

Application News

No. X271

X 射线分析

ICH Q3D EDX 法分析原料药的元素杂质

制剂产品的元素杂质协调指南 (ICH Q3D)⁽¹⁾ 要求对 24 种关注毒性的元素的残留量进行控制。对于新制剂产品，这一要求自 2016 年 6 月起在美国和欧盟启用，在日本则从 2017 年 4 月起启用。对于现有药品，美国自 2018 年 1 月开始适用，欧盟则从 2017 年 12 月起开始适用。

尽管该指南推荐的元素杂质分析方法为电感耦合等离子体-原子发射光谱法 (ICP-AES)⁽²⁾ 和电感耦合等离子体-质谱法 (ICP-MS)，但若有适宜的备选方法时也允许使用。因此，参考美国药典 USP<735>⁽³⁾，对 X-射线荧光光谱法作为上述方法的替代方案的适用性进行了验证。

所用的仪器为一台 EDX-7000 及其选配的“药物杂质分析方法包”。使用两种粉末形式的原料药作为试验材料，以标准样品水溶液用校准曲线法进行了定量分析。结果证明可以使用 EDX 法对制剂产品中的元素杂质进行分析控制。

T. Nakao, K. Hori

元素

“药物杂质分析方法包”能分析 ICH Q3D 中规定的以下 12 种元素。这些元素是控制元素杂质中的重要部分。

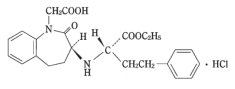
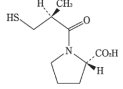
- 1 类: As, Cd, Hg, Pb
- 2A 类: V, Co, Ni
- 2B 类: Ru, Rh, Pd, Ir, Pt

评估样品

使用以下两种类型的原料药粉末作为评估样品。表 1 显示了某种制剂产品的详情和制剂产品的日用量

- 盐酸贝那普利
- 卡托普利

表 1 评估样品和结构式

名称	盐酸贝那普利	卡托普利
组成式	$C_{24}H_{28}N_2O_5 \cdot HCl$	$C_9H_{15}NO_{3S}$
原子量	460.95	217.29
结构式		
制剂产品的日用量	10 mg/天	150 mg/天

对照值的概念

(1) 最大允许量的设定

ICH Q3D 规定了每种元素的允许日暴露量 (PDE)。因此，当评估制剂产品或其组成成分中的元素杂质时，必须将 PDE 值转换为浓度。ICH Q3D 中有换算方法选项 1、2a、2b 和 3。在本评估中，制剂产品的日用量为 300mg，高于表 1 中的规定值，以验证较低的浓度范围。使用口服制剂值作为 PDE 值，使用方法选项 2b 来换算 PDE 值。

(2) 加标浓度的设定值

因为 ICH Q3D 规定将 PDE 值的 30% 作为控制阈值，故将 (1) 中最大允许浓度的 30% 设定为对照值。按照 USP <735> 将加标浓度设定为对照值的 1/2。表 2 显示的是 PDE 值、最大允许浓度和加标浓度之间的关系。

表 2 PDE 值和加标浓度

	PDE 值 (A)	最大允许浓度 (B)=(A)/0.3	加标浓度 (B)x0.3/2
元素 / 单位	ug/day	μg/g	μg/g
Pb, Cd	5	16.7	2.5
As	15	50	7.5
Hg	30	100	15
Co	50	167	25
V, Ir, Pt, Ru, Rh, Pd	100	333	50
Ni	200	667	100

标准样品

用以下两种混标溶液中的每一种制备五个标点。表 3 和表 4 所示为它们的浓度。

混标溶液 (SPEX 生产)

- XSTC-2046
- USP-TXM4

表 3 表 3 采用 XSTC -2046 配制的标准样品浓度 [μg/mL]

