

应用SCIEX Triple Quad™ 建立原料药中杂质间苯二甲酸测定方法

Determination of Isophthalic Acid in Active Pharmaceutical Ingredient by SCIEX Triple Quad™

王玉；钟晨春；龙志敏；刘冰洁

Wang Yu; Zhong Chenchun; Long Zhimin; Liu Bingjie

SCIEX应用支持中心（上海）

SCIEX Application and Support Center (Shanghai)

Key words: Impurities, Isophthalic acid, SCIEX Triple Quad™, MRM

引言

原料药是药品生产和质量控制的源头，其杂质水平直接关系到制剂质量与用药安全。ICH M7(R²) 对药物中DNA反应性（致突变）杂质的评估与控制提出了相关要求^[1]。间苯二甲酸可作为精细化工及医药合成中的重要中间体，在相关原料药生产过程中可能以工艺相关杂质形式残留。结合该原料药最大日剂量及相关杂质控制原则折算，间苯二甲酸的控制限度为 0.64 ppm。由于该限度较低，且原料药基质复杂，建立灵敏、准确、稳定的定量分析方法对于杂质限度判定和质量控制具有重要意义。本文采用 ExionLC™ AE 系统联用 SCIEX Triple Quad™ 质谱，在负离子 MRM 模式下建立原料药中间苯二甲酸的测定方法，并对其方法性能进行评价。

仪器设备

ExionLC™ AE系统 和SCIEX Triple Quad™ 系统



液相条件

色谱柱：Kinetex C18 (100 mm × 3 mm, 2.6 μm)

柱温：40 °C

流动相：A为水（含0.01%甲酸、2 mM乙酸铵），B为甲醇

流速：0.4 mL/min

表1. 液相梯度洗脱，液相总运行时间为 14 min

Time (min)	%A	%B
0.0	80	20
0.5	80	20
12.0	15	85
12.5	15	85
12.6	80	20
14	80	20

质谱条件

本土化SCIEX Triple Quad™ 质谱条件

离子源为ESI源；

扫描方式为MRM采集模式，负离子扫描；

IS电压: -4500 V； 气帘气CUR: 35 psi；

雾化气GS1: 50 psi； 辅助气: 50 psi；

离子源温度: 450 °C； 碰撞气: 9

各化合物质谱参数见表2

表2. 质谱参数

No	Compound	Q1	Q3	DP	CE
1	间苯二甲酸	165.0	120.9*	-20	-18
2	间苯二甲酸	165.0	165.0	-20	-10

*定量离子MRM通道

实验结果

1. 灵敏度和重现性

SCIEX Triple Quad™系统的灵敏度高。间苯二甲酸的最低定量下限为0.1 ng/mL，色谱图见图1；在标准品最低定量下限连续进样6针，RSD为5.55%。

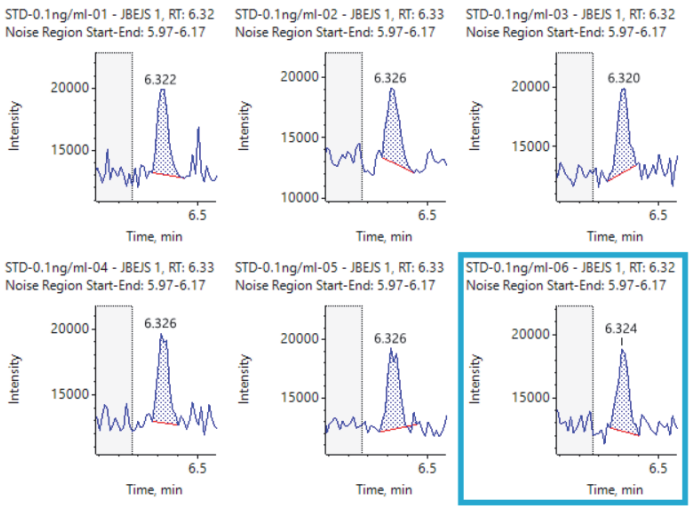


图1. 6针LLOQ色谱图

2. 线性范围

用 纯水逐级稀释间苯二甲酸标准工作溶液至0.1 ng/mL，0.5 ng/mL，1 ng/mL，2 ng/mL，5 ng/mL，10 ng/mL和50 ng/mL分别进样分析，以峰面积对浓度做标准曲线，线性范围内线性关系良好，相关系数 $R^2 > 0.99$ ，标曲各点准确度在99.84%–100.75%。表3及图2为测定间苯二甲酸的标准曲线和相关系数。

