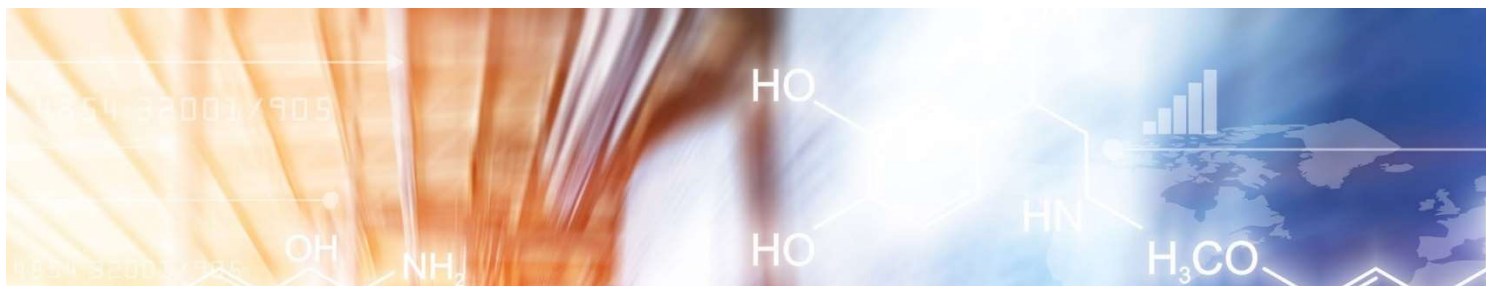


Pharmaceutical Technology®



Soluciones Para una rápida Identificación de Materia Prima

Verificación de materias primas farmacéuticas a través de contenedores.

Identificación de materia prima en contenedores usando un Espectrómetro Raman portátil.

Identificación directa de materia prima a través de contenedores de papel.

Este libro electrónico personalizado está patrocinado por Agilent Technologies en asociación con Spectroscopy y Pharmaceutical Technology.



Verificación de Materia Prima Farmacéutica a través de contenedores mediante el Espectrómetro Raman VAYA

Frédéric Prullière

Acelere el rendimiento de las pruebas sin un aumento en el costo.

Visión General

El nuevo sistema VAYA Raman permite realizar pruebas rápidas de verificación de materias primas en envases transparentes y no-transparentes. VAYA es el primer Espectrómetro Raman portátil que incorpora Espectroscopía Raman de Compensación Espacial (SORS), que permite la prueba rápida en mercaderías entrantes al depósito sin la necesidad de abrir contenedores, lo que ahorra costos y recursos. La verificación de materias primas en el entorno farmacéutico actual de Buenas Prácticas de Fabricación (cGMP) suele llevar tiempo y trabajo, sin embargo, el sistema VAYA solo toma unos segundos por muestra. Además, su facilidad de uso es adecuada para los no-espectroscopistas con una formación mínima.

Verificación cMGP de materia prima

Métodos de verificación tradicionales

La identificación de materia prima (RMID) en un entorno cGMP es un proceso obligado usado para la verificación de materias primas que ingresan en orden de asegurar la calidad del producto terminado.

VERIFICACION DE MATERIAS PRIMAS FARMACEUTICAS EN CONTENEDORES CON EL NUEVO SISTEMA RAMAN VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

Normalmente, cuando los productos arriban al depósito de la compañía, tienen que moverse a un área de cuarentena donde se inspeccionan los contenedores visualmente para verificar la ausencia de defectos y se examina el reporte de transporte para confirmar su coincidencia con los materiales recibidos.

Luego de estos chequeos preliminares, se elige un número estadístico de contenedores para realizar mayores análisis. Para drogas parentales u organizaciones que fabrican medicamentos u organizaciones que se adhieren a las Pautas estrictas del esquema de Guía de Cooperación de Inspección Farmacéutica (PIC/S), se analizan todos los contenedores.

Los contenedores se mueven entonces a un área dedicada al muestreo. Es común que una materia prima en polvo esté empaquetada en un recipiente primario, generalmente de plástico, y que luego se coloque en un recipiente secundario, como una caja de cartón, un tambor de plástico o un balde. Para el muestreo se deben abrir todos los contenedores primarios y secundarios, lo que insume esfuerzos y un tiempo considerable al proceso analítico. Los polvos en sacos de papel multicapas son especialmente tediosos, ya que es difícil evitar ensuciar y exponer a los empleados a sustancias químicas peligrosas. Independientemente del empaque, el personal dedicado al muestreo debe vestirse con el Equipo de Protección Personal (PPE) para mitigar los peligros de contaminación con las materias primas. Cerrar y volver a sellar todos los contenedores primarios y secundarios, impone una carga adicional.

El material muestreado se coloca en viales, que deben ser etiquetados y luego enviados al laboratorio de Control de Calidad (QC) donde se agregarán a una cola para el análisis por espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FTIR), el resto de las materias primas

FIGURA 1: Sistema Portátil VAYA



regresan al área de cuarentena a esperar por los resultados analíticos. Una vez que el laboratorio confirma la identificación por FTIR, se libera la materia prima para producción. El proceso RMID suele tomar típicamente varios días.

Si el contenedor primario es transparente, se puede utilizar un Espectrómetro Raman portátil convencional para analizar la materia prima. Sin embargo, esto todavía requiere que el contenedor secundario se abra y se vuelva a sellar. Aunque ofrece algún ahorro de tiempo, no evita el uso de una cabina de muestreo y consumibles asociados, y papeleo para habilitar el abrir el contenedor, su limpieza y mantenimiento, y movimientos logísticos desde y hacia ella.

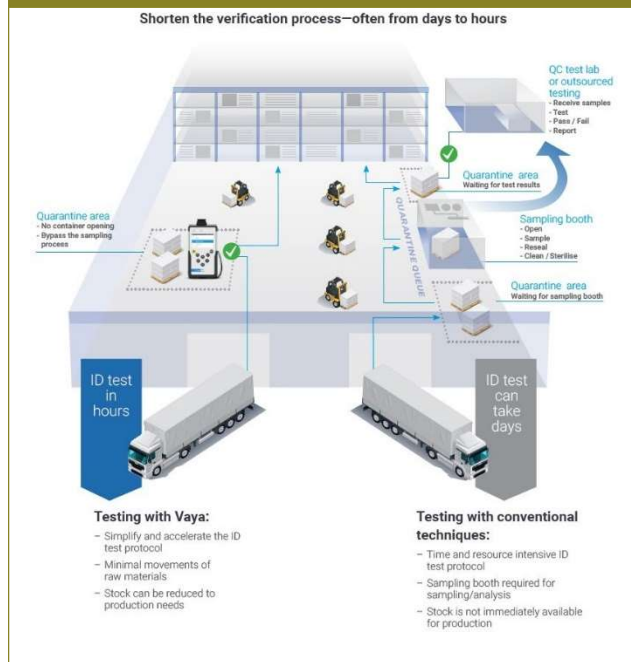
Método de verificación optimizado.

