

中图分类号: R927.1 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)07-0069-05  
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.07.015



# X 射线荧光光谱法快速定量桂利嗪片中 7 种元素杂质\*

刘荷英<sup>1</sup>, 盖荣银<sup>2</sup>, 张敏<sup>2</sup>, 林凯鹏<sup>1</sup>, 刘宁<sup>1</sup>, 程奇珍<sup>1Δ</sup>

(1. 江西省药品检验检测研究院·国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室·江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心, 江西南昌 330029; 2. 岛津企业管理(中国)有限公司, 四川成都 610023)

**摘要:**目的 对桂利嗪片中镉(Cd)、铅(Pb)、砷(As)、汞(Hg)、钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)7种元素杂质进行快速定量和风险评估。方法 样品无须预处理,采用能量色散型X射线荧光光谱法测定11家生产企业的17批桂利嗪片中7种元素杂质的含量。电压为50 kV,电流为100 μA,氛围为空气,测试时间为3 100 s。结果 Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni元素的质量浓度分别在0~16.6 mg/kg、0~16.6 mg/kg、0~50 mg/kg、0~100 mg/kg、0~166.6 mg/kg、0~333.5 mg/kg、0~667 mg/kg范围内与待测元素和校正元素的荧光强度比值线性关系良好( $r \geq 0.999 0$ );平均回收率分别为93.75%, 80.00%, 90.17%, 82.28%, 112.79%, 115.60%, 104.71%;定量限分别为0.578, 1.090, 0.281, 0.625, 0.364, 1.747, 1.534 mg/kg。17批桂利嗪片中上述7种元素的含量均低于控制阈值,未发现风险。结论 该方法操作简便,可直接快速定量桂利嗪片中7种元素杂质,适用于口服固体制剂桂利嗪片中元素杂质的风险评估。

**关键词:**能量色散型X射线荧光光谱法;元素杂质;桂利嗪片

## Rapid Quantitation of Seven Elemental Impurities in Cinnarizine Tablets by X-Ray Fluorescence Spectrometry

LIU Heying<sup>1</sup>, GAI Rongyin<sup>2</sup>, ZHANG Min<sup>2</sup>, LIN Kaipeng<sup>1</sup>, LIU Ning<sup>1</sup>, CHENG Qizhen<sup>1</sup>

(1. Jiangxi Institute for Drug Control·NMPA Key Laboratory of Quality Evaluation of Traditional Chinese Patent Medicine·Jiangxi Provincial Engineering Research Center of Drug and Medical Device Quality, Nanchang, Jiangxi, China 330029; 2. Shimadzu Enterprise Management (China) Co., Ltd., Chengdu, Sichuan, China 610023)

**Abstract: Objective** To establish a rapid quantitation method for cadmium (Cd), lead (Pb), arsenic (As), mercury (Hg), cobalt (Co), vanadium (V) and nickel (Ni) in Cinnarizine Tablets, and to assess their risk. **Methods** The contents of seven elemental impurities in 17 batches of Cinnarizine Tablets from 11 manufacturers were determined by energy dispersive X-ray fluorescence spectrometry without sample pretreatment. The voltage was 50 kV, the current was 100 μA, the atmosphere was air, and the test time was 3 100 s. **Results** The linear ranges of Cd, Pb, As, Hg, Co, V and Ni were 0 - 16.6 mg/kg, 0 - 16.6 mg/kg, 0 - 50 mg/kg, 0 - 100 mg/kg, 0 - 166.6 mg/kg, 0 - 333.5 mg/kg, and 0 - 667 mg/kg ( $r \geq 0.999 0$ ), respectively. The average recovery rates of seven elemental impurities were 93.75%, 80.00%, 90.17%, 82.28%, 112.79%, 115.60%, and 104.71%, respectively. The limits of quantification of seven elemental impurities were 0.578, 1.090, 0.281, 0.625, 0.364, 1.747, and 1.534 mg/kg, respectively. The contents of the seven elements mentioned above in 17 batches of Cinnarizine Tablets were all below the control threshold, and no risk was found. **Conclusion** The method is simple, it can directly and quickly quantify the seven elemental impurities in Cinnarizine Tablets, which is suitable for the risk assessment of elemental impurities in oral solid preparations of Cinnarizine Tablets.

