

方法和应用电子书

药物杂质分析 专家指南

了解:

- 确保满足法规要求的经验证工作流程
- 提高药品质量和安全性
- 简化前沿技术分析

合作公司:





前言

经验证的分析工作流程，确保满足法规要求

近年来，药物杂质越来越受关注，并由此出台了一系列日渐严苛的法规和管控措施。接二连三的药物召回事件，例如 2010 年因异味问题导致的立普妥召回事件以及 2018 年因可疑致癌性亚硝胺类杂质引发的缬沙坦召回事件，使全球相关方纷纷采取一系列措施以防止此类情况的发生。在过去十年中，监管机构和标准组织不断完善药物杂质管理法规，主要体现在四个关键方面：可浸提物与可沥滤物、致突变性杂质、残留溶剂和杂质元素。

风险控制和严格的分析检测能够极大地保证药物质量、有效性和患者安全性。然而，不断降低的检测和定量限值，以及对于未知杂质或痕量杂质的准确分析要求，给分析实验室带来了一定的挑战，同时还引发了有关样品前处理、方法开发以及合规性等一系列问题。即使是经验丰富的分析人员可能也很难获得可靠的信息。

本电子书旨在提供：

- 轻松了解最新法规
- 经过验证的端到端工作流程，包括样品前处理、分析、检测和报告
- 能够简化分析且远超现行测试要求的技术平台新进展

每一章还包含了安捷伦产品系列、应用简报和自选网络研讨会的相关链接。我们相信，您一定会发现本电子书的魅力及价值。

目录

第 1 章：可浸提物与可沥滤物 (E&L) 杂质

- 了解可浸提物与可沥滤物
- 现行 E&L 法规指南
- E&L：不断演变的格局
- 示例：可浸提物与可沥滤物表征
- E&L 分析的未来发展方向是什么？

第 2 章：致突变性杂质

- 了解致突变性杂质
- 致突变性杂质分析：不断演变的格局
- 示例：致突变性杂质表征
- 致突变性杂质分析的未来发展方向是什么？

第 3 章：残留溶剂

- 了解残留溶剂表征
- 残留溶剂检测方法
- 示例：残留溶剂测试
- 残留溶剂分析有哪些新进展？

第 4 章：杂质元素

- 了解杂质元素
- 杂质元素的监管环境
- 示例：杂质元素分析
- 杂质元素分析的未来发展方向是什么？

第 1 章：可浸提物与可沥滤物 (E&L) 杂质

了解可浸提物与可沥滤物

可浸提物（在特定条件下从试样迁移到模型溶剂中的化学物质）和可沥滤物（进入最终药品的可浸提物部分）的分析给医药行业带来了极大的挑战。制药行业使用的包装材料范围广泛，包括塑料、弹性材料、玻璃、金属和涂层，每种材料均具有独特的组成及潜在杂质。特别是聚合物，其中可能含有许多化合物，如单体、添加剂、降解产物、催化剂残留以及生产过程中产生的杂质。此外，这些材料中化合物的迁移可能受到诸如温度、pH 值、储存条件以及与不同溶剂或药品接触等因素的影响。

E&L 杂质可能在极性、溶解度、分子量和浓度等方面表现出不同的特性。这些差异致使业内无法开发一种通用的“一刀切”分析方法来实现全面的 E&L 分析。一般而言，E&L 的分析工具选择主要取决于杂质挥发性，具体如表 1.1 所示。方法选择需要确保与杂质筛查的安全阈值相符。

分析物类型	分析技术
挥发性有机化合物 (VOCs)	顶空气相色谱联用质谱 (HS-GC/MS)
半挥发性有机化合物 (SVOCs)	GC/MS
非挥发性有机化合物	超高效液相色谱 (UHPLC) 和高效液相色谱联用紫外和质谱检测 (HPLC/UV/MS)
元素	电感耦合等离子体联用质谱 (ICP-MS) 或发射光谱 (ICP-OES)

表 1.1. 用于 E&L 分析的常用分析工具

完善可浸提物与可沥滤物检测

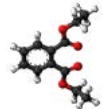
了解 Nelson 实验室如何通过选择合适的仪器来提供灵敏可靠的结果，从而对 E&L 分析充满信心。[观看视频](#) ▶



常见 E&L 杂质的结构和来源

E&L 杂质可能来自各个方面，包括生产过程、包装材料和容器密封系统。表 1.2 根据化学性质和潜在来源列出了最常见的杂质类型。

杂质分类	来源	可浸提物与可沥滤物	杂质分类
抗氧化剂	保护剂、配方添加剂、原辅料、清洁剂	两者均有	非挥发性有机化合物
偶氮染料 	包装、印刷油墨与标签中的着色剂、原辅料、污染	可浸提物	非挥发性有机化合物
无机物 	密封箔和包装、生产设备、水和工艺介质、清洁剂	两者均有	无机/杂质元素
润滑油、助滑剂、脂肪酸/酯类 	加工助剂、包装涂层、原辅料、清洁剂	两者均有	非挥发性有机化合物
亚硝酸胺 	原辅料、包装材料、工艺设备、药物相互作用	两者均有，但大部分为可沥滤物	VOC

杂质分类	来源	可浸提物与可沥滤物	杂质分类
邻苯二甲酸酯 	增塑剂添加剂	两者均有	半挥发性有机化合物
多环芳烃 (PAHs) 	塑料杂质、印刷油墨和标签、受污染设备、环境污染	可浸提物	VOC 和 SVOC
聚合物组分 	未反应的杂质、增塑剂、添加剂、环境污染	两者均有	非挥发性有机化合物
硅油 	机器润滑油、弹性垫片、容器密封件	可浸提物	VOC
硫化剂 	橡胶材料，如塞子、密封垫、垫片和管线	可浸提物	无机/杂质元素

现行 E&L 法规指南

美国食品药品监督管理局 (FDA)

- [Container closure systems for packaging human drugs and biologics](#)

欧洲药品管理局 (EMA)

- [Guideline on plastic primary packaging materials](#)

产品质量研究学会 (PQRI)

- [Safety thresholds and best practices for E&L in oral, inhaled, and nasal drug products](#)
- [Safety thresholds and best practices for E&L in parenteral drug products](#)

BioPhorum Operations Group (BPOG)

- [Extractables testing of polymeric single-use components](#)

美国机械工程师学会 (ASME)

- [BPE-2016: E&L testing information for bioprocessing](#)

国际协调会议 (ICH)

- [ICH Q6A: Criteria for new drug substances](#)
- [ICH M7: Mutagenic impurities in pharmaceuticals](#)
- [ICH Q3D: Guidelines for elemental impurities](#)

美国药典 (USP)

