidad medicinal.

En el momento de la presentación, en ausencia de otra justificación, el nivel y la variabilidad de una impureza elemental se pueden establecer proporcionando los datos de tres (3) lotes representativos a escala de producción o seis (6) lotes representativos a escala piloto del IFA, excipientes y/o especialidades medicinales. Para algunos componentes que tienen variabilidad inherente (por ejemplo, excipientes extraídos de fuentes minerales), es posible que se necesiten datos adicionales para aplicar el umbral de control.

Hay muchos enfoques aceptables para resumir y documentar la evaluación de riesgos que pueden incluir: tablas, resúmenes escritos de las consideraciones y conclusiones de la evaluación. El resumen debe identificar las impurezas elementales, sus fuentes y, en caso necesario, los controles y LA.

g. Consideraciones especiales para productos derivados biotecnológicamente

Para los productos derivados de la biotecnología, los riesgos de que las impurezas elementales estén presentes en niveles que planteen preocupaciones de seguridad en el IFA se consideran bajos. Esto se debe en gran medida a que: a) las impurezas elementales no suelen utilizarse como catalizadores o reactivos en la fabricación de productos biotecnológicos; b) las impurezas elementales se añaden a niveles traza en los medios de cultivo durante los procesos de cultivo celular, sin

632 acumulación y con dilución/eliminación
633 significativa durante el procesamiento posterior; c)
634 los esquemas de purificación típicos utilizados en la
635 fabricación de biotecnología, como extracción,
636 pasos de cromatografía y diálisis o ultrafiltración--
637 diafiltración (UF/DF), tienen la capacidad de
638 eliminar elementos introducidos en los pasos de
639 cultivo celular/fermentación o del contacto con el
640 equipo de fabricación a niveles insignificantes. Por
641 lo tanto, no son necesarios controles específicos de
642 las impurezas elementales durante la etapa de
643 elaboración del IFA biotecnológico. En los casos en
644 que el IFA derivado de la biotecnología contenga
645 estructuras sintéticas (como conjugados anticuerpo-
646 IFA), se deben evaluar controles apropiados en la
647 parte sintética para detectar impurezas elementales.
648 Sin embargo, para las especialidades
649 medicinales biotecnológicas se deben considerar las
650 posibles fuentes de impurezas elementales incluidas
651 en la fabricación de especialidades medicinales (por
652 ejemplo, excipientes) y otras fuentes ambientales.
653 Se debe evaluar la contribución de estas fuentes en
654 las etapas de producción de la especialidad
655 medicinal que generalmente no incluyen la posterior
656 eliminación de impurezas elementales. Los factores
657 de riesgo que se deben considerar en esta evaluación
658 deben incluir el tipo de excipientes utilizados, las
659 condiciones de procesamiento y su susceptibilidad a
660 la contaminación por factores ambientales (por
661 ejemplo, áreas controladas para la fabricación estéril
662 y el uso de agua purificada) y la frecuencia general
663 de dosificación.

664 **CONTROL DE IMPUREZAS** 665 **ELEMENTALES**

666 El control de impurezas elementales es una parte
667 de la estrategia de control general de una
668 especialidad medicinal que garantiza que las
669 impurezas elementales no excedan las EDP. Cuando
670 el nivel de una impureza elemental puede exceder el
671 umbral de control, se deben implementar medidas
672 adicionales para asegurar que esto no suceda. Los
673 enfoques que un solicitante puede seguir incluyen,
674 entre otros:

- 675 • Modificación de los pasos en el proceso de
676 fabricación que resultan en la reducción de
677 impurezas elementales por debajo del umbral
678 de control a través de pasos de purificación
679 específicos o no específicos;
- 680 • Implementación de controles en el proceso o
681 aguas arriba, diseñados para limitar la
682 concentración del impureza elemental por
683 debajo del umbral de control en la
684 especialidad medicinal;
- 685 • Establecimiento de LA para excipientes o
686 materiales (por ejemplo, intermediarios de
687 síntesis);

- 688 • Establecimiento de LA para el IFA;
- 689 • Establecimiento de LA para la
690 especialidad medicinal;
- 691 • Selección de sistemas de cierre y
692 envases apropiados.

693 Se pueden aplicar pruebas periódicas a
694 las impurezas elementales de acuerdo con
695 los principios descritos en lineamientos
696 vigentes de especificaciones y criterios de
697 aceptación.

698 **CONVERSIÓN ENTRE EDP Y** 699 **LÍMITES DE CONCENTRACIÓN**

700 Las EDP, expresadas en microgramos
701 por día ($\mu\text{g}/\text{día}$) proporcionadas en este
702 capítulo, expresan la cantidad máxima
703 permitida de cada impureza elemental que
704 puede estar contenida en la dosis diaria
705 máxima de una especialidad medicinal.
706 Debido a que la EDP refleja solo la
707 exposición total de la especialidad
708 medicinal, es útil convertir la EDP en
709 concentraciones como herramienta para
710 evaluar las impurezas elementales en la
711 especialidad medicinal o sus
712 componentes. Se presentan algunas
713 opciones para calcular los LA en el
714 Apéndice 2. Se puede seleccionar
715 cualquiera de ellas siempre que se asegure
716 que la especialidad medicinal no exceda el
717 EDP. Al elegir una opción específica, el
718 solicitante debe tener conocimiento o
719 hacer suposiciones sobre la ingesta diaria
720 de la especialidad medicinal.