El revolucionario Sistema Portátil VAYA Raman detecta materiales a través de contenedores opacos; por esta razón, puede ser utilizado en el área de cuarentena sin abrir los contenedores. Los materiales entregados en el área de recepción se transportan al área de cuarentena, donde se testean rápidamente, y se liberan.

La **FIGURA 1** muestra la facilidad de uso para la identificación de materia prima en un saco de papel.

VERIFICACION DE MATERIAS PRIMAS FARMACEUTICAS EN CONTENEDORES CON EL NUEVO SISTEMA RAMAN VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

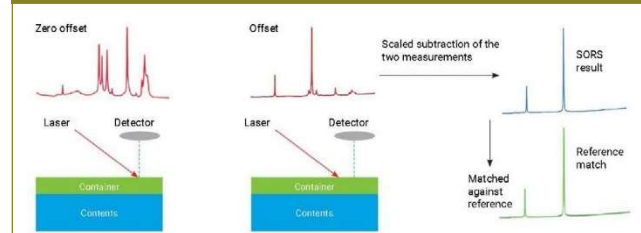
FIGURA 2: Verificación acelerada de materia prima en comparación con el análisis convencional.



No hay necesidad de transportar y abrir contenedores, muestrear, sellar los contenedores, o enviar muestras al laboratorio de QC. La simplificación y aceleración de la verificación de materia prima comparada con los análisis convencionales se muestra en la **FIGURA 2**. De manera distintiva, VAYA reduce el tiempo de RMID para grandes lotes de días a solo horas.

Mantener los contenedores cerrados elimina la exposición de empleados a productos químicos peligrosos mientras preserva la vida útil de los materiales sensibles al aire, la humedad y la luz. Además, como SORS permite una identificación más rápida de las materias primas, la gestión del almacén puede tener menos inventario para cumplir con la demanda de producción, y los materiales pueden entregarse más rápidamente para cumplir con los picos de producción. El laboratorio se beneficiará también con menos muestras y tiempo

FIGURA 3: Desplazamiento espacial aplicado a la Espectroscopía Raman (SORS)



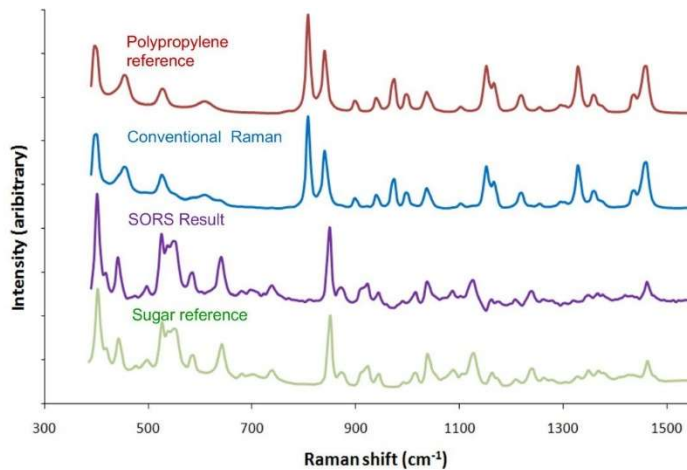
adicional para análisis complejos.

Espectroscopía de desplazamiento espacial Raman (SORS)

Los beneficios del VAYA se derivan de la tecnología SORS, que es una técnica basada en la espectroscopía Raman patentada por Agilent. Utiliza la propiedad de propagación a través de medios de dispersión difusa en combinación con la espectroscopía Raman para lograr un análisis de barrera. A diferencia de las configuraciones de retrodispersión Raman convencionales, SORS introduce una compensación física entre el área irradiada por la luz monocromática y el área de detección. En la geometría desplazada, debido al efecto del viaje de la luz, los fotones Raman recolectados en el área de detección se originan principalmente en las capas más internas y producen un espectro rico en información de la capa del subsuelo. Por el contrario, un espectro con desplazamiento nulo o "cero" produce un espectro rico de la capa superior. La **FIGURA 4** ilustra la metodología SORS aplicada a la identificación de materia prima a través de un contenedor. El diagrama de la izquierda muestra una resta en escala del contenedor-rico en espectro con desplazamiento cero, mientras que el del centro muestra el contenedor-rico en espectro

VERIFICACION DE MATERIAS PRIMAS FARMACEUTICAS EN CONTENEDORES CON EL NUEVO SISTEMA RAMAN VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

FIGURA 4: Azucar en un contenedor de propileno de 1.5mm.



- Sucrose not identifiable by conventional Raman
- Example of complex spectrum extracted by SORS in 30 sec

con desplazamiento.

La **FIGURA 4** demuestra el poder de la tecnología SORS. Se muestra en azul, una medición RAMAN convencional de sacarosa en polipropileno blanco de 1.5 mm que produce un espectro para el contenedor de plástico, mientras que el azúcar no se detecta. Por el contrario, un análisis SORS de 30 seg, mostrado en púrpura, identifica el contenido como sacarosa, y coincide con el espectro de referencia gris.

SORS se adapta bien a un entorno GMP por varias razones. Es rápido, adquiere el espectro en segundos demostrando altísima especificidad. También se valida fácilmente y puede seguir los protocolos USP <1225> o ICH Q2(R1). Además, SORS es aceptado por Compendia porque es una técnica de espectroscopía basada en Raman. Hay poco o ningún soporte quimiométrico necesario a lo

largo del tiempo para aplicaciones del almacén, y los métodos se pueden modificar fácilmente para abordar cambios, por ejemplo, en los contenedores o en el proveedor.

“SORS se adapta bien a un entorno GMP por varias razones. Es rápido, adquiere un espectro en cuestión de segundos, mientras demuestra especificidad”

El instrumento Vaya SORS Raman

Vaya es un espectrómetro SORS Raman para la verificación e identificación de sólidos y líquidos.

Es liviano y alimentado por batería, puede escanear contenedores transparentes al igual que un Raman convencional. Su innovadora técnica SORS, sin embargo, le permite adquirir espectros de materia prima a través de contenedores opacos.

VERIFICACION EN CONTENEDORES DE MATERIA PRIMA FARMACEUTICA CON EL NOVEDOSO SISTEMA PORTATIL VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

FIGURA 5: Características claves del hardware del sistema VAYA de Agilent



Lo hacen especialmente beneficioso en áreas con alta demanda de verificación y variedad de tipos de muestra.

