

使用 Agilent 6470 三重四极杆液质联用系统测定雷尼替丁中的 NDMA 杂质

检测药物生产过程中受监管的遗传毒性杂质

作者

Chander Mani
Saikat Banerjee
安捷伦科技有限公司



摘要

处方药中的杂质是依赖 FDA 批准的安全有效药物化合物的患者和消费者高度关注的问题。雷尼替丁和尼扎替丁均为组胺-2 (H₂) 受体阻滞剂, 可降低胃中的酸含量, 用于治疗胃炎和胃溃疡。雷尼替丁的原料药和成品药中均检出过一种致癌性亚硝酸胺杂质, 即 N-二甲基亚硝酸胺 (NDMA), 导致许多这类药品被召回。另外, 尼扎替丁与雷尼替丁的结构相似, 故也容易存在 NDMA。因此, 行业需要一种分析方法, 来检测这类药品中的致癌性亚硝酸胺杂质。本应用简报描述了一种使用 Agilent 6470 三重四极杆液质联用系统的灵敏 LC/MS/MS 方法, 用于检测与定量雷尼替丁原料药和成品药中的 NDMA。

前言

药物生产杂质 NDMA (图 1) 属于亚硝胺类化合物, 可作为痕量副产物引入成品药中。亚硝胺化合物被列为可能的人类致癌物, 并因其潜在危险性成为了监管机构关注的重点。美国 FDA 最近在某些批次的雷尼替丁产品中检出了 NDMA, 导致此类药品被广泛召回。得出的结论是, 雷尼替丁及其衍生物含有 NDMA 的可能性很高。因此, 全球的监管机构 (如美国 FDA、中国 NMPA 及欧盟 EMA) 均进行了重点监测。

三重四极杆液质联用方法具有高特异性和高灵敏度, 以此为技术基础, 开发出雷尼替丁原料药和药品中 NDMA 的检测和定量方法。本应用简报中描述的方法在 6470 三重四极杆液质联用系统上进行, 在极低检测限下实现了 NDMA 的全面分析。

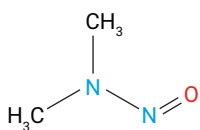


图 1. N-二甲基亚硝胺 (NDMA) 的化学结构

实验部分

化学品与试剂

本研究使用的 NDMA 标准品来自当地 PS3 Labs LLP (Hyderabad, TS, India)。LC/MS 级溶剂 (如甲醇、水) 购自 Honeywell (Charlotte, NC, USA)。分析级甲酸购自 Fluka (现属于 Honeywell)。

样品前处理

原料药: 准确称取 120 mg 原料药, 置于 15 mL 离心试管中, 加水稀释至 4 mL。使用涡旋振荡仪使溶液充分混合, 至完全溶解。

成品药: 将适当数量的片剂碾碎, 制成活性药物成份 (API) 目标浓度为 30 mg/mL 的水溶液。将成品药粉末转移至 15 mL 离心试管中, 加入适量水达到目标浓度。用涡旋振荡仪混合溶液约 1 分钟, 然后置于机械振荡器中振荡 40 分钟。提取操作之后, 以 4500 rpm 的转速将样品离心 15 分钟。然后用 0.2 μ m 尼龙针头过滤器过滤, 收集上清液。