721 *Opción 1:* LA de impurezas
722 elementales en todos los componentes de
723 la especialidad medicinal con ingestas
724 diarias de no más de 10 gramos de la
725 especialidad medicinal:

726 Esta opción no pretende implicar que
727 todos las impurezas elementales estén
728 presentes en la misma concentración, sino
729 que proporciona un enfoque simplificado
730 para los cálculos.

731 La opción supone que la ingesta diaria
732 (cantidad) de la especialidad medicinal es
733 de 10 gramos o menos, y que las
734 impurezas elementales identificadas en la
735 evaluación de riesgos (los elementos
736 objetivo) están presentes en todos los
737 componentes de la especialidad medicinal.
738 Utilizando la ecuación de la *Opción 1*, y
739 una ingesta diaria de 10 gramos de
740 especialidad medicinal, esta opción
741 calcula un LA común para cada
742 componente de la especialidad medicinal,

743 expresado en $\mu\text{g/g}$ en cada componente. Los LA se
744 proporcionan en la *Tabla 3*.

745 Concentración ($\mu\text{g/g}$) = $\frac{\text{EDP } (\mu\text{g/día})}{\text{Ingesta diaria de la especialidad medicinal (g/día)}}$
746

747 Si todos los componentes de una especialidad
748 medicinal no exceden los LA de la *Tabla 3*, entonces
749 todos los componentes pueden usarse en cualquier
750 proporción en la especialidad medicinal. Si se
751 exceden las concentraciones permitidas en la *Tabla*
752 *3*, se deben seguir las *Opciones 2a, 2b* ó *3*.

753 *Opción 2a*: LA de impurezas elementales en
754 todos los componentes de la especialidad medicinal

755 con una ingesta diaria específica de la
756 especialidad medicinal.

757 Esta opción es similar a la *Opción 1*,
758 excepto que no se supone que la ingesta
759 diaria de la especialidad medicinal sea de 10
760 gramos. El LA de cada impureza elemental
761 se determina utilizando la siguiente
762 ecuación:

763 Concentración ($\mu\text{g/g}$) = $\frac{\text{EDP } (\mu\text{g/día})}{\text{Ingesta diaria real de la especialidad medicinal (g/día)}}$
764

765 Este enfoque, para cada impureza elemental
766 permite la determinación de un LA en $\mu\text{g/g}$ en cada
767 componente en función de la ingesta diaria real de
768 la especialidad medicinal.

769 Si todos los componentes de una especialidad
770 medicinal no exceden las concentraciones de la
771 *Opción 2a*, entonces todos estos componentes
772 pueden usarse en cualquier proporción en la
773 especialidad medicinal.

774 *Opción 2b*: LA permitidos de impurezas
775 elementales en componentes individuales de una
776 especialidad medicinal con una ingesta diaria
777 específica.

778 Esta opción requiere información adicional que
779 el solicitante puede recopilar sobre la posibilidad de
780 que impurezas elementales específicas estén
781 presentes en componentes específicos de la
782 especialidad medicinal. Además, el solicitante
783 podrá establecer el LA en función de la distribución
784 de impurezas elementales en los componentes de
785 manera que su masa máxima esperada cumpla con
786 las EDP dadas en la *Tabla 1* del *Apéndice 1*.

787 Esto se puede calcular multiplicando la masa de
788 cada componente por el LA establecido por el
789 solicitante y sumando todos los aportes de cada
790 componente expresados como $\mu\text{g/g}$, como se
791 describe en la siguiente ecuación:

$$792 \sum_{k=1}^N LA_k \times M_k \leq \text{EDP } (\mu\text{g/día})$$

793 donde, k es el número de orden de cada N
794 componente en la especialidad medicinal; LA_k es la
795 LA de cada impureza elemental en el componente k ;
796 M_k es la masa en gramos de cada componente k en
797 la dosis diaria máxima de la especialidad medicinal.

798 Este enfoque permite que el LA de una impureza
799 elemental en determinados componentes de la
800 especialidad medicinal pueda ser mayor que el LA
801 de la *Opción 1* o la *Opción 2a*, pero esto deberá
802 compensarse con LA más bajas para esa misma
803

804 impureza elemental en los restantes
805 componentes de la especialidad medicinal, o
806 incluso disminuyendo la proporción del
807 componente con LA más alto, en la
808 especialidad medicinal.

809 *Opción 3*: Análisis del producto
810 terminado.

811 La concentración de cada elemento se
812 puede medir en el medicamento final. La
813 ecuación de la *Opción 1* se puede utilizar con
814 la dosis diaria total máxima de la especialidad
815 medicinal para calcular un LA de la impureza
816 elemental.

817 ESPECIACIÓN Y OTRAS 818 CONSIDERACIONES

819 La especiación se define como la
820 distribución de impurezas elementales entre
821 especies químicas, incluida la composición
822 isotópica, el estado electrónico o de
823 oxidación, y/o la estructura compleja o
824 molecular. Cuando se conocen las
825 toxicidades de diferentes especies del mismo
826 elemento, la EDP se ha establecido utilizando
827 la información de toxicidad de las especies
828 que se espera que estén en la especialidad
829 medicinal.

830 Cuando se utilizan mediciones de
831 impurezas elementales en la evaluación de
832 riesgos, se pueden utilizar los niveles totales
833 de impurezas elementales en las
834 especialidades medicinales para evaluar el
835 cumplimiento de las EDP. No se espera que
836 el solicitante proporcione información sobre
837 especiación. Esta información, se podría usar
838 para justificar niveles más bajos o más altos
839 cuando la especie identificada sea más o
840 menos tóxica, respectivamente.