**Key words:** energy dispersive X-ray fluorescence spectrometry; elemental impurities; Cinnarizine Tablets

2008年,欧洲药物评审委员会(EMA)发布了《金属催化剂或金属试剂残留限度指南》<sup>[1]</sup>,规定了14种金属元素的限度。2012年,《美国药典》(USP35)第二增补本新增通则<232>元素杂质限度和<233>元素杂质测定<sup>[2]</sup>,包括24种元素限度及电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法和电感耦合等离子体光谱(ICP-OES)法2种元素杂质的测定方法。2014年,人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)实施Q3D元素杂质指导原则<sup>[3]</sup>,基于风险的评估方法对元素杂质进行测定,对药品全

生命周期内存在的元素杂质进行控制。国家药典委员会于2023年起草了《元素杂质指导原则》,并先后2次发布了公示稿,向全社会公开征求意见,旨在尽早与国际接轨。元素杂质的测定方法包括ICP-MS法、ICP-OES法、原子吸收光谱(AAS)法、X射线荧光光谱(XRF)法等。XRF法是近年来发展起来的一种元素检测方法,为无损分析技术,大多数样品可直接测定,适用于固体、粉末和液体样品中元素的定性和定量测定。XRF仪分为波长色散型(WD)和能量色散型(ED)<sup>[4]</sup>。EDXRF

\*基金项目:国家药品标准制修订课题[2021Y02]。

第一作者:刘荷英,女,硕士,副主任药师,研究方向为药品质量与标准,(电子信箱)276553071@qq.com。

Δ通信作者:程奇珍,女,大学本科,主任药师,研究方向为药品质量与标准,(电子信箱)cqz1110@sina.com。

可同时捕获由样本产生的多种荧光X射线的能量,且使用较低功率的X射线源,不会对样品造成显著损伤。XRF收载于USP38通则<735>[5],也收载于2020年版《中国药典(四部)》通则0461[6],可作为药品元素杂质风险评估的替代分析方法[7]。XRF法突出优点为检测元素范围广、前处理简便、无污染,且为无损检测,适合快速筛查。据报道,XRF法测定药品中的元素杂质[7-9],但由于不同药品的服用剂量差异巨大,根据每日暴露量(PDE)值计算的限度浓度差异大,且不同药品的基质不同,XRF法可能会存在基质干扰[10]。因此,需考察XRF法对不同药物的适用性。国内曾报道,采用XRF技术测定明胶中铬含量[11]和中药材中元素含量[12],但尚无基于ICH Q3D经XRF法进行化学药品元素杂质风险评估的应用报道。桂利嗪片是一种口服的血管扩张药[13],其药品标准及相关文献中均无元素杂质的测定方法。本研究中基于ICH Q3D,采用EDXRF技术建立了桂利嗪片中铅(Pb)、镉(Cd)、砷(As)、汞(Hg)、钴(Co)、钒(V)、镍(Ni)共7种元素的内标标准曲线法,并对多家企业的桂利嗪片进行元素杂质含量测定和风险评估。现报道如下。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 仪器

EDX-7000型EDXRF仪(日本Shimadzu株式会社);BSA124S-CW型电子天平(赛多利斯科学仪器<北京>有限公司,精度为0.1 mg);VD53型真空干燥箱(德国Binder公司);Milli-Q Reference型超纯水机(美国Millipore公司)。

### 1.2 试剂

Cd标准溶液(1 000 mg/L,批号为GBW08612),Hg标准溶液(1 000 mg/L,批号为GBW08617),均购于中国计量科学研究院;Pb标准溶液(1 000 mg/L,批号为GSB04-1742-2004),As标准溶液(1 000 mg/L,批号为223004-7),Co标准溶液(10 000 mg/L,批号为22D40231),V标准溶液(10 000 mg/L,批号为22D30736),Ni标准溶液(10 000 mg/L,批号为22D40585),均购于国家有色金属及电子材料分析测试中心;桂利嗪片(规格为每片25 mg;仿制制剂,生产企业A,批号分别为2101001,2011003;生产企业B,批号分别为210302,210303;生产企业C,批号分别为210101,201101;生产企业D,批号分别为384190601,384201101;生产企业E,批号为200501;生产企业F,批号为210301;生产企业G,批号分别为04180302,04200701;生产企业H,批号分别为2012262511,2007272512;生产企业I,批号为20200901;生产企业J,批号为201101);桂利嗪片(原研制剂,比利时Janssen公司,批号为IJL3800,规格为每片25 mg);60%硝酸(美国Merck公司,批号为

