



# 可萃取和可浸出化合物在筛选试验中的差异分析

将 Agilent 7200 GC/Q-TOF 系统与数据挖掘软件结合使用

## 应用简报

制药行业

### 作者

Syed Salman Lateef、  
Upendra Simha 和 Andreas Tei  
安捷伦科技公司

### 摘要

可萃取和可浸出化合物 (E&L) 分析面临两大难题：数据解释和化合物鉴定。对照品和样品的数据解释通常都是手动进行，这一过程非常耗时。采用软件进行数据解释有效缓解了这一难题。Mass Profiler Professional (MPP) 是一款化学计量学软件，可用于差异分析，能够轻松呈现样品中化合物的分布情况。

在采用气质联用系统与电子轰击电离 (EI) 技术的 E&L 分析中，化合物的鉴定需具备特定的专业知识。利用 EI 技术进行分析时常会得不到含明显分子离子的质谱图，而化合物的鉴定取决于特征碎裂谱的匹配。在 E&L 研究中，当化合物的浓度极低或受强化学背景噪声干扰时，碎裂谱匹配得分可能很低。因此，仅通过碎裂谱并不能有效鉴定全部化合物。在本研究中，我们采用高分辨精确质量系统的 Agilent 7200 GC/Q-TOF，分别在 EI 和化学电离 (CI) 模式下对一种眼用药 (ODP) 及其密封系统包装物进行分析。

同时，我们使用 MPP 软件来阐明化合物分布和支持数据解释。CI 模式的应用有助于依据分子峰（或它的加合离子）的精确质量鉴定化合物。此外，在数据库的帮助下，CI 模式不仅能确认由 EI 模式所鉴定的化合物，还能检测更多其他的物质。



**Agilent Technologies**

## 前言

可萃取物是指在极端的时间和温度条件下暴露于适当溶剂中时，从产品材料转移到溶剂中的一类化学物质。可浸出物是指在正常工艺条件下或极端储存条件下，因与包装材料直接接触而转移到药物制剂中的一类化学物质，属于可萃取物中的一种<sup>1</sup>。通常情况下，利用可萃取物的研究结果对可浸出物作目标性测定。不过，进行非目标性可浸出物研究具有诸多优势。非目标性可浸出物研究是在加热条件下检出药物制剂与密封系统包装物相互作用形成的新浸出物。

了解可萃取物、可浸出物以及它们的对照物中的化合物分布有助于依据分布叠加图来推断物质来源。以此方式手动解析数据的过程很繁琐，而化学计量学软件 Mass Profiler Professional (MPP) 可通过空白物质扣除来简化差异分析，并能直观显示样品间的显著性差异。若通过 MPP 差异倍数变化分析发现目标化合物的丰度比对照物更高，则可认为存在该目标化合物。

可萃取和可浸出化合物 (E&L) 会对药物制剂造成潜在污染，因而需要准确鉴定这些物质。鉴定这类物质的流程包括对电子电离 (EI) 模式<sup>2</sup>下收集到的数据进行色谱解卷积，然后作谱库检索。通过谱库匹配得分可得出谱图匹配范围。由于 E&L 化合物种类丰富，

多种化合物可能具有相似的碎裂谱，使得这些物质的确证更加困难。通常需要具备特定的专业知识才能对化合物的鉴定结果作指认。高分辨精确质量的化学电离 (CI) 与 EI 结合则可大大简化分子类别的确定。当 EI 谱图无法提供显著的分子离子时，CI 谱图可以包含这种信号。这种分子离子信号与精确质量信息相结合，有助于获得确认化合物的化学式。Pan, C. 等人<sup>3</sup>同时使用了 EI 和 CI 模式鉴定液体制剂中未知的可浸出物。通过这种方法，更宜于软电离 (如：CI) 的新型化合物也能通过自定义数据库鉴定出来。我们使用自定义数据库来挖掘 CI 数据，以发现更多的 E&L 物质。

本研究中，我们使用高分辨精确质量系统的 Agilent 7200 GC/Q-TOF 来分析一种眼用药 (ODP) 中的半挥发性可萃取物和可浸出物。图 1 是本研究所采用的工作流程。我们在 EI 和 CI 模式下运行 GC/Q-TOF 系统。解卷积 EI 谱图，并将其与 NIST 谱库进行匹配。对照 EI 谱图定制的目标数据库搜索具精确质量的 CI 谱图，以确认由 EI 模式所得初步鉴定的化合物。此外，我们还使用高分辨精确质量 CI/MS/MS 对疑似化合物进行结构解析。