El arsénico y el mercurio son de especial cuidado debido a las diferentes toxicidades de sus formas inorgánicas y orgánicas complejas.

Los límites de arsénico se basan en la forma inorgánica (la más tóxica). El arsénico se puede medir usando un procedimiento para arsénico total asumiendo que todo el arsénico contenido en el material en análisis se encuentra en la forma inorgánica. Cuando se excede el límite usando el procedimiento para arsénico total, es posible demostrar, mediante un procedimiento que cuantifique las diferentes formas, que la forma inorgánica cumple con la especificación.

Los límites de mercurio se basan en el estado de oxidación (2+) inorgánico. El metilmercurio (la forma más tóxica de mercurio) no es un problema común para la industria farmacéutica. Por consiguiente, el límite se estableció asumiendo la forma inorgánica más común (mercúrica).

PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

La determinación de impurezas elementales debe realizarse utilizando procedimientos adecuados para los fines previstos. A menos que se justifique lo contrario, el ensayo debe ser específico para cada impureza elemental identificada para control durante la evaluación de riesgos. Se deben utilizar procedimientos farmacopeicos o procedimientos alternativos adecuados para determinar los niveles de impurezas elementales. A estos fines, se puede hallar algunos lineamientos orientativos en el documento *Impurezas elementales - Procedimientos* (Apéndice 3).

GESTIÓN DEL CICLO DE VIDA

Los sistemas de calidad y las responsabilidades de gestión se hallan descritas en las guías de buenas prácticas de fabricación para elaboradores, importadores/exportadores de medicamentos de uso humano vigentes.

Si se introducen cambios en la especialidad medicinal o sus componentes que pueden modificar el contenido de impurezas elementales de la especialidad medicinal, se debe realizar nuevamente la evaluación de riesgos, incluidos los controles establecidos para las impurezas elementales. Dichos cambios podrían incluir, entre otros: cambios en las rutas sintéticas, proveedores de excipientes, materias primas, procesos, equipos, sistemas de cierre, envases.

GLOSARIO

Calidad: El grado con el que productos, sistemas y/o procesos cumplen con sus propiedades inherentes.

Dosis diaria: La masa total de especialidad medicinal que puede consumir un paciente diariamente.

Estrategia de control: Un conjunto planificado de controles, derivados del conocimiento del producto y del proceso que asegura su rendimiento y la calidad del producto. Los controles pueden incluir parámetros y atributos relacionados con IFAs, los componentes de las especialidades medicinales, instalación y condiciones operativas de los equipos, controles durante el proceso, especificaciones de productos terminados, y los métodos asociados, así como la frecuencia de monitoreos y controles, según las guías de buenas prácticas de fabricación para elaboradores, importadores/exportadores de medicamentos de uso humano vigentes.

Evaluación de riesgo: Es un proceso sistemático de organización de información de manera de respaldar la aceptación del riesgo, realizado en el marco de una gestión de riesgo. Consiste en la identificación de peligros y el análisis y la evaluación de riesgos asociados a la exposición de aquellos peligros. La identificación de riesgos es el uso sistemático de información para identificar potenciales fuentes de daños (peligros) en referencia a una situación riesgosa o la descripción de un problema.

Evaluación de seguridad: Es una evaluación con entender científico sobre peligros y exposiciones químicas, y finalmente los riesgos asociados a ellos. Se puede utilizar como sinónimo evaluación de riesgo.

Exposición diaria permitida (EDP): La ingesta máxima aceptable diaria de una impureza elemental en una especialidad medicinal.

Gestión de riesgo: Es la aplicación sistemática de políticas de gestión de calidad, procedimientos y prácticas con el objetivo de evaluar, controlar, comunicar y revisar los riesgos identificados.

Límite de cuantificación (LC): El límite de cuantificación de un procedimiento individual es la menor cantidad de un analito en una muestra que puede ser determinado cuantitativamente con una precisión y exactitud adecuadas. Es un parámetro de ensayos cuantitativos para compuestos que se encuentran en baja proporción en la matriz de una muestra. Es particularmente utilizado para determinación de impurezas y/o productos de degradación.

Producto: se trata de toda matriz a ser sometida a los objetivos del capítulo Impurezas Elementales (IFAs, excipientes, especialidades medicinales, intermediarios, solventes, etc.).

Medicamentos herbarios: Productos medicinales que contienen como principios activos, exclusivamente, partes de plantas o preparaciones realizadas a partir de drogas vegetales. En algunas tradiciones culturales, estos productos pueden incluir material de origen inorgánico y/ o animal.

Riesgo: Es la combinación entre la probabilidad de ocurrencia de un daño y su severidad. La aceptación del riesgo es una decisión derivada de acciones implementadas en la gestión de riesgo. Es necesario realizar un análisis de riesgo a fin de estimarlo cuando se lo asocia a diferentes peligros.

Seguridad: Es una práctica que asegura al consumidor que durante el uso de un agente en determinadas circunstancias no lo expone a sus efectos adversos.

Severidad: Es una medida de las posibles consecuencias de un peligro.

Sistema de cierre de envase: También denominado, sistema de cierre de contenedor. Se trata de la suma de los componentes del envase que juntos contienen y protegen la forma farmacéutica. Esto incluye a los componentes del envase primario y componentes del envase secundario en caso de que estos últimos estén destinados a proporcionar protección adicional al producto farmacéutico. Un sistema de embalaje equivale a un sistema de cierre de contenedor.

