

**Zafer Bayram**

Yüksek Kimya Mühendisi

İlaç Grup Müdürü

ANT Teknik Cihazlar Ltd. Şti.

Chemical Engineer MSc

Sales Manager - Pharma

ANT Teknik Ltd.

Elemental İmpürite Limitleri” başlıklı ICH Q3D Adım 4 Talimatında ve USP <232> bölümünde, oral, parenteral ve inhaler ilaçlar için izin verilen günlük maruziyet (PDE) değerleri tanımlanmaktadır. Söz konusu 24 ağır metal, ilgili riske bağlı olarak Sınıf-1 (Cd, Pb, As ve Hg), Sınıf-2A (V, Co ve Ni), Sınıf-2B (Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag ve Pt) ve Sınıf-3 (Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn ve Cr) kategorilerinde sınıflandırılmaktadır.

Talimatın uygulamaya geçmesi için son tarih 1 Ocak 2018 olarak belirlendi. API üretiminin dünya üzerindeki en büyük merkezlerinden biri konumundaki Hindistan’da üreticilerin çoğu, USP<232>’e göre ICP-MS kurarak kurum içi test hazırlığını tamamladı. ICP-MS tekniği son derece hassas bir teknik olmakla birlikte uğraştırıcı numune hazırlama aşaması, yüksek sarf malzeme ve nitelikli işgücü maliyetleri gibi bazı dezavantajlara sahiptir. Cihaz yatırım maliyeti yüksektir. Numunelerin hazırlanması ve çalışması için eğitimli kimyagerlere ihtiyaç duyulur.

İlaç endüstrisinde daima yeni ürünlerle ilgili çalışmalar yürütülmektedir; bu da günlük numune sayısının her geçen gün artmakta olduğu anlamına gelmekte ve artan numune sayısı ile birlikte giren hammadde-lerin, üretim sürecinde kullanılan malzemelerin ve yeni ürünlerin ICP-MS tarafından test edilmesi zorlaşmaktadır. Bu zorluklar nedeniyle USP söz konusu ağır metallerin analizi için, X-ışını Floresans Spektrometresi bölümünü (USP<735>) yayınlamıştır.

İlaç endüstrisinin önde gelen analitik cihaz tedarikçisi, Shimadzu Corporation, ilaç uygulamalarındaki deneyimlerinden yola çıkarak, elemental impüritelerin analizi için kullanılan ICPMS-2030 cihazına ek olarak,

İlaç Laboratuvarınız ‘Ağır Metallerin Kontrolü’ Başlıklı ICH Talimatı İçin Hazır Mı?

Are You Prepared for ICH Deadline of January, 2018 to Control Heavy Metals in Pharmaceuticals?

The ICH Q3D Step 4 Guidelines together with USP Chapter <232> “Elemental Impurities: Limits” (3), defines permitted daily exposure (PDE) values for oral, parenteral, and inhalational drug products. There are 24 elements included in the risk assessment and they are classified into four groups: Class 1 (Cd, Pb, As, and Hg), Class 2A (V, Co, and Ni), Class 2B (Tl, Au, Pd, Ir, Os, Rh, Ru, Se, Ag, and Pt), and Class 3 (Li, Sb, Ba, Mo, Cu, Sn, and Cr).

The deadline set is 1st January, 2018. In India, which is known as one the largest centers for API production, most of the manufacturers have setup in-house testing facility by installing ICP-MS as per USP<232>. ICPMS requires chemical digestion techniques to dissolve the samples before measurements can be carried out. This process is very complicated and labor intensive and can be prone to human error and contamination of the sample. The cost of the equipment is relatively high.

The pharma industry is consistently in process of new products, which means the number of samples per day are always increasing and it becomes difficult to test incoming raw materials, in-process materials as well as new products by ICP-MS. In view of this, USP has also introduced Chapter-735, X-ray Fluorescence Spectrometer.

