

使用 EDX 进行原料药开发过程中的元素分析 - 催化剂残渣、盐类原料药、杂质 -

中尾隆美、守屋宏一

对用户的好处

- ◆ 无需进行化学预处理，并且使用 0.1g 的微量试样，就可以完成原料药的测量。
- ◆ ICP-MS 分析样品前处理过程难以处理的 Os，EDX 也可以轻松完成。
- ◆ 1 台 EDX 可以用于催化剂残渣、盐类原料药、杂质等各种用途。

■ 前言

在原料药的开发和制造工序中，出于各种目的，需要进行元素分析。在开发阶段，要求对 ICHQ3D¹⁾ 及日本药典²⁾ 中规定的元素、盐类原料药的目标元素等进行简便、快速的分析。另外，在接收和发货时，也有检查制造工序中混入杂质的分析需求。

EDX 装置启动速度快，只要将试样以粉末状态装入专用容器中，谁都可以轻松地进行分析。试样数量少，并且可以获得充分的灵敏度，因此，即使是使用贵重原料药的情况下，也是适用于原料药开发的分析方法。

作为开发阶段的分析示例，介绍催化剂残渣、盐类原料药、杂质分析的案例。确认催化剂残渣时，可以使用 0.1g 的试样量完成 Ir、Pt、Ru、Rh、Pd 及 Os 的定量。在盐类原料药分析中，考虑到需要确认反荷离子，因此对 Cl、Br、及 S 进行了定量。在杂质分析中，使用 EDX 和 FTIR 的综合分析软件 EDXIR-Analysis™ 对制造工序中可能混入的杂质进行了分析。

1. 催化剂残渣

■ 元素

依据 ICHQ3D 导则的要求，对下列在药品中主动添加的元素 (class 2B) 需要检测，这些元素采用工作曲线法分析。

⁷⁷Ir, ⁷⁸Pt, ⁴⁴Ru, ⁴⁵Rh, ⁴⁶Pd, ⁷⁶Os

■ 试样

使用了如下两种市售原料药粉末和纤维素。考虑到 Os 与原料药发生反应的可能性，使用了与原料药成分类似的纤维素。

- ① 盐酸贝那普利³⁾
- ② 卡托普利³⁾
- ③ 纤维素粉

■ 标准样品

使用如下两种市售试剂制备了 6 个水平的试样溶液，表 1 所示为浓度。

(A) USP-TXM4(SPEX 公司): Ir,Pt,Ru,Rh,Pd

(B) Os1000(钽标准原液)(关东化学): Os

表 1 标准曲线试样浓度 [μg/g]

	超纯水	STD1	STD2	STD3	STD4	STD5
Ir, Pt, Ru, Rh, Pd	0	5	10	20	50	100
Os	0	5	10	20	50	100

■ 验证试样制备

验证试样是在试样①、②中添加标准曲线试剂 (A)，在试样③中添加标准曲线试剂 (B) 进行均匀混合制备的³⁾。

浓度准备了如下三种。

10,5,0(未添加) [μg/g]

■ 样品预处理

在装有聚丙烯薄膜的试样容器中装入如下所示的固定量，直接进行测量。试样如图 1 所示。

标准曲线试样: 8mL

验证试样: 2.0g (可视为 Bulk 厚度的足够量)

0.5,0.3,0.1g (少量)