Hardware

Las características especiales del Vaya se muestran en la FIGURA 5. El botón laser distintivo de colores brillantes, promueve la seguridad como un interruptor dedicado para activar el barrido. Adicionalmente, una luz LED indica cuando el Láser está activado, y se muestra una advertencia del Láser en la pantalla. La Fluorescencia se minimiza usando un Láser de 830 nm. Una prueba de verificación del Sistema rastreado por NIST permite al usuario completar rápidamente una calificación de rendimiento (PQ) que asegura el correcto funcionamiento del instrumento. Para mayor practicidad, la correa proporciona un manejo ergonómico y el instrumento es químicamente resistente facilitando una fácil limpieza. El frente del dispositivo contiene un lector de código de barras para un ingreso rápido de información de la muestra y el método. Esto también se puede hacer en forma manual mediante simples pasos en el teclado. La

transferencia de datos es sencilla con el Wi-Fi incorporado. Las mediciones de cero y offset se realizan automáticamente haciendo innecesario el ajuste del Láser. El hardware y el software del VAYA están específicamente diseñados para que los no espectroscopistas lo utilicen fácilmente.

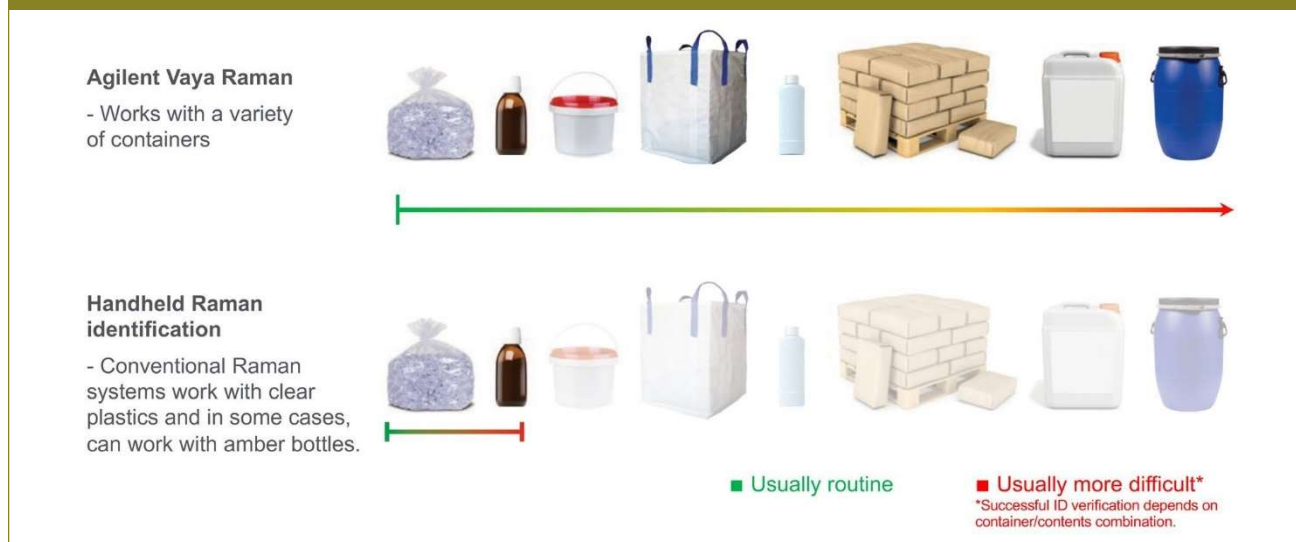
Software

Para simplificar, los usuarios son guiados en la operación del instrumento con animaciones en pantalla, así como con asistencias en el desarrollo de métodos. Las respuestas de Pasó/Falló se obtienen en segundos, con un mínimo de entrenamiento. Inmediatamente después de una adquisición, los usuarios pueden ver el espectro en la pantalla del dispositivo y notar cuan bien se ajusta al espectro de referencia.

La capacidad por modo de lotes permite a los usuarios ejecutar varias muestras de las mismas materias primas y generar un informe común para ese lote en particular. La pestaña Progreso muestra el estado del lote, incluyendo la cantidad de muestras que se han analizado, y la cantidad de muestras aprobadas y las falladas.

VERIFICACION EN CONTENEDORES DE MATERIA PRIMA FARMACEUTICA CON EL NOVEDOSO SISTEMA PORTATIL VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

FIGURA 6: Compatibilidad de Contenedores.



La conveniente opción Work in Progress (WIP) permite iniciar, detener y luego reanudar un lote más tarde, incluso en un turno diferente o con un usuario diferente. Desarrollado para aplicaciones en la industria farmacéutica, el sistema y el software Agilent Vaya están configurados para ayudar a los usuarios a cumplir con los estrictos requisitos de Buenas Prácticas de Fabricación (GMP). En particular, el Vaya presenta funcionalidades tales como control de acceso del usuario y lógicas de integridad de datos para respaldar el cumplimiento de la FDA 21 CFR Parte 11. Vaya cumple con las especificaciones impuestas por la United States Pharmacopeia (USP) a un Espectrómetro Raman, capítulos

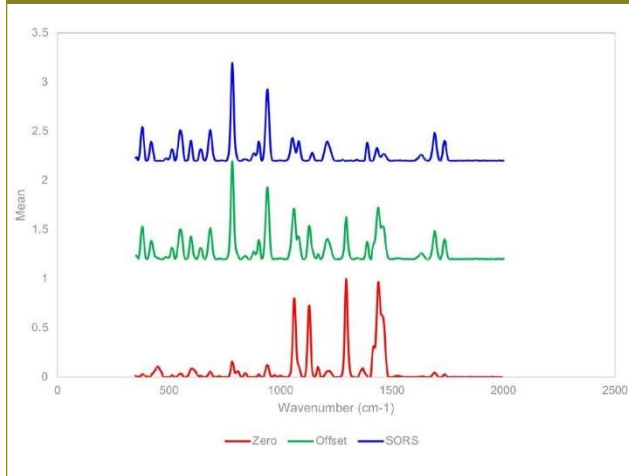
“La verificación periódica de la performance del Vaya utilizando la pieza de prueba de verificación del Sistema le permitirá al usuario demostrar el cumplimiento según sea necesario.”

generales *USP<858>* y *USP<1858>* y el capítulo EP 2.2.48 de la Farmacopea Europea (EP) necesarios para el uso en la industria farmacéutica. La verificación periódica de la performance del Vaya, usando la pieza de prueba de verificación, le permitirá al usuario demostrar el cumplimiento según sea necesario. Los módulos de desarrollo y validación de métodos apoyan a los científicos en el desarrollo de metodologías de identificación que cumplen con los requisitos de especificidad y robustez de la *USP<1225>* y/o ICH Q2 (R1).

La productividad se mejora con el lector de Código de Barras, la integración LIMS, y la sincronización de los datos adquiridos con una red de área local (LAN) para una gestión rápida de datos. Carpetas de datos de fácil búsqueda y archivos legibles por humanos están disponibles, incluyendo archivos PDF para seguimiento de auditoría, informes por lotes, capacidad de obtención de espectros simples, e informe de métodos y validación. Archivos SPC permiten la visualización de datos espectrales.

