

应用本土化质谱SCIEX Triple Quad™ 建立药物杂质4-(2-溴乙酰基)苯甲腈测定方法

Determination of Impurity 4-(2-bromoacetyl)benzonitrile by Localization SCIEX Triple Quad™

王玉, 钟晨春, 龙志敏

Wang Yu, Zhong Chenchun, Long Zhimin

SCIEX应用支持中心 (上海)

SCIEX Application and Support Center (Shanghai)

Key words: impurity, LC-MS/MS, 4-(2-bromoacetyl)benzonitrile, localization SCIEX Triple Quad™

引言

在药物研发与质量控制领域, 杂质的存在犹如潜藏的“暗礁”, 威胁着药品的安全性与有效性。4-(2-溴乙酰基)苯甲腈, 是含溴代乙酰基的潜在毒性杂质, 该杂质分子中同时含有氰基(-CN)和溴代乙酰基(-COCH₂Br)两大活性基团, 这种特殊结构使其具备极强的化学活性, 也正是危害的根源所在。氰基可缓慢释放微量氰离子, 干扰细胞呼吸链, 阻碍能量代谢, 不仅可能引发急性组织缺氧, 长期暴露还会损伤肝肾功能、干扰内分泌系统^[1]; 而溴代乙酰基作为活泼的烷基化试剂, 易与DNA、蛋白质等生物大分子的亲核基团结合, 触发遗传毒性, 甚至可能导致基因突变、致癌风险, 并且该基团属于国际人用药品注册技术协调会(ICH)M7指南明确界定的“高关注度警示结构”(即α-卤代羰基类)^[2]。

在药品全生命周期管理中, LC-MS/MS 不仅助力严格把控杂质限量, 更能追溯杂质来源, 推动合成工艺改进, 从而最大程度降低患者用药风险, 筑牢药品安全防线。但由于该化合物苯环对位同时连接的氰基(-C≡N)与溴代乙酰基(-COCH₂Br)均属强吸电子基团, 形成共轭-诱导效应叠加的电子陷阱, 导致分子缺乏有效电离位点, 在电喷雾质谱(ESI-MS)分析中表现出电离抑制现象, 为该药物杂质的质谱分析检测带来困难。因此, 本文应用本土化质谱SCIEX Triple Quad™ 建立了药物杂质4-(2-溴乙酰基)苯甲腈的高灵敏度分析方法, 为药物研发与质控中的杂质分析检测提供帮助。

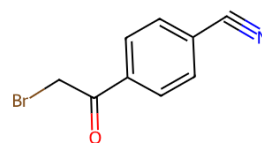
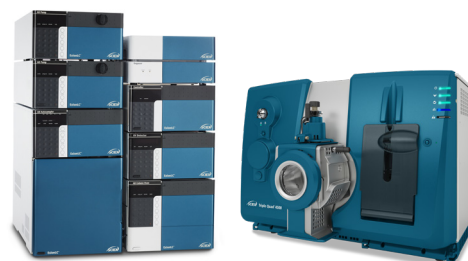


图1. 4-(2-溴乙酰基)苯甲腈的化学结构

仪器设备

ExionLC™ AD系统 和本土化SCIEX Triple Quad™ 系统



液相条件

色谱柱: Poroshell SB-Aq (100×3 mm, 2.7 μm)

柱温: 40°C

流动相: A为纯水, B为乙腈

流速: 0.7 mL/min

表1. 液相梯度洗脱，液相总运行时间为7 min

Time (min)	%A	%B
0.0	65	35
4.0	5	95
5.0	5	95
5.1	65	35
7.0	65	35

质谱条件

本土化SCIEX Triple Quad™ 质谱条件

离子源：ESI源；

扫描方式：MRM采集模式，负离子模式扫描；

IS电压：-4500 V；气帘气CUR: 35 psi；

雾化气GS1: 45 psi；辅助气: 60 psi；

离子源温度: 600 °C；碰撞气: 8

化合物质谱参数见表2

表2. 质谱参数

Q1	Q3	保留时间 (min)	化合物名称	DP	CE
222	78.9	3.83	4-(2-溴乙酰基)苯甲腈 1	-20	-34
222	142	3.83	4-(2-溴乙酰基)苯甲腈 2	-20	-28