液相色谱配置和参数

表 1. UHPLC 配置和设置

参数	值																																
仪器	Agilent 1290 Infinity II 高速泵 (G7120A) Agilent 1290 Infinity II Multisampler (G7167B) Agilent 1290 Infinity II 大容量柱温箱 (G7116B) Agilent 1290 Infinity II 可变波长检测器 (G7114B)																																
进样针清洗	80:20, 甲醇:水																																
样品稀释剂	水																																
Multisampler 温度	6 \pm 2 $^{\circ}$ C																																
进样量	20 μ L																																
分析柱	Agilent InfinityLab Poroshell HPH-C18, 4.6 \times 150 mm, 2.7 μ m (部件号 693975-702)																																
柱温	40 $^{\circ}$ C																																
流动相 A	0.1% 甲酸水溶液																																
流动相 B	0.1% 甲酸的甲醇溶液																																
流速	0.3 mL/min																																
梯度	<table border="1"><thead><tr><th>时间 (min)</th><th>%A</th><th>%B</th><th>流速 (mL/min)</th></tr></thead><tbody><tr><td>0</td><td>95</td><td>5</td><td>0.3</td></tr><tr><td>6</td><td>92</td><td>8</td><td>0.3</td></tr><tr><td>6.1</td><td>92</td><td>8</td><td>0.5</td></tr><tr><td>11</td><td>5</td><td>95</td><td>0.5</td></tr><tr><td>11.1</td><td>5</td><td>95</td><td>0.3</td></tr><tr><td>11.2</td><td>95</td><td>5</td><td>0.3</td></tr><tr><td>14</td><td>95</td><td>5</td><td>0.3</td></tr></tbody></table>	时间 (min)	%A	%B	流速 (mL/min)	0	95	5	0.3	6	92	8	0.3	6.1	92	8	0.5	11	5	95	0.5	11.1	5	95	0.3	11.2	95	5	0.3	14	95	5	0.3
时间 (min)	%A	%B	流速 (mL/min)																														
0	95	5	0.3																														
6	92	8	0.3																														
6.1	92	8	0.5																														
11	5	95	0.5																														
11.1	5	95	0.3																														
11.2	95	5	0.3																														
14	95	5	0.3																														
停止时间	14 min																																
后运行时间	1 min																																
紫外波长	230 nm、300 nm																																

三重四极杆质谱仪配置和参数

表 2. 质谱仪配置和离子源设置

参数	值
仪器	Agilent 6470A 三重四极杆液质联用系统
离子源	大气压化学电离 (APCI)
MS/MS 模式	MRM
离子模式	正离子
干燥气温度	300 °C
干燥气流速	5 L/min
雾化器压力	35 psi
APCI 加热器	350 °C
APCI 喷雾针, 正离子模式	4 μ A
正离子化的毛细管电压	4000 V
MS1/MS2 分辨率	0.7/0.7 (unit/unit)
驻留时间	200 ms

分析物的 MS/MS 化合物信息

表 3. Agilent 6470 三重四极杆液质联用系统 MRM 模式下的详细 MRM 设置

化合物	母离子 (m/z)	子离子 (m/z)	碎裂电压 (V)	碰撞能量 (V)	CAV (V)	极性
NDMA (定量离子)	75.1	43.1	75	18	1	+
NDMA (定性离子)	75.1	58.1	75	10	1	+

方法开发和数据分析

在流动注射模式下进样浓度为 1000 ng/mL 的纯溶液 1 μ L, 来进行方法开发。利用 Agilent MassHunter Acquisition Optimizer 软件获得并优化 MRM 离子对, 以确定最佳母离子和子离子、碎裂电压和碰撞能量。用 Agilent MassHunter 软件 10 版采集并分析数据。

结果与讨论

校准浓度范围为 0.1–100 ng/mL，结果汇总于表 5 中。NDMA 的 R^2 值大于 0.9997，在整个浓度范围内表现出良好的线性响应。图 2 是 6470 三重四极杆液质联用系统采集的代表性提取离子 MRM 色谱图，展示了 1 ng/mL 校准标样和雷尼替丁溶液 (30 mg/mL) 中 NDMA 的洗脱情况。使用分流阀程序 (表 4) 将高浓度雷尼替丁分流至废液中。

表 4. 用于将雷尼替丁峰引入废液的分流阀程序

序号	开始时间 (min)	扫描类型	分流阀
1	0	MRM	废液
2	6	MRM	质谱仪
3	8.2	MRM	废液

表 5. Agilent 6470 三重四极杆液质联用系统结果汇总。数据包括信噪比、计算得出的定量限 (LOQ)、检测限 (LOD)、回归系数、校准曲线拟合结果。NDMA 采用 1/x 加权的校准曲线