Umbral de control: Es un límite que se aplica durante la evaluación de las impurezas elementales

para determinar si se necesitan controles adicionales de los elementos para asegurar que el EDP no es excedido con el consumo de la especialidad medicinal. El límite es definido como el 30 % del EDP de la impureza elemental específica bajo consideración.

MÉTODOS PARA ESTABLECER LOS LÍMITES DE EXPOSICIÓN

Deben seguirse las indicaciones establecidas en las Guías Internacionales vigentes reconocidas por la Autoridad Sanitaria.

EXPOSICIÓN DIARIA PERMITIDA ESTABLECIDAS PARA IMPUREZAS ELEMENTALES

Deben seguirse las indicaciones establecidas en las Guías Internacionales vigentes reconocidas por la Autoridad Sanitaria.

EVALUACIÓN DE SEGURIDAD INDIVIDUAL PARA IMPUREZAS ELEMENTALES

Deben seguirse las indicaciones establecidas en las Guías Internacionales vigentes reconocidas por la Autoridad Sanitaria.

APÉNDICE 1

Tabla 1. Exposición diaria permitida de impurezas elementales. ¹

Elemento	Clase ²	EDP oral (µg/día)	EDP parenteral (µg/día)	EDP inhalatoria (µg/día)	Productos cutáneos	
					EDP (µg/día)	LCTC (µg/g para impurezas elementales sensibilizantes)
Cd	1	5	2	3	20	-
Pb	1	5	5	5	50	-
As	1	15	15	2	30	-
Hg	1	30	3	1	30	-
Co ³	2A	50	5	3	50	35
V	2A	100	10	1	100	-
Ni ³	2A	200	20	6	200	35
Tl	2B	8	8	8	8	-
Au	2B	300	300	3	3000	-
Pd ⁴	2B	100	10	1	100	-
Ir	2B	100	10	1	100	-
Os	2B	100	10	1	100	-
Rh	2B	100	10	1	100	-
Ru	2B	100	10	1	100	-
Se	2B	150	80	130	800	-
Ag	2B	150	15	7	150	-
Pt	2B	100	10	1	100	-
Li	3	550	250	25	2500	-
Sb	3	1200	90	20	900	-
Ba	3	1400	700	300	7000	-
Mo	3	3000	1500	10	15000	-
Cu	3	3000	300	30	3000	-
Sn	3	6000	600	60	6000	-
Cr	3	11000	1100	3	11000	-

¹ Los EDP (µg/día) en esta tabla se han establecido según datos de seguridad *sobre impurezas elementales*, y aplica para nuevas especialidades medicinales. Los valores de EDP en esta tabla han sido redondeados con 1 ó 2 cifras significativas. Las EDP menores a 10 tienen 1 cifra significativa y se redondean a la unidad más cercana. Las EDP mayores a 10 se redondean con 1 ó 2 cifras significativas, según corresponda. Los criterios de redondeo pueden ser aplicados a otras EDP derivadas para otras vías de administración.

² La clasificación se realiza según 4. *Clasificación de elementos*.

³ Los elementos con EDP cutáneo y un LCTC (Límite de concentración cutáneo y transcutáneo) deben cumplir con ambos límites. En caso de resultados no concordantes se aplicará el límite más bajo (más conservador). Por ejemplo, el cobalto tiene un LA para vía cutánea de 50 µg/g cuando la dosis diaria máxima de la especialidad medicinal es 1 g. Este LA excede el LCTC de 35 µg/g. En esta situación, se deberá usar como LA el valor de 35 µg/g.

⁴ La EPD de Paladio se aplica a los elementos Iridio, Osmio, Rodio y Rutenio. Hay insuficiente información sobre estos cuatro elementos para las diferentes vías de administración.

Tabla 2. Elementos a ser considerados en la evaluación de riesgo.

Elemento	Clase	Agregado intencionalment e (todas las vías de administración) ³	No agregado intencionalmente			
			Oral	Parenteral	Inhalatoria	Cutáneo
Cd	1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Pb	1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
As	1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Elemento	Clase	Agregado intencionalmente (todas las vías de administración) 3	No agregado intencionalmente			
			Oral	Parenteral	Inhalatoria	Cutáneo
Hg	1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Co	2A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
V	2A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Ni	2A	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Tl	2B ²	Sí	No	No	No	No
Au	2B ²	Sí	No	No	No	No
Pd	2B ²	Sí	No	No	No	No
Ir	2B ²	Sí	No	No	No	No
Os	2B ²	Sí	No	No	No	No
Rh	2B ²	Sí	No	No	No	No
Ru	2B ²	Sí	No	No	No	No
Se	2B ²	Sí	No	No	No	No
Ag	2B ²	Sí	No	No	No	No
Pt	2B ²	Sí	No	No	No	No
Li	3 ¹	Sí	No	Sí	Sí	No
Sb	3 ¹	Sí	No	Sí	Sí	No
Ba	3 ¹	Sí	No	No	Sí	No
Mo	3 ¹	Sí	No	No	Sí	No
Cu	3 ¹	Sí	No	Sí	Sí	No
Sn	3 ¹	Sí	No	No	Sí	No
Cr	3 ¹	Sí	No	No	Sí	No

¹ Los elementos *Clase 3* con una EPD cutáneo mayor a 500 µg/día no deben ser incluidos en la evaluación de riesgos para especialidades medicinales de vía de administración cutánea, a excepción que sean agregados intencionalmente.