VERIFICACION EN CONTENEDORES DE MATERIA PRIMA FARMACEUTICA CON EL NOVEDOSO SISTEMA PORTATIL VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

FIGURA 7: Detección de ácido cítrico a través de un contenedor de polietileno de alta densidad.

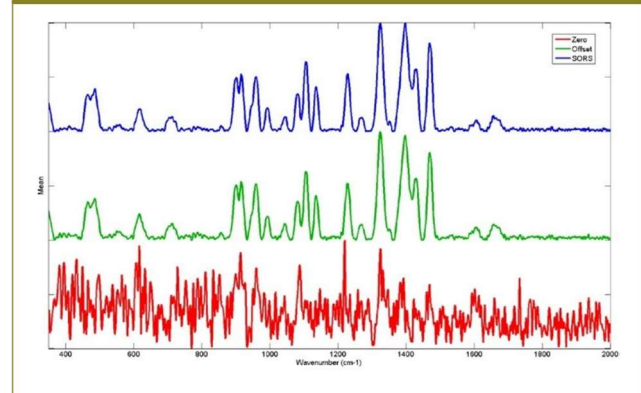


Los métodos RMID se pueden compartir entre múltiples instrumentos, y no se requiere software adicional. Los métodos se cargan automáticamente en una carpeta maestra ubicada en la red para realizar copias de seguridad y compartirlos. Los usuarios pueden descargar los métodos de la carpeta maestra y revalidar su cumplimiento.

Aplicaciones

Perfecto para almacenes con operaciones GMP, Vaya tiene una amplia aplicación para diferentes materiales y contenedores. La **FIGURA 6** ilustra la compatibilidad del contenedor del Vaya comparada con instrumentos Raman convencionales. Con el Sistema Vaya, las materias primas se pueden analizar directamente a través de revestimientos de plástico, botellas de color ámbar, bolsas de papel blanco y marrón multicapas, plásticos de color y opacos, grandes contenedores intermedios flexibles a granel y, en algunos casos, tambores azules gruesos. El Vaya compensa la opacidad, el grosor, los pliegues y otras variaciones en contenedores primarios.

FIGURA 8: Detección de ácido etilendiaminotetracético a través de una bolsa de color marrón.



Un ejemplo excelente del beneficio de la tecnología SORS del Vaya se demuestra en la **FIGURA 7**, en la cual se identifica ácido cítrico en polietileno blanco en solo unos segundos. La medición cero, que se muestra en rojo, claramente representa al contenedor y no a su contenido. En marcado contraste, la medición de compensación, en verde, parece ser rica en ácido cítrico con una pequeña cantidad de polietileno. Restar el espectro cero del espectro de compensación da como resultado el espectro SORS azul en la parte superior de la figura. Esta es una señal de ácido cítrico limpio que se puede comparar con una de referencia para verificar el contenido del recipiente.

En la **FIGURA 8**, se muestra el análisis del ácido etilendiaminotetracético (EDTA) en una bolsa de papel marrón. El ruido excesivo caracteriza el espectro cero en rojo, y la señal Raman extremadamente débil de la celulosa, mientras que los espectros de desplazamiento y SORS son representaciones distintas de EDTA en verde y azul respectivamente. Claramente, las mediciones de compensación en la tecnología SORS ofrecen ventajas significativas sobre los análisis Raman tradicionales al mitigar la interferencia de los contenedores.

VERIFICACION EN CONTENEDORES DE MATERIA PRIMA FARMACEUTICA CON EL NOVEDOSO SISTEMA PORTATIL VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

TABLA 1: Estudio comparativo del costo para identificar 1200 muestras por mes usando el sistema Vaya versus un sistema Raman convencional

Task	Process Hours with		
	Vaya		Conventional Raman
	In quarantine	In booth	In booth
Number of samples ¹	720	480	1200
Container movements (15 min per raw material consignment moved to/from sampling booth)	0 min	900 min	2250 min
Container handling (1.2 min per container – opening, resealing, labeling)	0 min	576 min	1440 min
Scan time (Vaya in quarantine 0.75 min/ Vaya in booth 0.45 min/ Conventional Raman 0.55 min per sample) ²	540 min	216 min	660 min
Sampling room (50 min prep and clean-up time per raw material consignment)	0 min	3000 min	7500 min
Total time per year in hours	1,047 Hours ²		2,370 Hours
Total cost per year ⁴	\$36,808		\$83,320
Cost per sample	\$0.5		\$0.69

Tiempo y Beneficios con Vaya

Vaya es la solución de verificación de identidad más rápida disponible. Por ejemplo, puede verificar monohidrato de lactosa en una bolsa de papel de tres capas en 80 segundos sin muestreo ni ensuciamiento. El ácido cítrico en una botella HDPE puede ser identificado en 15 segundos. Simplifica drásticamente el proceso RMID al permitir casi instantáneamente el monitoreo de los contenedores a su llegada, al verificar la identificación de materia prima en cuarentena con un único operador. El tiempo y el costo involucrados en el movimiento innecesario de contenedores, limpieza de la cabina de muestreo, utensilios de muestreo, y PPE para pruebas y personal son

reducidos significativamente o eliminados. Se realizó un análisis tiempo/costo comparando VAYA con un Sistema Raman portátil convencional, basado en una organización farmacéutica de tamaño medio que recibió 150 envíos de materia prima por mes, lo que representaron un total de 1200 muestras por mes (ocho contenedores verificados por envío). La **FIGURA 9** compara las pruebas de verificación de materia prima usando un Raman convencional con las mismas pruebas de identificación utilizando VAYA. En el almacén, todas las pruebas que requirieron abrir el contenedor se realizaron en una cabina de muestreo. Cuando la identificación se pudo realizar a través del contenedor sin abrirlo (utilizando VAYA) el análisis se efectuó en el área de cuarentena. En este estudio solo se incluyeron las horas del personal.

La tabla muestra que el costo por muestra y el tiempo del proceso RMID se redujeron en más del 55% durante el período de un año al evitar la cabina de muestreo y reducir la manipulación y el transporte de los contenedores. Con el Sistema VAYA todos los envíos se pueden mezclar con el stock de producción en una fracción de un turno de trabajo, de modo que las materias primas pueden estar disponibles para producción el mismo día de su recepción.

Además de ahorrarle tiempo a los empleados, se realizan significativos ahorros por la menor necesidad de PPE, menores niveles de stock en el almacén, y un menor gasto en accesorios de limpieza. Además, si los reguladores requieren mayor número de muestreos, VAYA admite un mayor rendimiento sin la necesidad de equipos o personal adicionales. Al facilitar el proceso de identificación VAYA ofrece una alternativa más efectiva de costo comparada con soluciones Raman convencionales.

VERIFICACION EN CONTENEDORES DE MATERIA PRIMA FARMACEUTICA CON EL NOVEDOSO SISTEMA PORTATIL VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

“Al simplificar el proceso de ID, VAYA ofrece una alternativa efectiva de costos en comparación con soluciones Raman convencionales.”