	空白样品 (超纯水)	STD1	STD2	STD3	STD4
稀释比		10	5	2	1
Pb, Cd	0	0.5	1	2.5	5
As	0	1.5	3	7.5	15
Hg	0	3	6	15	30
Co	0	5	10	25	50
V	0	10	20	50	100
Ni	0	20	40	100	200

表 4 采用 USP-TXM4 配制的标准样品浓度 [μg/g]

	空白样品 (超纯水)	STD1	STD2	STD3	STD4
稀释比		10	5	2	1
Ir, Pt, Ru, Rh, Pd	0	10	20	50	100

■ 样品预处理

(1) 加标样品的制备

将原子吸收标准溶液或含有高 As 的纤维素粉末以加标浓度添加到评估样品中，混匀，即制得加标样品。

(2) 样品设置

如图 1 所示，将样品盛入衬有聚丙烯膜的样品容器中，然后进行测定。

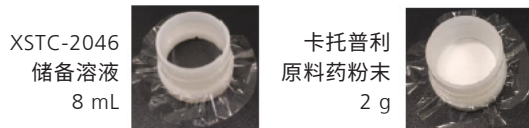


图 1 测量样品

■ 验证结果

进行 USP<735> 准确度、精密度、特异性、定量限、线性和稳健性等项目的验证。

表 5 显示了“USP <735> 验证程序”的概述，以及本实验的验证结果；表 6 至表 10 和图 2 显示了各个项目的结果。

表 5 “USP <735> 验证和验证结果综述

项目	方法	验收标准	结果	判定
准确度	<ul style="list-style-type: none"> 校准曲线法定量分析 加标和回收试验 	回收率 70.0 - 150.0%	回收率 92 - 108%	通过
精密度	<ul style="list-style-type: none"> 加标样品: 3 3 个样品的 3 次平行测定 共 9 次定量分析的相对标准偏差 (RSD) 	RSD ≤ 20.0%	RSD ≤ 5.8%	通过
特异性	<ul style="list-style-type: none"> 可清楚地分离和辨识元素定量光谱与基质的谱图。 	满足准确度条件	<ul style="list-style-type: none"> 从基质组分分离定量光谱。 准确度令人满意。 	通过
定量限	<ul style="list-style-type: none"> 未加标样品 6 次定量分析平行测定的重复性 10 倍标准偏差的估算值 	满足不超过对照值的 50% 和准确度和精密度条件。	<ul style="list-style-type: none"> 估算值 < 对照值的 50% (= 加标浓度) 准确度和精密度令人满意。 	通过
线性度	<ul style="list-style-type: none"> 标准样品: 5 最小二乘法回归线。 	NLT0.99	相关系数 R > 0.9941	通过
稳健性	<ul style="list-style-type: none"> 应使用样品量作为实验参数。 使用 2.0 g 作为标准值，并变更为 1.0 g、0.5 g 和 0.3 g。 	实验参数改变后定量值的变化率应在 ± 20.0% 以内。	定量值的变化率: -12.0 - +8.3%	通过

表 6 准确度

[µg/g]

类别	1 类												2A 类			2B 类				
	As	Hg	Pb	Cd	V	Co	Ni	Ir	Pt	Ru	Rh	Pd								
元素																				
加标浓度	7.5	15	2.5	2.5	50	25	100	50	50	50	50	50								
盐酸贝那普利																				
加标样品	7.2	14.9	2.5	2.6	50.8	25.5	104.2	51.0	49.6	53.0	51.6	50.9								
未加标样品	<0.5	<0.3	<0.6	<1.2	<2.9	<1.4	<0.7	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5								
回收率 [%]	96	99	102	104	102	102	104	102	99	106	103	102								
卡托普利																				
加标样品	7.2	13.8	2.7	2.5	46.2	23.0	94.5	47.9	45.9	52.6	52.4	51.2								
未加标样品	<0.5	<0.4	<0.7	<1.2	<3.4	<1.7	<0.8	<0.6	<0.6	<0.4	<0.4	<0.7								
回收率 [%]	96	92	108	100	93	92	95	96	92	105	105	102								

