

应用本土化质谱SCIEX Triple Quad™ 建立药物杂质4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯测定方法

Determination of Impurity 4,4'-Bis(2-bromoacetyl)biphenyl 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, 4,4'-Bis(2-bromoacetyl)biphenyl, localization SCIEX Triple Quad™

引言

药物杂质控制是药品质量保证的核心环节,尤其对具有潜在基因毒性的合成中间体残留物,其管控直接关系到临床用药安全。此类杂质通常来源于工艺相关副产物、降解路径或未完全清除的反应物。在此背景下,4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯作为药物合成中的关键中间体,因其高反应活性在偶联反应中广泛应用。然而,其残留或降解产物可能引入潜在基因毒性杂质,如未完全转化的卤代烷基化合物,对药物安全性和质量构成显著威胁。该药物杂质结构中的溴乙酰基官能团具有强烷基化能力,可能引发DNA损伤,因此各国监管机构(如ICH M7指南)要求对其在终产品中的痕量水平进行严格监控^[1]。

由于该化合物在药物基质中通常存在于痕量水平且结构复杂,传统分析方法(如HPLC-UV)在灵敏度与选择性方面存在局限。液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)技术凭借其高分辨率、高特异性及低检测限优势,能够较好的检测此类强活性杂质。通过优化质谱参数,实现对复杂药物体系中该杂质的准确定量。这种分析方法不仅满足监管要求,更为工艺优化与质量控制提供了可靠的数据支撑。基于上述技术需求,本研究采用本土化SCIEX Triple Quad™三重四极杆质谱,建立了4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯的超痕量分析方法。该方法灵敏度达ppb级,为药物研发与质控中的4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯检测提供了解决方案。

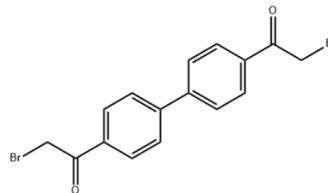
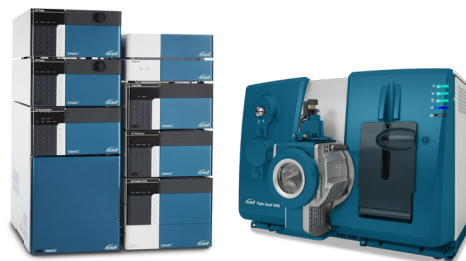


图1. 4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯的化学结构

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℃

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，正离子模式扫描；

IS电压：5500 V；气帘气CUR: 35 psi；

雾化气GS1: 60 psi；辅助气: 60 psi；

离子源温度: 600 °C；碰撞气: 9

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
397	121	4.61	4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯 1	20	34
397	223	4.61	4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯 2	20	43

实验结果

1. 灵敏度

用甲醇稀释4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯至1 ng/mL，图2为1ng/mL 4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯的提取离子流图 (S/N>10)。

2. 重现性

1 ng/mL 的4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯的标准品连续进样6针考察定量下限的重现性，连续进样6针1 ng/mL的4-(2-溴乙酰基)苯甲腈峰面积RSD为2.36 % (见表3)。

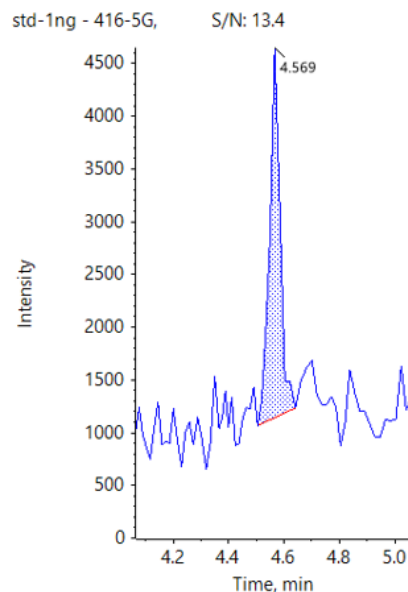


图2. 本土化Triple Quad™系统测定1ng/mL 4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯的提取离子流图

表3. 1ng/mL 4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯重现性结果表 (n=6)

	AREA
1	9.14E+03
2	9.10E+03
3	9.49E+03
4	9.38E+03
5	9.07E+03
6	8.90E+03
RSD (%)	2.36

3. 线性范围

用纯甲醇逐级稀释4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯至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4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯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

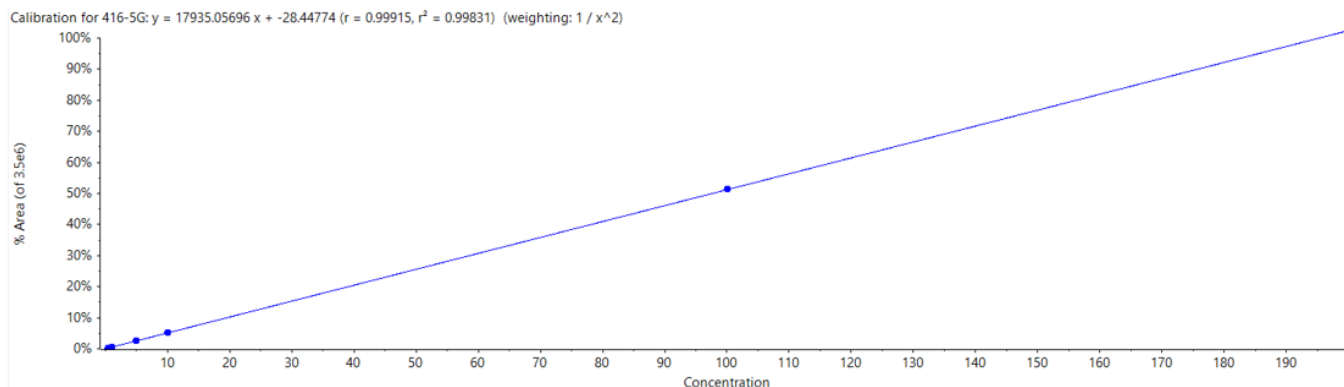


图3. 4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯的标准曲线

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。

总结

本文使用本土化SCIEX Triple Quad™ 质谱系统建立了药物杂质 4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯的LC-MS/MS分析方法。结果表明,该方法分析检测灵敏度良好,可达ppb级;线性关系良好,相关系数大于0.99,为药物研发与质控中的4,4'-二(2-溴乙酰基)联苯检测提供了解决方案。

参考文献

- [1] 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.



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。

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-02-35638-ZH-A

SCIEX中国

北京分公司
北京市昌平区生命科学园科学园路
18号院A座一层
电话: 010-5808-1388
传真: 010-5808-1390
全国咨询电话: 800-820-3488, 400-821-3897

上海公司及中国区应用支持中心
上海市长宁区福泉北路518号
1座502室
电话: 021-2419-7201
传真: 021-2419-7333
官网: sciex.com.cn

广州办公室
广州国际生物岛星岛环北路1号
B2栋501、502单元
电话: 020-8842-4017

官方微信: [SCIEX-China](https://www.sciex.com.cn)