

## 471. ESPECTROQUÍMICA DE PLASMA

### 1 INTRODUCCIÓN

2 Las técnicas instrumentales basadas en  
3 plasma, que son útiles para los análisis  
4 farmacéuticos, se dividen en dos categorías  
5 principales: las basadas en el plasma acoplado  
6 por inducción y en las que se genera un plasma  
7 en la superficie de la muestra o cerca de ella. El  
8 plasma acoplado inductivamente (ICP, por sus  
9 siglas en inglés) es una fuente de excitación de  
10 alta temperatura que desolvata, vaporiza y  
11 atomiza muestras de aerosol e ioniza los átomos  
12 resultantes. Los iones y átomos del analito  
13 excitados pueden luego ser detectados al  
14 observar sus líneas de emisión, un método  
15 denominado espectroscopia de emisión óptica de  
16 plasma acoplado inductivamente (ICP-OES;  
17 también conocido como espectroscopia de  
18 emisión atómica de plasma acoplado  
19 inductivamente), o los iones excitados o en  
20 estado fundamental pueden determinarse  
21 mediante una técnica conocida como plasma  
22 acoplado inductivamente con detección basada  
23 en espectrometría de masas (ICP-MS). ICP-OES  
24 e ICP-MS, se pueden emplear para el análisis de  
25 uno o varios elementos y para análisis  
26 secuenciales o simultáneos con buena  
27 sensibilidad en un rango lineal extendido.

### 28 CALIFICACIÓN DE ESPECTRÓMETROS 29 DE PLASMA

30 La calificación de ICP-OES o ICP-MS se  
31 puede dividir en tres elementos: calificación de  
32 instalación (IQ), calificación operacional (OQ) y  
33 calificación de desempeño (PQ).

#### 34 Calificación de la instalación

35 Los requisitos de IQ proporcionan evidencia  
36 de que el hardware y el software están instalados  
37 correctamente en la ubicación deseada y que el  
38 entorno en el que se utilizará el instrumento es  
39 adecuado.

#### 40 Calificación Operacional

41 El propósito de OQ es demostrar que el  
42 desempeño del instrumento es adecuado. En OQ,  
43 el desempeño de un instrumento se caracteriza  
44 utilizando estándares de propiedades espectrales  
45 conocidas para verificar que el sistema funciona  
46 dentro de las especificaciones previstas. OQ es  
47 una verificación de los parámetros operacionales  
48 clave realizada después de la instalación y  
49 después de las reparaciones y/o el  
50 mantenimiento. Los proveedores de  
51 instrumentos a menudo tienen muestras y

52 parámetros de prueba disponibles como parte del  
53 paquete IQ / OQ.

#### 54 Calificación de desempeño

55 PQ determina si el instrumento es capaz de  
56 cumplir con los requisitos del usuario para todos  
57 los parámetros que pueden afectar la calidad de  
58 la medición. Dependiendo del uso típico, las  
59 especificaciones para PQ pueden ser diferentes  
60 de las especificaciones del fabricante. Para los  
61 métodos validados, se pueden usar pruebas PQ  
62 específicas, también conocidas como pruebas de  
63 idoneidad del sistema, en lugar de los requisitos  
64 de PQ. Una solución utilizada en la curva  
65 estándar inicial de un instrumento ICP-OES o  
66 ICP-MS debe volver a analizarse como un  
67 estándar de verificación a intervalos apropiados  
68 y preestablecidos a lo largo del análisis del  
69 conjunto de muestras.

70 Para los análisis ICP-OES de un solo  
71 elemento, cuando las longitudes de onda  
72 analíticas están entre 200 y 500 nm, o las  
73 concentraciones son mayores a 1 µg por mL, el  
74 estándar reanalizado debe estar de acuerdo con  
75 su valor esperado dentro de ± 10 %, o como se  
76 especifica en una monografía individual. Para  
77 análisis ICP-OES de elementos múltiples,  
78 cuando las longitudes de onda analíticas son  
79 menores a 200 nm o mayores a 500 nm, o en  
80 concentraciones menores a 1 µg por mL, el  
81 estándar reanalizado debe estar de acuerdo con  
82 su valor teórico dentro de ± 20 %, o como se  
83 especifica en una monografía individual. Para  
84 los análisis ICP-MS de un solo elemento, cuando  
85 las masas analíticas están libres de interferencias  
86 y cuando las concentraciones son mayores a 1 ng  
87 por mL, el estándar reanalizado debe estar de  
88 acuerdo con su valor esperado dentro de ± 10%,  
89 o como se especifique en una monografía  
90 individual.