## 工作流程

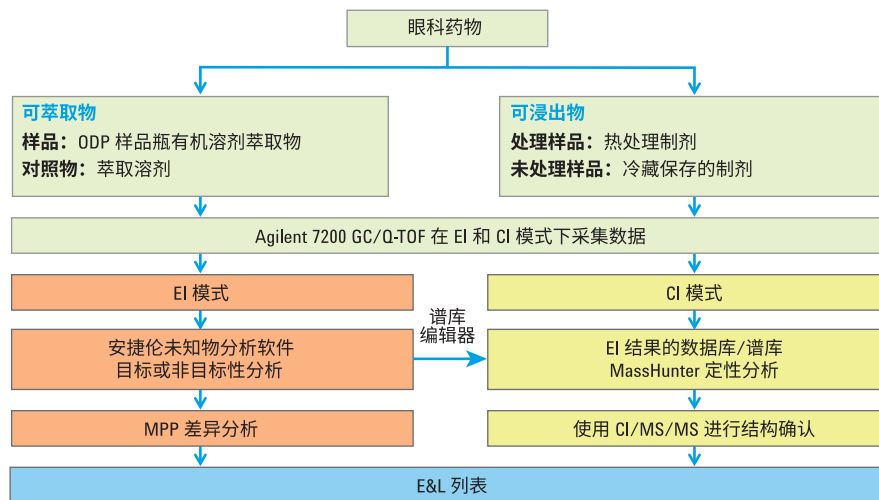


图 1. 用高分辨精确质量系统的 Agilent 7200 GC/Q-TOF 分析可萃取及可浸出样品中半挥发性化合物的工作流程

## 实验部分

### 材料

HPLC 级正己烷，纯度 99%，购自 RCI Labscan（泰国）。

### 样品前处理（用于可浸出物研究）

眼用药（5 mL）购自当地药店。该药物制剂及其密封系统包装物都被用于可浸出物研究。Jenke 等人<sup>4</sup>报道的步骤适合本样品前处理。将 5 mL 制剂连同其密封系统包装物在 60 °C 下加热 24 小时，得到经过浸出处理的样品，在制造商推荐条件下储存的药物制剂则是未经浸出处理的样品。经过和未经过浸出处理的制剂都用 3 倍体积的正己烷进行液液萃取，重复萃取两次。蒸干正己烷溶剂，再将萃取物复溶于 5 mL 正己烷中。本实验中使用的玻璃器皿都已通过在己烷中浸泡过夜进行清洗。

### 样品前处理（用于可萃取物研究）

使用空的 ODP 瓶进行可萃取物研究，可浸出物研究中也使用同一种 ODP 瓶。用于可萃取物研究的样品前处理过程如下：加入 5 mL 正己烷淋洗溶剂密封系统包装物，超声处理 1.5 小时。随后，将溶剂倒出用于分析。将萃取用的正己烷溶剂用作空白对照。

## 数据采集与处理

用于检测（EI 和 CI 模式）的所有样品都添加了 1 ppm 的磷酸三苯酯作为内标。本研究采用下列安捷伦软件进行数据采集和处理：

- Agilent MassHunter 采集软件 (B.07.02)
- Agilent MassHunter 定性分析软件，带有 PCDL Manager 单机工具 (B.07.00)
- Agilent MassHunter 定量分析软件，带有谱库编辑器和未知物分析单机工具 (B.07.01)
- Agilent Mass Profiler Professional 软件（13.1 版）

## EI 数据分析

使用 Agilent MassHunter 未知物分析软件处理数据文件，解卷积质谱图，并匹配 NIST14 库。设置匹配得分 > 80 来筛选化合物。

## 创建精确质量 EI 谱库

匹配得分 > 80 的 EI 搜索结果会被选中并导出到谱库编辑器软件中。谱库（.xml 格式）中包含诸如名称、分子式、保留时间 (RT) 及谱图等化合物信息。

## MPP 分析

EI 数据经未知物分析工具再次处理以解卷积，并使用精确质量 EI .xml 谱库匹配谱图和保留时间。此步骤有助于筛选要导入 MPP 软件的结果。各样品中化合物的强度都会根据内标（磷酸三苯酯）的强度进行归一化处理。依据 2 倍强度倍数差异，所有样品都会扣除空白对照（正己烷）中发现的化合物。

## 半定量估算

依据 Jenke 等人<sup>5</sup>所述的步骤，使用磷酸三苯酯的相对响应值对可浸出物的量进行估算。

## E&L PCD（个人化合物数据库）

我们创建了报道可萃取物和可浸出物的文献自定义数据库。数据库条目包括化学式、精确质量和 CAS 识别号。

## CI 数据分析

使用 Agilent MassHunter 定性分析软件依据“分子式查找”算法处理可能为加合离子的 CI 数据  $[M+H]^+$ 、 $[M+C_2H_5]^+$  和  $[M+C_3H_5]^+$ 。将 EI .xml 谱库作为分子式数据库。此外，我们还通过 E&L PCD 搜索其他可萃取物的 CI 数据。

