

岛津 EDX 与 FTIR 联合追踪原料药中异物来源

FTIREDX-007

摘要：使用岛津 EDX 和 FTIR 对原料药中筛出的异物颗粒进行了测试，同时结合客户提供的疑似来源物，通过两种技术手段快速准确地确定了异物的来源。

关键词：异物 能量色散型 X 射线荧光分析仪 (EDX) 红外光谱仪 (FTIR)

某制药企业在原料药的生产过程中，发现药粉过筛后筛网上有明显的残留物。使用磁铁分离后，得到了两种颜色和大小不同的颗粒。

为了查明这些异物的来源，本文中使用了岛津能量色散型 X 射线荧光分析仪 EDX-8000 和傅立叶变换

红外光谱仪 IRTracer-100 对采集的异物样品进行分析。根据测试结果，企业展开了异物来源清查，并提供了疑似来源物。通过再次分析后，对异物来源给出了明确的判定。

■ 实验部分

1.1 仪器

EDX-8100 能量色散型 X 射线荧光分析仪

岛津 IRTracer-100 傅里叶变换红外光谱仪



1.2 测试条件

EDX 测试条件

电压：50 kV

氛围：真空

滤光片：1#、2#、4#、None

积分时间：100 s

红外测试条件

波长范围：4000~700 cm^{-1}

分辨率：4 cm^{-1}

扫描次数：20

切趾函数：Happ-Genzel

1.3 样品

样品性状：黑色微小颗粒；黄色颗粒；带断裂截面的金属杆，断裂处发黑

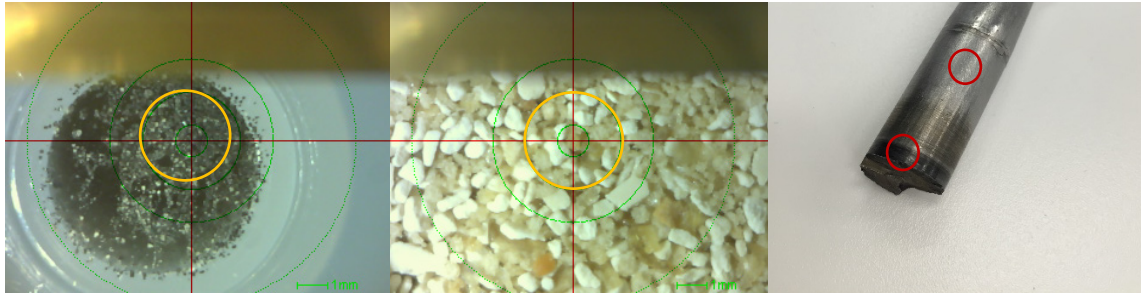


图 1 样品状态图（圆圈内为测试区域）

1.4 样品前处理

EDX：将颗粒样品装在带有聚丙烯膜的样杯中，在真空下进行测试；棒状样品直接测试。

FTIR：异物在金刚石池压制之后，使用红外显微镜进行测试分析。

■ 实验与结果

2.1 EDX 测试

使用 EDX 首先对黑色粉末进行测试，结果如图 2。从数据中，我们看到其含有 Fe、Cr、Ni、Mn、Mo、Si 和 Cu 元素，这些元素的相对含量吻合不锈钢的成分特征，但也含有 Sb 和 K 元素，却与不锈钢成分不符，可能有其它来源。考虑到这些黑色微小异物是从主体异物粉末中分离出来的，我们接着测试了剩下的黄色粉末分离物。黄色粉末的测试结果表明 K 是含量最高的元素，该成分可能是黑色粉末中 K 的来源；虽然黄色粉末也含 Sb，但含量远低于黑色粉末，因此 Sb 仍然主要由黑色粉末引入。