表 7 精密度

[%]

元素		As	Hg	Pb	Cd	V	Co	Ni	Ir	Pt	Ru	Rh	Pd
盐酸贝那普利	RSD	0.5	0.4	4.8	5.8	0.7	0.5	0.3	0.4	0.7	0.8	0.7	0.8
卡托普利	RSD	2.3	0.8	4.6	5.5	2.7	1.8	1.1	1.4	0.5	0.6	0.9	0.5

表 8 定量限的估算值

[µg/g]

元素	As	Hg	Pb	Cd	V	Co	Ni	Ir	Pt	Ru	Rh	Pd
盐酸贝那普利	0.2	0.4	0.6	1.4	4.3	1.0	0.9	0.5	0.1	0.3	0.6	0.7
卡托普利	0.1	0.4	1.0	1.3	4.1	3.3	0.9	0.5	0.4	0.6	0.2	0.5

表 9 线性度

元素	As	Hg	Pb	Cd	V	Co	Ni	Ir	Pt	Ru	Rh	Pd
相关系数	0.9998	0.9999	0.9975	0.9941	0.9999	0.9999	0.9999	0.9997	0.9998	0.9999	0.9999	0.9999

表 10 稳健性

元素		As	Hg	Pb	Cd	V	Co	Ni	Ir	Pt	Ru	Rh	Pd
翻印自表 6	2.0 g (标准品)	7.2	14.9	2.5	2.6	50.8	25.5	104.2	51.0	49.6	53.0	51.6	50.9
	1.0 g	7.1	15.1	2.4	2.3	51.1	25.7	103.7	51.9	49.8	55.1	53.2	51.3
盐酸贝那普利	0.5 g	6.7	14.9	2.4	2.4	53.2	26.3	104.4	51.7	49.9	53.9	49.3	50.6
	0.3 g	6.6	14.6	2.2	2.4	53.0	26.1	102.1	52.0	49.4	52.2	49.9	50.7
变化率 [%]	1.0 g	-1.4	+1.3	-4.0	-11.5	+0.6	+0.8	-0.5	+1.8	+0.4	+4.0	+3.1	+0.8
	0.5 g	-6.9	0.0	-4.0	-7.7	+4.7	+3.1	+0.2	+1.4	+0.6	+1.7	-4.5	-0.6
	0.3 g	+8.3	-2.0	-12.0	-7.7	+4.3	+2.4	-2.0	+2.0	-0.4	-1.5	-3.3	-0.4
翻印自表 6	2.0g (标准品)	7.2	13.8	2.7	2.5	46.2	23.0	94.5	47.9	45.9	52.6	52.4	51.2
	1.0 g	7.1	13.8	2.6	2.6	45.9	23.1	93.8	48.0	46.0	54.1	53.3	51.1
卡托普利	0.5 g	7.3	13.6	2.4	2.4	48.0	23.8	96.3	49.2	46.9	54.7	50.6	51.4
	0.3 g	7.0	13.6	2.4	2.6	47.6	23.7	95.9	47.3	46.5	50.6	49.3	49.8
变化率 [%]	1.0 g	-1.4	0.0	-3.7	+4.0	-0.6	+0.4	-0.7	+0.2	+0.2	+2.9	+1.7	-0.2
	0.5 g	+1.4	-1.4	-11.1	-4.0	+3.9	+3.5	+1.9	+2.7	+2.2	+4.0	-3.4	+0.4
	0.3 g	-2.8	-1.4	-11.1	+4.0	+3.0	+3.0	+1.5	-1.3	+1.3	-3.8	-5.9	-2.7