## 使用 CI/MS/MS 进行结构解析

采用 MassHunter 定性分析软件中的 *Find by Targeted MS/MS* 工具处理 CI/MS/MS 数据文件。采用 ACD 软件 (ACD Labs, 多伦多) 绘制碎片结构。

## 仪器参数

表 1 列出了本分析中使用的仪器参数。

表 1. 本实验中使用的 Agilent 7200 GC/Q-TOF 仪器参数

参数	值
<b>气相色谱</b>	
仪器	Agilent 7890A 气相色谱仪
进样口	多模式进样口 (MMI)
模式	不分流
隔垫吹扫流速	3 mL/min
进样口升温程序	70 °C 保持 0.2 min, 然后以 600 °C/min 升至 325 °C, 保持 7 min
衬管	超高惰性不分流单锥衬管, 带玻璃毛 (部件号 5190-3163)
载气	氦气
流速	1.3 mL/min, 恒流
分流出口吹扫流速	60 mL/min (2.73 分钟时)
载气节省模式	20 mL/min (3 分钟时)
柱温箱升温程序	50 °C 保持 3 min, 然后以 6 °C/min 升至 320 °C, 保持 7 min 平衡时间: 1 分钟 运行时间: 55 分钟
色谱柱	Agilent DB-5ms, 30 m × 250 µm, 0.25 µm (部件号 122-5532)
进样量	2 µL
<b>质谱</b>	
仪器	Agilent 7200 GC/Q-TOF
调谐	自动调谐
传输线	280 °C
质谱源 (EI 和 CI)	300 °C
质谱四极杆	175 °C
质量数范围	55 - 700 amu
采集速率	5.00 质谱图/秒
<b>电子轰击电离</b>	
EI 发射电流	35 µA
EI 电子轰击能量	70 eV
<b>化学电离</b>	
CI 发射电流	240 µA
CI 气体流速	20% EPC
CI 电子轰击能量	115 eV
模式	正离子
CI 试剂气体	甲烷
碰撞池 EPC	氮气, 1.5 mL/min

## 结果与讨论

我们提供了 EI 和 CI 模式下的可萃取和可浸出 (E&L) 样品数据, 根据 CI 结果分别进行 CI/MS/MS 实验。

## EI 模式 GC/Q-TOF 分析

采用未知物分析工具, 对采集的 EI 数据进行色谱解卷积和谱库匹配。此款软件还可基于高度筛选化合物, 但在本研究中我们未使用此项筛选功能。在可萃取样品中, 许多化合物的鉴定均通过与可浸出物研究结果进行对比实现。这是因为相对于液体制剂, 我们从塑料容器中检测到了更多的半

挥发性有机化合物。如 1,3-双(1,1-二甲基乙基)苯, 一种聚合物包装材料中所使用的可萃取化合物, 保留时间为 15.1 分钟 (图 2)。该解卷积组分的提取离子色谱图 (EIC) 存在共洗脱现象, 并具有相同的峰形 (图 2C), 而其 EI 谱图的整数质量 (NIST) 谱库匹配得分 >88 (图 2D)。

**A** 组分结果

组分 RT	化合物名称	匹配因子	分子式	CAS#
14.7161	Sulfurous acid, 2-ethylhexyl undecyl es...	85.5	C19H40O3S	1000309-19-4
14.7667	(Z)-Hex-3-en-1-yl 2-methylbut-2-eno...	88.7	C11H18O2	84060-80-0
14.8453	Cyclopentane, decyl-	85.7	C15H30	1795-21-7
14.9045	Nonane, 4,5-dimethyl-	86.7	C11H24	17302-23-7
15.0335	Decane, 3-ethyl-3-methyl-	87.2	C13H28	17312-66-2
15.1635	Benzene, 1,3-bis(1,1-dimethylethyl)-	88.5	C14H22	1014-60-4
15.3683	Heneicosane	88.8	C21H44	629-94-7
15.5985	2-Bromo dodecane	84.3	C12H25Br	13187-99-0
15.7453	Dodecane, 4,6-dimethyl-	86.6	C14H30	61141-72-8
15.9094	5-Methoxyindane	84.5	C10H12O	1000342-73-8