CONCLUSION

La verificación de las materias primas se acelera notablemente con el espectrómetro portátil VAYA. Al obtener automáticamente mediciones de compensación además de las mediciones de cero, la señal del contenedor se puede restar para revelar el espectro puro del contenido. Debido a esta ventaja del SORS, Vaya es capaz de obtener señales limpias de materiales en un rango mucho mayor de contenedores que los instrumentos Raman convencionales.

Los almacenes de GMP suelen pasar días para identificar materia prima, incluyendo el transporte de los contenedores, muestreando su contenido, probando, sellando, y retornándolos al área de cuarentena y esperar el resultado de las pruebas. La tecnología SORS del VAYA permite que los materiales se analicen fácilmente a través del contenedor cerrado en el área de cuarentena en solo segundos. Mantener los contenedores cerrados evita la potencial contaminación y deterioro de las materias primas, y protege adicionalmente a los empleados de su exposición a sustancias químicas peligrosas. Consecuentemente, el Vaya aumenta la seguridad y la productividad.

Además de las características de trabajo en modo de progreso, la generación automática de

informes y la capacidad de red del VAYA agilizan el flujo de trabajo. Como primer espectrómetro Raman portátil con tecnología SORS, VAYA simplifica notoriamente la verificación de materia prima al mismo tiempo que aumenta drásticamente la eficiencia operacional y reduce los costos.

Notas Finales

¹¹1 Supuesto: VAYA trabaja a través de contenedores no-transparentes, y se supone que esto representa el 60% de todos los materiales entrantes. Para contenedores que no funcionen con el Vaya, la identificación se realiza con el VAYA en una cabina con el contenedor abierto a través del envase de plástico,

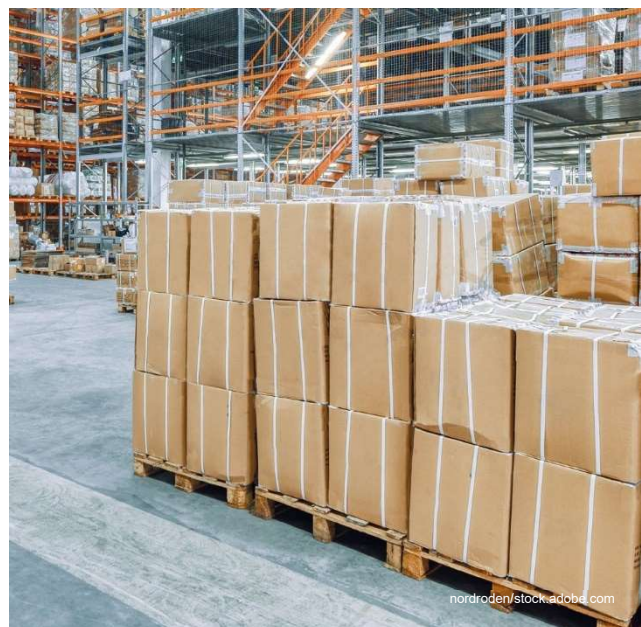
²2 Tiempo de escaneo derivado de un tiempo promedio para ejecutar, débil y fuertemente, materias primas activas Raman a través de revestimientos y contenedores no transparentes.

³3Suma de tiempo para análisis realizado por VAYA en cuarentena y en cabina.

⁴4Salario anual del operador u\$s 45K, multiplicado por 1.5 para gastos.

Frédéric Prullière

Frédéric Prullière es Gerente de Producto de Raman en Agilent Technologies.



VERIFICACION EN CONTENEDORES PLASTICOS DE MATERIA PRIMA FARMACEUTICA CON EL NOVEDOSO SISTEMA PORTATIL VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES



Identificación de Materia Prima dentro de contenedores plásticos utilizando un Espectrómetro Raman portátil

Frédéric Prullière y Oliver Presly

Reduciendo costos en el control de calidad con el sistema VAYA de Agilent.

Visión General

Con los márgenes de beneficio en la industria farmacéutica bajo una presión cada vez mayor, los grupos de fabricación se ven incentivados para lograr una First Time Quality (FTQ) y reducir costos.

La identificación de materia primas, un proceso obligatorio actual de Buenas Prácticas (cGMP) (1, 2) suele requerir muchos recursos y tiempo, y por lo tanto, es un objetivo excelente para la mejora y los esfuerzos de reducción de costos.

Para abordar los crecientes desafíos de la cadena de suministros farmacéuticos y mantener los estándares de calidad, los organismos reguladores exigen la verificación de materia prima antes de su uso en la producción. Se deben chequear hasta el 100% de los contenedores de materia prima recibidos.

VERIFICACION EN CONTENEDORES DE MATERIA PRIMA FARMACEUTICA CON EL NOVEDOSO SISTEMA PORTATIL VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

Para materias primas sólidas empaquetadas en sacos de papel, FIBCs/bolsas plásticas blancas, sacos de papel, tubos, botellas, y barriles, la verificación de identidad es un proceso de varios pasos. Comienza con la descarga del material del camión y su movimiento al área de cuarentena. Allí, después de una inspección visual, una parte de todos los contenedores (hasta 100%) se llevan a la sala de muestreo. En la cabina, después de vestirse, el operador abre el contenedor o embalaje externo secundario. Entonces se verifica la materia prima directamente a través del embalaje primario transparente usando un espectrómetro Raman portátil convencional. Si esto no fuera posible, se toman muestras del material para analizarlo usando un dispositivo Raman, o se envía a control de calidad (QC) para su análisis por IR/NIR.

Para la mayoría de los laboratorios QC, este protocolo requiere mucho tiempo y recursos, y por lo tanto no es rentable. Tampoco es lo suficientemente escalable o flexible para absorber aumentos en las pruebas o nuevas combinaciones de materia prima/contenedores.

SORS

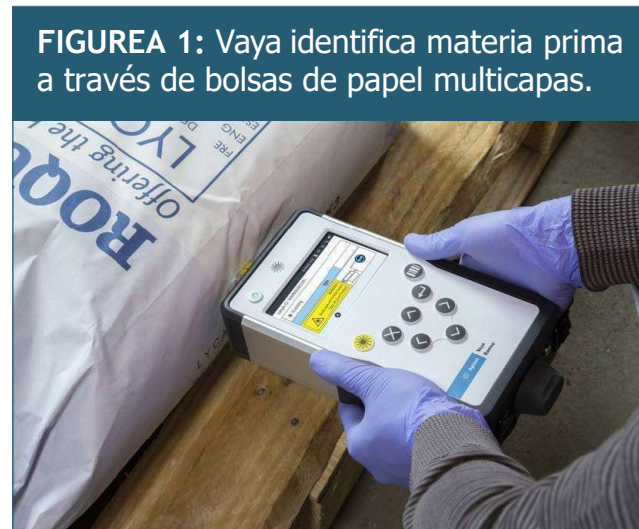
La espectrometría Raman de Desplazamiento Espacial (SORS) es una solución única de Agilent Technologies que permite la verificación de materia prima a través de los contenedores. SORS mejora la profundidad de penetración de la tecnología Raman convencional. Aprovechando la propiedad de propagación de los fotones dentro de medios de dispersión difusa y separando el área de iluminación láser del área de recolección de luz, SORS puede obtener un espectro rico de materia prima. Se puede recopilar una señal rica en contenedores cuando coinciden las áreas de iluminación láser y captación de luz.