- 塑料生物相容性: [<661.1>](#)、[<661.2>](#)、[<665>](#)
- E&L 方法指南: [<1661>](#)、[<1663>](#)、[<1664>](#)、[<1665>](#)
- 弹性材料: [<381>](#)、[<382>](#)、[<1381>](#)、[<1382>](#)
- 杂质元素: [<232>](#)、[<233>](#)
- 生物活性: [<87>](#)、[<88>](#)

国际标准化组织 (ISO)

- [ISO 10993-18: Characterization of medical devices within a risk management process](#)

美国材料与试验协会 (ASTM)

- [F1980-07: Accelerated aging of sterile barrier systems](#)
- [F619-20: Extraction of materials used in medical devices](#)
- [E3051-16: Single-use systems in biopharmaceuticals](#)



E&L：不断演变的格局

- 最新出台的法规正影响 E&L 评估。2021 年 10 月，产品质量研究学会 (PQRI) 就非肠道药品 (PDP) 中的 E&L 向 FDA 提交了建议。这些要求的关键部分包括基本安全和分析阈值的定义。
- 改进的分析方法和准确度可确保满足不断变化的检测阈值要求。知识管理工具和样品自动化在 E&L 分析和评估中发挥着越来越重要的作用。
- 一次性塑料制品在生物制药生产中的应用日益增加，促使美国药典增加了章节 <665>，并计划于 2026 年实施。这一新章节概述了如何检测生物制品生产环境中的可浸提物，并监测初步筛选试验中可能遗漏的工艺设备相关可沥滤物 (PERLs)。生物制剂在 E&L 方面表现出一些独特的特征和挑战。
- 若要在 E&L 研究中实现有效的项目管理，需要深厚的专业知识；安捷伦 E&L 应用专家可以帮助您进行 E&L 方法开发和评估。[与 Agilent CrossLab 合作](#)，应用问题迎刃而解，同时还能缩短部署最新的效率和可用性改进功能所需的时间。



[Agilent 5977C GC/MSD](#) 是药物杂质 E&L 分析的可靠主力仪器，它采用 HydroInert 离子源等创新技术，可大大减少因氦气短缺而造成的工作中断。

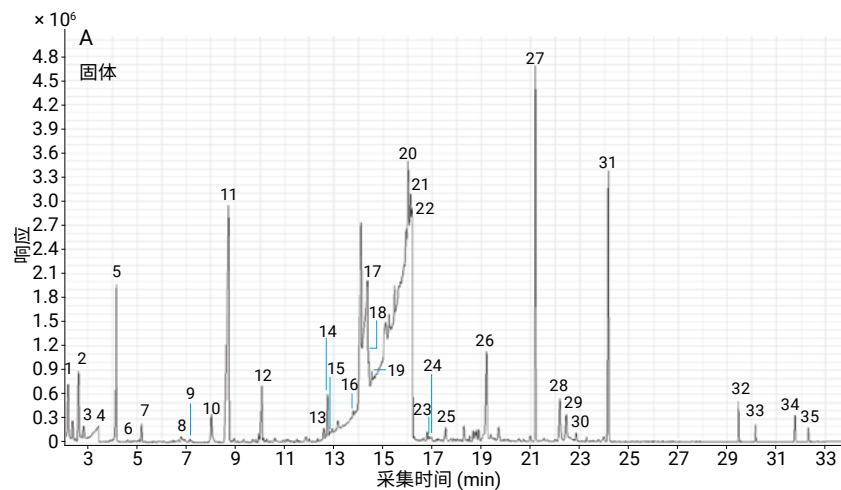


[Agilent 7250 GC/Q-TOF 系统](#) 具有宽动态范围，可为适合气相色谱分析的化合物鉴定和定量提供全谱、高分辨率的精确质量数据。

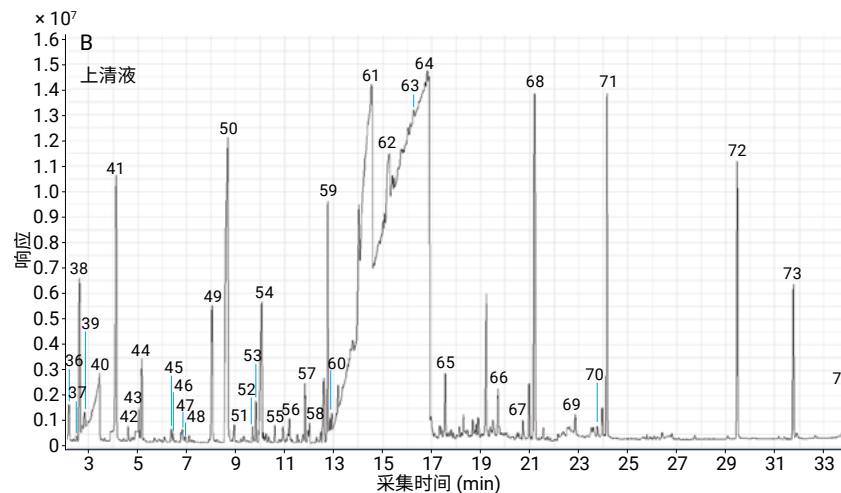
分析液体仿制药制剂中的 E&L 化合物

由于液体药物制剂与包装材料密切接触，极有可能从包装材料（塑料袋）中萃取出化合物。本应用简报详细介绍了一项受控萃取研究，以确定从高密度聚乙烯或聚丙烯包装中迁移的添加剂浓度。

使用两种分析方法鉴定液体药物制剂中的可沥滤物。使用 Agilent 7697A 顶空进样器和配备 5977A MSD 的 7890A GC（顶空 GC/MS）在高温下分析药物混悬液中的组分。使用 7693A 自动液体进样器和配备 5977A MSD 的 7890A GC (ALS GC/MS) 分析药物组分的溶剂萃取物。ALS GC/MS 配备了在溶剂放空模式下操作的多模式进样口 (MMI)。本实验采用了购自一家仿制药公司的液体药物制剂用于可浸提物与可沥滤物测试。