验证试样 2.0g



标准曲线试样

图 1 试样

标准曲线

图2为标准曲线。
6种元素的相关系数R均为0.999以上，线性良好。

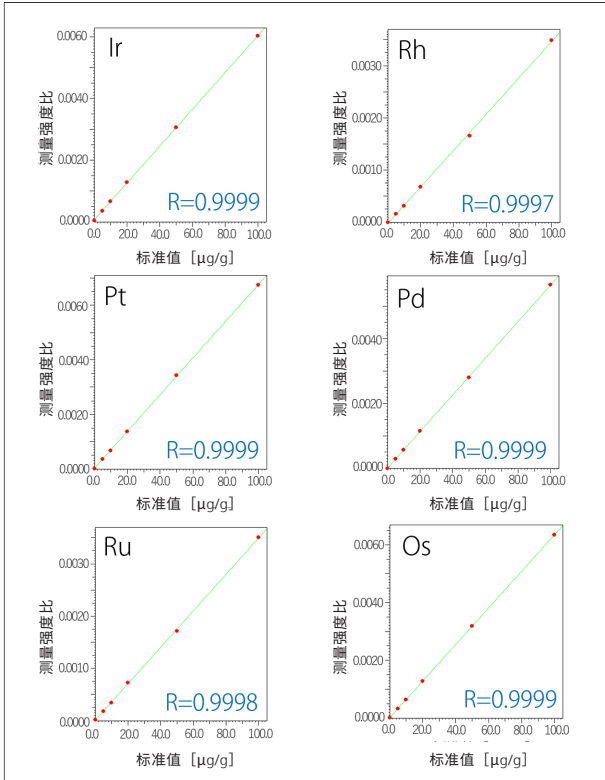


图2 标准曲线、相关系数 R

分析线谱图

Os的分析线 OsLa 谱图如图3所示。即使是0.1g的少量试样，也能清晰地检测出谱峰。（其他5种元素省略³⁾）

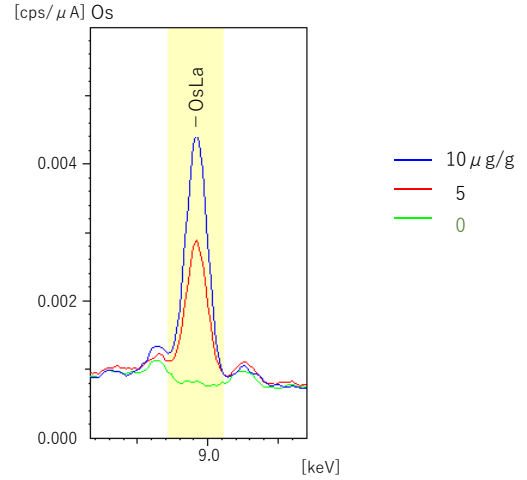


图3 Os分析线谱图：验证试样0.1g

测量结果

采用标准曲线法验证试样的定量分析结果如表2、表3所示。
定量值是单纯3次反复试验的平均值。

- (1) 验证试样 2.0g(具有足够的量时)
6种元素相对于添加浓度的最大误差为8%左右。
- (2) 验证试样 0.1,0.3,0.5g(少量时)
6种元素采用 2.0g 试样时的数值基本相同。

分析

少量试样也可以在 10% 左右的误差下进行定量。

表2 验证试样的定量分析结果 (1) ① Benazepril Hydrochloride ② Captopril [µg/g]

浓度		10					5					0				
元素		Ir	Pt	Ru	Rh	Pd	Ir	Pt	Ru	Rh	Pd	Ir	Pt	Ru	Rh	Pd
① 盐酸贝那普利	2.0 g	10.2	10.2	10.3	10.0	10.7	4.8	4.9	5.1	5.3	5.3	<0.5	<0.4	<0.4	<0.7	<0.7
	0.5 g	10.2	10.2	10.3	10.0	10.6	4.9	4.8	5.3	5.3	5.1	<0.4	<0.4	<0.5	<0.7	<0.9
	0.3 g	10.5	10.7	10.3	10.0	10.8	5.0	4.9	5.4	5.4	4.9	<0.4	<0.4	<0.5	<0.7	<0.9
	0.1 g	11.0	10.9	10.3	10.0	10.6	5.0	5.0	5.3	5.2	4.8	<0.3	<0.3	<0.6	<0.8	<1.1
② 卡托普利	2.0 g	9.3	9.2	10.0	10.1	10.4	4.4	4.5	5.2	5.4	5.2	<0.6	<0.6	<0.4	<0.7	<0.7
	0.5 g	9.3	9.5	9.9	10.0	10.4	4.4	4.6	5.3	5.4	5.1	<0.5	<0.4	<0.5	<0.7	<0.9
	0.3 g	9.5	9.4	9.9	9.9	10.2	4.4	4.5	5.2	5.5	5.1	<0.5	<0.4	<0.5	<0.7	<0.9
	0.1 g	9.6	9.5	9.9	9.8	10.1	4.5	4.6	5.3	5.2	4.8	<0.4	<0.4	<0.6	<0.7	<1.2

表3 验证试样的定量分析结果 (2) ③ Cellulose Powder [µg/g]

元素		Os		
浓度		10	5	0
③ 纤维素粉	2.0 g	10.4	5.0	<0.4
	0.5 g	9.9	4.9	<0.3
	0.3 g	9.8	4.9	<0.3
	0.1 g	9.8	4.9	<0.3

测量条件 (催化剂残渣)