Agilent 6470 三重四极杆液质联用系统						
化合物	LOD (ng/mL)	LOD (S/N)	LOQ (ng/mL)	LOQ (S/N)	R^2	线性范围 (ng/mL)
NDMA	0.1	20.85	0.25	45.11	0.9997	0.1–100

* 采用自动均方根算法计算 S/N，使用 Agilent MassHunter 定量分析 10 软件选择噪音参比作为样品，噪音宽度为 0.2 min

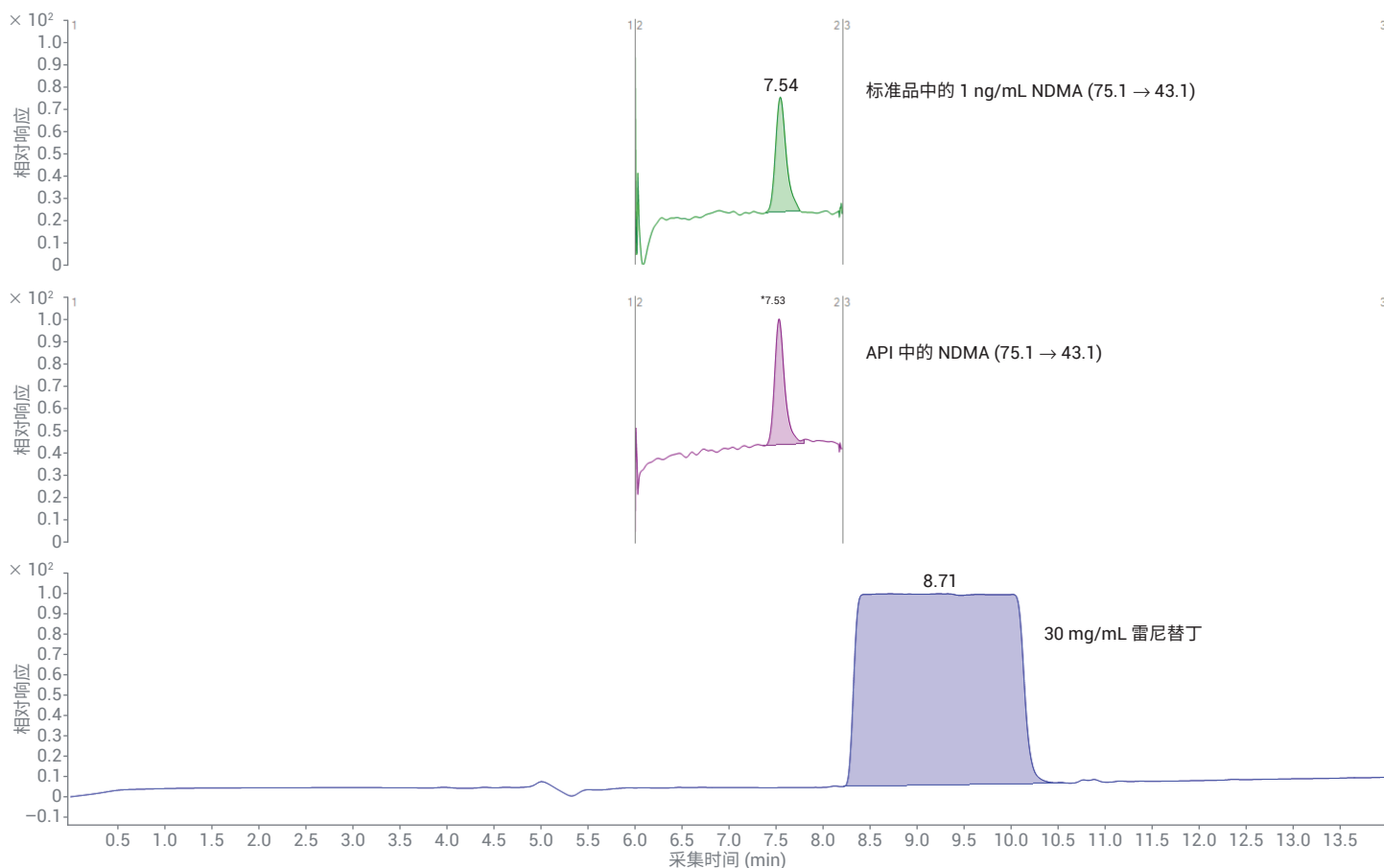


图 2. 显示洗脱模式的代表性 NDMA (1 ng/mL) MRM 色谱图以及雷尼替丁 UV 色谱图

准确度和重现性

NDMA 的校准曲线（图 4）表明，LOQ 下的准确度在预期浓度水平的 20% 以内。校准浓度如表 6B 所示，各浓度下的重现性 CV 均小于 15%。

表 6A. 雷尼替丁中 1 ng/mL NDMA 重复进样的代表性重现性

编号	1 ng/mL 的响应
1	17404
2	17560
3	17656
4	17337
5	17412
6	17497
7 (插值)	17643
8 (插值)	17488
9 (插值)	17464
平均值	17495.67
SD	107.93
RSD (%)	0.62