**B** EIC

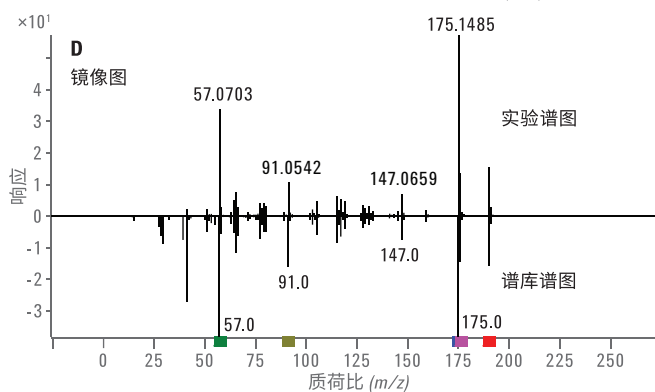
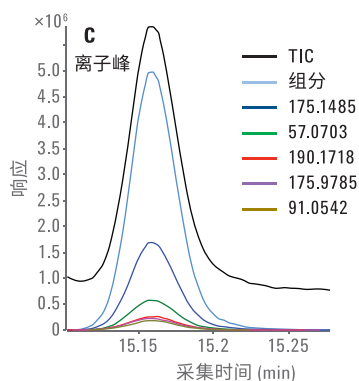
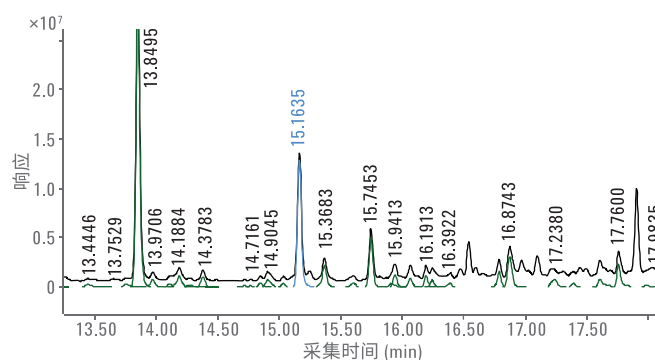


图 2. 利用未知物分析软件通过解卷积及 NIST 谱库检索, 鉴定 1,3-双(1,1-二甲基乙基)苯的结果。组分列表 (A), 解卷积组分色谱图 (B), 单个组分的 EIC 叠加图 (C), 解卷积组分谱图与匹配命中结果的镜像图 (D)

## 数据解释和差异分析

谱库匹配得分 80 以上的化合物被以 CEF 文件的形式导出到 MPP 软件中进行后续处理，这些步骤包括归一化、基于空白扣除的倍数变化和可视化。在归一化过程中，所有化合物的强度依据各样品中加入的内标物强度进行归一化处理。这种归一化处理有助于阐明整个样品中单个化合物的强度差异。归一化处理之后，通过扣除正己烷空白样品中发现的化合物对数据进行处理。由于空白溶剂中可能存在添加剂和可萃取物，仅通过空白扣除有可能无意将样品中的其他化合物除去。因此，作为一种有效的扣除技术，进行倍数变化分析十分重要。在

倍数变化分析中，相比空白对照，强度高出一倍的化合物可认为有显著差异，不应当扣除。

通过 MPP 数据解释及相应的文氏图，用户可查看化合物在几个样品中的分布情况。图 3 显示了浸出处理样品与可萃取样品 (3A) 及未经浸出处理样品 (3B) 的文氏图对比结果。经过浸出处理的样品与可萃取样品文氏图对比结果表明，两种样品中含有八种相同化合物。

另一方面，数据分析结果显示，经过浸出处理的样品与未经浸出处理的样品含有 15 种相同化合物 (图 3B)，有 16 种化合物是经过浸出处理的样品所

独有的。经加热处理后，这两种样品所共有的化合物仍然存在。根据对比结果可以发现，四种仅存在于未经浸出处理样品中的化合物在加热条件下发生了降解。

为了阐明这 15 种相同化合物中，是否有某些物质来源于可萃取样品，我们绘制了叠加图 (图 3C)。结果表明，未经浸出处理的样品中 15 种相同化合物有 6 种来源于样品容器。其中一种物质 1,3-双(1,1-二甲基乙基)苯在未受热的条件下也会浸出。(E)-3-二十碳烯是在制剂中发现的一种非极性烷烃，不属于可萃取物，热稳定性好。使用文氏图查看结果有助于理解 E&L 结果，确定可能的来源。