装置	: EDX-7000、转台组件
元素	: Ir, Pt, Ru, Rh, Pd, Os
分析组	: 定量
检测器	: SDD
X射线管	: Rh靶
管电压—管电流	: 50 [kV] — Auto [µA]
准直器	: 10 [mmφ]
1次滤波器	: #1 [Ru, Rh, Pd], #2 [BG], #4 [Ir, Pt, Os]
氛围	: 空气
积分时间	: 1800[秒]×3Ch(#1,#2,#4)
死时间	: 最大 30[%]

2. 盐类原料药

元素

通过对构成盐类原料药反荷离子的元素进行定量，可以确认分子数。使用 FP 法对具有代表性的反荷离子的构成元素 Cl, Br 及 S 进行了定量。

元素

^{13}Al - ^{92}U
 ^{16}S , ^{17}Cl , ^{35}Br : 关注元素

试样

对如下 6 种市售原料药粉末进行了分析。Br 和 S 使用了游离体原料药或在游离体中含有上述元素的盐类原料药。

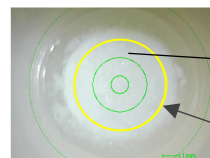
- ① 盐酸贝那普利
- ② 二盐酸西替利嗪
- ③ 盐酸普萘洛尔
- ④ 1-(4-氯苯基磺酰基)-3-丙基脲
- ⑤ 盐酸溴己新
- ⑥ 萘啶酸

样品预处理

在铺有聚丙烯薄膜的试样容器中加入试样 0.2g 进行测量。试样放置及试样观察照片如图 4 所示。



试样放置



原料药粉末

X射线照射范围 5mmφ

试样观察照片

图 4 试样

测量结果

采用 FP 法的定量分析结果以及试样的分子式、分子量、含量理论值如表 4 所示。Cl, Br, S 相对于理论值的误差均为 ±1% 左右。定性分析结果的谱图如图 5 所示。

分析

确认反荷离子一般使用离子色谱法，而 EDX 作为简便确认方法是有效的。

测量条件 (盐类原料药)

装置	: EDX-7000
元素	: Na-U
分析组	: 定性定量
探测器	: SDD
X 射线管	: Rh 靶
管电压	: 15 [kV] (Al-Sc), 50 [kV] (Ti-U, Br)
管电流	: Auto [μA]
准直器	: 5 [mmφ]
1 次过滤器、通道	: Non[Al-U], #2[S-K]
氛围	: 空气
积分时间	: 100[秒] × 4Ch
死时间	: 最大 30[%]

表 4 定量分析结果与试样的分子式、分子量、含量理论值

[wt%]

编号	试样	结构式	分子量	理论值 定量值	^{17}Cl 含量	^{16}S 含量	^{35}Br 含量	平衡 (成分式)
①	Benazepril Hydrochloride	$\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{HCl}$	460.95	理论值 定量值	7.69 7.51	— —	— —	$\text{G}_4\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ 92.49
②	Cetirizine Dihydrochloride	$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{HCl}$	461.81	理论值 定量值	23.03 23.00	— —	— 0.002	$\text{G}_1\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ 77.00
③	Propranolol Hydrochloride	$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$	295.80	理论值 定量值	11.99 12.90	— —	— —	$\text{G}_6\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 87.10
④	1-(4-Chlorophenylsulfonyl)-3-propylurea	$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$	276.74	理论值 定量值	12.81 12.35	11.59 11.58	— 0.004	$\text{G}_0\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ 76.07
⑤	Bromhexine Hydrochloride	$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{Br}_2\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$	412.59	理论值 定量值	8.59 8.86	— —	38.73 38.81	$\text{G}_4\text{H}_{21}\text{N}_2$ 52.33
⑥	Nalidixic Acid (Blank)	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$	232.24	理论值 定量值	0 0.015	— —	— —	$\text{G}_2\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 99.99