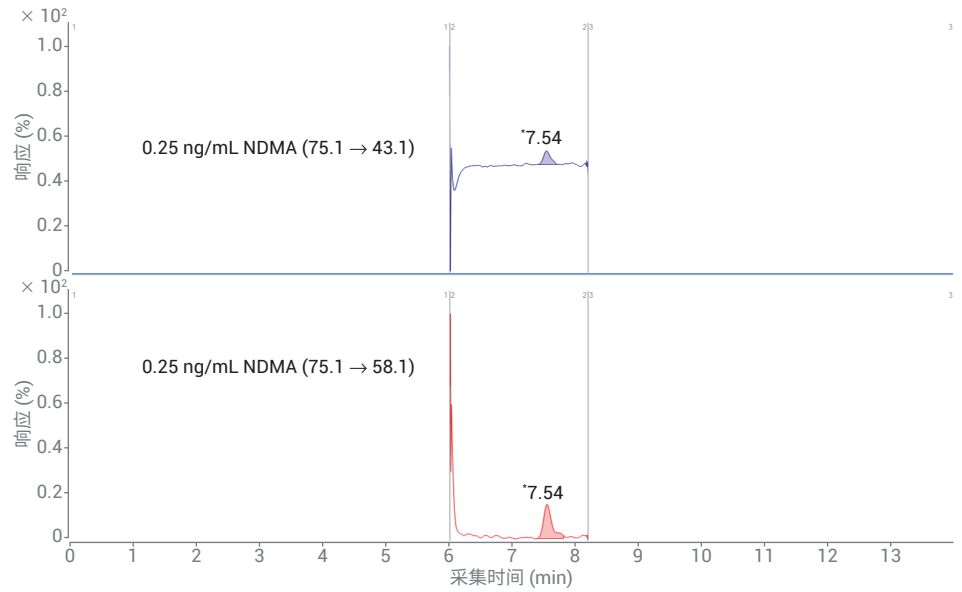


图 3. NDMA (0.25 ng/mL) 的代表性提取离子 MRM 色谱图

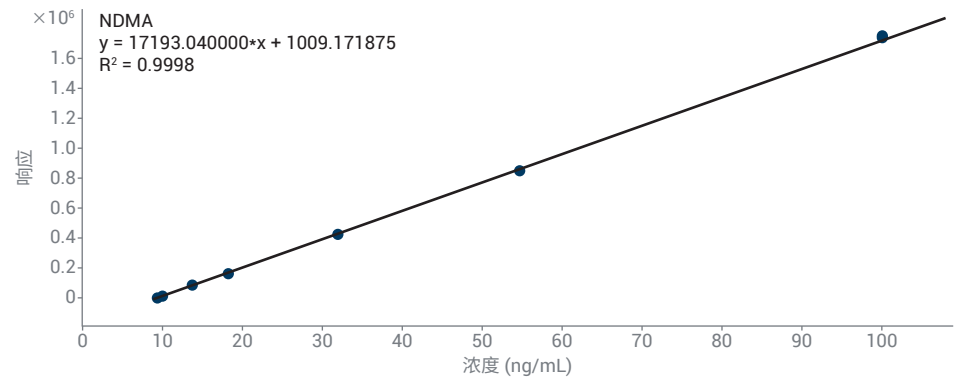


图 4. 分散在整个色谱图中的代表性 NDMA 校准曲线。校准曲线拟合采用 1/x 的加权因子

表 6B. 不同浓度水平 NDMA 的代表性准确度和重现性

Sample					NDMA M...	NDMA Results							Qualifier (75.1 -> 58.1) Resul.	
Name	Data File	Type	Level	Dil.	Exp. Conc.	RT	Resp.	MI	Calc. Conc.	Final Conc.	S/N	Accuracy	Ratio	MI
Blank	Blank-r001.d	Blank		1.0000		7.46	83	<input type="checkbox"/>	0.00	0.00	2.66		0.2	<input type="checkbox"/>
0.1 ppb	0.1 ppb-r01.d	Cal	1	1.0000	0.100	7.55	2840	<input type="checkbox"/>	0.11	0.11	25.58	108.7	12.1	<input type="checkbox"/>
0.1 ppb	0.1 ppb-r02.d	Cal	1	1.0000	0.100	7.54	2850	<input type="checkbox"/>	0.11	0.11	51.45	109.3	12.5	<input type="checkbox"/>
0.1 ppb	0.1 ppb-r03.d	Cal	1	1.0000	0.100	7.54	2762	<input type="checkbox"/>	0.10	0.10	20.85	104.1	12.7	<input type="checkbox"/>
0.15 ppb	0.15 ppb-r01.d	Cal	2	1.0000	0.150	7.55	3873	<input type="checkbox"/>	0.17	0.17	36.42	112.5	12.0	<input type="checkbox"/>
0.15 ppb	0.15 ppb-r02.d	Cal	2	1.0000	0.150	7.56	3885	<input type="checkbox"/>	0.17	0.17	30.03	113.0	12.8	<input type="checkbox"/>
0.15 ppb	0.15 ppb-r03.d	Cal	2	1.0000	0.150	7.54	3807	<input type="checkbox"/>	0.16	0.16	51.22	110.0	11.9	<input type="checkbox"/>
0.25 ppb	0.25 ppb-r001.d	Cal	3	1.0000	0.250	7.54	4913	<input type="checkbox"/>	0.23	0.23	45.11	91.7	15.2	<input type="checkbox"/>
0.25 ppb	0.25 ppb-r002.d	Cal	3	1.0000	0.250	7.54	4967	<input type="checkbox"/>	0.23	0.23	77.74	93.0	14.5	<input type="checkbox"/>
0.5 ppb	0.5 ppb-r001.d	Cal	4	1.0000	0.500	7.54	9215	<input type="checkbox"/>	0.48	0.48	105.09	95.9	15.3	<input type="checkbox"/>
0.5 ppb	0.5 ppb-r002.d	Cal	4	1.0000	0.500	7.54	9175	<input type="checkbox"/>	0.48	0.48	70.79	95.4	15.5	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r001.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17404	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	247.40	95.6	15.7	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r002.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17560	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	151.33	96.5	16.4	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r003.