样品： 分析物	异物-黑色粉-vac		结果	[3-sigma]	处理-计算	线	强度
Fe	61.296	%	[0.226]	定量-FP	FeKa	145.6777	
Sb	17.904	%	[0.223]	定量-FP	SbKa	11.6459	
Cr	13.905	%	[0.111]	定量-FP	CrKa	32.0260	
Ni	4.098	%	[0.067]	定量-FP	NiKa	7.2869	
Mn	0.936	%	[0.016]	定量-FP	MnKa	2.2608	
Mo	0.761	%	[0.012]	定量-FP	MoKa	4.9275	
Si	0.386	%	[0.035]	定量-FP	SiKa	0.0310	
K	0.364	%	[0.026]	定量-FP	K Ka	0.0872	
Cu	0.351	%	[0.029]	定量-FP	CuKa	0.7578	

样品： 分析物	异物-黄色粉末-vac		结果	[3-sigma]	处理-计算	线	强度
K	0.325	%	[0.003]	定量-FP	K Ka	1.7980	
S	0.087	%	[0.001]	定量-FP	S Ka	0.5073	
P	0.055	%	[0.002]	定量-FP	P Ka	0.1406	
Ca	0.035	%	[0.001]	定量-FP	CaKa	0.2840	
Mg	0.029	%	[0.008]	定量-FP	MgKa	0.0051	
Al	0.017	%	[0.004]	定量-FP	AlKa	0.0095	
Sb	0.004	%	[0.001]	定量-FP	SbKa	0.2681	
Cu	0.002	%	[0.000]	定量-FP	CuKa	0.9139	
Fe	0.002	%	[0.000]	定量-FP	FeKa	0.3528	
CH2	99.445	%	[-----]	平衡	-----	-----	