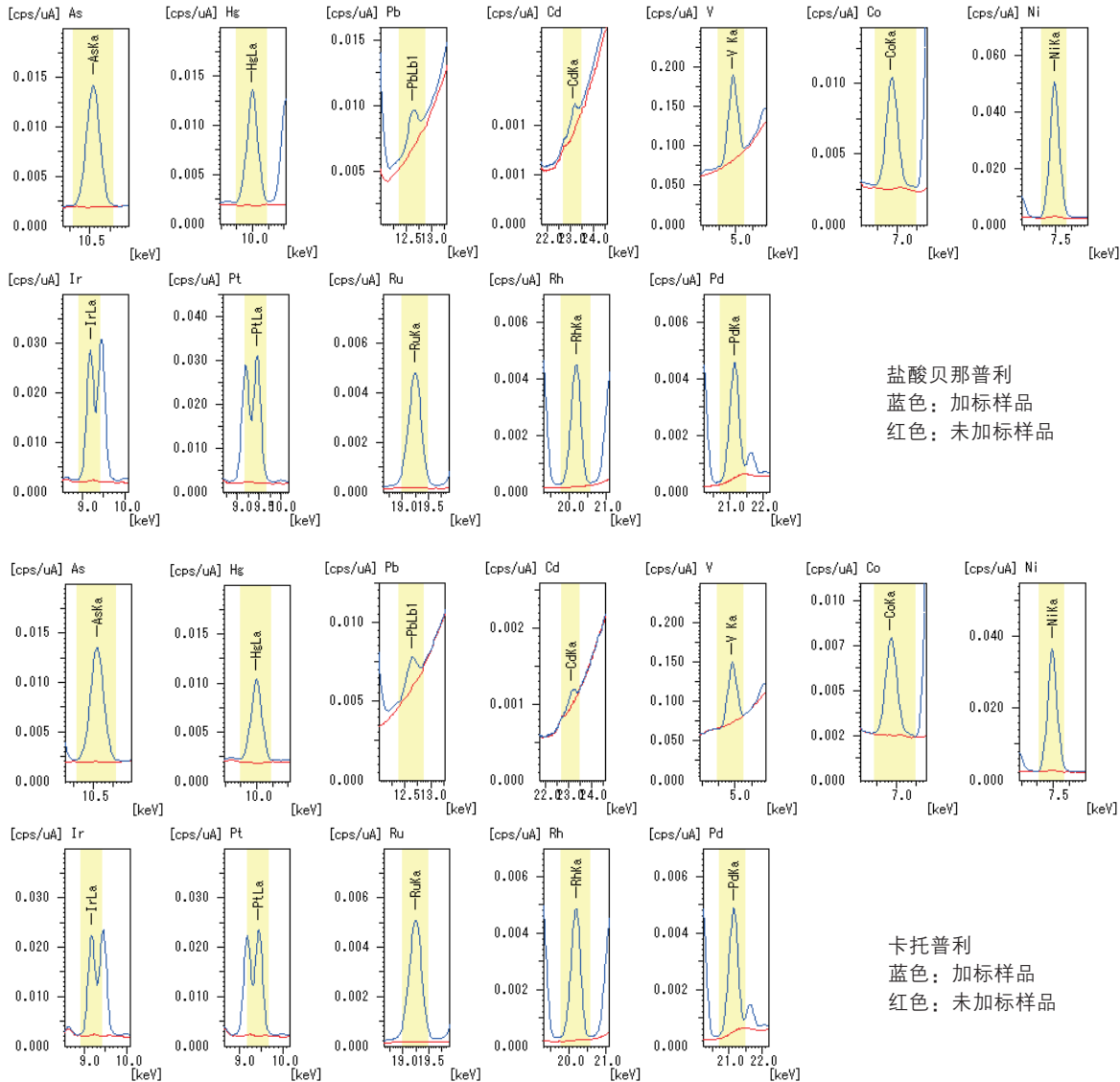


图 2 特异性

■ 加标样品和浓度的适宜性

为验证加标样品及其浓度的适宜性，用 ICPMS-2030 对未加标样品和加标样品进行了分析。用微波消解仪消解部分样品（粉末），并溶解成溶液。对于 1 类和 2A 类样品，从固体样品稀释 5,000 倍制得测量溶液，对于 2B 类样品，稀释 25,000 倍制得测量溶液。