La resta a escala del espectro del contenedor del espectro de la materia prima contenida produce un espectro representativo de la materia prima pura. Esto se puede usar para identificar API y excipientes farmacéuticos directamente a través de contenedores transparentes u opacos. Las materias primas se pueden identificar sin tomar muestras ni abrir contenedores externos secundarios. SORS trabaja con envases opacos como sacos de papel, FIBCs/bolsas plásticas blancas, bolsas de polietileno, bidones y otros contenedores.

El sistema Raman VAYA de Agilent

El Vaya es un espectrómetro portátil basado en SORS de Agilent (**FIGURA 1**).

Es la solución portátil de identificación más rápida disponible. Por ejemplo, puede verificar el monohidrato de lactosa en una bolsa de tres capas en 80 segundos. El ácido cítrico en una botella blanca de HPDE en 15 segundos sin muestreo ni ensuciamiento. Simplifica drásticamente el proceso de identificación al permitir el control casi instantáneo de los contenedores entrantes a su llegada.



FIGUREA 1: Vaya identifica materia prima a través de bolsas de papel multicapas.

VERIFICACION EN CONTENEDORES DE MATERIA PRIMA FARMACEUTICA CON EL NOVEDOSO SISTEMA PORTATIL VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

TABLA 1: Estudio comparativo de costo para identificar 1200 muestras por mes usando VAYA versus otro Raman convencional.

Tasks	Process Hours with		
	Vaya		Conventional Raman
	In quarantine	In booth	In booth
Number of samples ¹	720	480	1200
Container movements (15 min per raw material consignment moved to/ from sampling booth)	0 min	900 min	2250 min
Container handling (1.2 min per container – opening, resealing, labeling)	0 min	576 min	1440 min
Scan time (Vaya in quarantine 0.75 min/ Vaya in booth 0.45 min/ Conventional Raman 0.55 min per sample) ²	540 min	216 min	660 min
Sampling room (50 min prep and clean-up time per raw material consignment)	0 min	3000 min	7500 min
Total time per year in hours	1,047 hours ²		2,370 hours
Total cost per year ⁴	\$36,808		\$83,320
Cost per sample	\$2.5		\$5.80

El Vaya puede verificar la identidad de materia prima en cuarentena con un solo operador. Sin necesidad de mover contenedores, limpiar la cabina de muestreo, reducción de consumibles de muestreo, y el PPE para el personal de muestreo.

Comparación de costos entre el VAYA y un sistema portátil convencional

Un pequeño estudio demuestra el poder del Vaya y como los fabricantes farmacéuticos se pueden beneficiar con la identificación de materia prima al recibirla.

En este estudio (**TABLA 1**), se realizó un análisis comparativo de tiempo/costo del VAYA con un sistema portátil Raman convencional. El análisis se realizó en una organización farmacéutica de tamaño mediano que recibe 150 envíos mensuales de materia prima, lo que representa un total de 1200 muestras (ocho contenedores por envío). La **TABLA 1** compara la realización de pruebas de identificación de materia prima con un Raman portátil y VAYA. En el depósito, según el procedimiento de recepción de materiales de esta compañía, toda prueba de identificación que requiera abrir los contenedores se realiza en una cabina de muestreo. Cuando la prueba de identificación se puede realizar a través del contenedor sin abrirlo (usando VAYA), el análisis se realiza en el área de cuarentena. Solo se han incluido las horas del personal.

Pasar por alto la cabina de muestreo y disminuir el movimiento de los contenedores disminuye el costo por muestra y el proceso de identificación en un 50% en el período de un año. Con VAYA, las llegadas diarias de materia prima son fácilmente manejables, ya que las pruebas solo toman 35 minutos por envío en este escenario. Todos los envíos recibidos pueden mezclarse con el stock de producción en menos de 5 horas, en comparación con las aproximadamente 10 horas que se necesitan con un Raman portátil convencional. Con VAYA, las materias primas pueden disponerse

VERIFICACION EN CONTENEDORES DE MATERIA PRIMA FARMACEUTICA CON EL NOVEDOSO SISTEMA PORTATIL VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

para la producción el mismo día de su recepción.

Aumento de la capacidad de rendimiento sin aumentar sus costos

Los requisitos regulatorios cambian, al igual que las necesidades de calidad y pruebas. VAYA prueba el protocolo de identificación para el futuro manteniendo los costos bajos aún para elevados volúmenes de muestra. Si control de calidad QC requiere pruebas de identificación en todos los contenedores para cumplir con los requerimientos de regulación en países como Japón o Corea, con VAYA los costos se incrementarían de u\$s 36.0K a u\$s 74.0K por año. Si en cambio se usara un Raman convencional, los costos se incrementarían de u\$s 83.0K a u\$s 142.0k por año. VAYA puede alcanzar un 100% de identificación a un costo menor que el de las pruebas $\sqrt{N}+1$ realizadas con un Raman convencional. Si los reguladores demandaran un aumento de muestreo, VAYA permite desarrollar pruebas de mayor rendimiento sin la necesidad adicional de equipo o personal.

VAYA puede tener también un impacto positivo en gastos menos obvios. El uso del VAYA en un depósito ayuda a disminuir los niveles de stock necesarios para cumplir con los requerimientos de producción. La reducción de stock implica menores costos de mantenimiento de inventario. Los ahorros dependerán de la frecuencia con que se utilice el inventario durante un año y su costo. Una simple reducción del 5% puede traducirse en >u\$s 5K/año para un stock de inventario de u\$s 0.75 M y un ahorro inmediato de >u\$s 35K durante el primer año. También se pueden reducir los gastos de la cabina de muestreo.

En la cabina se requiere que un operador use una prenda desechable a un costo de u\$s 10 cada una, mascarilla de u\$s 0.2 cada una y utensilios de muestreo desechables de u\$s 1.5 cada uno. Estos artículos requeridos pueden sumar rápidamente hasta un ahorro > u\$s 10K por año. El uso de otros ítems desechables como accesorios de limpieza también se reducen con VAYA.

Al verificar la identificación directamente a través del contenedor, VAYA ayuda a preservar las condiciones de empaques inertes y mantiene las fechas de vencimiento de las materias primas (**FIGURA 2**). Para materiales sensibles al aire como los polisorbatos, significa que los materiales se pueden usar totalmente antes de la fecha de vencimiento, en lugar de desecharse. Esto solo puede traducirse en un ahorro de >u\$s 100 por cada contenedor testado.