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17656	<input type="checkbox"/>	0.97	0.97	183.09	97.0	15.2	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r004.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17337	<input type="checkbox"/>	0.95	0.95	157.95	95.2	15.3	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r005.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17412	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	195.77	95.6	15.2	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r006.d	Cal	5	1.0000	1.000	7.54	17497	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	156.49	96.1	15.0	<input type="checkbox"/>
5 ppb	5 ppb-r001.d	Cal	6	1.0000	5.000	7.54	84350	<input type="checkbox"/>	4.85	4.85	916.65	97.0	15.7	<input type="checkbox"/>
5 ppb	5 ppb-r002.d	Cal	6	1.0000	5.000	7.54	86047	<input type="checkbox"/>	4.95	4.95	767.70	99.0	15.2	<input type="checkbox"/>
10 ppb	10 ppb-r001.d	Cal	7	1.0000	10.000	7.54	170350	<input type="checkbox"/>	9.85	9.85	1559.19	98.5	15.7	<input type="checkbox"/>
10 ppb	10 ppb-r002.d	Cal	7	1.0000	10.000	7.54	169259	<input type="checkbox"/>	9.79	9.79	1959.80	97.9	15.7	<input type="checkbox"/>
25 ppb	25 ppb-r001.d	Cal	8	1.0000	25.000	7.54	426448	<input type="checkbox"/>	24.75	24.75	3071.92	99.0	16.0	<input type="checkbox"/>
25 ppb	25 ppb-r002.d	Cal	8	1.0000	25.000	7.54	425667	<input type="checkbox"/>	24.70	24.70	4586.77	98.8	15.9	<input type="checkbox"/>
50 ppb	50 ppb-r001.d	Cal	9	1.0000	50.000	7.54	849615	<input type="checkbox"/>	49.36	49.36	11449.61	98.7	16.3	<input type="checkbox"/>
50 ppb	50 ppb-r002.d	Cal	9	1.0000	50.000	7.54	852273	<input type="checkbox"/>	49.52	49.52	9389.86	99.0	16.3	<input type="checkbox"/>
100 ppb	100 ppb-r001.d	Cal	10	1.0000	100.000	7.54	1732267	<input type="checkbox"/>	100.70	100.70	17270.41	100.7	16.4	<input type="checkbox"/>
100 ppb	100 ppb-r002.d	Cal	10	1.0000	100.000	7.54	1750803	<input type="checkbox"/>	101.78	101.78	26786.79	101.8	16.5	<input type="checkbox"/>
Blank	Blank0001.d	Blank		1.0000		7.38	58	<input type="checkbox"/>	0.00	0.00	1.77		3.3	<input type="checkbox"/>