91 Para análisis ICP-MS de elementos  
92 múltiples, o cuando las concentraciones son  
93 menores a 1 ng por mL, o para análisis de  
94 elementos individuales donde pueden haber  
95 interferencias, el estándar reanalizado debe estar  
96 de acuerdo con su valor esperado dentro de ± 20  
97 %, o como se especifica en una monografía  
98 individual.

99 En los casos en los que una monografía  
100 individual proporciona una guía diferente con  
101 respecto al estándar de verificación reevaluado  
102 para ICP-OES o ICP-MS, los requisitos de la  
103 monografía tienen prioridad. Los  
104 procedimientos específicos, los criterios de  
105 aceptación y los intervalos de tiempo para  
106 caracterizar el desempeño de las técnicas ICP-

107 OES o ICP-MS dependen del instrumento y la  
108 aplicación prevista.

## 109 PROCEDIMIENTO

110 Los usuarios deben evaluar y seleccionar el  
111 tipo de material de construcción, el tratamiento  
112 previo y limpieza del material de laboratorio  
113 analítico utilizado en los análisis mediante ICP-  
114 OES y ICP-MS. El material debe ser inerte y,  
115 dependiendo de la aplicación específica,  
116 resistente a los productos cáusticos, ácidos y / o  
117 disolventes orgánicos. Para algunos análisis, se  
118 debe ser cuidadoso y proceder con la diligencia  
119 debida para evitar la adsorción de analitos sobre  
120 la superficie de un recipiente; la contaminación  
121 de las soluciones de muestra con metales y iones  
122 presentes en el recipiente también puede dar  
123 lugar a resultados inexactos. Para la  
124 determinación de un elemento ubicuo, a menudo  
125 es necesario utilizar el grado más puro de  
126 reactivos o solventes disponibles y evaluar la  
127 necesidad de resta de blancos de reactivos. Se  
128 debe verificar la presencia de contaminación  
129 elemental en todas las soluciones antes de  
130 usarlas en un análisis.

### 131 Solución estándar

132 Las soluciones estándar se utilizan para  
133 calibrar el instrumento en el momento de uso, y  
134 se deben preparar tal como se indica en la  
135 monografía individual. [NOTA: en la  
136 preparación de soluciones estándar se pueden  
137 usar soluciones estándar de elementos  
138 individuales o de elementos múltiples  
139 disponibles comercialmente, siempre que se  
140 puedan trazar hasta una organización nacional o  
141 internacional de metrología reconocida.]

142 Las soluciones estándar, especialmente las  
143 que se utilizan en las determinaciones a nivel de  
144 ultra trazas, pueden tener una vida útil limitada.  
145 La estabilidad de las soluciones estándar puede  
146 variar según la concentración del analito, el tipo  
147 de contenedor de almacenamiento y las  
148 condiciones de almacenamiento. Por estas  
149 razones, las soluciones estándar con  
150 concentraciones menores a 10 ppm (p/v) no  
151 deben conservarse por más de 24 horas, a menos  
152 que la estabilidad se demuestre  
153 experimentalmente. En los casos de soluciones  
154 estándar de analitos múltiples, se debe tener  
155 especial cuidado en la compatibilidad química  
156 entre los elementos.

157 El método de adiciones estándar se puede  
158 utilizar para la cuantificación de cada muestra  
159 individual. Este método implica agregar una  
160 concentración conocida del elemento analito a la  
161 muestra en no menos de dos niveles de  
162 concentración en comparación con una  
163 preparación de muestra sin agregado de  
164 estándar. La respuesta del instrumento se grafica

165 en función de la concentración del elemento  
166 analito agregado, y se traza la recta de regresión  
167 lineal correspondiente a los datos. El valor  
168 absoluto de la intersección  $x$  multiplicado por  
169 cualquier factor de dilución es la concentración  
170 del analito en la muestra; muchos instrumentos  
171 realizan el cálculo del analito automáticamente.  
172 El método también puede utilizarse para  
173 múltiples analitos a la vez, teniendo en cuenta  
174 que la concentración agregada para cada analito  
175 debe ajustarse de forma tal que el agregado esté  
176 en el orden de concentración del analito en la  
177 muestra. Una vez que el método se ha  
178 desarrollado y se emplea de forma rutinaria, el  
179 instrumento se puede calibrar con un blanco y un  
180 único estándar. Las estandarizaciones de un  
181 punto son adecuadas para realizar pruebas límite  
182 en materiales de producción y productos finales,  
183 siempre que la metodología haya sido validada  
184 rigurosamente en cuanto a su suficiente  
185 especificidad, sensibilidad, linealidad, exactitud,  
186 precisión y robustez.