表 2 异物样品的 EDX 测试结果

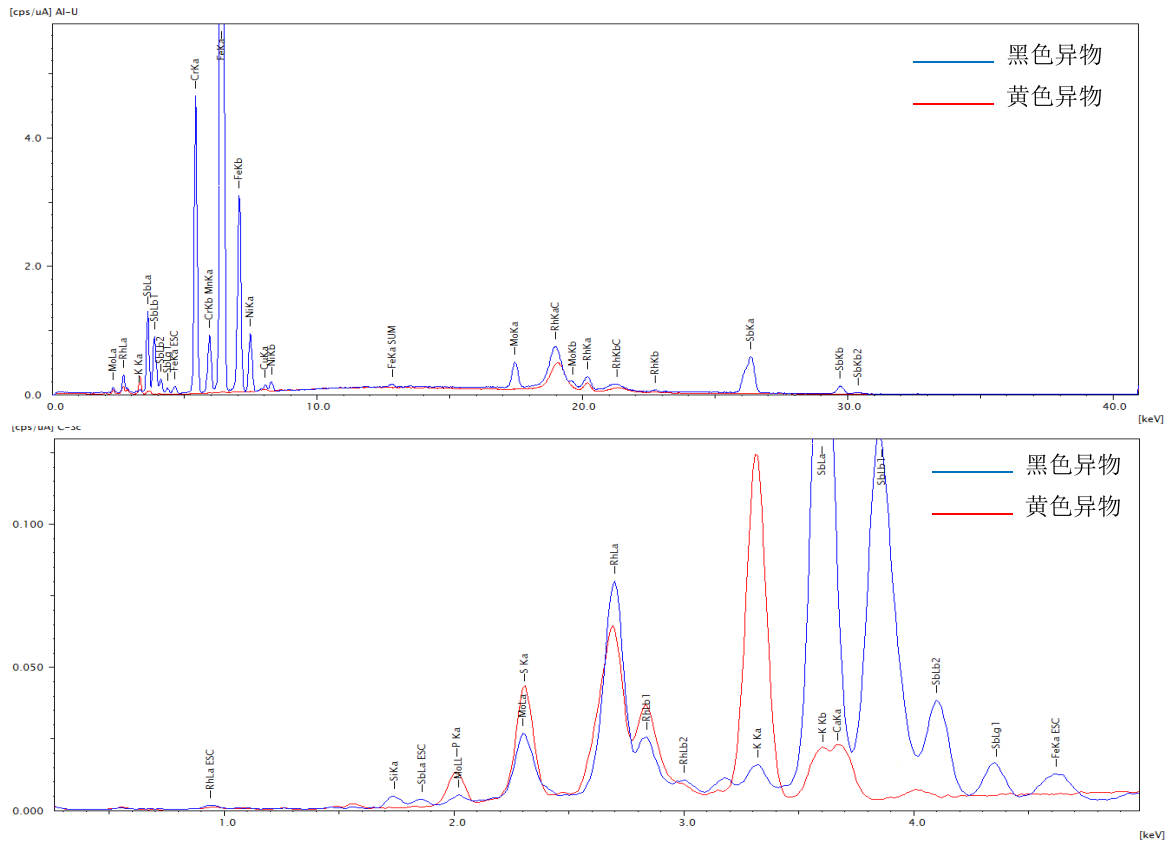


图 3 异物样品的 EDX 谱图对比

通过对两种异物粉末 EDX 测试谱图的对比，可以直观的看到黑色异物主要组成为 Fe、Cr、Ni 等不锈钢的特征元素和 Sb，而黄色异物中则主要含有 K、S 和 P，Sb 含量非常低。为了进一步了解异物的成分，我们也进行了 FTIR 测试。