K95742118);去离子水(自制)。

## 2 方法与结果

### 2.1 仪器参数

元素范围: $^{11}\text{Na} - ^{92}\text{U}$ ;靶材:铑(Rh);电压:50 kV;电流:100  $\mu\text{A}$ ;氛围:空气;准直器:10 mm;测试时间:3 100 s;分析方法:定量工作曲线法;定量元素: Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni,方法参数见表1。

表1 定量元素方法参数

Tab. 1 Method parameters of the quantitative elements

定量元素	分析元素谱线	分析线(keV)	分析范围(keV)	校正元素分析线	校正元素分析范围(kV)	重叠校正系数
Cd	CdK $_{\alpha}$	23.12	22.72~23.52	EsL $_{\alpha}$	24~25	
Pb	PbL $_{\beta_1}$	12.62	12.38~12.88	CfL $_{\alpha}$	11~12	
As	AsK $_{\alpha}$	10.54	10.30~10.80	CfL $_{\alpha}$	11~12	
Hg	HgL $_{\alpha}$	9.98	9.74~10.24	CfL $_{\alpha}$	11~12	
Co	CoK $_{\alpha}$	6.92	6.76~7.2	CmL $_{\alpha}$	8~9	
V	VK $_{\beta}$	5.42	5.22~5.62	BkL $_{\alpha}$	7.26~8.26	
Ni	NiK $_{\alpha}$	7.48	7.28~7.68	CmL $_{\alpha}$	8~9	0.000 03

### 2.2 PDE值与限度

ICH Q3D中各元素不同给药途径的PDE值不同,桂利嗪片用法用量为口服,每日3次,每次25~50 mg,最大日剂量为6片。参考口服给药途径的PDE值( $\mu\text{g}/\text{d}$ ),10家企业的仿制制剂平均片重在0.07~0.11 g之间,原研制剂平均片重为0.25 g。综合考虑各企业样品测定的适用性,以0.1 g为平均片重,即最大日剂量为0.6 g,各元素限度( $\mu\text{g}/\text{g}$ ) = PDE / 最大日剂量,控制阈值为30%限度。各元素PDE值与限度见表2。

表2 7种待测元素的PDE值与限度

Tab. 2 PDE values and limits for seven elements

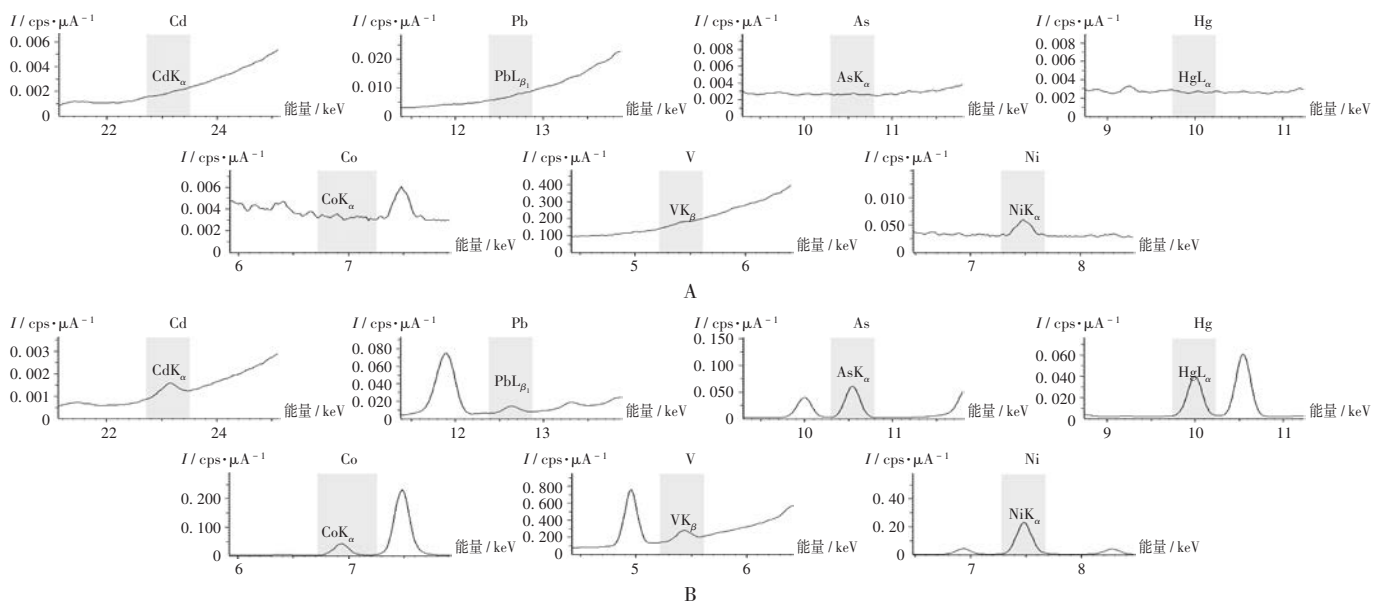
元素	元素分类	PDE ( $\mu\text{g}/\text{d}$ )	限度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	控制阈值 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	元素	元素分类	PDE ( $\mu\text{g}/\text{d}$ )	限度 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	控制阈值 ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )
Cd	1	5	8.33	2.5	Co	2A	50	83.33	25.0
Pb	1	5	8.33	2.5	V	2A	100	166.67	50.0
As	1	15	25.00	7.5	Ni	2A	200	333.33	100.0
Hg	1	30	50.00	15.0					