表3. 间苯二甲酸的标准曲线

Sample Name	Sample T...	Component Name	Actual Concent...	Area	Height	Retent...	Mod...	U...	Calculated Concentrat...	Accuracy
STD-0.1ng/ml	Standard	JBEJS 1	0.10	2.780e4	7.677e3	6.31		☒	0.10	99.84
STD-0.5ng/ml	Standard	JBEJS 1	0.50	1.062e5	2.665e4	6.32		☒	0.50	100.75
STD-1ng/ml	Standard	JBEJS 1	1.00	2.027e5	5.337e4	6.33		☒	1.00	100.15
STD-2ng/ml	Standard	JBEJS 1	2.00	3.958e5	1.063e5	6.33		☒	2.00	99.84
STD-5ng/ml	Standard	JBEJS 1	5.00	9.809e5	2.665e5	6.33		☒	5.01	100.24
STD-10ng/ml	Standard	JBEJS 1	10.00	1.945e6	5.019e5	6.33		☒	9.98	99.82
STD-50ng/ml	Standard	JBEJS 1	50.00	9.648e6	2.445e6	6.33		☒	49.68	99.36

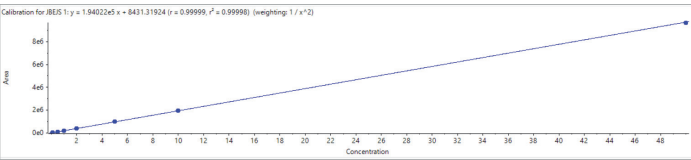


图2. 间苯二甲酸的线性曲线

3. 原料药中间苯二甲酸的测定

用DMSO溶解原料药碘海醇，再用纯水稀释，最终配成100 mg/mL的原料药溶液，过0.22 μm滤膜进行过滤，测定其中的间苯二甲酸含量。根据标准曲线法，最终100 mg/mL碘海醇原料药溶液测得间苯二甲酸含量为0.34 ng/mL，即0.0034 ppm，远低于限度要求的0.64 ppm，符合相应规定要求。

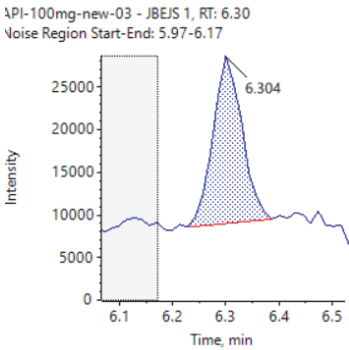


图3. 原料药中间苯二甲酸的测定

4. 加标回收率

取100 mg/mL的碘海醇标准加入间苯二甲酸标准品溶液，制备成标准添加0.1 ng/mL、0.3 ng/mL、1.5 ng/mL (n=3) 的溶液测定其加标回收率。测定结果：标准添加0.1 ng/mL、0.3 ng/mL、1.5 ng/mL回收率分别为98.16%、95.62%、90.36%。三针平行样品峰面积偏差RSD< 5%，间苯二甲酸的加标回收率和相对偏差均满足测试要求。

表4. 间苯二甲酸的加标回收率（n=3）

化合物	0.1 ng/mL加标		0.3 ng/mL加标		1.5 ng/mL加标	
	回收率 (%)	RSD (%)	回收率 (%)	RSD (%)	回收率 (%)	RSD (%)
间苯二甲酸	98.16	3.76	95.62	2.79	90.36	1.94

总结

本文采用ExionLC™ AE联用SCIEX Triple Quad™质谱，建立了原料药中间苯二甲酸的LC-MS/MS定量方法。方法最低定量下限为0.1 ng/mL，在0.1–50 ng/mL范围内线性良好（R²>0.99），加标回收率为90.36%–98.16%，重复性满足测试要求。采用该方法测得100 mg/mL碘海醇原料药溶液中中间苯二甲酸含量为0.34 ng/mL，折算为0.0034 ppm，低于0.64 ppm限度要求。结果表明，该方法灵敏、准确、稳定，可用于原料药中间苯二甲酸杂质的定量检测与质量控制。

符合合规性要求的 SCIEX OS 软件

SCIEX OS 软件支持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。

参考文献

[1] International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline M7(R2): Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk. Final version adopted on 3 April 2023.

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. 或在美国利/或某些其他国家地区的各权利所有人。

© 2026 DH Tech. Dev. Pte. Ltd. MKT-39021-A