2.2 红外测试

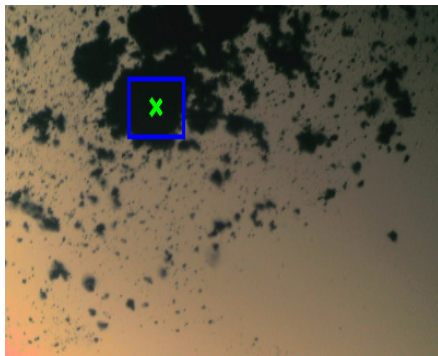


图 4 黑色异物显微镜下图片

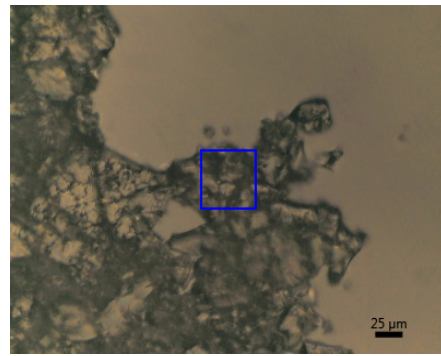


图 5 黄色异物显微镜下图片

2.2.1 黑色异物红外光谱图

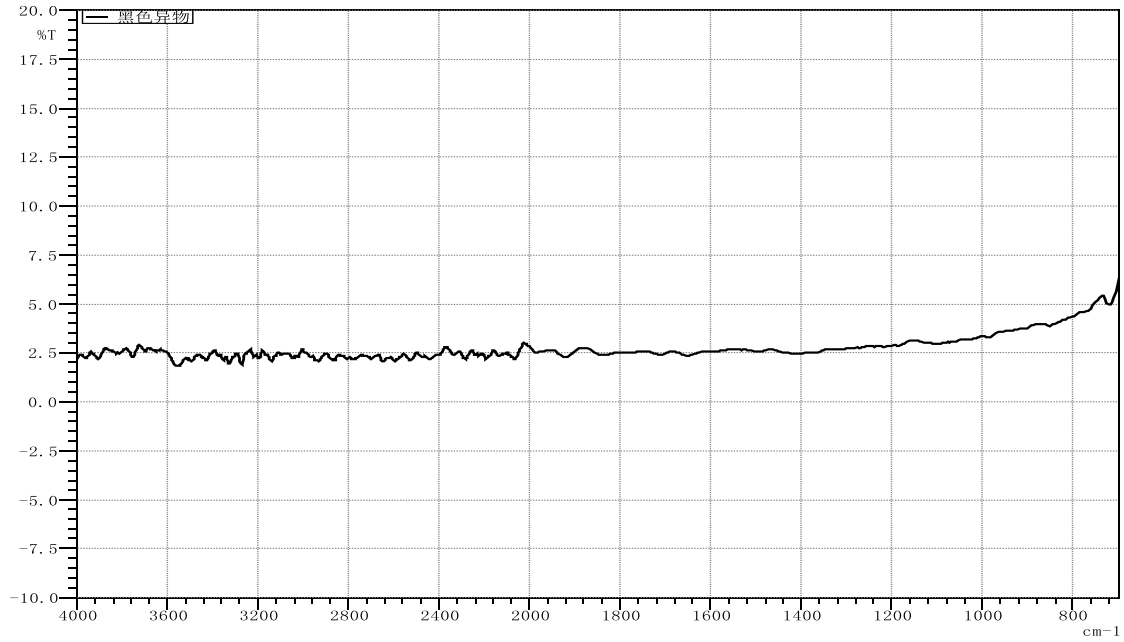


图 6 黑色异物的 FTIR 谱图

黑色异物的 FTIR 未检测到峰，说明该异物可能为无机物，根据 EDX 中检测到的大量金属元素，判定其可能为无机氧化物。

2.2.2 黄色异物红外光谱图

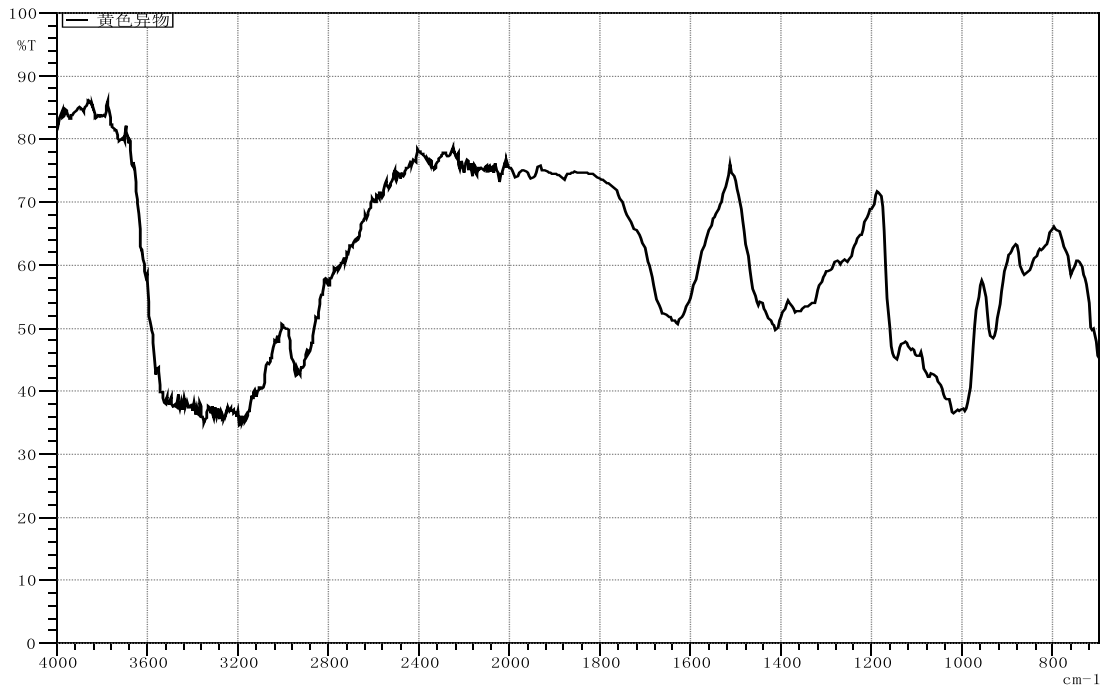


图 7 黄色异物的 FTIR 谱图

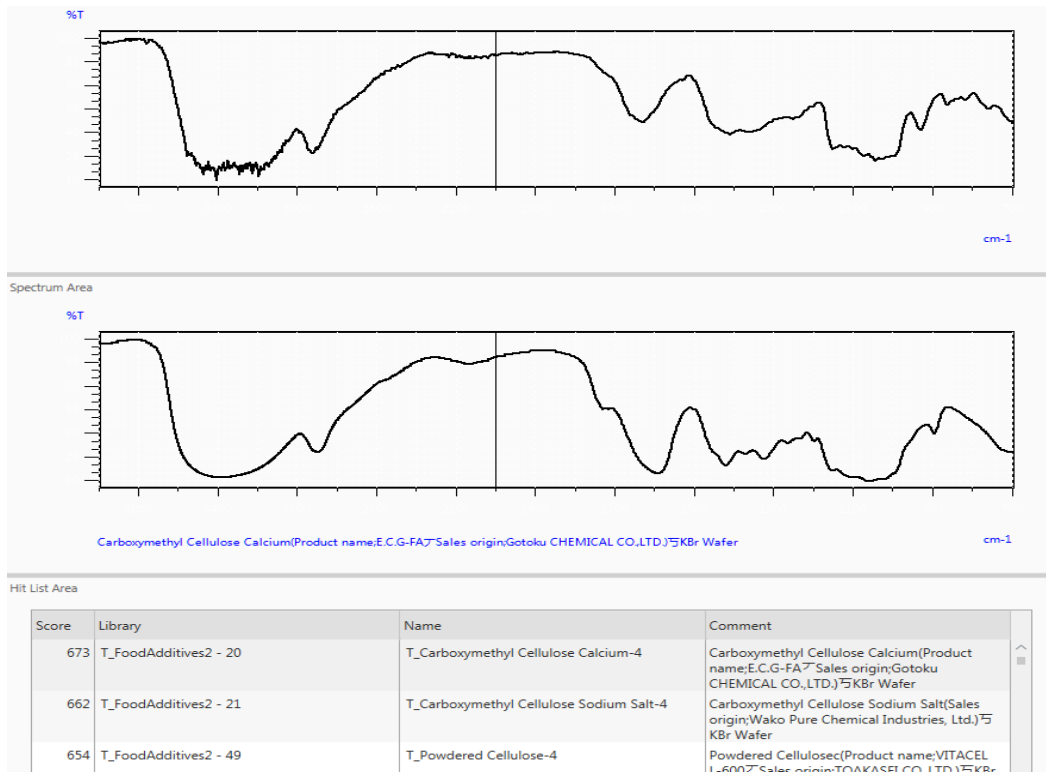


图 8 黄色异物的谱库搜索结果

对黄色异物的 FTIR 分析检测到该异物主要成分是羧甲基纤维素。天然纤维素是自然界中分布最广、含量最多的多糖，来源十分丰富。纤维素经羧甲基化后得到羧甲基纤维素（CMC），其水溶液具有增稠、成膜、黏接、水分保持、胶体保护、乳化及悬浮等作用，广泛应用于石油、食品、医药、纺织和造纸等行业。基于异物为原料药过筛时的筛上残留物，推断黄色颗粒可能是药品中本身含有的添加剂，因尺寸原因而留在筛上，而非外源异物。因此对异物的追溯主要与黑色异物有关。

2.3 来源物确认测试

虽然不清楚黑色异物中 Sb 的来源，但可以明确其主体成分接近不锈钢。样品委托方根据这一信息，排查生产工艺后，提供了图 1 中的金属杆，怀疑为异物来源。该金属杆一端断裂，而且断裂处呈黑色。我们对黑色部位和金属的原色部分分别用 EDX 进行了分析。