利用顶空和大体积液体进样进行 GC/MS 分析，鉴定液体药物制剂中的增塑剂、香精、香料、药物化合物及其前体。



阅读完整应用简报



E&L 分析的未来发展方向是什么？

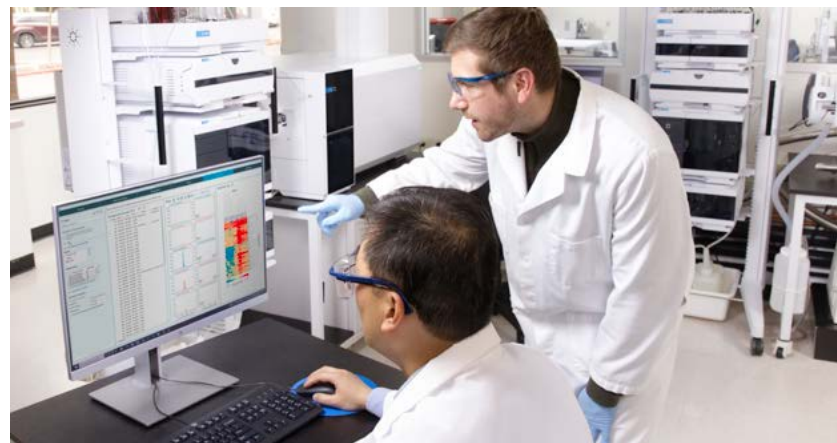
- 数据和建模方面的改进可以简化常规材料的测试。生成的协作数据库具有更高质量的信息，可以在药物开发早期改善建模结果
- 范围扩展包括可能出台的新 E&L 法规，涵盖信使 RNA (mRNA) 以及细胞与基因治疗等新疗法
- 可浸提物方案的标准化将变得更加普遍，从而简化整个行业的测试程序
- 了解可沥滤物对患者或产品质量的真实风险仍然是一个主要问题。改进毒理学分析和统一安全阈值仍是需要考虑的问题

更多信息

- 在我们的网页上查找网络研讨会、视频、应用简报和其他资源：[安捷伦可浸提物与可沥滤物分析解决方案](#)
- 在我们的网页上查找其他资源：[安捷伦合规支持与服务](#)



[Agilent Revident LC/Q-TOF](#) 在常规筛查、高分辨率、精确质量定量、未知物鉴定和高通量小分子检测方面表现出色。



带有 LC/Q-TOF 谱库和数据库的 [Agilent ChemVista](#) 软件将多种来源的化合物、保留时间和质谱图整合到一个位置，简化了 MassHunter 数据分析中的未知物鉴定工作流程。其中包括精心优化的广泛的可浸提物与可沥滤物 LC/Q-TOF 谱库和数据库。

第 2 章：致突变性杂质

了解致突变性杂质

APIs 和药品中的致突变性杂质可能导致 DNA 突变并可能引发癌症。即使含量极低，这些杂质也会对患者的健康构成巨大风险，因此药品生产商非常关注这类杂质。

亚硝胺是一类受到监管的致突变性杂质。亚硝胺可能来自多个流程（图 2.1）。表 2.1 列出了在最近召回的药物中发现的几种亚硝胺。

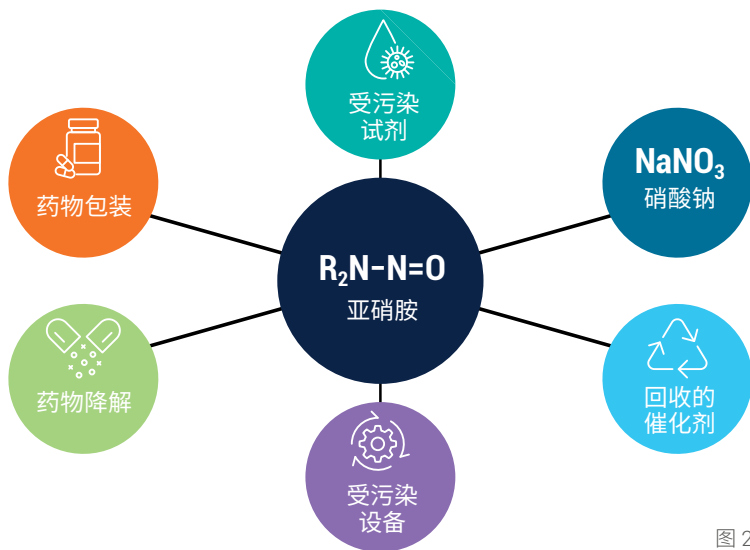


图 2.1

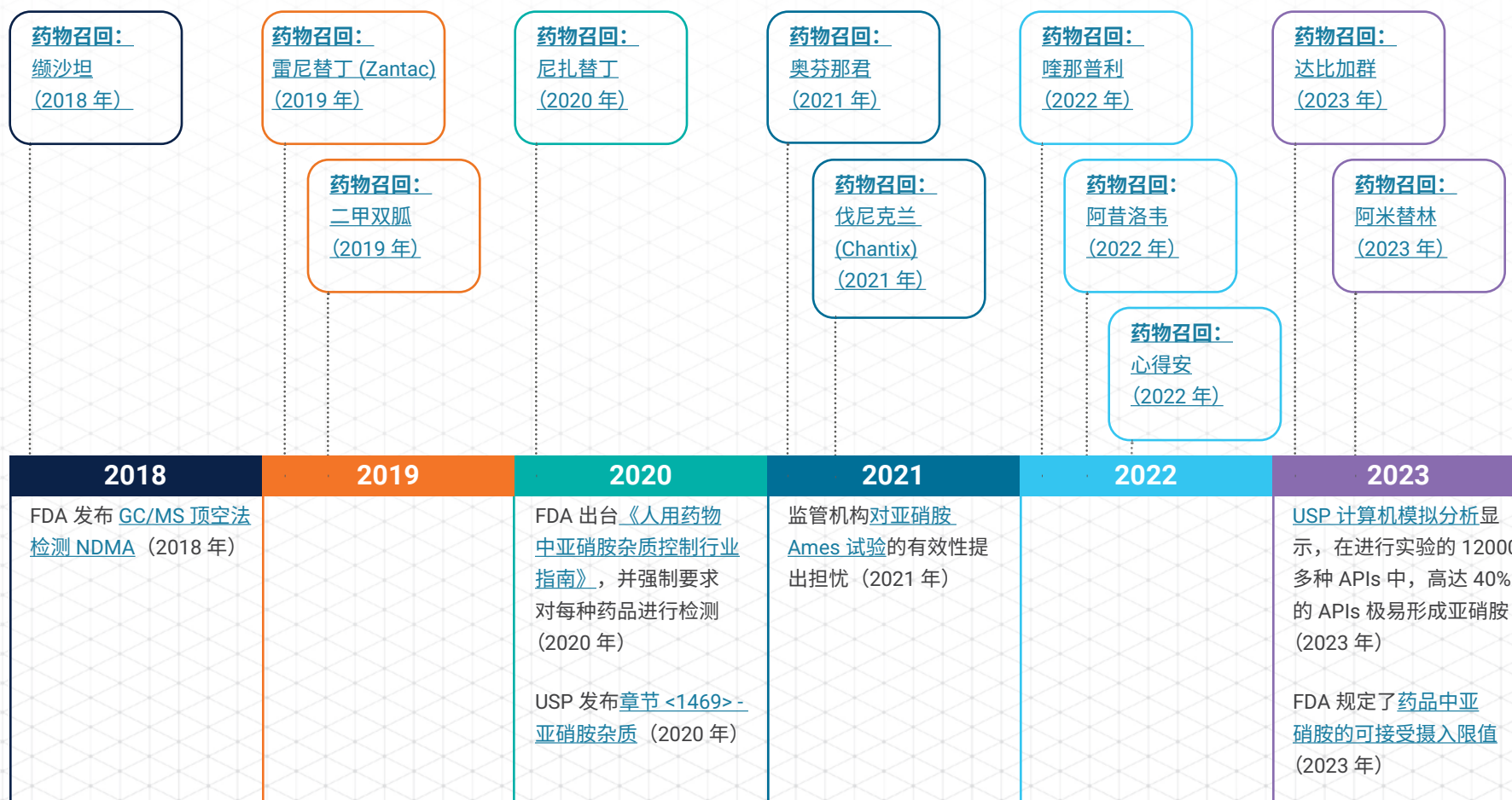
缩写	化学名称	化学结构
NDMA	N-亚硝基二甲胺	<chem>CN(C)N=O</chem>
NDEA	N-亚硝基二乙胺	<chem>CCN(CC)N=O</chem>
NMBA	N-亚硝基-N-甲基-4-氨基丁酸	<chem>CN(CCCC(=O)O)N=O</chem>
NDIPA	N-亚硝基二异丙胺	<chem>CC(C)N(C(C)C)N=O</chem>
NEIPA	N-亚硝基乙基异丙胺	<chem>CC(C)N(CCN)N=O</chem>
NDBA	N-亚硝基二丁胺	<chem>CCCCN(CCCC)N=O</chem>
NDPA	N-亚硝基二正丙胺	<chem>CCCN(CCC)N=O</chem>
NMPA	N-亚硝基甲基苯胺	<chem>CN(C1=CC=CC=C1)N=O</chem>