² Los elementos de *Clase 2B* fueron excluidos de la evaluación de riesgos para especialidades medicinales de vía de administración oral, parenteral o de inhalación debido a la baja probabilidad de estar presentes si no han sido agregados intencionalmente.

³ Todos los elementos agregados intencionalmente deben ser sometidos a evaluación de riesgos para especialidades medicinales de cualquier vía de administración.

Tabla 3. LA para Opción 1 para impurezas elementales. ¹

Elemento	Clase	LA oral (µg/g)	LA parenteral (µg/g)	LA inhalatoria (µg/g)	LA cutánea (µg/g)	LCTC (µg/g) para sensibilizantes
Cd	1	0.5	0.2	0.3	2	-
Pb	1	0.5	0.5	0.5	5	-
As	1	1.5	1.5	0.2	3	-
Hg	1	3	0.3	0.1	3	-
Co	2A	5	0.5	0.3	5 ²	35
V	2A	10	1	0.1	10	-
Ni	2A	20	2	0.6	20 ²	35
Tl	2B	0.8	0.8	0.8	0.8	-
Au	2B	30	30	0.3	300	-
Pd ³	2B	10	1	0.1	10	-
Ir	2B	10	1	0.1	10	-
Os	2B	10	1	0.1	10	-
Rh	2B	10	1	0.1	10	-
Ru	2B	10	1	0.1	10	-
Se	2B	15	8	13	80	-
Ag	2B	15	1.5	0.7	15	-
Pt	2B	10	1	0.1	10	-
Li	3	55	25	2.5	250	-
Sb	3	120	9	2	90	-
Ba	3	140	70	30	700	-

Elemento	Clase	LA oral (µg/g)	LA parenteral (µg/g)	LA inhalatoria (µg/g)	LA cutánea (µg/g)	LCTC (µg/g) para sensibilizantes
Mo	3	300	150	1	1500	-
Cu	3	300	30	3	300	-
Sn	3	600	60	6	600	-
Cr	3	1100	110	0.3	1100	-

¹ Los valores presentados en esta tabla representan los LA (µg/g) para impurezas elementales en especialidades medicinales, IFA y excipientes con dosis diaria máxima de no más de 10 g por día.

² Los elementos con EDP cutáneo y un LCTC deben cumplir con ambos límites. En caso de resultados no concordantes se aplicará el límite más bajo (más conservador). Por ejemplo, el cobalto tiene un LA para vía cutánea de 50 µg/g cuando la dosis diaria máxima de la especialidad medicinal es 1 g y tiene un LA para vía cutánea de 5 µg/g cuando la dosis diaria máxima de la especialidad medicinal es 10 g. En caso que LA sea mayor a LCTC de 35 µg/g, se deberá usar como LA el valor de 35 µg/g.

³ La EPD de Paladio se aplica a los elementos Iridio, Osmio, Rodio y Rutenio. Hay insuficiente información sobre estos cuatro elementos para las diferentes vías de administración.

APÉNDICE 2

Ejemplos para convertir EDP en concentraciones de impurezas elementales permitidas.

Opción 1: LA de impurezas elementales comunes en todos los componentes de la especialidad medicinal con ingestas diarias de no más de 10 gramos de la especialidad medicinal:

Para este ejemplo, considere una especialidad medicinal oral sólido con una ingesta diaria máxima de 2,5 gramos, que contiene 9 componentes (1 principio activo y 8 excipientes, consulte la *Tabla 4*. Debido a que esta especialidad medicinal no excede una ingesta diaria máxima de 10 gramos, se pueden usar las concentraciones en la *Tabla 3*. Como la *Opción 1* tiene una concentración permitida común, los 9 componentes se pueden utilizar en cualquier proporción en la formulación. La síntesis del IFA utiliza catalizadores de Pd y Ni, y el Pb, As, Cd, Hg y V también son motivo de preocupación según la evaluación de riesgos. La ingesta diaria máxima de

cada impureza elemental en la especialidad medicinal se proporciona en la *Tabla 5*, suponiendo que cada impureza elemental está presente en la concentración indicada en la *Tabla 3*. La ingesta diaria potencial máxima de una impureza elemental se determina utilizando la ingesta diaria real de la especialidad medicinal y el límite de concentración para la impureza elemental en la *Tabla 3* (concentración multiplicada por la ingesta diaria real de la especialidad medicinal de 2,5 gramos). La ingesta diaria máxima dada para cada impureza elemental no es una suma de los valores encontrados en las columnas individuales de la *Tabla 5*.

Este cálculo demuestra que ninguna impureza elemental excede sus EDP. Por lo tanto, si no se exceden estas concentraciones en cada componente, se garantiza que la especialidad medicinal no excederá las EDP para cada impureza elemental identificada.