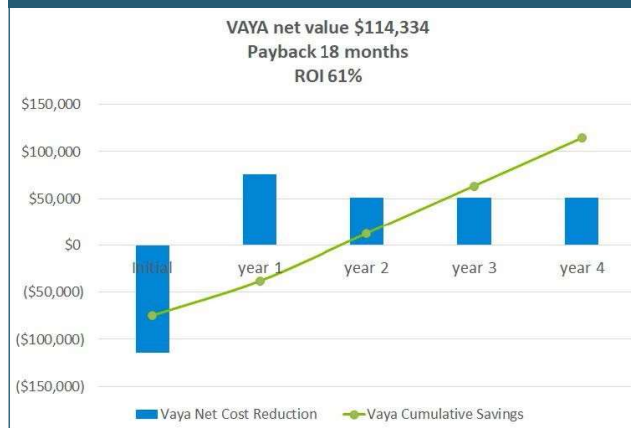
Retorno de la inversión con VAYA

El estudio calculó un retorno de la inversión (ROI) al realizar la transición al VAYA, en un período de cuatro años, de una solución Raman convencional (**FIGURA 3**). Para el cálculo del ROI, los costos de instalación del VAYA, incluyendo preparación, desarrollo y validación del método, se tomaron en cuenta en los costos de puesta en marcha. Durante un período de cuatro años, para una inversión inicial que incluye el desarrollo/validación de métodos y los costos de inicio de aprox. U\$s 115K en el primer año, VAYA tuvo un valor neto de aprox. U\$s 114K o un ROI de 61%.

Si se compra VAYA para abordar una transición al 100% de identificación el ROI casi se duplica al 107% con un valor neto de u\$s 191K.

VERIFICACION EN CONTENEDORES DE MATERIA PRIMA FARMACEUTICA CON EL NOVEDOSO SISTEMA PORTATIL VAYA DE AGILENT TECHNOLOGIES

FIGURA 3: Retorno de inversión cuando se realiza la transición de un Raman tradicional al Vaya en un período de cuatro años.



VAYA es por lo tanto una inversión efectiva para reducir el costo de identificación de la materia prima y abordar el aumento de los volúmenes de prueba sin incrementar los costos.

CONCLUSIÓN

Con VAYA es posible inspeccionar e identificar materias primas inmediatamente al recibirlas. Sin manipulación de contenedores, sin necesidad de abrirlos y sin comprometer la esterilidad. Al simplificar el proceso de identificación, VAYA ofrece una alternativa efectiva de costo mejor que las soluciones basadas en Raman convencional. El uso del VAYA hace que la prueba de identificación sea fácilmente escalable para cumplir con los requisitos de identificación al 100% y las demandas de producción. También protege el protocolo de identificación para futuros cambios normativos o requisitos de calidad más estrictos. Evitando el muestreo se puede testear más materias primas por el mismo costo o incluso realizar pruebas multipuntos en un mismo contenedor.

Referencias

1. Título 21 del Código de Regulaciones Federales, parte 2.11.84.
2. Anexo I de la GMP de la UE: Muestreo de Materiales de partida y de Envasado.

Notas Finales

¹Supuesto: Vaya trabaja a través de contenedores transparentes y no transparentes, y se supone que esto representa el 60% de todos los materiales que ingresan. Para contenedores que no pueden funcionar de esta manera, la identificación se realiza con el Vaya en una cabina de muestreo a contenedor abierto a través del revestimiento de plástico.

²Los tiempos de escaneo están derivados de un tiempo promedio para procesar materias primas activas con Raman débil y fuerte, a través de revestimientos y contenedores no transparentes.

³Suma de tiempo para análisis realizados por el Vaya en cuarentena y en cabina.

⁴Salario anual del operario u\$s 45K con un factor multiplicador de 1.5 para gastos generales.

⁵Supuesto: Cabina de muestreo como para acomodar 40 contenedores. Si no, sería necesario agregar costos de movimiento de contenedores.

⁶Con un costo de mantenimiento de inventario de 15-20%.

⁷Precios de Lista.

⁸Valor actual neto (NVP) aplicado al cálculo del ROI.

Frédéric Prullière

Frédéric Prullière es Gerente de Producto para la línea Raman de Agilent.

Oliver Presly

Oliver Presly es el Director de Contenido y Estrategia Digital de espectroscopía molecular de Agilent.

IDENTIFICACION DE MATERIA PRIMA DIRECTAMENTE A TRAVES DE SACOS DE PAPEL



Identificación Directa de Materias Primas a través de sacos de papel

Frédéric Prullière

Uso del espectrómetro portátil VAYA para reducir el tiempo asociado a la identificación de materiales.

Visión General

Los sacos de papel se usan a menudo como contenedores primarios o secundarios para la materia prima empleada en la fabricación de productos farmacéuticos. Su predominio continúa, ya que pueden fácilmente desecharse o reciclarse minimizando el impacto en el medio ambiente.

También son la forma más rentable de empaquetar y enviar materias primas de gran volumen. Excipientes como el monohidrato de lactosa, manitol, celulosa microcristalina, y la sacarosa, se suministran a menudo a los fabricantes en sacos de papel multicapas.

El Sistema Raman VAYA de Agilent, es un espectrómetro portátil capaz de identificar materia prima a través de contenedores transparentes y opacos, para simplificar y acelerar la recepción de materia prima en ambientes GMP.

Este estudio destaca como VAYA puede usarse para identificar materia prima a través de sacos de papel en un depósito farmacéutico.

IDENTIFICACION DE MATERIA PRIMA DIRECTAMENTE A TRAVES DE SACOS DE PAPEL

TABLA 1: Tiempos requeridos para pruebas por FTIR y Raman portátil convencional para la verificación de identidad de 200 sacos de papel conteniendo monohidrato de lactosa.

Department/Task		Process Hours with	
		FTIR Performed in the Lab	Conventional Raman Handheld in the Sampling Booth
QC	Preparation of sampling container labels	0.5	0.5
Warehouse	Movement of containers from quarantine area to sampling booth	0.5	0.5
QC	Paper sack opening	1.5	1.5
QC	Sampling	1	1
QC	Paper sack resealing	10	10
Warehouse	Movement of containers from sampling booth to quarantine	0.5	0.5
QC	Confirmation test	33.5 (counting waiting time)	1.7

El estearato de magnesio, la celulosa microcristalina (MCC), el manitol, la sacarosa, y el monohidrato de lactosa, son productos que se usan a menudo como rellenos o excipientes para la dosificación sólida oral. Estos materiales se reciben típicamente en sacos de papel para facilitar su manipulación y descarte.

En el momento de la Recepción y antes de su uso, estos excipientes deben ser verificados de acuerdo con los requisitos reglamentarios.