表 2.1. 常见亚硝胺污染物的化学结构

日益严峻的威胁：亚硝胺监管行动时间表

制药行业开展了一次大规模安全审计，旨在查明亚硝胺杂质。虽然此次行动最初只涉及特定药物，但目前对亚硝胺的检测已扩展至各类药物，不论老药还是新药都可能面临风险。

大量因亚硝胺导致的召回事件凸显了各种分析工具在检测和消除亚硝胺隐藏污染源方面的有效性。



致突变性杂质分析：不断演变的格局

- [FDA 于 2023 年 8 月发布了关于原料药中亚硝胺杂质可接受摄入量限值的指南](#)，与 ICH 4 月份开始实施的 M7(R2) 指导原则一致，有望实现监管协调。该框架有助于评估成品药中的致突变性与致癌风险。FDA 在其网站上公布了具体信息，包括建议的可接受摄入量、检测方法和安全性评估。
- 测定致突变性杂质面临的主要挑战在于要求的检出限非常低。最新发布的指南要求采用高灵敏分析技术，能够在非常低的水平（通常在百万分之一 (ppm) 至十亿分之一 (ppb) 范围内）下检出并测定这些杂质。
- 先进的技术，如三重四极杆质谱系统，可以成为实现超低检出限的关键工具。这些仪器可以提供：
 - 更低的基线，以获得更出色的信噪比 (S/N)，从而实现更低的方法 LOQs
 - 更低的 LOQs 确保系统能够满足未来需求（安全限值可能进一步降低）
- 多反应监测 (MRM) 可减少干扰，提高方法选择性和特异性，并有助于确认是否存在杂质。

经验证的 GC/TQ 方法助力检测 NDMA 和其他亚硝胺

配备 Agilent 7693A 自动液体进样器的 [Agilent 8890 气相色谱系统](#)与 [Agilent 7010 系列三重四极杆 GC/MS](#) 联用，是分析 NDMA 和致突变性杂质的推荐解决方案。该系统在测定沙坦类成品药和原料药中的 9 种亚硝胺药物杂质方面表现出卓越的性能，能够在 3 ppb 浓度下可靠地定量所有 9 种杂质。



下载亚硝胺 GC/TQ 分析消耗品订购指南

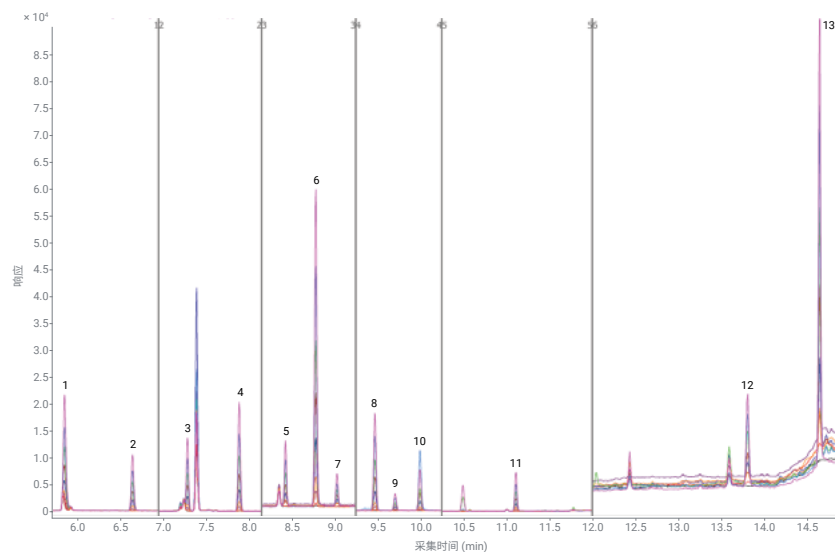


使用安捷伦 GC/MS/MS 仪器筛查成品药和原料药中的亚硝胺杂质

FDA 和 EMA 等监管机构要求药品上市许可持有人使用经过验证的方法进行风险评估和确证试验。虽然 GC/MS/MS 方法最初侧重于 N-亚硝基二甲胺 (NDMA) 和 N-亚硝基二乙胺 (NDEA)，但根据风险评估，目前筛查范围已扩展至其他类型的亚硝胺。

本应用简报介绍了使用 Agilent 8890 GC 和 Agilent 7010 系列三重四极杆 GC/MS/MS 联用系统，在痕量水平下筛查和评估有机或水性基质中成品药和原料药中的 13 种亚硝胺杂质 (NDMA、NDEA、NMOR、NMEA、NPYR、NPIP、NEIPA、NDIPA、NDPA、NDBA、NMPA、NMPEA 和 NDPH) 的全面解决方案。

如果结果为阳性，则开发并验证一种特定的定量方法用于确证试验。本研究证明了 8890 GC 与 7010 系列 GC/MS/MS 系统联用的有效性，为可靠的痕量分析提供了卓越的性能和更高的电离效率。