API 1	API 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	42993	<input type="checkbox"/>	2.44	0.08	271.83		14.6	<input type="checkbox"/>
API 1	API 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	43152	<input type="checkbox"/>	2.45	0.08	242.10		13.7	<input type="checkbox"/>
API 2	API 2-r001.d	Sample		0.0333		7.52	77665	<input type="checkbox"/>	4.46	0.15	573.65		14.5	<input type="checkbox"/>
API 2	API 2-r002.d	Sample		0.0333		7.52	77600	<input type="checkbox"/>	4.46	0.15	562.52		14.8	<input type="checkbox"/>
API 3	API 3-r001.d	Sample		0.0333		7.53	78169	<input type="checkbox"/>	4.49	0.15	480.63		14.9	<input type="checkbox"/>
API 3	API 3-r002.d	Sample		0.0333		7.52	78036	<input type="checkbox"/>	4.48	0.15	602.97		14.6	<input type="checkbox"/>
API 4	API 4-r001.d	Sample		0.0333		7.53	45485	<input type="checkbox"/>	2.59	0.09	305.13		14.6	<input type="checkbox"/>
API 4	API 4-r002.d	Sample		0.0333		7.52	45776	<input type="checkbox"/>	2.61	0.09	298.66		15.1	<input type="checkbox"/>
Tablet 1	Tablet 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	418616	<input type="checkbox"/>	24.29	0.81	2490.74		16.0	<input type="checkbox"/>
Tablet 1	Tablet 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	412148	<input type="checkbox"/>	23.92	0.80	1636.55		16.0	<input type="checkbox"/>
Tablet 2	Tablet 2-r001.d	Sample		0.0333		7.52	935299	<input type="checkbox"/>	54.35	1.81	2625.31		16.2	<input type="checkbox"/>
Tablet 2	Tablet 2-r002.d	Sample		0.0333		7.52	968082	<input type="checkbox"/>	56.25	1.87	3133.06		16.2	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r008.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17643	<input type="checkbox"/>	0.97	0.97	155.79	97.0	14.4	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r009.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17488	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	215.70	96.1	17.2	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r010.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17464	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	228.05	95.9	15.1	<input type="checkbox"/>