### 2.3 测定法

分别取标准系列溶液、桂利嗪片和制备的供试品粉末各适量,置带有聚丙烯膜的样杯中,使样品所占体积为样杯体积的1/2以上。采用EDXRF仪测定待测元素与校正元素的荧光强度比,按标准曲线法定量测定待测元素的含量。

### 2.4 方法学考察

专属性试验:精密量取硝酸1 mL,置100 mL容量瓶中,用去离子水定容,得1%硝酸溶液,即得空白溶剂。



A. 空白溶剂 B. 供试品溶液

图1 专属性试验光谱图

A. Blank solvent B. Test solution

Fig. 1 Spectrograms of the specificity test

通过对比标准系列溶液、空白溶剂、片剂样品和100%限度浓度的加标回收率样品中各元素的分析图谱来验证专属性,发现7种待测元素中仅Ni元素在空白溶剂和样品中存在背景干扰,其余元素均不存在干扰。因此,设置Ni元素的背景扣除,通过测量空白溶剂的Ni元素含量,设置Ni元素重叠校正系数,以排除空白干扰。详见图1。

线性关系考察:分别精密量取Cd标准溶液1.660 mL, Pb标准溶液1.660 mL, As标准溶液5.000 mL, Hg标准溶液10.000 mL, Co标准溶液1.666 mL, V标准溶液3.335 mL, Ni标准溶液6.670 mL,置同一100 mL容量瓶中,用1%硝酸溶液定容,摇匀,即得各元素浓度均为2.0倍限度的混合贮备液,分别精密量取0, 2.5, 6.25, 12.5, 18.75 mL,各置25 mL容量瓶中,用1%硝酸定容,即得含各元素浓度分别为0, 0.2, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0倍限度的系列标准溶液(水的密度约为1.0 g/cm<sup>3</sup>,可折算为1 mg/kg)。取系列标准溶液,按2.3项下方法测定,以待测元素含量(X, mg/kg)为横坐标、待测元素与校正元素的荧光强度比值(Y)为纵坐标进行线性回归,用最小二乘法求得线性回归方程。结果见表3。

检测限与定量限确定:取空白溶剂,按2.3项下方法连续测定11次,根据线性回归方程,求得11次的测得浓度,计算SD值,以SD值的10倍为各待测元素的定量限,SD值的3倍为各待测元素的检测限。结果见表4。

准确度与精密度试验:取桂利嗪片(A企业,批号为2101001)500片,称定质量,研细,取细粉3.0 g,共9份,置50 mL塑料离心管中,分别精密加入1%硝酸溶液和

表3 线性关系考察结果

Tab. 3 Results of the linear relation test

元素	线性范围(mg/kg)	线性回归方程	r
Cd	0~16.6	$Y = 5.228 \times 10^{-5} X - 1.587 \times 10^{-5}$	0.999 0
Pb	0~16.6	$Y = 8.612 \times 10^{-5} X - 1.067 \times 10^{-5}$	0.999 3
As	0~50	$Y = 2.141 \times 10^{-4} X + 1.959 \times 10^{-5}$	1.000 0
Hg	0~100	$Y = 7.919 \times 10^{-5} X + 7.871 \times 10^{-6}$	0.999 8
Co	0~166.6	$Y = 4.925 \times 10^{-5} X - 4.270 \times 10^{-5}$	0.999 9
V	0~333.5	$Y = 4.437 \times 10^{-4} X + 5.363 \times 10^{-5}$	0.999 8
Ni	0~667	$Y = 7.951 \times 10^{-5} X + 1.614 \times 10^{-5}$	0.999 9