Shimadzu Corporation, Japan, a leading supplier of instruments to pharma industry based on the immense experience in Pharma applications has introduced X-ray Fluorescence Spectrometer, Model EDX-7000, complying USP<735>, in addition to their ICPMS-2030 for the analysis of elemental impurities. The main advantage of the X-Ray Fluorescence Spe-

USP<735>'le yürürlüğe girmiş olan X-Ray Floresans Spektrometresi tekniğini kullanan EDX-7000 cihazını sektörün kullanımına sunmaktadır. Bu tekniğin en büyük yararı, örneğin kimyasal ön hazırlık gereksinimi olmadan analiz edilebilmesini mümkün kılmasıdır.

EDX-7000'in Temel Özellikleri:

EDX-7000, masaüstü bir cihaz olup ilave ekipman kullanımı gerektirmez. Katı ve sıvı örnekler herhangi bir numune hazırlama aşamasında ihtiyaç duyulmaksızın cihaza yerleştirilebilir; kullanımı kolaydır ve aynı anda 12 adede kadar numune yüklenebilir. Kullanıcı, numuneleri cihaza yükledikten sonra diğer işleri ile ilgilenebilir. Cihaz maliyeti ICP-MS'e göre daha düşüktür. Hassasiyet genellikle 1 ppm ve üzeridir. Aynı zamanda Shimadzu, matriks etkisini ortadan kaldıran ve en iyi hassasiyet ve doğruluğu sağlayan özelleştirilmiş bir kalibrasyon paketi geliştirmiştir.

ctrometry technique is that it enables the analysis without any sample pretreatment.

The Key Highlights Of EDX-7000:

EDX-7000 is a table-top instrument and needs no external utilities except Power, Solid & Liquid samples can be placed as it is without any preparation, easy to use and at a time 12 samples can be loaded. The chemist becomes available for other work after loading the samples. The cost of the instrument is relatively lower than the ICP-MS. The sensitivity is typically around 1ppm. Shimadzu has developed a customized calibration package which eliminates the matrix effect and provides high sensitivity and accuracy.



Shimadzu EDX-7000 Enerji Dağılımlı X-Ray Floresans Spektrometre USP<735> uyumlu

Shimadzu EDX-7000 Energy Dispersive X-ray Fluorescence Spectrometer complies with USP<735>

XRF, ppm'den yüzde konsantrasyonlara kadar olan seviyelerde geniş bir element aralığını ölçme kapasitesine sahiptir. EDX-7000, Na (11)'den U (92)'ye kadar tüm elementleri test edebilir. Bu nedenle Fe, Na, K gibi elementleri büyük bir doğrulukla analiz etmek için kullanılabilir. EDX-7000 cihazının yazılımı olan LabSolution, 21CFR uyumludur.

Enerji dağılımlı X-ray floresans spektrometreler, ölçümü alınacak numuneyi X ışınları ile ısıtma uygulanan numuneden yayılan floresans X ışınlarının tespiti sayesinde numunede bulunan elementlerin kalitatif ve kantitatif analizine imkan vermektedir. Söz konusu cihazların, ilaç hammadde analizlerinin yanı sıra, Avrupa Birliği'nin RoHS Direktifi gibi yasal yönetmeliklere uygunluk analizlerinden, çevre ve araştırma amaçlı malzeme analizlerine kadar pek çok farklı kullanım alanı bulunmaktadır.

XRF technique is capable of measuring a wide elemental range, at levels from below parts per million up to percent concentrations. EDX-7000 is capable of testing all elements from Na (11) to U (92) so it can be used to analyze elements like Fe, Na, K etc. with high accuracy. EDX-7000 offers 21CFR option and is compliant with Shimadzu LabSolution software.

Energy-dispersive X-ray fluorescence spectrometers allow qualitative and quantitative analysis of the elements present in the sample through the detection of 'fluorescent X-rays' emitted from the sample which is irradiated with X-rays. These devices have many different uses, from analysis of drug raw materials to analysis of materials for research purposes, environmental analysis and compliance to legal regulations such as European Union's RoHS Directive.

References:

[1] Using XRF as an Alternative Technique to Plasma Spectrochemistry for the New USP and ICH Directives on Elemental Impurities in Pharmaceutical Materials, Jul 01, 2017 By Daniel Davis, Hiroaki Furukawa, Spectroscopy, Volume 32, Issue 7, pg 12-17