表 7A. 不同浓度水平的代表性回收率数据

Sample					NDMA M.L.	NDMA Results							Qualifier (75.1 -> 58.1) ResuL	
Name	Data File	Type	Level	Dil.	Exp. Conc.	RT	Resp.	MI	Calc. Conc.	Final Conc.	S/N	Accuracy	Ratio	MI
Blank	Blank0001.d	Blank		1.0000		7.38	58	<input type="checkbox"/>	0.00	0.00	1.77		3.3	<input type="checkbox"/>
API 1	API 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	42993	<input type="checkbox"/>	2.44	0.08	271.83		14.6	<input type="checkbox"/>
API 1	API 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	43152	<input type="checkbox"/>	2.45	0.08	242.10		13.7	<input type="checkbox"/>
Tablet 1	Tablet 1-r001.d	Sample		0.0333		7.53	418616	<input type="checkbox"/>	24.29	0.81	2490.74		16.0	<input type="checkbox"/>
Tablet 1	Tablet 1-r002.d	Sample		0.0333		7.52	412148	<input type="checkbox"/>	23.92	0.80	1636.55		16.0	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r008.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17643	<input type="checkbox"/>	0.97	0.97	155.79	97.0	14.4	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r009.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17488	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	215.70	96.1	17.2	<input type="checkbox"/>
1 ppb	1 ppb-r010.d	QC	5	1.0000	1.000	7.54	17464	<input type="checkbox"/>	0.96	0.96	228.05	95.9	15.1	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 1.2 ppb	Spike Standard 1.2 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	19878	<input type="checkbox"/>	1.10	1.10	172.32		15.8	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 1.2 ppb	Spike Standard 1.2 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	20055	<input type="checkbox"/>	1.11	1.11	153.59		14.6	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 3 ppb	Spike Standard 3 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	47768	<input type="checkbox"/>	2.72	2.72	375.00		15.6	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 3 ppb	Spike Standard 3 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	48768	<input type="checkbox"/>	2.78	2.78	694.55		15.5	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 6 ppb	Spike Standard 6 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	91959	<input type="checkbox"/>	5.29	5.29	734.28		15.8	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 6 ppb	Spike Standard 6 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	91015	<input type="checkbox"/>	5.24	5.24	572.61		15.8	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 24 ppb	Spike Standard 24 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	389055	<input type="checkbox"/>	22.57	22.57	2923.45		15.9	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 24 ppb	Spike Standard 24 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.54	389143	<input type="checkbox"/>	22.58	22.58	5110.55		16.1	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 48 ppb	Spike Standard 48 ppb-r001.d	Sample		1.0000		7.54	776451	<input type="checkbox"/>	45.11	45.11	6201.45		16.1	<input type="checkbox"/>
Spike Standard 48 ppb	Spike Standard 48 ppb-r002.d	Sample		1.0000		7.53	773383	<input type="checkbox"/>	44.93	44.93	4509.49		16.2	<input type="checkbox"/>
Blank	Blank-r00001.d	Blank		1.0000		7.30	41	<input type="checkbox"/>	0.00	0.00	1.76		2.7	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 1.2 ppb	API 1_Spike 1.2 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.53	59441	<input type="checkbox"/>	3.40	0.11	293.24		14.8	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 1.2 ppb	API 1_Spike 1.2 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	58789	<input type="checkbox"/>	3.36	0.11	487.66		15.4	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 1.2 ppb	API 1_Spike 1.2 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	60290	<input type="checkbox"/>	3.45	0.11	278.26		14.7	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 3 ppb	API 1_Spike 3 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.53	89357	<input type="checkbox"/>	5.14	0.17	586.84		14.4	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 3 ppb	API 1_Spike 3 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.53	84080	<input type="checkbox"/>	4.83	0.16	595.11		14.6	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 3 ppb	API 1_Spike 3 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	87804	<input type="checkbox"/>	5.05	0.17	445.13		13.8	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 6 ppb	API 1_Spike 6 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.53	122493	<input type="checkbox"/>	7.07	0.24	800.46		14.7	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 6 ppb	API 1_Spike 6 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	123129	<input type="checkbox"/>	7.11	0.24	721.82		14.6	<input type="checkbox"/>
API 1_Spike 6 ppb	API 1_Spike 6 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	118258	<input type="checkbox"/>	6.82	0.23	827.85		15.3	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 24 ppb	Tablet1_Spike 24 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.52	785466	<input type="checkbox"/>	45.63	1.52	3496.02		15.0	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 24 ppb	Tablet1_Spike 24 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	785694	<input type="checkbox"/>	45.64	1.52	4132.82		15.3	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 24 ppb	Tablet1_Spike 24 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	779892	<input type="checkbox"/>	45.31	1.51	4947.35		14.9	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 48 ppb	Tablet1_Spike 48 ppb-r001.d	Sample		0.0333		7.52	1093565	<input type="checkbox"/>	63.55	2.12	4758.37		15.8	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 48 ppb	Tablet1_Spike 48 ppb-r002.d	Sample		0.0333		7.52	1102529	<input type="checkbox"/>	64.07	2.13	4654.77		15.7	<input type="checkbox"/>
Tablet1_Spike 48 ppb	Tablet1_Spike 48 ppb-r003.d	Sample		0.0333		7.52	1102972	<input type="checkbox"/>	64.10	2.13	8666.73		15.8	<input type="checkbox"/>