### 187 Solución muestra

188 Aunque se pueden analizar muestras sólidas  
189 y muestras en suspensión, generalmente es  
190 necesario preparar soluciones de muestras para  
191 análisis como se indica en la monografía  
192 individual. Las muestras pueden disolverse en  
193 cualquier disolvente, incluidos los disolventes  
194 orgánicos o ácidos / bases, que sean compatibles  
195 con el instrumento. Las muestras que no son  
196 solubles en un solvente requieren digestión. Se  
197 puede usar una variedad de técnicas de digestión  
198 para disolver una muestra. Estas incluyen  
199 digestiones en placa de calentamiento y asistidas  
200 por microondas, con opciones de vaso abierto y  
201 vaso cerrado. Por lo general, no se recomienda la  
202 digestión con vasos abiertos para el análisis de  
203 metales volátiles, por ejemplo, selenio y  
204 mercurio, excepto que se demuestre que la  
205 recuperación de la digestión cumple los  
206 requisitos del método.

### 207 Análisis

208 El instrumento debe estar calibrado para la  
209 cuantificación en el momento de uso, siguiendo  
210 el procedimiento indicado en la monografía  
211 individual para los parámetros instrumentales.  
212 Las respuestas de las soluciones estándar que  
213 abarcan los extremos de la concentración  
214 esperada de un analito en una muestra deben  
215 determinarse contra un blanco apropiado. La  
216 respuesta del detector se grafica en función de la  
217 concentración del analito. Cuando se realiza un  
218 análisis en o cerca del límite de detección, el  
219 analista puede usar un estándar preparado dentro  
220 de  $\pm 10\%$  del límite de detección y determinarlo  
221 por triplicado, con un criterio de aceptación de  $\pm$   
222  $10\%$  del valor teórico para estándares de un solo

223 elemento, y  $\pm 20$  % del valor teórico para  
224 estándares de elementos múltiples.

225 Para demostrar la estabilidad de la  
226 calibración inicial del sistema, el analista debe  
227 volver a analizar una solución utilizada en la  
228 curva estándar inicial como un estándar de  
229 verificación en intervalos apropiados y  
230 preestablecidos a lo largo del análisis del  
231 conjunto de muestras. A menos que se indique  
232 lo contrario en la monografía individual, el  
233 estándar reexaminado debe cumplir con los  
234 mismos criterios de aceptación que los descritos  
235 en la sección PQ anterior. Las concentraciones  
236 de muestra se calculan en función de la curva de  
237 trabajo generada al trazar la respuesta del  
238 detector en función de la concentración del  
239 analito en las soluciones estándar, y la mayoría  
240 de los instrumentos realizan este cálculo  
241 automáticamente.

## 242 VALIDACIÓN Y VERIFICACIÓN

### 243 Validación

244 La validación se requiere cuando el método  
245 ICP-OES o ICP-MS está destinado para ser  
246 utilizado como una alternativa al procedimiento  
247 farmacopeico para el análisis de un artículo  
248 oficial. El objetivo de la validación del  
249 procedimiento mediante ICP-OES o ICP-MS es  
250 demostrar que la medición es adecuada para el  
251 propósito previsto, incluida la determinación  
252 cuantitativa del componente principal en un  
253 ingrediente farmacéutico activo o en un  
254 medicamento (valoraciones de Categoría I),  
255 determinación cuantitativa de impurezas o  
256 pruebas límite (Categoría II), y pruebas de  
257 identificación (Categoría IV). [NOTA: ver 1130.  
258 *Validación de métodos analíticos* para la  
259 definición de diferentes categorías].  
260 Dependiendo de la categoría del ensayo, la  
261 validación del procedimiento analítico para ICP-  
262 OES o ICP-MS requiere la prueba de linealidad,  
263 rango, precisión, especificidad, exactitud, límite  
264 de detección, límite de cuantificación y robustez.  
265 Estas características de desempeño analítico se  
266 aplican a métodos con calibración externa y al  
267 método de adiciones estándar. En 1130.  
268 *Validación de métodos analíticos* se  
269 proporcionan definiciones y orientación general  
270 sobre los procedimientos para la validación  
271 analítica sin indicar criterios de validación  
272 específicos para cada característica. La intención  
273 de las siguientes secciones es proporcionar al  
274 usuario criterios de validación específicos que  
275 representen las expectativas mínimas para esta  
276 tecnología.