多反应监测/总离子流色谱图叠加，显示了 13 种亚硝胺杂质的保留时间。



阅读完整应用简报

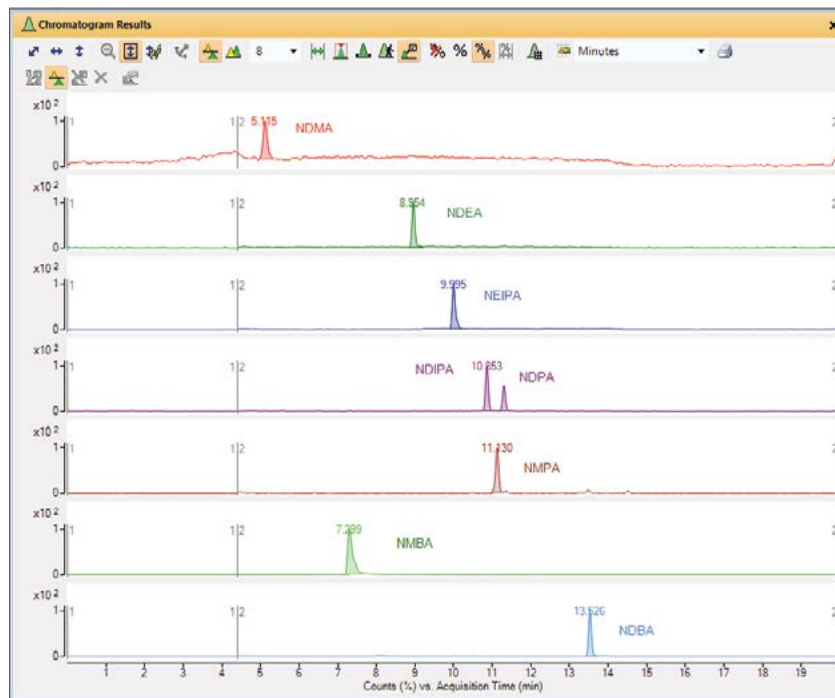


同时测定二甲双胍中的八种亚硝胺杂质

由于存在 NDMA，FDA、EDQM 和卫生科学局等监管机构最近要求召回二甲双胍，这也表明了有必要对血管紧张素 II 受体阻滞剂 (ARB) 药物以外的其他各种 APIs 和成品药进行全面检测。然而，挑战在于如何实现可靠的分析方法所需的灵敏度。

本应用简报介绍了一种基于 Agilent 6470 三重四极杆技术的高灵敏度 LC/MS/MS 方法，旨在用于同时测定二甲双胍原料药中的 8 种亚硝胺杂质：NDMA、NDEA、NMBA、NEIPA、NDIPA、NMPA、NDPA 和 NDPA。

使用 Agilent MassHunter 采集软件分析和采集数据，MassHunter Acquisition Optimizer 软件则可以测定 MRM 参数，包括前体和子离子、碎裂电压和碰撞能量。



标准溶液中亚硝胺杂质 (0.6 ng/mL) 的代表性多反应监测色谱图。

下载亚硝胺 LC/MS 分析消耗品工作流程订购指南



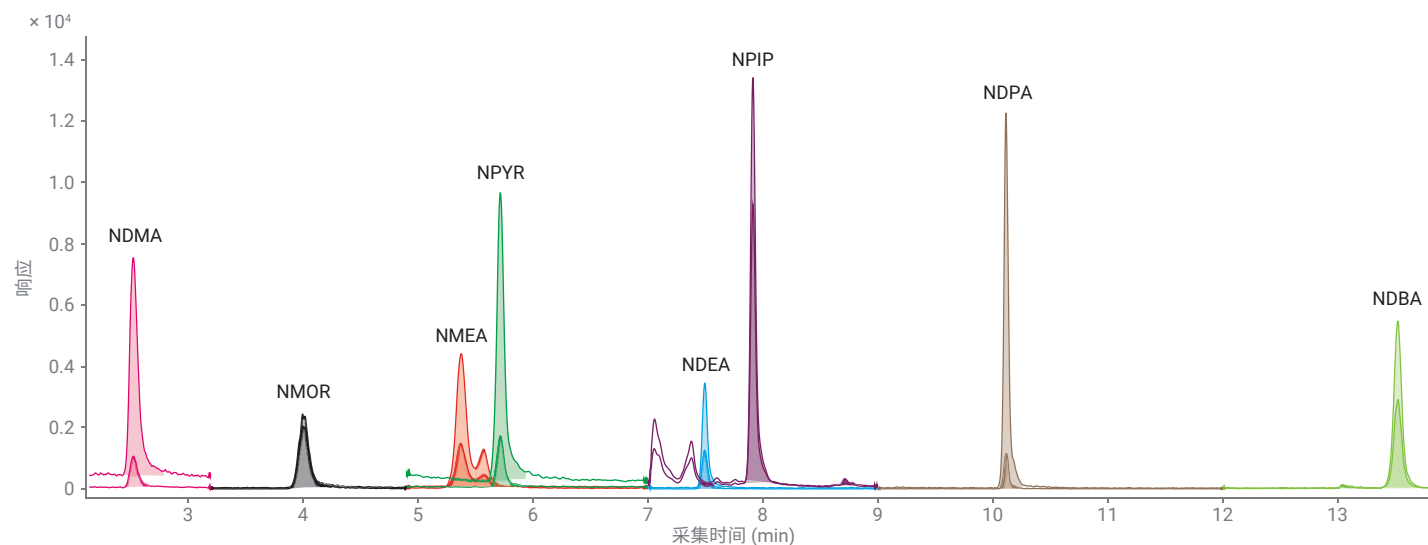
阅读完整应用简报



使用 Agilent 6475 三重四极杆液质联用系统测定亚硝酸胺杂质

Agilent 6475 三重四极杆液质联用系统可以在法规要求规定的低浓度水平下，可靠地定量亚硝酸胺杂质 NDMA、NMOR、NMEA、NPYR、NDEA、NPIP、NDPA 和 NDBA。该方法可用于不同 ARB 药品中上述杂质的定量，并可根据药品的洗脱模式改变色谱条件。

这篇应用简报的关键结果包括：所有分析物均获得了理想的色谱分离和峰形，如下图所示。该研究还证明了在所有检测水平下均可获得出色的精密度和准确度。



标准溶液中 8 种亚硝酸胺杂质 (1 ng/mL) 的多反应监测色谱图。

阅读完整应用简报



致突变性杂质分析的未来发展方向是什么？

- 法规指南和可接受摄入量可能会变得更具针对性，新出台的 FDA 指南要求通过检查数据或与类似化合物进行比较以作为参考来确定是否存在某些亚硝胺杂质。
- 致癌风险的预测方法愈发重要。在针对不同的 API 类别规定风险水平时，最新出台的 FDA 指南与 ICH M7(R2) 原则保持一致。杂质分析可加快分析过程。
- 传统的致癌性评估方法（如啮齿类动物试验）可能会被能够预测亚硝胺是否存在的计算工具所替代。虽然用于药物杂质致突变性预测的计算机模拟工具已为监管机构所采纳，但用于亚硝胺污染物的类似方法尚未得到广泛报道。