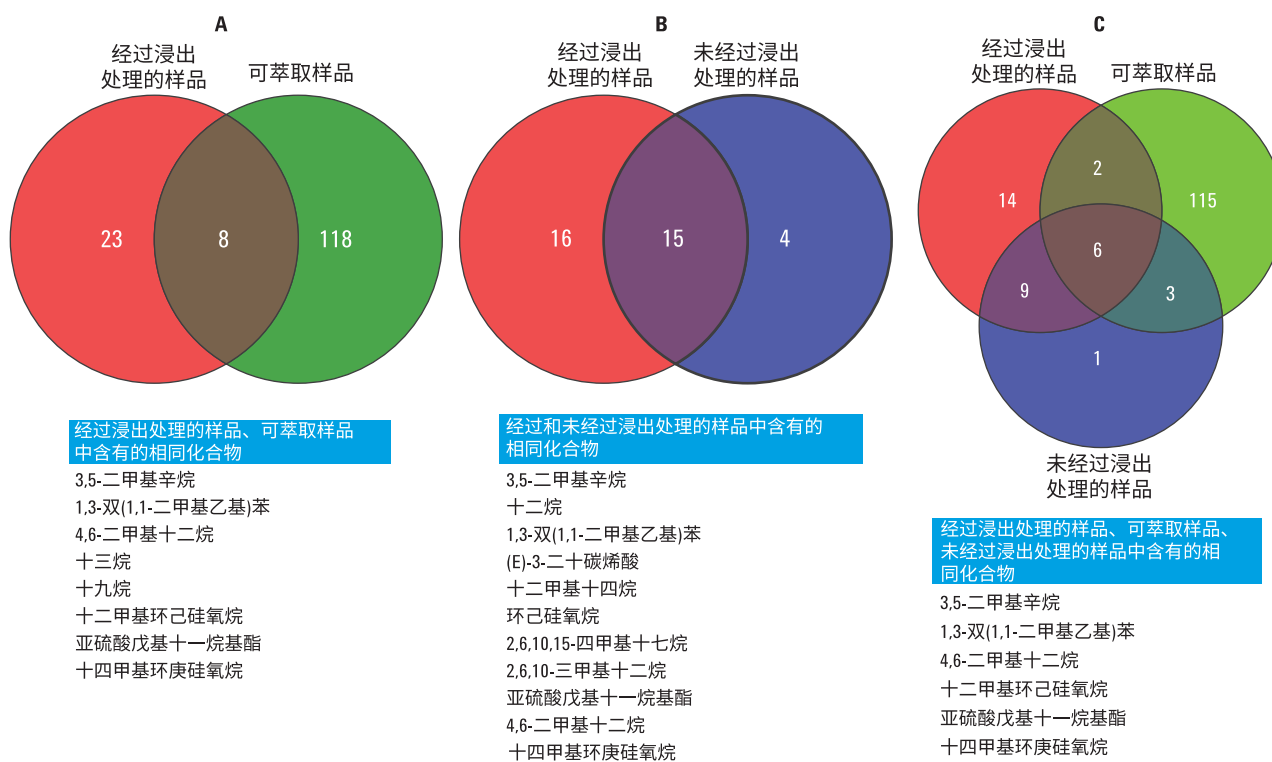


图 3. MPP 文氏图显示的经过浸出处理的样品与可萃取样品间 (A)、经过浸出处理的样品与未经过浸出处理的样品间 (B) 以及经过浸出处理的样品、可萃取样品及未经过浸出处理的样品间 (C) 的化合物叠加结果。图下方的表展示了样品间相同化合物的选择列表

## 眼科制剂中可浸出物的半定量估算

我们依据 Jenke 等人<sup>5</sup>的方法，用磷酸三苯酯作为内标，对可浸出物进行半定量估算。分析评价阈值 (AET) 是指高于此阈值时由化学家对毒理学评估的需求作出报告。根据最新的 PQRI 工作组报告<sup>6</sup>，ODP 的 AET 仍然用浓度表示 (ppm)。如果可浸出物超过 1 ppm，则应报告，大于 10 ppm 需要进行确认，而高于 20 ppm 则需要进行评估。表 2 列出了经过浸出处理样品的半定量结果。从表中可看出，有四种物质浓度大于 20 ppm，这些物质需要进行安全评估测试。

## 使用 CI 源确认结果和检测更多可萃取物和可浸出物

有相似碎裂谱的化合物通常谱库匹配结果也基本相同，谱库匹配得分差异很小。一般而言，最佳实践方案是选择谱库匹配得分最高的化合物。在本研究中，我们还额外采用 CI 源来确认部分（即使不是全部）由 EI 鉴定出的化合物。我们在使用由 EI 结果创建的自定义数据库中检索 CI 数据。表 3 列出了由 EI 检测出且经 CI 确认过的可萃取物。例如，1,3-双(1,1-二甲基乙基)苯 (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>) 同时存在于经过浸出处理、未经浸出处理及可萃取样品中，谱库匹配得分为 88。3,3,4,7-四甲基苯并[c]呋喃酮 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>) 及 2,3,4,5,6-五甲基苯乙酮 (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O) 等其他化合物均与实验谱图匹配，匹配得分相似，分别为 78 和 77。CI 结果进一步确认了 EI 结果，表明样品中确实存在 1,3-双(1,1-二甲基乙基)苯，其质量精度为 2 ppm。