表4 检测限与定量限确定结果(mg/kg)

Tab. 4 Results of LOD and LOQ (mg/kg)

待测元素	检测限	定量限	待测元素	检测限	定量限
Cd	0.173	0.578	Co	0.109	0.364
Pb	0.327	1.090	V	0.524	1.747
As	0.084	0.281	Ni	0.460	1.534
Hg	0.188	0.625			

浓度为0.5, 1.0, 1.5倍限度的标准系列溶液各3.0 mL,搅拌均匀且成糊状,置含五氧化二磷(P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)的真空干燥箱中,干燥1 d至样品成干燥状态,研匀,即得空白供试品和各元素浓度约为0.5, 1.0, 1.5倍限度的回收率供试品,细粉全部转移至样品杯中,按2.3项下方法测定。根据线性回归方程,计算各元素的测得浓度,将回收率供试品中各元素测得值扣除空白供试品中测得值后与理论浓度进行比较,计算各回收率供试品的回收率,并分别计算各浓度水平的平均回收率、总平均回收率和RSD值。结果见表5。

表5 准确度与精密度试验结果

Tab. 5 Results of the accuracy and precision tests

浓度	水平	回收率(%)						
		Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni
50%	1	82.89	70.36	92.40	73.56	114.69	120.17	107.72
	2	85.54	77.11	92.48	73.56	112.92	119.46	108.03
	3	85.30	87.23	89.04	74.28	108.09	107.44	98.64
	$\bar{X}$	84.58	78.23	91.31	73.80	111.90	115.69	104.80
100%	1	91.57	79.88	90.16	79.06	112.09	114.95	103.47
	2	93.37	82.65	92.68	81.24	114.89	114.67	106.39
	3	90.84	77.59	88.00	75.52	108.58	109.93	100.30
	$\bar{X}$	91.93	80.04	90.28	78.61	111.85	113.18	103.39
150%	1	101.93	87.07	92.45	87.91	115.11	119.50	106.78
	2	106.67	78.15	92.05	97.65	116.65	117.47	107.93
	3	105.62	80.00	87.15	97.76	112.10	116.80	103.11
	$\bar{X}$	104.74	81.74	90.55	94.44	114.62	117.92	105.94
$\bar{X}$		93.75	80.00	90.71	82.28	112.79	115.60	104.71
RSD(%)		9.58	6.55	2.40	12.01	2.61	3.82	3.34

重复性试验:取准确度与精密度试验项下桂利嗪片细粉3.0 g,共6份,置50 mL塑料离心管中,分别精密加入浓度为1.0倍限度的混合系列标准溶液3.0 mL,搅拌均匀且成糊状,置含P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>的真空干燥箱中,真空干燥1 d至样品成干燥状态,研匀,细粉全部转移至样杯中,按2.3项下方法测定,根据线性回归方程,求得6份供试品中各待测元素的浓度。结果Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni浓度的RSD分别为1.64%, 2.86%, 2.65%, 2.98%, 2.10%, 1.79%, 2.41%(n=6),表明方法重复性良好。

中间精密度:不同分析人员于不同日期分别进行重复性试验,考察不同日期、不同分析人员对方法分析精密度的影响,结果12份重复性供试品测定Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni的RSD分别为2.11%, 3.38%, 2.93%, 4.95%, 2.33%, 1.86%, 2.61%(n=6),表明中间精密度良好。

耐用性试验:分别取重复性试验项下的6份供试品细粉各2 g和3 g,按2.3项下方法测定,根据线性回归方程,求得待测元素的测得浓度,计算12次测定结果的RSD,考察不同样品量对检测结果的影响。结果回收率供试品Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni的RSD分别为2.04%, 3.08%, 2.72%, 10.69%, 2.49%, 1.68%, 2.38%(n=12),表明方法耐用性良好。

## 2.5 样品元素杂质含量测定

取桂利嗪片适量,直接置带有聚丙烯膜的样杯中,按2.3项下方法测定,计算桂利嗪片中各待测元素的含量。11家企业的17批桂利嗪片测试结果见表6。可见,各企业生产的桂利嗪片中Cd, Pb, As, Hg, Co, V 6种元素测得含量均低于定量限,部分企业Ni元素含量略高