表 7B. 雷尼替丁原料药的实验回收率汇总

亚硝酸杂质	与雷尼替丁 API (30 mg/mL) 混合后的加标浓度 (ng/mL)	回收率 %
NDMA	1.2	86.4
	3	93.3
	6	86.5

注：回收率实验在较高浓度下进行，因为原料药和成品药均已含有一定量的 NDMA

表 7C. 雷尼替丁片剂成品药的回收率实验汇总

亚硝酸杂质	30 mg/mL 雷尼替丁片剂中的加标浓度 (ng/mL)	回收率 %
NDMA	24	94.9
	48	87.4

结论

Agilent 6470 三重四极杆液质联用系统可以在监管要求的低浓度水平下分析亚硝酸胺杂质。本应用简报展示了 6470 三重四极杆液质联用系统检测雷尼替丁原料药和成品药中 NDMA 亚硝酸胺杂质的灵敏度。由于雷尼替丁色谱分离度高（即使在 30 mg/mL 的极高浓度水平下也是如此），故可使用分流阀程序排除 API。因此，本 LC/MS 方法具有高灵敏度和高重现性，因为雷尼替丁不会进入质谱仪。

查找当地的安捷伦客户中心：

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

在线询价：

www.agilent.com/chem/erfq-cn

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，2020

2020 年 1 月 6 日，中国出版

5994-1668ZHCN

DE.4089930556

参考文献

1. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan>
2. FDA guidance document: Development and Validation of a RapidFire-MS/MS Method for Screening of Nitrosamine Impurities
3. FDA guidance document: Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS) Method for the Determination of Six Nitrosamine Impurities in ARB Drugs
4. FDA guidance document: Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS) Method for the Determination of NDMA in Ranitidine Drug Substance and Drug Product
5. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine>
6. 使用 Ultivo 三重四极杆液质联用系统测定亚硝酸胺杂质，安捷伦科技公司应用简报，出版号 5994-1383ZHCN，2019
7. <https://www.registrarcorp.com/fda-drugs/definitions/>

定义

原料药：“活性药物成分”。预期在疾病的诊断、治愈、缓解、治疗或预防中提供药理活性或其他直接作用，或影响人或其他动物身体结构或任何功能的成品药组分。活性成分包括成品药生产过程中可能发生化学变化的产品组分，这些组分以改良形式存在于成品药中，旨在提供特定活性或作用。

成品药：成品剂型，例如含有活性药物成分的片剂、胶囊或溶液，通常（但不一定）含有非活性成分。参考文献：生产、加工或保存活性药物成分的 FDA 指南

致谢

我们衷心感谢 PS3 Labs LLP, Hyderabad, TS, India 为我们提供 NDMA 亚硝酸胺标准品。