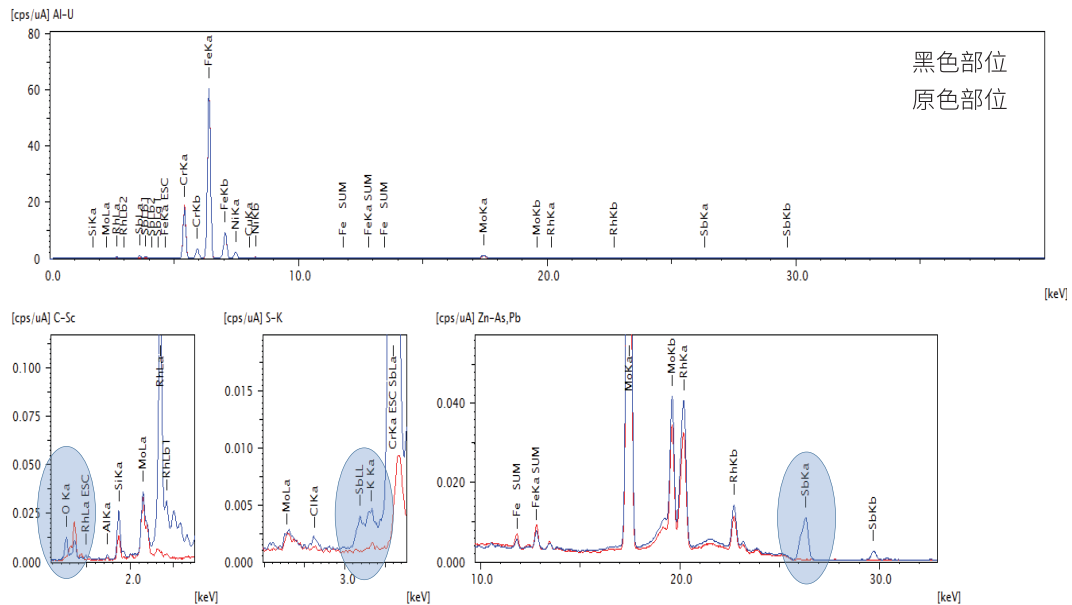


图 9 疑似异物来源的测试谱图

在谱图的比对中，我们看到两处测试部位的主要谱峰没有差异。Fe、Cr 和 Ni 的谱峰轮廓 显示该金属杆是典型的不锈钢材质，黑色部位则明显含有 Sb、K 和 O 元素，该结果与 2.1 和 2.2 中对黑色异物的测试元素种类完全吻合，将黑色异物以及金属杆两个部位的测试结果列入表 1 中进行对照，黑色异物中发现的 Sb 和 K 这些非不锈钢含有的元素，在金属杆断裂处的黑色部位都找到了对应。这一结果可以证明黑色异物就是来源于这根金属杆的断裂处所沾附的黑色物。

表 1 疑似异物来源与黑色异物的测试结果

元素	金属杆黑色断裂部位	金属杆本体	黑色异物颗粒
Fe	73.776	76.348	61.296
Cr	16.215	15.713	13.905
Ni	5.287	5.347	4.098
Mo	1.121	0.905	0.761
Mn	1.107	0.939	0.936
Si	0.677	0.475	0.386
Cu	0.288	0.273	0.351
Sb	1.034		17.904
Cl	0.249		
Al	0.124		
K	0.123		0.364

■ 结论

本文使用能量色散型 X 射线荧光分析仪 (EDX) 和红外光谱仪 (FTIR)，对原料药生产中发现的异物进行了测试，并判定了可能来源物的成分信息。结合对疑似异物来源的测试，将其与异物的测试进行对照，最终证明其成分与异物一致。岛津 EDX 和 FTIR 又一次发挥联合优势，为异物分析提供追查线索，并鉴定疑似物，是异物分析的有力手段。

岛津应用云