表 11 显示了 ICP-MS 分析结果。

因为两种原料药加标样品测量结果均接近加标浓度，故认为评估样品的加标和均质化是恰当的。此外，未加标样品测定结果的适宜性也合格。

表 11 ICPMS-2030 分析结果 (n=2 时的平均值)

[μg/g]

类别	元素	1 类				2A 类			2B 类				
		As	Hg	Pb	Cd	V	Co	Ni	Ir	Pt	Ru	Rh	Pd
	加标浓度	7.5	15	2.5	2.5	50	25	100	50	50	50	50	50
盐酸贝那普利	加标样品	7.1	14.9	2.58	2.42	48.6	24.1	99.0	52.1	49.9	50.0	50.3	49.5
	未加标样品	<0.2	<0.1	0.03	<0.02	<0.7	<0.02	0.3	<0.05	<0.2	<0.05	<0.07	<0.1
卡托普利	加标样品	7.3	15.0	2.62	2.43	50.5	24.8	99.8	51.8	49.5	49.4	50.7	50.1
	未加标样品	<0.2	<0.1	0.03	<0.02	<0.7	<0.02	<0.2	<0.05	<0.2	<0.05	<0.07	<0.1

< : 表明该值低于原料药 (未加标) 粉末的换算检测下限 (10 σ)。低于换算检测下限 (10 σ); 测量溶液中的检测下限 (10 σ) × 稀释率 (1 类、2A 类: 5,000 ×; 2B 类: 25,000 ×)

■ 结论

本实验证明了 EDX 法作为“ICH Q3D 原料药样品的元素杂质分析”中规定的 ICP-AES/ICP-MS 法的一种替代方案的有效性。即使是对于含硫量高达约 15% 的卡托普利，验证和核实结果也是令人满意的。本方法包使用标准品水溶液样品制作校准曲线，其有效性也得到了证实。根据这些结果，认为可以采用本方法来控制各种原料药和制剂产品的质量。

由于在一些情况下，EDX 法分析的浓度限值满足日用量为 1 g 的制剂产品量级，因此认为，针对原料药种类和摄入量选择性地配合使用 EDX 法操作对于提高效率 and 降低成本是有用的。

表 12 EDX 测定条件
(药物杂质分析方法包)

仪器	: EDX-7000
元素	: As, Hg, Pb, Cd, V, Co, Ni, Ir, Pt, Ru, Rh, Pd
分析组	: 定量
检测器	: SDD
X 射线管	: Rh 靶材
射线管电压	: 50 [kV]
射线管电流	: 自动 [μA]
准直仪	: 10 [mmφ]
初级滤光片	: #1 (Cd, Ru, Rh, Pd), #2(V) #4 (As, Hg, Pb, Co, Ni, Ir, Pt)
大气	: 空气
积分时间	: 1,800 [s] × 3 (#1, #2, #4)
死时间	: 最大 30 [%]

< 参考文献 >

- (1) ICH 协调指南，元素杂质指南 Q3D (R1) (最终版于 2019 年 3 月 22 日获采纳)
- (2) USP <233> 元素杂质 - 程序
- (3) USP <735> X- 射线荧光光谱法 (2015 年 5 月)



岛津企业管理（中国）有限公司
岛津（香港）有限公司

<http://www.shimadzu.com.cn>

用户服务热线电话: 800-810-0439
400-650-0439

免责声明:

- * 本资料未经许可不得擅自修改、转载、销售;
 - * 本资料中的所有信息仅供参考, 不予任何保证。
- 如有变动, 恕不另行通知。

第一版发行日: 2019 年 10 月