表 2. 经过浸出处理的样品及可萃取样品中相同化合物的半定量估算结果\*

经过浸出处理的样品	半定量估算结果 (ppm)*
3,5-二甲苯辛烷	3
1,3-双(1,1-二甲基乙基)苯	132
4,6-二甲苯十二烷	7
十三烷	12
十九烷	8
十二甲基环己硅氧烷	80
亚硫酸戊基十一烷基酯	39
十四甲基环庚硅氧烷	22

\* 定量值差异高达 4 倍<sup>5</sup>

表 3. EI 结果中经 CI 模式确认的可萃取及可浸出化合物

化合物	质量数	分子式	质量数误差 (ppm)
<b>可萃取物</b>			
萘	128.0626	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub>	1.8
10,18-二去甲基-8,11,13-三烯	242.2026	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub>	1.2
1-丁基庚基苯	232.2190	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub>	2.8
1-丁基己基苯	218.2030	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub>	1.8
1-丁基辛基苯	246.2350	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub>	4.8
1,3-双(1,1-二甲基乙基)苯	190.1720	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub>	2.0
1,3-二氯苯	145.9690	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>2</sub>	0.4
联苯	154.0780	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub>	0.4
癸基环戊烯	210.2350	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub>	1.1
六甲基环三硅氧烷	222.0560	C <sub>6</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> Si <sub>3</sub>	0.7
水杨酸甲酯	152.0470	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	1.9
1,2,3,4-四氢-1-苯基萘	208.1250	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub>	1.1
2-甲基萘	142.0780	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub>	0.1
豆甾醇-3,5-二烯	396.3760	C <sub>29</sub> H <sub>48</sub>	0.1
<b>可浸出物</b>			
3-萘烯	136.1250	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	4.2
3-己酮	100.0890	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O	2.1
2-苯甲酰基苯甲酸甲酯 (邻苯甲酰基苯甲酸甲酯)	240.0790	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>3</sub>	0.7
2-(1-甲基乙基)-9H-噻吨-9-酮	254.0770	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> OS	0.8

我们还使用了定制 PCD 数据库来处理 CI E&L 数据，该数据库中包含现有文献资料已报道过的 E&L 化合物。通过处理，我们发现了其他 E&L 化合物，平均质量精度在 3.0 ppm 以下（表 4）。此外，我们还检测到了一种可浸出组分 4-乙氧基-苯甲酸乙酯（对乙氧基苯甲酸乙酯）。这是一种眼部刺激物，质量精度为 1.7 ppm。

表 4. CI GC/MS 鉴定出的其他 E&L 化合物

化合物	质量数	质量数误差 (ppm)
<b>可萃取物</b>		
1-癸烯	140.1565	5.5
1-庚烯	98.1096	5.1
1-辛烯	112.1252	5.0
1-十四烷胺	213.2457	5.8
2,4-二乙基-9H-噻吨-9-酮	268.0922	2.9
2-萘酚	144.0575	3.9
2-戊基-2-壬烯醛	210.1984	5.1
3a,4,7,7a-四氢-4,7-亚甲基-1H-茛	132.0939	1.2
4-苯基二苯甲酮	258.1045	4.1
9H-芴	166.0783	5.5
萘烯	152.0626	3.1
苯并[e]醋菲烯	252.0939	3.6
苯甲醛	106.0419	4.4
对羟基苯甲酸乙酯	166.0630	2.5
苯甲酰甲酸乙酯	178.0630	2.0
角鲨烯	410.3913	0.9
二甲苯; 邻二甲苯	106.0783	4.8
<b>可浸出物</b>		
2,4-二甲基苯胺	121.0892	3.6
4-甲基二苯甲酮	196.0888	0.1
4-甲基-3-戊烯-2-酮	98.0732	0.1
2-己酮	100.0888	0.9
对羟基苯甲酸丙酯	180.0786	1.0
2,6-双(1-甲基乙基)萘	212.1565	1.4
苯甲醇	108.0575	1.4
2-己酮	100.0888	1.7
2,2,4,4,6,6,8,8,10,10-十甲基环戊硅氧烷	370.0940	1.7
4-乙酰氧基-苯甲酸乙酯	194.0943	1.7
苯酚, 壬基丁羟甲苯	220.1827	2.1
4-甲基-3-戊烯-2-酮	98.0732	2.2
2-甲基-2-环戊烯基-1-酮	96.0575	2.3
9,10-二羟基十八酸甲酯	330.2770	2.4
二氢甲基呋喃酮	98.0368	3.9
2-乙基蒽醌	236.0837	4.2
4-甲基-2,3-戊二酮	114.0681	4.2