更多信息

- 在我们的网页上查找网络研讨会、视频、应用简报和其他资源：[安捷伦致突变性杂质分析解决方案](#)
- 在我们的网页上查找其他资源：[安捷伦合规支持与服务](#)



Agilent 1290 Infinity II LC 与 Agilent 6475 LC/TQ 的联用系统是一套功能强大的分析系统，能够日复一日地提供高性能、高灵敏度以及高样品通量。



Agilent 6495 LC/TQ 是一种专为大批量样品检测而设计的超高性能系统。这款 LC/MS/MS 采用创新的 iFunnel 技术，对于极具挑战性的样品亦能实现痕量检出限。

第 3 章：残留溶剂

了解残留溶剂表征

残留溶剂是 APIs 或成品药中不希望存在的化学成分。残留溶剂可能具有多种来源：

- 合成或反应副产物
- 某些原料药固有的不稳定性
- 生产过程中使用的辅料和水
- 与生产设备和包装材料的相互作用，包括容器密封系统 (CCSs)

针对残留溶剂的主要法规指南包括 [USP <467>](#)，它与 [ICH Q3C\(R8\) 指导原则](#) 高度一致。该指南将残留溶剂分为三类：

- 1 类：应避免使用的溶剂，包括已知的人类致癌物、高度疑似的人类致癌物和环境有害物质
- 2 类：应限制使用的溶剂，包括非遗传毒性的动物致癌物或会导致其他不可逆毒性（例如神经毒性或致畸性）的试剂。这类溶剂还包括怀疑会造成严重但可逆毒性的溶剂
- 3 类：低毒性溶剂；没有基于健康的暴露限值



[Agilent 8697 顶空进样器](#)和 [Agilent 8890 气相色谱系统](#)可快速、准确地分析药物产品中的 1 类和 2A/B 类溶剂的含量，且具有较高重现性。

残留溶剂检测方法

[USP <467>](#) 就残留溶剂的检测方法和决策制定提供了全面的框架。当首次发布该章节时，某些实验室在证明其方法具有足够高的灵敏度以满足低浓度 1 类参比标样的信噪比要求方面面临着挑战。很快他们发现，部分问题源于对 1 类标准品的多级水溶液稀释。

现在，在确保符合残留溶剂分析要求方面，生产商有两种设计选项。他们可以对最终药品进行直接分析，也可以对整个生产链中的溶剂进行累积分析。在任何情况下，对正式产品进行检测都是可以接受的。如果在正式产品生产期间未使用溶剂，则采用累积方法。该方法会计算 API 和辅料或膳食成分中的溶剂水平，以测定正式产品中的总体溶剂含量。

如果在正式产品生产期间使用了溶剂，则仍然可以应采用第一步中的累积方法。对于使用的每种溶剂，测定成品中或生产步骤后的含量。

虽然水溶性和非水溶性药品有特定的方法，但检测决策树都遵循以下三个流程：

- 流程 A：鉴定和限值检测
- 流程 B：确证试验
- 流程 C：定量检测

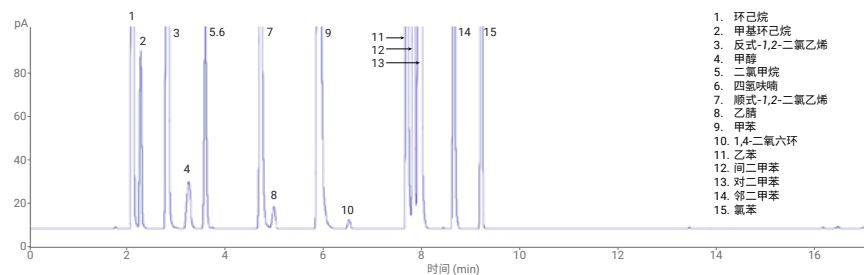
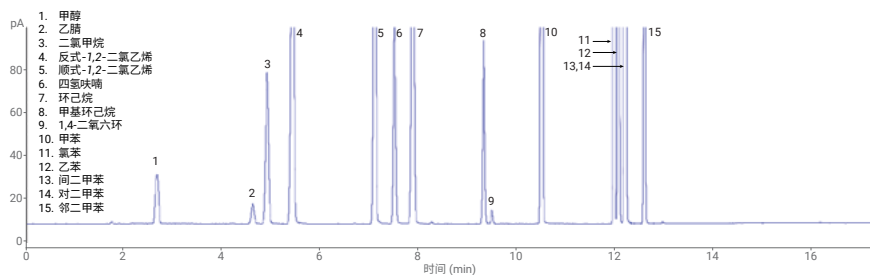


[Agilent Intuvo 9000 气相色谱系统](#)配置了双柱、双 FID 和 [Agilent 8697 顶空进样器](#)，大大缩短了分析时间并简化了残留溶剂的检测流程。[Intuvo 残留溶剂分析仪](#)经过预配置和出厂测试，可快速、准确地分析药物产品中的 1 类和 2A/B 类残留溶剂，且具有较高重现性。

提高残留溶剂检测通量

USP <467> 规定了药物中残留溶剂分析的标准，强调了溶剂选择在生产中的关键作用。USP <467> 规定采用双柱分析进行确认，而传统上这需要在常规气相色谱系统上分别运行两次。然而，Agilent Intuvo 9000 气相色谱系统配备用于双火焰离子化检测器 (FID) 的进样口分流器，彻底改变了这一流程，可在单次运行中进行两次分析，分析时间缩短一半，大大提升了效率。

在 2A 类溶剂的色谱分析中，该方法表现出卓越的峰对称性。由于 Agilent DB-624 Select UI 和 Agilent DB-WAX UI 色谱柱的固定相不同，洗脱顺序也有所变化。虽然 DB-624 Select UI 色谱柱在分离 1 类溶剂中的关键分析物（如四氯化碳）方面表现出色，但 DB-WAX UI 色谱柱对 2A 类溶剂中的二甲苯异构体具有优异分离度。同时使用这两种色谱柱具有明显优势，可确保 1 类和 2A 类溶剂均获得出色的色谱分析。这种简化方法可以提高性能，同时简化分析过程。