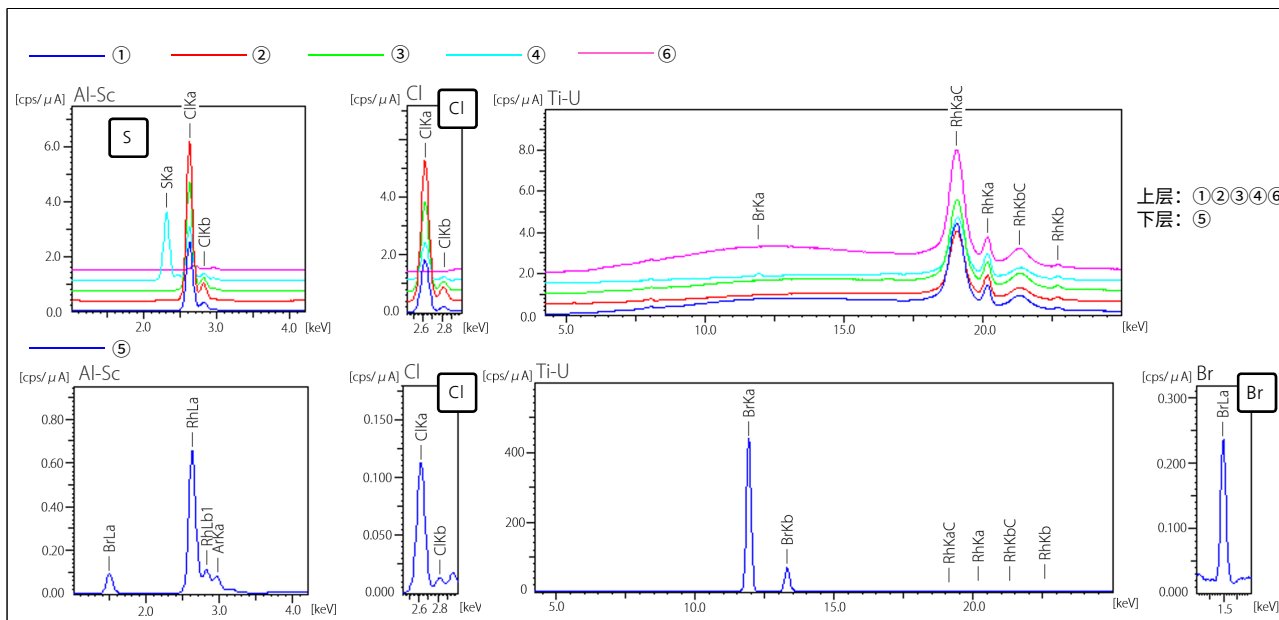


图 5 盐类原料药的定性分析结果

3. 杂质分析

在制造工序中，原料药的接收检查等过程需要进行杂质分析。如果杂质的大小为数十 μm 以上，则可以进行测量，擅长金属、玻璃材料等的无机材料分析。

■ 试样

杂质 A, B 2 点

■ 元素

¹¹Na ~ ⁹²U

■ 样品预处理

使用聚丙烯薄膜夹取试样进行测量。

■ 测量结果

采用 FP 法的定量分析结果、谱图如图 6 所示。主成分是 Fe, Cr, Ni, 因此推测为不锈钢类。

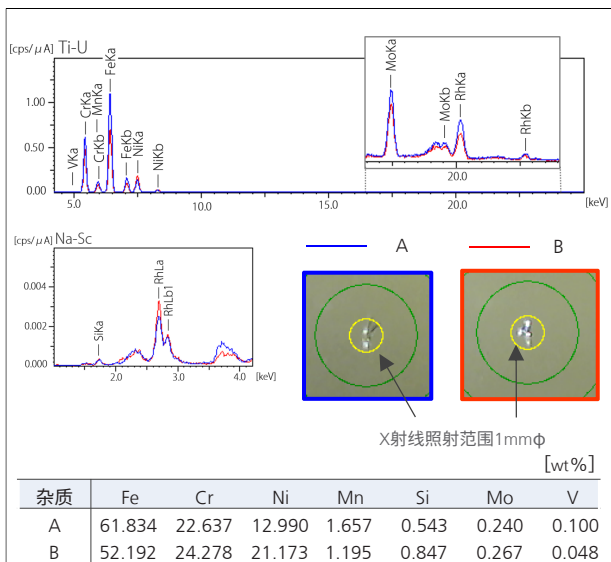


图 6 杂质 A, B 的 FP 定性定量分析结果

■ 综合分析

使用综合分析软件“EDXIR-Analysis”进行 EDX 单独分析的结果如图 7 所示。命中列表第 1 位分别如下。

A: SUH309 (耐热钢)

B: SUH310 (耐热钢)

在内部库中除不锈钢之外，还录入了上述的耐热钢。

金属等的无机杂质使用 EDX 单独分析，与有机类的复合材料结合 FTIR 分析数据进行分析 and 鉴定。请参见如下的 EDXIR-Analysis 分析例的 Application News。