## 使用 CI/MS/MS 进行结构确认

我们采用精确质量 CI/MS/MS 来确认和解释初步鉴定的结构和未知化合物。比如，为了确认初步鉴定结果，我们采用 CI/MS/MS 对 CI 模式检测到的眼部刺激物 4-乙氧基-苯甲酸乙酯（对乙氧基苯甲酸乙酯）进行分析。

精确质量数据有助于指认分子离子和所有相关碎片离子的经验式。图 4 是对乙氧基苯甲酸乙酯的 CI/MS/MS 分析结果，其确定的结构与  $m/z$  195.1016 的离子相匹配。在另一个示例中，癸基环戊烷的 EI 谱图并未在质荷比 210 处显示分子峰（图 5A）。采

用 CI 和 CI/MS/MS 进行分析后，我们才确认了癸基环戊烷的存在（图 5B 和 5C）。CI/MS/MS 谱图可以储存在自定义数据库中，以用于其他样品的自动化鉴定。

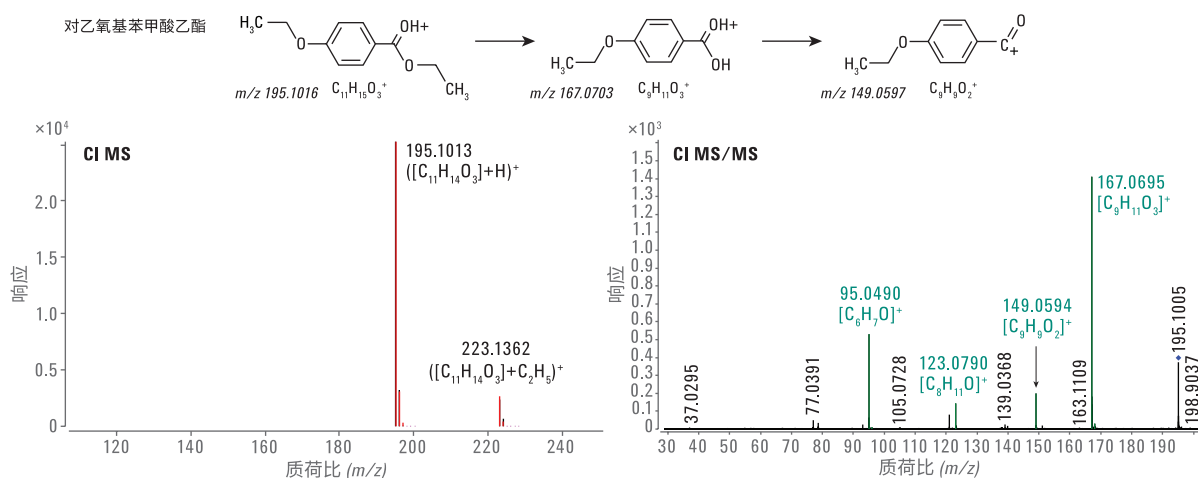


图 4. 对乙氧基苯甲酸乙酯的结构确认

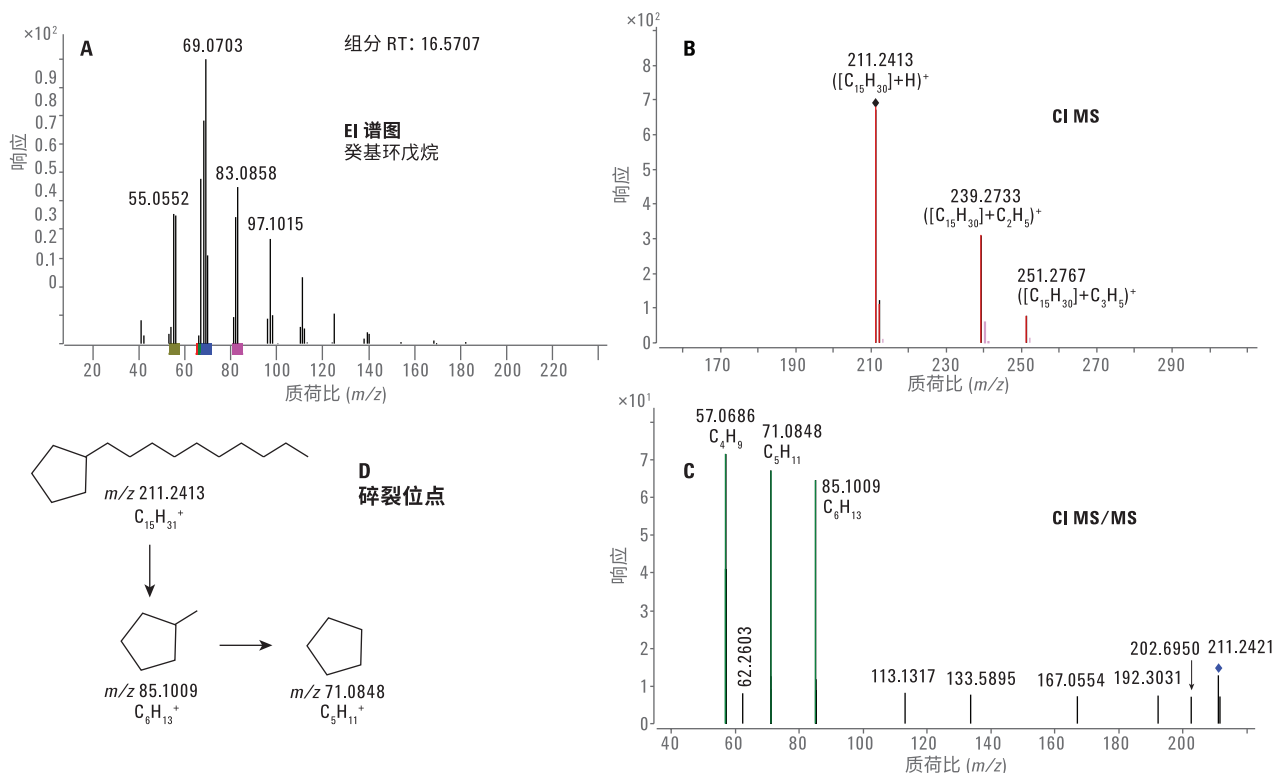


图 5. 癸基环戊烷的结构确认。癸基环戊烷的 EI 谱图 (A)、CI MS 谱图 (B)、CI MS/MS 谱图 (C) 以及推断的碎裂途径 (D)

## 结论

本研究采用 Agilent 7200 GC/Q-TOF 的高分辨精确质量法定性筛查及鉴定 ODP 中的 E&L 化合物。将 E&L 化合物分析中得到的 EI 数据与 NIST 14.0 版谱库匹配有助于化合物鉴定。Agilent Mass Profiler Professional 软件可以进行样品组的差异分析,使得数据处理和解释更加容易。通过文氏图,我们能够辨别整个样品组中的特有化合物和相同化合物。半定量分析结果显示,有四种化合物的浓度过高。这四种化合物需要定量并进行安全评估测试。我们还创建了集实验数据和文献报道数据于一体的自定义数据库,专门用于检索 CI 数据。精确质量 CI 数据有助于确认初步匹配结果,发现更多鉴定物质。数据库的多样性、谱库的创建、CI 及 CI/MS/MS GC/Q-TOF 的使用以及精确质量数据大大增加了检测及鉴定出的化合物数量。

## 参考文献

1. Recommendations for Extractables and Leachables Testing Part 1: Introduction, Regulatory Issues, and Risk Assessment. *BioProcess International*, Dec **2007**
2. Wong, D. M., Firor, R. L., 使用 GC/MSD 系统分析液体仿制药制剂中的可萃取/可浸出化合物, 安捷伦科技公司应用简报, 出版号 5991-5632CHCN (**2015**)