采用 Agilent DB-624 Select UI 色谱柱（左图）和 Agilent DB-WAX UI 色谱柱（右图）分析 2A 类溶剂

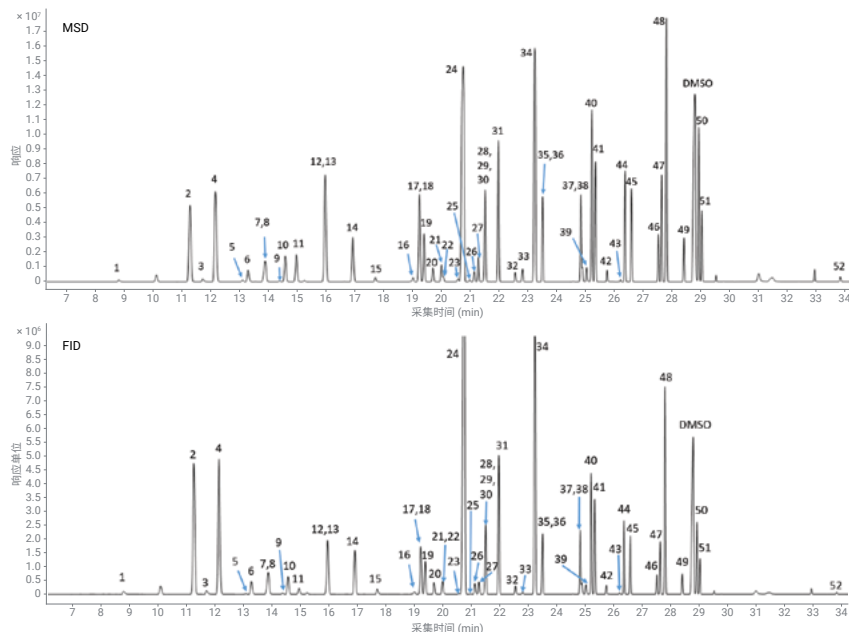
阅读完整应用简报



USP <467> 1 类、2 类和 3 类残留溶剂分析

质谱检测 (MSD) 是鉴别挥发性有机溶剂 (尤其是未知溶剂) 的不错选择。GC 和 GC/MSD 通常是两套单独的系统, 在可能使用不同载气或色谱柱的两套系统间进行方法转移可能需要较长时间。本应用简报使用配置双火焰离子化检测器 (FID) 和 MSD 的 8890 气相色谱系统进行三类残留溶剂分析。通过顶空进样器或自动液体进样器引入样品, 分流比为 1:1。FID 或 MSD 均可用作定量分析工具, MSD 也可用于未知组分的定性分析。

色谱分析表明, 各类化合物在 GC/MS/SCAN 和 FID 检测器中均获得良好峰形。然而, 一些化合物对, 如甲基叔丁基醚和反式-1,2-二氯乙烯, 在 DB-624 色谱柱上共洗脱, 无法通过 FID 定量。在这种情况下, 可以分别提取并处理每种化合物的独特离子, 以实现准确测量。异丙醇和甲酸乙酯也发生共洗脱, 在本研究中一起定量测定, 但选择具有不同性质的色谱柱可以提高化合物分离度以实现准确定量。



Agilent DB-624 色谱柱上 52 种化合物的 GC/MSD (上图) 和 FID 色谱图 (下图)。

阅读完整应用简报



残留溶剂分析有哪些新进展？

- 2021 年 5 月，ICH 宣布其 Q3C 允许暴露限量 (PDEs)：2-甲基四氢呋喃 (2-MTHF)、环戊基甲醚 (CPME) 和叔丁醇 (TBA)。该指导原则自 1997 年开始实施，旨在针对药物生产中毒性较低的溶剂提供相关建议，最近的修订工作是根据溶剂的最新毒理学数据更新 PDE 水平的一部分。

更多信息

- 在我们的网页上查找网络研讨会、视频、应用简报和其他资源：[安捷伦残留溶剂分析解决方案](#)
- 在我们的网页上查找资源：[安捷伦合规支持与服务](#)



老化设备可能无法满足日益严苛的法规和效率要求。[了解安捷伦技术更新计划。](#)



美国药典采用 3 种分析方法来鉴别和定量残留溶剂。使用[安捷伦的 USP 和 ICH Q3C\(R5\) 消耗品订购指南](#)，查找经过验证的方法并获取您所需的消耗品。

第 4 章：杂质元素

了解杂质元素

杂质元素分析在药物开发和生产质量控制 (QC) 中起着至关重要的作用。即使摄入痕量杂质元素 (图 4.1)，也可能造成毒性。因此，如果药品中存在这些杂质元素会带来严重的健康风险。

生产过程中与设备、容器的接触或者原辅料都可能将杂质元素引入药品中。常规 QC 检测可确保这些杂质在可接受限值内。杂质元素分析可用于确认成品药的批次间一致性，并为评估和降低风险提供关键数据。

分析仪器和技术方面的进步，如电感耦合等离子体质谱 (ICP-MS) 和电感耦合等离子体发射光谱 (ICP-OES)，可用于开发准确且具有特异性的杂质元素分析方法。与传统比色法相比，这些现代技术具有更高的灵敏度，并且能够在痕量水平下检测更多元素。

H																	He	
Li	Be											B	C	N	O	F	Ne	
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl	Ar	
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr	
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I	Xe	
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn	
Fr	Ra	Ac	Rf	Db	Sg	Bh	Hs	Mt	Ds	Rg	Cn	Nh	Fl	Mc	Lv	Ts	Og	
			Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu		
			Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr		

- 1类:** 公认对人体有害的有毒物质，一般不用于药品生产。
- 2类:** 毒性水平受给药方法的影响。
- 2A类:** 出现在成品药中的可能性较高。
- 2B类:** 出现在成品药中的可能性较低。
- 3类:** 口服时毒性相对较轻 (PDEs 较高)。不过，对于吸入和非肠道给药，可能需要重新评价其风险状况。

图 4.1. 杂质元素与规定的每日允许暴露限量 (PDEs)。请注意，其他元素，包括 Al、B、Ca、Fe、K、Mg、Mn、Na、W 和 Zn，没有规定 PDEs，但仍需要考虑。来源: ICH Q3D 指南

杂质元素的监管环境

多年来，USP 章节 <231> 一直被认为是检测药物中重金属的标准方法。然而，它有几个局限性，包括依赖比色检测法，该方法缺乏特异性和准确性。

2014 年，[ICH Q3D 杂质元素指南](#) 开始实施，为评估和控制成品药中的杂质元素提供了统一的方法。

2018 年，美国药典进一步修订了杂质元素检测标准。

由此，[USP <232>](#) 取代了 USP 章节 <231>，为杂质元素检测引入了更现代、更科学严谨的方法。[USP 章节 <233>](#) 名为“杂质元素 — 流程”，作为章节 <232> 的补充。