表6 不同企业样品中7种元素杂质含量测定结果(mg/kg)

Tab. 6 Results of the content determination of seven elemental impurities in samples from different manufacturers (mg/kg)

序号	生产企业	批号	平均片重(g)	Cd	Pb	As	Hg	Co	V	Ni
1	A	2101001	0.0825	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.54
2	A	2011003	0.0866	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.59
3	B	210302	0.0852	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.20
4	B	210303	0.0848	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.57
5	C	210101	0.0726	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.92
6	C	201101	0.0763	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.08
7	D	384190601	0.0725	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8	D	384201101	0.0728	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
9	E	200501	0.0937	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.18
10	F	210301	0.0693	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
11	G	04180302	0.1064	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.72
12	G	04200701	0.1073	ND	ND	ND	ND	ND	ND	2.31
13	H	2012262511	0.0761	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
14	H	2007272512	0.0755	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
15	I	20200901	0.0934	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
16	J	201101	0.1022	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.93
17	Janssen	IJL3800	0.2510	ND	ND	ND	ND	ND	ND	3.31

注:ND为低于定量限。

Note:ND indicates that the content is lower than the LOD.

于定量限。各企业生产的桂利嗪片及原料药中7种元素测试结果均低于控制阈值,表明各企业的桂利嗪片现行生产工艺未带入有害元素风险。

## 3 讨论

### 3.1 元素杂质风险评估

本研究中基于ICH Q3D对桂利嗪片的元素杂质进行风险评估。1类元素是对人体有害的元素,在药品生产中禁用或限制使用;2类元素通常是给药途径依赖型的人体有害元素,根据出现于药品中的相对可能性,进一步分成2A类和2B类,2A类元素出现在药品中的可能性高;3类元素口服给药途径的毒性相对较低。对于口服给药途径的药物而言,1类元素Cd, Pb, As, Hg和2A类元素Co, V, Ni均需进行风险评估。本研究中直接测定制剂中各元素的实际含量,结果桂利嗪片和原料药中7种元素杂质含量均低于控制阈值,未发现安全风险。

### 3.2 方法优化与验证

每个元素有多个谱线,选择合适的谱线进行分析可有效避免元素杂质间的相互干扰和基质干扰。所建立的标准曲线法中采用了内标校正,可校正背景干扰及不同形态的测量误差。此外,采用EDXRF进行片剂测试时需注意片剂包衣对测试结果的影响,对各企业样品进行片剂直接测定和片剂除包衣后测定结果的对比发现,桂利嗪片除包衣前后测试图谱一致,在各元素分

析线处均未不存在干扰,表明包衣对测定结果无影响,可不除包衣直接进行测定。

标准曲线除零点外设计了5个浓度点,以1.0倍限度为中心,将标准溶液的浓度设为0.2~2.0倍限度。方法验证部分,各项目的要求同时参考了USP <233>和《欧洲药典》(EP)2.4.20<sup>[14]</sup>,准确度均通过加标回收率来考察,加标浓度在50%~150%倍限度范围,每个浓度的3份样品的平均回收率均需70%~150%,本研究中7种元素的3个浓度的平均回收率均符合要求。EP2.4.20要求定量限应低于限度浓度,考虑到风险评估时需关注元素含量是否超出控制阈值,本研究中各待测元素的定量限均低于控制阈值(限度浓度的30%)。耐用性试验结果表明,样品量对测试结果影响不大,故不需要定量取样,但测试时样杯中的样品要覆盖样杯底,使测试结果更准确。

### 3.3 形态选择

本研究中涉及3种不同物质形态,包括溶液、片剂和粉末,不同形态的选择以简便为主,以充分体现EDXRF法快速测定的优势。标准曲线采用不同浓度的系列标准溶液进行测定,操作简便,可简化加标样品制备过程。测试加标样品时,要考察样品基质对测定结果的影响,由于加标样品需将片剂研成粉末后才能加标,并需混合均匀。因此,采用粉末形态进行测定,桂利嗪片为片剂形态,直接测定最简便,且无损检测不会损失样品。回收率试验验证了以标准系列溶液测量粉末样品时,回收率均符合要求,说明液体形态和粉末形态的样品测试误差在允许范围内;为了对比片剂和粉末形态对测试结果的影响,对不同企业的桂利嗪片研成细粉后测定,并与片剂直接测定的结果进行对比,结果片剂和粉末样品中各元素的定量结果一致,且测试图谱无差异,表明所建立的方法适用于不同形态样品的测定。由于加标样品为人工用研钵研细,每次研磨的细粉粒度会存在差异,但不同加标样品测定结果的精密度和准确度均符合要求,一定程度上说明粉末粒度对测定结果无明显影响。液体、细粉与片剂的密度差异较大,但不同形态测定结果的误差符合要求,表明待测物的密度对测定结果无明显影响。