3. Pan, C.; *et al.* Strategy for Identification of Leachables in Packaged Pharmaceutical Liquid Formulations. *J. Pharm. Biomed. Analysis* **2008**, *46*, 520–527
4. Jenke, D.; *et al.* Extractables Characterization for Five Materials of Construction Representative of Packaging Systems Used for Parenteral and Ophthalmic Drug Products. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* **2013**, *67*, 448-511
5. Jenke, D.; *et al.* Utilization of Internal Standard Response Factors to Estimate the Concentration of Organic Compounds Leached from Pharmaceutical Packaging Systems and Application of Such Estimated Concentrations to Safety Assessment. *J. Chromat. Sci.* **2012**, *50*, 206-212
6. Houston, C. T. The PQRI PODP Approach: Understanding Threshold Concepts and Their Application To Different Routes of Administration. *Talk present at E&L Europe 2015*, November **2015**



查找当地的安捷伦客户中心：

**[www.agilent.com/chem/contactus-cn](http://www.agilent.com/chem/contactus-cn)**

免费专线：

**800-820-3278, 400-820-3278 (手机用户)**

联系我们：

**[LSCA-China\\_800@agilent.com](mailto:LSCA-China_800@agilent.com)**

在线询价：

**[www.agilent.com/chem/erfq-cn](http://www.agilent.com/chem/erfq-cn)**

**[www.agilent.com](http://www.agilent.com)**

本文中的信息、说明和指标如有变更，恕不另行通知。

© 安捷伦科技（中国）有限公司，2016

2016年4月1日，中国出版

5991-6688CHCN



**Agilent Technologies**