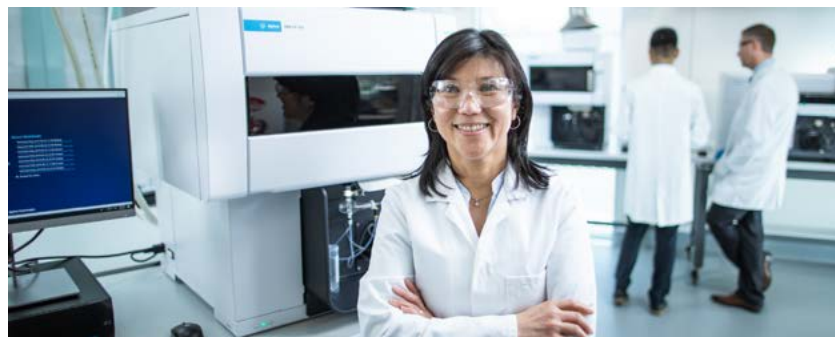
2022 年，药典论坛对章节 <232> 进行了重大修改，新增了皮肤和经皮给药途径的 PDEs，并对镍、金和银的 PDEs 计算错误进行了更正。这使药典要求与 2022 年 9 月生效的 ICH 指南 Q3D(R2) 保持一致，确保提高药品的安全性和合规性。

USP 章节 <232>/<233> 的主要变更包括：

- 采用 ICP-MS 和 ICP-OES 仪器作为杂质元素分析的主要技术，因为它们具有出色的准确度和灵敏度
- 将检测列表扩展至 24 种元素，涵盖的杂质范围更广
- 根据毒理学数据，确定每种元素的具体每日允许暴露限量 (PDE)
- 增加风险评估标准和药物中杂质元素水平的控制策略。

从样品前处理到报告生成的 USP 方法

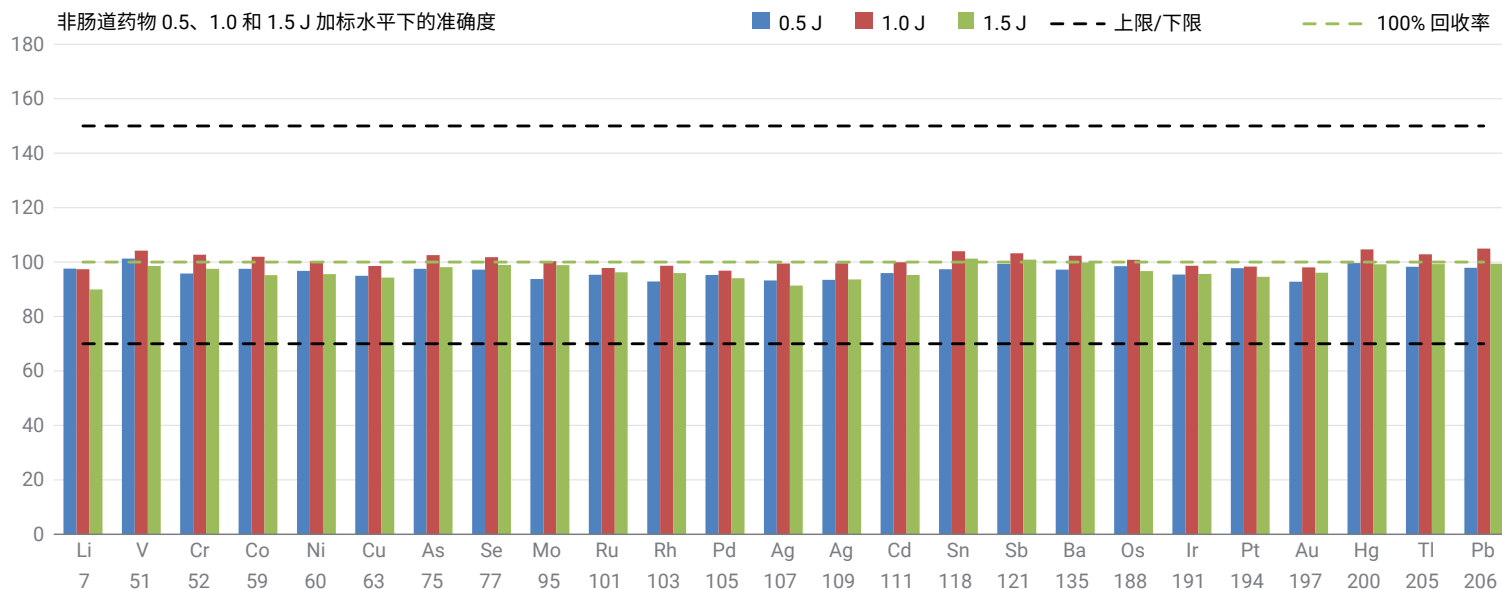
可靠地满足杂质元素分析法规要求的完整工作流程，[观看网络研讨会及更多内容](#) ▶



分析人工泪液中的杂质元素

本应用简报详细介绍了使用 Agilent 7900 ICP-MS 准确测量无菌人工泪液 (SATED) 中杂质元素的方法。该分析的重要性在于, 根据 USP 和 ICH, 眼科用溶液没有相应的元素污染物 PDEs。利用非肠道药物的 PDEs 和 5 g/日的剂量假设, 得出了 24 种元素的浓度限值 (J 值)。

以 0.5、1.0 和 1.5 J 的浓度对 SATED 样品加标。每个加标水平下的可接受标准包括减去未加标样品中的含量后回收率落在 70%–150% 范围内。下图表明, 每个加标水平下所有 24 种元素的加标回收率满足该要求, 且波动不超过 10%。



采用 Agilent 7900 ICP-MS 获得的 0.5、1.0 和 1.5 J 加标水平下 SATED 样品的准确度结果。

阅读完整应用简报



杂质元素分析的未来发展方向是什么？

- 分析技术将继续创新。高分辨 ICP-MS 和 AI 驱动方法的进展能够进一步简化常规样品的分析。
- 通过建立强大的数据库加强数据合作，有望提高早期杂质元素鉴别和研究的水平。
- 预计监管范围将进一步扩大，可能包括纳米颗粒和生物制剂等新型药物形式。
- 统一的测试方案将变得更加精简。随着该领域的成熟，可能会出现标准化的元素检测流程，从而确保整个制药领域的一致性。

更多信息

- [元素分析产品选择工具](#)
- [安捷伦 ICP-MS 系列](#)
- 在我们的网页上查找网络研讨会、视频、应用简报和其他资源：[安捷伦杂质元素分析解决方案](#)
- 在我们的网页上查找其他资源：[安捷伦合规支持与服务](#)



[Agilent 7900 ICP-MS](#) 是一款灵活的单四极杆电感耦合等离子体质谱仪，非常适合常规药物 QA/QC 分析。该系统可提供非常出色的基质耐受性、有效的氦碰撞模式、超低的检出限和更宽的动态范围。ICP-MS 对每个样品的测量时间约为 3 分钟，因此特别适用于高通量实验室。它能够在 ppt 级到百分级浓度水平下定量绝大多数元素（并测量同位素组成），还可以连接到色谱系统进行形态分析。



如需了解更多信息，请访问安捷伦小分子药物开发解决方案



Separation Science
PREMIER LEARNING FOR ANALYTICAL SCIENTISTS

DE66116382
5994-7168ZHCN