277 *Exactitud*

278 Para las valoraciones de Categoría I o  
279 pruebas de Categoría II, la exactitud se puede  
280 determinar mediante la realización de estudios  
281 de recuperación con la matriz adecuada, con  
282 adiciones de concentraciones conocidas de  
283 elementos. También es una práctica aceptable  
284 comparar los resultados de los ensayos obtenidos  
285 utilizando el procedimiento ICP-OES o ICP-MS  
286 bajo validación con los de un procedimiento  
287 analítico establecido. En los métodos de adición  
288 de estándar, las evaluaciones de exactitud se  
289 basan en la concentración de intercepción final,  
290 no en la recuperación calculada a partir de las  
291 adiciones estándar individuales.

292 **Criterios de aceptación** - Entre 95,0 % y  
293 105,0 % de recuperación media para la  
294 valoración y entre 70,0 % y 150,0 % para la  
295 media en el análisis de impurezas. La  
296 recuperación puede determinarse en una muestra  
297 de la sustancia a examinar, adicionada con una  
298 cantidad conocida de un estándar de referencia  
299 del elemento de interés (tres niveles de  
300 concentración en el rango del 50 % al 150 % del  
301 límite de especificación previsto, incluso si la  
302 concentración original del estándar de referencia  
303 se encuentra en el valor especificado), por  
304 triplicado. Estos criterios se aplican en todo el  
305 rango previsto.

306 *Precisión*

307 *Repetibilidad*

308 El procedimiento analítico se evalúa  
309 midiendo las concentraciones de seis soluciones  
310 de muestra preparadas independientemente al  
311 100 % de la concentración de la muestra de  
312 valoración, o en tres niveles de concentración,  
313 por triplicado.

314 **Criterios de aceptación** - La desviación  
315 estándar relativa no debe ser mayor a 5,0 % para  
316 la valoración del ingrediente farmacéutico activo  
317 (IFA), no debe ser mayor a 5,0 % para la  
318 valoración del IFA en el producto terminado y  
319 no debe ser mayor a 20 % para el análisis de  
320 impurezas.

321 *Precisión intermedia*

322 Se debe establecer el efecto de eventos  
323 aleatorios en la precisión analítica del  
324 procedimiento. Las variables típicas incluyen  
325 realizar el análisis en diferentes días, usar  
326 diferentes instrumentos o hacer que el método  
327 sea realizado por dos o más analistas. Como  
328 mínimo, cualquier combinación de estos factores  
329 que sume tres experimentos proporcionará una  
330 estimación de la precisión intermedia. Por  
331 ejemplo, esto podría contemplar un analista en  
332 cada uno de los 3 días, o un analista en dos  
333 conjuntos de equipos en dos días diferentes para

334 un instrumento; tres analistas podrían emplear el  
335 mismo equipo.

336 **Criterios de aceptación** - La desviación  
337 estándar relativa no debe ser mayor a 8,0 % para  
338 la valoración del ingrediente farmacéutico  
339 activo; no debe ser mayor a 8,0 % para la  
340 valoración del IFA en el producto terminado; y  
341 no debe ser mayor a 25,0 % para el análisis de  
342 impurezas.

343 *Especificidad*

344 El procedimiento debe ser capaz de evaluar  
345 inequívocamente cada elemento del analito en  
346 presencia de componentes que se espera que  
347 estén presentes, incluidos los componentes de la  
348 matriz.

349 **Criterios de aceptación** - Se demuestran  
350 mediante el cumplimiento del requisito de  
351 exactitud.

352 *Límite de detección* (sólo aplicable a ensayos  
353 límite)

354 Determinar la concentración más baja que dé  
355 una señal claramente distinguible de la obtenida  
356 con una solución en blanco.

357 **Criterio de aceptación** - El límite de  
358 detección no debe ser superior a 0,5 veces la  
359 concentración del límite de especificación.

360 *Límite de cuantificación*

361 El límite de cuantificación se calcula  
362 calculando la desviación estándar de no menos  
363 de 10 determinaciones repetidas de una solución  
364 en blanco y multiplicando por 10. Al validar un  
365 procedimiento utilizando el método de adiciones  
366 estándar, se utiliza la pendiente de estándares  
367 aplicados a una solución del material en ensayo.  
368 Se pueden utilizar otros enfoques adecuados.