### 3.4 方法评价

本研究中建立的XRF法操作简便,样品无须预处理,可直接快速定量桂利嗪片中7种风险元素杂质,灵敏度高,专属性强,经方法验证适用于口服固体制剂桂利嗪片的元素杂质风险评估。目前,国内外药品中微量元素杂质的测定主要采用的方法为ICP-MS法<sup>[15-16]</sup>,但测定固体制剂中元素杂质的含量时通常需加强酸消解后方可测定,样品制备过程复杂,且制备过程需避免污染,仪器成本较高。XRF法的灵敏度不如ICP-MS法,但可直接测定不同形态的样品,无需烦琐的样品前处

理,且为无损分析。

### 参考文献

- [1] EMEA / CHMP / SWP / 4446 / 2000 (final). Guideline on the Specification Limits for Residues of Metal Catalysts or Metal Reagents [M]. London: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2008: 1 - 32.
- [2] The United States Pharmacopoeial Convention. USP 35 [M]. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, 2012: 5633 - 5637.
- [3] ICH. Guideline for Elemental Impurities Q3D (R2) [EB / OL]. (2022 - 04 - 26) [2023 - 04 - 23]. [https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2\\_Guideline\\_Step4\\_2022\\_0308.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/Q3D-R2_Guideline_Step4_2022_0308.pdf).
- [4] 徐昕怡,刘贞,洪小桐. X射线荧光光谱法在药品元素杂质分析中的应用[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(5): 368 - 370.
- [5] The United States Pharmacopoeial Convention. USP 38 - NF 33 [M]. Rockville: The United States Pharmacopoeial Convention, 2015: 514 - 518.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(四部) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 57.
- [7] FURUKAWA H, DAVIS D. Using XRF as an Alternative Technique to Plasma Spectrochemistry for the New USP and ICH Directives on Elemental Impurities in Pharmaceutical Materials [J]. Spectroscopy, 2017, 32 (7): 12 - 17.
- [8] SAUERA B, XIAO YH, ZOONTJES M, et al. Application of X-ray fluorescence spectrometry for screening pharmaceutical products for Elemental Impurities according to ICH guideline Q3D [J]. J Pharm Biom Anal, 2020, 179: 1 - 8.
- [9] CHOWDHURY AR, MAHESHWARI N, SONI J, et al. Quantitative X-ray fluorescence analysis: Trace level detection of toxic elemental impurities in drug product by ED-XRF spectrometer [J]. J Pharm Biom Anal, 2020, 189: 1 - 7.
- [10] ROUSSEAU RM. Corrections for matrix effects in X-ray fluorescence analysis - A tutorial [J]. Spectrochimica Acta Part B, 2006, 61: 759 - 777.
- [11] 吕林锋,朱希,汪佳萍,等. X射线荧光光谱法快速测定药用明胶中铬含量[J]. 医药导报, 2018, 37(5): 610 - 612.
- [12] 方萍,邹变,史先肖,等. X射线荧光光谱法快速测定防风中的金属元素含量[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(7): 1280 - 1285.
- [13] 陈承贵,梁智渊,庞发根,等. 国产桂利嗪片的溶出曲线考察[J]. 中国药物评价, 2018, 35(4): 255 - 258.
- [14] European Pharmacopoeia Commission. EP10.0 [M]. Strasbourg: European Directorate Health Care, 2019: 144 - 147.
- [15] 张磊,丁大中,宋梓慧,等. 吡啶酸片中元素杂质的电感耦合等离子体质谱法测定[J]. 中国药师, 2019, 22(3): 579 - 581.
- [16] GOSAR A, JOGLEKAR A, PATIL KD. A case study for risk assessment study of elemental impurities in pharmaceutical drugs by inductively coupled plasma mass spectrometer (ICP-MS) [J]. World J Pharm Res, 2019, 8(6): 897 - 908.

(收稿日期: 2023 - 05 - 10; 修回日期: 2023 - 11 - 02)