实验结果

1. 灵敏度

由于4-(2-溴乙酰基)苯甲腈含有(ICH) M7指南明确界定的“高关注度警示结构”的基团，因此对于其能够检测的定量下限具有一定的要求。本文应用以上液质联用方法，使4-(2-溴乙酰基)苯甲腈定量下限可做到1 ng/ml。图2为用甲醇稀释至1 ng/ml的4-(2-溴乙酰基)苯甲腈的提取离子流图（S/N>10）。

2. 重现性

1 ng/ml 的4-(2-溴乙酰基)苯甲腈的标准品连续进样6针考察定量下限的重现性，连续进样6针1ng/ml的4-(2-溴乙酰基)苯甲腈峰面积RSD为3.96%（见表3）。

STD-1ng - 416-5-1, RT: 3.83

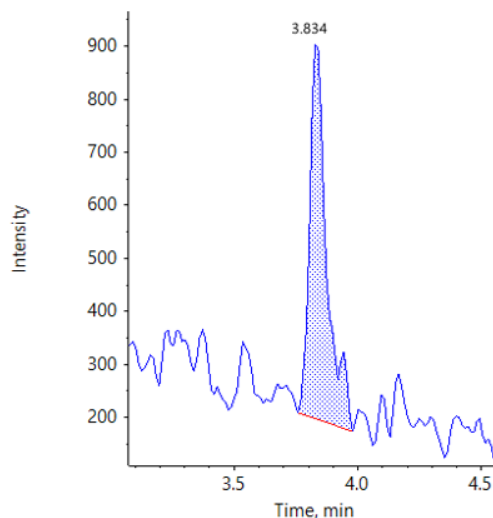


图2. 本土化Triple Quad™系统测定4-(2-溴乙酰基)苯甲腈的1ng/ml 的提取离子流图（S/N > 10）

表3. 1 ng/ml 4-(2-溴乙酰基)苯甲腈重现性结果表（n=6）

	AREA
1	3.41E+03
2	3.20E+03
3	3.51E+03
4	3.59E+03
5	3.39E+03
6	3.34E+03
RSD (%)	3.96

3. 线性范围

用纯甲醇逐级稀释4-(2-溴乙酰基)苯甲腈至1 ng/mL, 2 ng/mL, 5 ng/mL, 10 ng/mL, 100 ng/mL和200 ng/ml分别进样分析，以峰面积对浓度做标准曲线，在线性范围内线性关系良好，相关系数 $R^2 > 0.99$ 。图3为测定4-(2-溴乙酰基)苯甲腈的标准曲线和相关系数。

符合合规性要求的 SCIEX OS 软件

SCIEX OS 软件需要以电子方式存储记录和签名，符合 21 CFR 第 11 部分中概述的规定。SCIEX OS 软件可以使用指定的处理工作站从封闭网络中的任何可见存储位置打开原始数据文件。图4 说明了 SCIEX OS 软件用于监控审计跟踪、执行采集、处理数据和配置