369 Para confirmar la exactitud, se debe realizar  
370 una medición de una solución de muestra  
371 preparada a partir de una matriz de muestra  
372 representativa con cantidades agregadas  
373 conocidas a la concentración del límite de  
374 cuantificación estimado. Al validar un  
375 procedimiento utilizando el método de adiciones  
376 estándar, el criterio de validación se aplica al  
377 resultado experimental final, no a la  
378 recuperación obtenida mediante adición en cada  
379 nivel de estándar agregado.

380 **Criterios de aceptación** - El procedimiento  
381 analítico debe ser capaz de determinar el analito  
382 de forma precisa y exacta a un nivel equivalente  
383 al 50 % de la especificación.

384 *Linealidad*

385 Se prepara una curva de respuesta entre la  
386 concentración de analito y la respuesta neta  
387 instrumental (señal de respuesta del instrumento  
388 una vez corregidos los efectos de señal fondo) a  
389 partir de no menos de dos soluciones estándar y  
390 un blanco (para un total de tres puntos de datos),  
391 a concentraciones que abarcan la concentración  
392 anticipada de la solución muestra. La curva  
393 estándar se evalúa luego utilizando métodos  
394 estadísticos apropiados, como una regresión de  
395 mínimos cuadrados. Para experimentos que no  
396 producen una relación lineal entre la  
397 concentración de analito y la respuesta ICP-OES  
398 o ICP-MS, se deben aplicar métodos estadísticos  
399 apropiados para describir la respuesta analítica.

400 **Criterios de aceptación:** coeficiente de  
401 correlación ( $R$ ), no menor a 0,995 para  
402 valoraciones de Categoría I y no menor a 0,99  
403 para pruebas cuantitativas de Categoría II.

404 *Rango*

405 El rango es el intervalo entre las  
406 concentraciones (cantidades) superior e inferior  
407 de analito en la muestra (incluidas esas  
408 concentraciones) para las cuales se ha  
409 demostrado que el procedimiento analítico tiene  
410 un nivel adecuado de precisión, exactitud y  
411 linealidad que se demuestra cumpliendo con los  
412 requisitos de precisión, exactitud, y linealidad.

413 **Criterios de aceptación** - Para las pruebas  
414 de Categoría I, el rango de validación para los  
415 criterios de aceptación centrados en 100,0 % es  
416 de 80,0 % a 120,0 %. Para los criterios de  
417 aceptación no centrados, el rango de validación  
418 es 10,0 % por debajo del límite inferior a 10,0 %  
419 por encima del límite superior. Para  
420 uniformidad de contenido, el rango de  
421 validación es entre 70,0 % y 130,0 %. Para las  
422 pruebas de Categoría II, el rango de validación  
423 cubre entre 70,0 % y 130,0 % de los criterios de  
424 aceptación.

425 *Robustez*

426 La confiabilidad de una medición analítica se  
427 demuestra mediante cambios deliberados en los  
428 parámetros experimentales. Debido a que  
429 ciertos cambios en los parámetros  
430 experimentales podrían resultar en posibles  
431 problemas de seguridad o daños al equipo, la  
432 solidez se demuestra al cumplir con los  
433 requisitos de precisión intermedia establecidos  
434 anteriormente.

435 **Verificación**

436 Los usuarios de los procedimientos analíticos  
437 no están obligados a validar estos

440 procedimientos si se proporcionan en una  
441 monografía. En su lugar, los usuarios  
442 simplemente deben verificar su idoneidad en  
443 condiciones reales de uso.

444 El objetivo de la verificación del  
445 procedimiento ICP-OES o ICP-MS es demostrar  
446 que el procedimiento, según lo prescrito en una  
447 monografía específica, debe ser ejecutado por el  
448 usuario con la exactitud, especificidad y  
449 precisión adecuadas utilizando los instrumentos,  
450 analistas y matrices de muestra disponibles. Si  
451 la verificación del procedimiento de compendio  
464  
465

452 siguiendo la monografía no es exitosa, es posible  
453 que el procedimiento no sea adecuado para su  
454 uso con el artículo en análisis. Puede ser  
455 necesario desarrollar y validar un procedimiento  
456 alternativo.

457 La verificación de los métodos  
458 farmacopeicos basados en ICP-OES o ICP-MS  
459 debe incluir, como mínimo, la ejecución de los  
460 parámetros de validación para especificidad,  
461 exactitud, precisión, linealidad y límite de  
462 detección o de cuantificación, cuando sea  
463 apropiado, como se indica en Validación.