A su llegada, los excipientes en sacos de papel se descargan del camión y se llevan a un área de cuarentena en el depósito. Tras una inspección visual, hasta 100% de sacos de papel recibido, se llevan a una cabina de muestreo donde se abren y muestrean. A continuación las muestras se analizan, ya sea directamente en la cabina con un Raman portátil o un sistema NIR, o son enviados al laboratorio QC para análisis FTIR o por métodos de química húmeda. Una vez muestreados y analizados los sacos de papel se sellan y se devuelven al área de cuarentena esperando la aprobación para su liberación al stock de producción. Este proceso requiere mucho tiempo y recursos y puede tardar días en completarse.

(TABLA 1).

Verificación a través de sacos de papel

VAYA utiliza espectroscopía Raman con compensación espacial (SORS), una solución única de Agilent, para verificar la identidad de materias primas a través de contenedores no transparentes y sin abrir, como los sacos de papel (FIGURA 1). Las pruebas se pueden realizar directamente en el área de cuarentena.

SORS utiliza un método de la farmacopea, utiliza la huella dactilar químicamente específica para identificar materia prima dentro del contenedor. Usando la propiedad de propagación del fotón dentro de medios de dispersión difusa, SORS genera un espectro Raman de la materia prima, sin la del contenedor, para permitir la identificación contra una referencia conocida.

Experimental

Para demostrar la performance del VAYA se adquirieron espectros SORS de una variedad de excipientes a través de sacos de papel y se compararon con sus respectivas referencias

IDENTIFICACION DE MATERIA PRIMA DIRECTAMENTE A TRAVES DE SACOS DE PAPEL

FIGURA 1: Uso del sistema VAYA para identificar contenidos a través de sacos de papel multicapa.



adquiridos a través de delgados revestimientos de polietileno. Se utilizaron los excipientes estearato de magnesio, celulosa microcristalina, sacarosa y manitol. Todos los productos fueron suministrados por Sigma-Aldrich. Los espectros SORS se adquirieron para cada material en dos tipos de sacos: una bolsa de papel de tres capas (una capa exterior blanca, dos capas interiores marrones con un revestimiento de polietileno) de DFE Pharma, Goch, Alemania y a una bolsa de papel marrón de dos capas con revestimiento de polietileno del Grupo Meggle de Wasserburg, Alemania. Se grabó el tiempo de barrido para cada espectro SORS. Los espectros de referencia se adquirieron en el modo Raman de retrosepección convencional midiendo un revestimiento de polietileno delgado. Este espectro de referencia luego se restó del espectro de muestra para eliminar cualquier contribución del contenedor a los espectros de referencia.

Resultados y Discusión

SORS puede identificar materiales a través de bolsas de papel

La **FIGURA 2** muestra como los espectros del "revestimientos plásticos de polietileno" (referencia) pueden superponerse fácilmente con su correspondiente espectro SORS "a través de bolsa de papel" (referencia) para todos los excipientes en

FIGURA 2: Sacarosa y manitol a través de un saco DFE, MCC y monohidrato de lactosa a través de un saco Meggle. Espectros Raman SORS superpuestos con espectros de sacarosa, manitol, MCC, y monohidrato de lactosa a través de un revestimiento de polietileno.



ambos sacos de papel. Al producir un espectro libre de las interferencias del contenedor, VAYA puede fácilmente identificar la identidad de una materia prima a través de una bolsa de papel multicapas.

Vaya puede identificar grandes lotes en horas en lugar de días.

TABLA 2 lista los barridos y tiempos del proceso para las pruebas de verificación realizadas para cada excipiente. Vaya puede verificar la identidad a través de sacos de papel multicapa en 90 segundos o menos. El uso de este enfoque en cuarentena reduce el tiempo del proceso de verificación de identidad en un factor >3 cuando se lo compara con sistemas Raman convencionales en el depósito y por un factor >9 para FTIR en el laboratorio QC. Se eliminan los pasos que requieren mucho tiempo, como el sellado de sacos de papel, la limpieza de la cabina de muestreo y la manipulación de contenedores.

El uso del Vaya para análisis de excipientes en sacos de papel permite que los almacenes reduzcan el proceso de identificación de materiales y liberen

IDENTIFICACION DE MATERIA PRIMA DIRECTAMENTE A TRAVES DE SACOS DE PAPEL

TABLE 2: Typical scan time for each raw material in Meggle and DFE paper sacks, with process hours in comparison to process hours by FTIR or conventional Raman

Excipients	Typical Scan Time	Containers	Total Hours	Time Reduction Factor in Comparison with:*	
				Conventional Raman Devices	FTIR in QC
Lactose monohydrate	1 min 20 s	DFE bag	4.4	x 3.5	x 10.7
Lactose monohydrate	1 min	Meggle bag	3.3	x 4.7	x 14.3
MCC	1 min 20 s	DFE bag	4.4	x 3.5	x 10.7
MCC	1 min 30 s	Meggle bag	5.0	x 3.1	x 9.5
Sucrose	45 s	DFE bag	2.5	x 6.3	x 19.0
Sucrose	30 s	Meggle bag	1.7	x 9.4	x 28.5
Mannitol	40 s	DFE bag	2.2	x 7.1	x 21.4
Mannitol	35 s	Meggle bag	1.9	x 8.1	x 24.4

* Time reduction factor is calculated by assuming that total hours for the identification process are independent of which raw material is being measured with conventional Raman devices and FTIR. The total time for identifying lactose monohydrate (from Table 1) has been used as the basis for these calculations.

los materiales el mismo día de su recepción.

VAYA puede identificar materia prima directamente en cuarentena y evitar la sala de muestreo

Con VAYA, la integridad de los sacos de papel se conserva durante el análisis. Los materiales pueden identificarse fuera de la sala de muestreo. El enfoque también elimina la necesidad de costosos consumibles como vestimentas de cabina desechables y utensilios de muestreo tales como viales y guantes. El instrumento VAYA le permite a Control de Calidad identificar materiales al menor costo posible.

CONCLUSION

El Sistema VAYA puede acelerar la recepción de materia prima permitiendo la verificación de identidad de éstas materias primas a través de contenedores transparentes y no transparentes en el

área de cuarentena. Al evitar abrir los sacos de papel VAYA reduce el tiempo para la recepción de grandes volúmenes de excipientes a horas en lugar de días, reduciendo el costo de muestreo.

Referencias

1. Anexo 8 GMP de EU: Muestreo de inicio y Materiales de Empaque
2. Aplicación de la Espectrometría Raman con compensación espacial a las pruebas en contenedores de Materia Prima para el anexo 8 de las GMP PIC/S utilizando el sistema RapID Raman de Agilent. Publicación de Agilent número 5991-8859.

Frédéric Prullière

Frédéric Prullière es el Gerente de Producto Raman ID de Agilent.