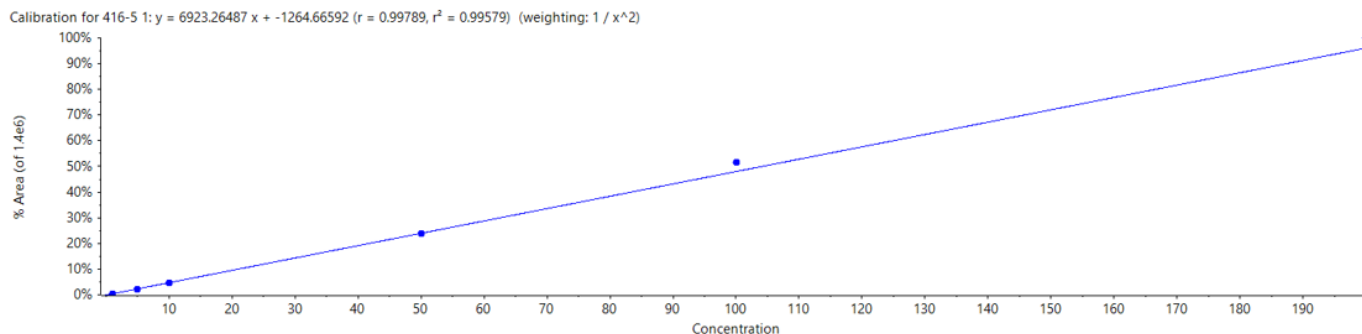


图3. 4-(2-溴乙酰基)苯甲腈的标准曲线

用户访问的功能。审计跟踪功能使用户能够监控高风险事件并评估数据完整性。The Central Administrator Console (CAC) 功能允许用户将采集和处理集中在一个平台中，从而为多仪器实验室提

供更高的效率，满足受监管和非受监管的合规标准。使用配置模块，用户可以为管理员、方法开发人员、分析人员和审阅者分配角色和访问权限。

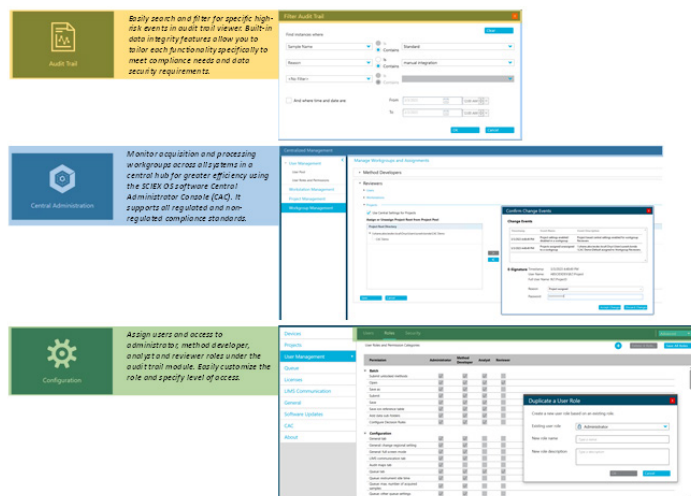


图4. SCIEX OS 软件上用于监控用户访问和评估审计跟踪的功能。审计跟踪视图允许用户轻松过滤高风险事件，并启用数据完整性功能以满足合规性要求。该软件具The Central Administrator Console (CAC) 可集中监控所有系统的采集和处理。CAC 功能支持受监管和不受监管的合规性标准。配置模块使用户能够轻松设置管理员、方法开发人员、分析人员和审阅者角色的角色和访问级别。

总结

本文使用本土化SCIEX Triple Quad™ 质谱系统建立了药物杂质4-(2-溴乙酰基)苯甲腈的LC-MS/MS分析方法。结果表明，该方法分析检测灵敏度、重现性良好，定量下限可做到1 ng/ml；线性关系良好，相关系数大于0.99，能够满足药物杂质的检测需求。

参考文献

- [1] Huang CP, Wang YJ, Chen CY. Toxicity and quantitative structure-activity relationships of nitriles based on Pseudokirchneriella subcapitata. Ecotoxicol Environ Saf. 2007 Jul;67(3):439-46. doi: 10.1016/j.ecoenv.2006.06.007. Epub 2006 Jul 27. PMID: 16875732.
- [2] 万君玥, 陈华, 尹婕. 化学药品中杂质的基因毒性评估策略以及相关分析方法研究进展[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(04): 557-571.

SCIEX临床诊断产品线仅用于体外诊断。仅凭处方销售。这些产品并非在所有国家地区都提供销售。获取有关具体可用信息，请联系当地销售代表或查阅<https://sciex.com.cn/diagnostics>。所有其他产品仅用于研究。不用于临床诊断。本文提及的商标和/或注册商标，也包括相关的标识、标志的所有权，归属于AB Sciex Pte. Ltd. 或在美国和/或某些其他国家地区的各权利所有人。

© 2025 DH Tech. Dev. Pte. Ltd. RUO-MKT-02-35637-ZH-A