- X261 食品制造工序的杂质分析— EDX 与 FTIR 的应用—
- A522A 使用 EDX-FTIR 综合分析软件 EDXIR-Analysis 进行杂质分析
- A535 杂质库的应用
- A567 使用小型 FTIR 与 EDX 进行杂质综合分析

杂质 A				
排序	一致性	ID	试样名	注释
1	0.9971	0016	金属杂质 016_SUH309 (耐热钢)	SUH309(耐热钢) 主要元素: Fe, Cr, Ni, Mn, Mo 颜色: 银 形状: 板状 硬度: 硬 金属光泽: 有
2	0.9779	0456	杂质 456 不锈钢_2	不锈钢_2 材质: 金属 主要元素: Fe, Cr, Ni, Mo, Mn 颜色: 银 形状: 碎片 硬度: 硬 金
3	0.9779	0457	杂质 457 不锈钢_2_D	不锈钢_2 材质: 金属 主要元素: Fe, Cr, Ni, Mo, Mn 颜色: 银 形状: 碎片 硬度: 硬 金
4	0.9717	0003	金属杂质 003_SUS316	不锈钢_2 材质: 金属 主要元素: Fe, Cr, Ni, Mo, Mn 颜色: 银 形状: 碎片 硬度: 硬 金
5	0.9716	0454	杂质 454 不锈钢_1	不锈钢_1 材质: 金属 主要元素: Fe, Cr, Ni, Mo, Mn 颜色: 银 形状: 金属 硬度: 硬 金属光泽: 有 测量 方法:

杂质 B				
排序	一致性	ID	试样名	注释
1	0.9968	0017	金属杂质 017_SUH310 (耐热钢)	SUH310(耐热钢) 主要元素: Fe, Cr, Ni, Mn, Mo 颜色: 银 形状: 板状 硬度: 硬 金属光泽: 有
2	0.9523	0016	金属杂质 016_SUH309 (耐热钢)	SUH309(耐热钢) 主要元素: Fe, Cr, Ni, Mn, Mo 颜色: 银 形状: 板状 硬度: 硬 金属光泽: 有
3	0.9422	0456	杂质 456 不锈钢_2	不锈钢_2 材质: 金属 主要元素: Fe, Cr, Ni, Mo, Mn 颜色: 银 形状: 碎片 硬度: 硬 金
4	0.9422	0457	杂质 45_ 不锈钢_2_D	不锈钢_2 材质: 金属 主要元素: Fe, Cr, Ni, Mo, Mn 颜色: 银 形状: 碎片 硬度: 硬 金
5	0.9307	0001	金属杂质 001_SUS303	SUS303 主要元素: Fe, Cr, Ni 颜色: 银 形状: 板状 硬度: 硬 金属光泽: 有

图 7 EDXIR-Analysis 的 EDX 单独解析结果

测量条件 (杂质分析)

装置	: EDX-7000
元素	: Na-U
分析组	: 定性定量
检测器	: SDD
X 射线管	: Rh 靶
管电压	: 15 [kV] (Al-Sc), 50 [kV] (Ti-U)
管电流	: Auto [μA]
准直器	: 1 [mmφ]
1 次过滤器、通道	: Non [Al-U], #2[S-K]
氛围	: 真空
积分时间	: 100 [秒] × 2 Ch
死时间	: 最大 30 [%]

■ 总结

证实在原料药开发过程中，使用 EDX 进行元素分析是有效的。现将上述特点总结如下：

1. 简便性
无需进行化学预处理，只将原料药装入试样容器中即可进行测量。
2. 安全性
使用 ICP-MS 等仪器分析 Os 时，预处理过程中可能会产生具有很大毒性和挥发性的四氧化锇。而 EDX 不需要进行预处理，因此无需这些担心。
3. 方便性
使用 1 台装置就可以用于催化剂残渣、盐类原料药、杂质等的各种用途。

参考文献:

- 1) 关于药品元素杂质不纯物导则
(药食审查 0930 第 4 号厚生劳动省医药食品局审查 管理课长通知)
- 2) 日本药典第 17 修正版第二增补版
(厚生劳动省告示第 49 号)
- 3) Application News No. X271
使用 EDX 进行原料药的 ICH Q3D 元素杂质分析
EDXIR-Analysis 是岛津制作所株式会社在日本及
其他国家的商标。

岛津应用云



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。