Tabla 4. Ingesta diaria máxima de los componentes de la especialidad medicinal

Componente	Ingesta diaria (g/día)
Principio activo	0,2
Celulosa microcristalina	1,1
Lactosa	0,45
Fosfato de calcio	0,35
Crospovidona	0,265
Estearato de magnesio	0,035
Hidroximetilcelulosa	0,06
Dióxido de titanio	0,025
Óxido de hierro	0,015
Producto	2,5

Tabla 5. Concentraciones permitidas de la *Tabla 3* (suponiendo concentraciones uniformes y una ingesta diaria de 10 gramos)

Componente	Concentración máxima permitida (µg/g)						
	Cd	Pb	As	Hg	V	Ni	Pd
Principio activo	0,5	0,5	1,5	3	10	20	10
Celulosa microcristalina	0,5	0,5	1,5	3	10	20	10
Lactosa	0,5	0,5	1,5	3	10	20	10
Fosfato de calcio	0,5	0,5	1,5	3	10	20	10
Crospovidona	0,5	0,5	1,5	3	10	20	10
Estearato de magnesio	0,5	0,5	1,5	3	10	20	10
Hidroximetilcelulosa	0,5	0,5	1,5	3	10	20	10
Dióxido de titanio	0,5	0,5	1,5	3	10	20	10
Óxido de hierro	0,5	0,5	1,5	3	10	20	10
Ingesta diaria máxima (µg)	1,25	1,25	3,75	7,5	25	50	25
EDP (µg)	5	5	15	30	100	200	100

Opción 2a: LA de impurezas elementales comunes en todos los componentes de la especialidad medicinal con una ingesta diaria específica de la especialidad medicinal:
Para este ejemplo, considere la misma especialidad medicinal oral sólido con una ingesta

diaria máxima de 2,5 gramos, que contiene 9 componentes (1 principio activo y 8 excipientes, consulte la *Tabla 4* utilizada en la *Opción 1*. Como la *Opción 2a* tiene una concentración permitida común, los 9 componentes se pueden utilizar en cualquier

proporción en la formulación. La síntesis del IFA utiliza catalizadores de Pd y Ni; Pb, As, Cd, Hg y V también son motivo de preocupación según la evaluación de riesgos. La concentración máxima de cada impureza elemental identificada en la evaluación de riesgos se puede calcular utilizando las EDP en la *Tabla 1* y la ecuación de la *Opción 1*. La ingesta diaria potencial máxima de una impureza elemental se determina utilizando la ingesta diaria real de la especialidad medicinal y el límite de concentración para la impureza elemental en la *Tabla 6* (concentración multiplicada por la ingesta diaria real de la especialidad medicinal de 2,5 gramos). La ingesta diaria máxima dada para cada impureza elemental no es una suma de los valores

encontrados en las columnas individuales de la *Tabla 6*. Este cálculo también demuestra que ninguna impureza elemental excede su EDP. Por lo tanto, si no se exceden estas concentraciones en cada componente, se garantiza que la especialidad medicinal no excederá las EDP para cada impureza elemental identificada. El aumento del factor 4 en la *Opción 2a* para la concentración permitida que se observa al comparar los límites de concentración de la *Opción 1* y la *Opción 2a* se debe al uso de 10 gramos y 2,5 gramos, respectivamente, como ingesta diaria de la especialidad medicinal.

Tabla 6. Cálculo de las concentraciones máximas permitidas suponiendo concentraciones uniformes en un producto con una ingesta diaria especificada

Componente	Concentración máxima permitida (µg/g)						
	Cd	Pb	As	Hg	V	Ni	Pd
Principio activo	2	2	6	12	40	80	40
Celulosa microcristalina	2	2	6	12	40	80	40
Lactosa	2	2	6	12	40	80	40
Fosfato de calcio	2	2	6	12	40	80	40
Crospovidona	2	2	6	12	40	80	40
Estearato de magnesio	2	2	6	12	40	80	40
Hidroximetilcelulosa	2	2	6	12	40	80	40
Dióxido de titanio	2	2	6	12	40	80	40
Óxido de hierro	2	2	6	12	40	80	40
Ingesta diaria máxima (µg)	5	5	15	30	100	200	100
EDP (µg)	5	5	15	30	100	200	100

Opción 2b: LA permitidos de impurezas elementales en componentes individuales de una especialidad medicinal con una ingesta diaria específica:
Para este ejemplo, considere la misma especialidad medicinal oral sólido con una ingesta diaria máxima de 2,5 gramos, que contiene 9 componentes (1 principio activo y 8 excipientes, consulte la *Tabla 4* empleando las *Opciones 1 y 2a*.

La síntesis del IFA utiliza catalizadores de Pd y Ni, y el Pb, As, Cd, Hg y V también son motivo de preocupación según la evaluación de riesgos. Para utilizar la *Opción 2b*, se consideran la composición de la especialidad medicinal y conocimientos adicionales sobre el contenido de cada impureza elemental en los componentes de la especialidad medicinal. La *Tabla 7* muestra datos de

ejemplo sobre impurezas elementales que pueden derivarse de las fuentes descritas en 5. *Evaluación de riesgos y control de impurezas elementales:*

Tabla 7. Concentraciones de impurezas elementales (µg/g) en los componentes

Componente	Concentración máxima permitida (µg/g)						
	Cd	Pb	As	Hg	V	Ni	Pd
Principio activo	<LC	<LC	0,5	<LC	<LC	50	20
Celulosa microcristalina	0,1	0,1	0,1	0,1	<LC	<LC	*
Lactosa	0,1	0,1	0,1	0,1	<LC	<LC	*
Fosfato de calcio	1	1	1	1	10	5	*
Crospovidona	0,1	0,1	0,1	0,1	<LC	<LC	*
Estearato de magnesio	0,5	0,5	0,5	0,5	<LC	0,5	*
Hidroximetilcelulosa	0,1	0,1	0,1	0,1	<LC	<LC	*
Dióxido de titanio	1	20	1	1	1	<LC	*
Óxido de hierro	10	10	10	10	2000	50	*

*La evaluación de riesgos determinó que el Pd no era una impureza elemental potencial; no se obtuvo un resultado cuantitativo

Utilizando la información presentada en la *Tabla 7*, se pueden evaluar diferentes conjuntos de concentraciones potenciales para cada impureza elemental en cada componente. En la *Tabla 8* se muestra un ejemplo de un conjunto de estas concentraciones. En este caso, se ha asignado una alta concentración de plomo al dióxido de titanio y no se excedería la EDP debido a la baja proporción de este componente en la especialidad medicinal y a las bajas concentraciones de plomo en los demás

componentes. Usando estas concentraciones y la composición porcentual del componente (*Tabla 4*), los niveles de impurezas elementales en la especialidad medicinal se pueden determinar usando la ecuación de la *Opción 2.b* y compararse con la EDP establecida. Las concentraciones dadas en la *Tabla 8* sólo son adecuadas para las proporciones de componentes dadas en la *Tabla 4*.

Tabla 8. Ejemplo de concentraciones potenciales de impurezas elementales en los componentes

Componente	Concentración potencial (µg/g)						
	Cd	Pb	As	Hg	V	Ni	Pd
Principio activo	<LC	<LC	5	<LC	<LC	750	500
Celulosa microcristalina	1	0,5	5	5	<LC	<LC	*
Lactosa	1	0,5	5	5	<LC	<LC	*
Fosfato de calcio	5	5	5	35	70	80	*
Crospovidona	1	0,5	5	5	<LC	<LC	*
Estearato de magnesio	5	5	10	125	<LC	100	*
Hidroximetilcelulosa	1	2,5	5	5	<LC	<LC	*
Dióxido de titanio	10	50	40	35	20	<LC	*
Óxido de hierro	50	50	100	200	5000	1200	*

*La evaluación de riesgos determinó que el Pd no era una impureza elemental potencial; no se obtuvo un resultado cuantitativo

Opción 3: Análisis del producto terminado

Para este ejemplo, considere la misma especialidad medicinal oral sólido con una ingesta diaria máxima de 2,5 gramos, que contiene 9 componentes (1 principio activo y 8 excipientes) utilizado en las *Opciones 1, 2a y 2b*. La síntesis del IFA utiliza catalizadores de Pd y Ni, y el Pb, As, Cd, Hg y V también son motivo de preocupación según

la evaluación de riesgos. La concentración máxima de cada impureza elemental en la especialidad medicinal se puede calcular utilizando la ingesta diaria de la especialidad medicinal y la EDP de la impureza elemental usando la ecuación de la *Opción 1*. La masa total de cada impureza elemental no debe ser mayor que la EDP.

Tabla 9. Cálculo de las concentraciones para producto terminado

	Cd	Pb	As	Hg	V	Ni	Pd
Concentración máxima (µg/g)	2	2	6	12	40	80	40
EDP (µg/g)	5	5	15	30	100	200	100

Ejemplo ilustrativo: evaluación de impurezas elementales

El siguiente ejemplo pretende ser una ilustración de una evaluación del riesgo de impurezas elementales. Tiene fines ilustrativos y no es la única forma de documentar la evaluación. Hay muchas maneras diferentes de abordar el proceso de evaluación de riesgos y su documentación.

Este ejemplo se basa en la especialidad medicinal oral descrito en el Apéndice 2. Considere una especialidad medicinal oral sólido con una ingesta diaria máxima de 2,5 gramos, que contiene 9 componentes (1 principio activo y 8 excipientes).

La síntesis de IFA utiliza catalizadores de Pd y Ni. El solicitante lleva a cabo la evaluación de riesgos comenzando con la identificación de posibles impurezas elementales siguiendo el proceso descrito en 5. *Evaluación de riesgos y control de impurezas elementales*. Debido a que el solicitante tenía datos históricos limitados para los excipientes utilizados en el medicamento, el solicitante determinó que los elementos de *Clase 1* (As, Cd, Hg, Pb) pasarían por la fase de evaluación. La *Tabla 10* muestra un resumen de los hallazgos de la etapa de identificación de la evaluación.

1256
1257

Tabla 10. Identificación de posibles impurezas elementales

	Impurezas elementales potenciales			
Componente	Intencionalmente agregado	Impureza elemental potencial con una abundancia relativamente alta y/o son impurezas de los excipientes	Impureza elemental potencial de los equipos de fabricación	Impureza elemental potencial de los envases
Principio activo	Pd, Ni	As	Ni	Ninguno
Celulosa microcristalina	Ninguno	As, Cd, Hg, Pb	Ninguno	Ninguno
Lactosa	Ninguno	As, Cd, Hg, Pb	Ninguno	Ninguno
Fosfato de calcio	Ninguno	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	Ninguno
Crospovidona	Ninguno	As, Cd, Hg, Pb	Ninguno	Ninguno
Estearato de magnesio	Ninguno	As, Cd, Hg, Pb	Ni	Ninguno
Hidroximetilcelulosa	Ninguno	As, Cd, Hg, Pb	Ninguno	Ninguno
Dióxido de titanio	Ninguno	As, Cd, Hg, Pb	V	Ninguno
Óxido de hierro	Ninguno	As, Cd, Hg, Pb	V, Ni	Ninguno

1258

1259 La evaluación identificó siete posibles
1260 impurezas elementales que requieren una
1261 evaluación adicional. Tres de los elementos
1262 identificados se encontraron en múltiples
1263 componentes. El solicitante continuó la evaluación
1264 de riesgos recopilando información de proveedores,
1265 literatura publicada y datos. Los datos de los

1266 componentes individuales en el proceso de
1267 evaluación de riesgos se muestran a
1268 continuación en la *Tabla 11*. Las masas
1269 diarias totales de impurezas elementales se
1270 calculan como la ingesta diaria del
1271 componente multiplicada por la
1272 concentración.

1273
1274
1275

Tabla 11. Evaluación de impurezas elementales: evaluación de la contribución diaria a la masa total de impurezas elementales en la especialidad medicinal.

Componente	Ingesta diaria (g)	Concentración medida (µg/g)							Masa diaria total de la impureza elemental (µg)						
		Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni	Pb	As	Cd	Hg	Pd	V	Ni
Principio activo	0,2	<LC	0,5	<LC	<LC	20	<LC	50	0	0,1	0	0	4	0	10
Celulosa microcristalina	1,1	0,1	0,1	0,1	0,1	*	<LC	<LC	0,11	0,11	0,11	0,11	0	0	0
Lactosa	0,45	0,1	0,1	0,1	0,1	*	<LC	<LC	0,045	0,045	0,045	0,045	0	0	0
Fosfato de calcio	0,35	1	1	1	1	*	10	5	0,35	0,35	0,35	0,35	0	3,5	1,75

Crospovidona	0,265	0,1	0,1	0,1	0,1	*	<LC	<LC	0,026 5	0,026 5	0,026 5	0,026 5	0	0	0
Estearato de magnesio	0,035	0,5	0,5	0,5	0,5	*	<LC	0,5	0,017 5	0,017 5	0,017 5	0,017 5	0	0	0,017 5
Hidroximetilcelulosa	0,06	0,1	0,1	0,1	0,1	*	<LC	<LC	0,006	0,006	0,006	0,006	0	0	0
Dióxido de titanio	0,025	20	1	1	1	*	1	<LC	0,5	0,025	0,025	0,025	0	0,025	0
Óxido de hierro	0,015	10	10	10	10	*	400	50	0,15	0,15	0,15	0,15	0	6	0,75
Total	2,5								1,2μ g	0,8μ g	0,7μ g	0,7μ g	4μg	9,5μ g	12,5 μg

*La evaluación de riesgos determinó que el Pd no era una impureza elemental potencial; no se obtuvo un resultado cuantitativo.

El siguiente paso en la evaluación de riesgos es utilizar la información de la *Tabla 11*, y determinar las acciones apropiadas.

comparar los niveles medidos o previstos en la especialidad medicinal con el umbral de control,

Tabla 12. Ejemplo de evaluación – descripciones de ingreso de datos

	1	2	3	4	5	6	7	8
Impureza elemental	Agregada intencionalmente (si se usa en el proceso)	Impurezas elementales con una abundancia relativamente alta y/o son impurezas en excipientes.	Equipo de fabricación	Lixiviado de envase	Contribución total de la impureza elemental μg/	Variabilidad aceptable de la contribución de la impureza elemental	Umbral de control	Acción
As	No	Impureza observada en todos los excipientes y en la especialidad medicinal	No	No	0,8	Sí	4,5	No se requieren más controles
Cd	No	Impureza observada en todos los excipientes	No	No	0,7	Sí	1,5	No se requieren más controles
Hg	No	Impureza observada en todos los excipientes	No	No	0,7	Sí	9	No se requieren más controles
Pb	No	Impureza observada en todos los excipientes	No	No	1,2	Sí	1,5	No se requieren más controles
Pd	Catalizador IFA	No	No	No	4,0	Sí	30	No se requieren más controles

Ni	Catalizador IFA	Observada en 3 excipientes	No	No	12,5	Sí	60	No se requieren más controles
V	No	Observada en 3 excipientes	No	No	9,5	Sí	30	No se requieren más controles

1284 Columna 1: Revise los componentes de la especialidad medicinal en busca de elementos agregados intencionalmente en la
1285 producción (la fuente principal es la sustancia farmacológica). Para aquellos utilizados, Ma URL Limeres registre los elementos
1286 para su posterior consideración en la evaluación.

1287 Columna 2: Identifique cualquier elemento o impureza potencial que esté asociado con los excipientes utilizados en la
1288 preparación de la especialidad medicinal. Registre la(s) fuente(s) para mayor consideración en la evaluación.

1289 Columna 3: Identifique cualquier impureza elemental que se sepa o se espere que se lixivie del equipo de fabricación. Registre
1290 la impureza elemental específica para su posterior consideración en la evaluación.

1291 Columna 4: Identifique cualquier impureza elemental que se sepa o se espere que se filtre del sistema de cierre del contenedor.
1292 Registre la impureza elemental específica para su posterior consideración en la evaluación.

1293 Columna 5: Calcule la contribución total de la impureza elemental potencial sumando las contribuciones de los componentes
1294 del fármaco.

1295 Columna 6: Evaluar la variabilidad del nivel de impureza elemental en los componentes.

1296 Columna 7: Ingrese el umbral de control de cada impureza elemental potencial identificada. Si se conoce la variabilidad y está
1297 dentro de límites aceptables, se puede aplicar el umbral de control (30 % del EDP) para cada impureza elemental.

1298 Columna 8: Describa las medidas adoptadas: ninguna si el valor de la columna 5 es menor o igual que el umbral de control
1299 (columna 7). Defina el elemento de control si la variabilidad del material es alta o si se excede el umbral de control.