



## 快速制药清洁验证

DCS-Cell 原位电离小型质谱解决方案

### 简介

我国是原料药生产大国，很多原料合成工艺路线在实验室成功后，还必须经过中试放大阶段才能投入到工业化生产中，而这些中试车间很多都对洁净度有较高要求。

为了确认设备的清洗洁净度，残留物需要进行清洗验证。目前制药行业的规范<sup>[1,2]</sup>中，规定了高效液相色谱法（HPLC，专属方法）和总有机碳法（TOC，非专属方法）两种方法来检测残留物。HPLC<sup>[2,3]</sup>的优势为对每一种有机化合物都有其针对性，缺点为检测耗时间较长，一般检测时长可达数小时以上，而且操作相对比较复杂，灵敏度受限于检测器。TOC<sup>[4]</sup>的优势为灵敏度高，操作简单，缺点为针对的是有机物总和，无法对当前特定药物进行特异性检测。

本应用基于原位电离小型质谱方法对常见药物乙酰氨基酚和贝诺酯的分析，兼具上述两种方法的优势，对目标有机化合物的检测具有针对性和高灵敏度，且无需复杂的反应后处理和样品制备，可提供物质的结构信息，为短时间内实时快速地完成原料制药清洁验证工作提供解决方案。

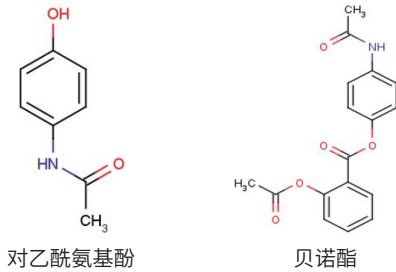
#### Author:

张婉茹（清谱科技应用中心）

## 实验方法

### 仪器及材料

Cell 微型质谱分析系统；  
直接采样电离 (DCS) 检测盒及制药清洁配套试剂；  
对乙酰氨基酚，贝诺酯，载玻片。



### 质谱条件

电离模式：正离子模式。

检测方式：全扫描模式，选择离子扫描模式，产物离子扫描模式。

### 实验步骤

1. 分别配制对乙酰氨基酚和贝诺酯溶液，浓度分别为 1000  $\mu\text{g/mL}$ 、100  $\mu\text{g/mL}$  和 10  $\mu\text{g/mL}$ ，待用。
2. 取对乙酰氨基酚或贝诺酯待测液 10  $\mu\text{L}$ ，均匀涂于载玻片的中心处，使其自然干燥，模仿有药物残留的反应釜表面。1000  $\mu\text{g/mL}$ 、100  $\mu\text{g/mL}$  和 10  $\mu\text{g/mL}$  分别对应表面残留量为 10  $\mu\text{g}$ 、1  $\mu\text{g}$  和 100 ng，考虑到本实验中取样面积为  $2 \times 2 \text{ cm}^2$ ，得到表面残留量为 2.5  $\mu\text{g/cm}^2$ 、250  $\text{ng/cm}^2$  和 25  $\text{ng/cm}^2$  的梯度样品。
3. 用 DCS 检测盒的手柄按在取样表面上平稳而缓慢的呈 S 形擦拭 (如图 1 所示)，水平擦拭后再垂直擦拭，保证待测表面的充分取样

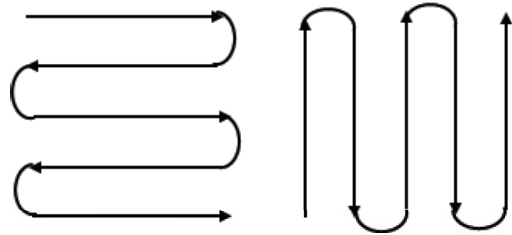


图 1. DCS 检测盒采样流程图

4. 将手柄扣入盒体，向 DCS 检测盒中加 4 滴制药清洁配套试剂，插入质谱进行检测。



## 实验结果与讨论

首先, 在正离子模式下用 DCS 检测盒对两种药物的高浓度溶液进行全扫描、选择离子扫描和产物离子扫描, 确认对乙酰氨基酚的母离子  $m/z$  为 152、子离子  $m/z$  为 110, 贝诺酯的母离子  $m/z$  为 314、子离子  $m/z$  为 272 和 121。参照前述实验步骤, 通过对表面残留量为  $2.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ 、 $250 \text{ ng}/\text{cm}^2$  和  $25 \text{ ng}/\text{cm}^2$  的梯度样品分别测定, 得到本方法对两种常见药物的最低检出含量为  $25 \text{ ng}/\text{cm}^2$  对乙酰氨基酚 (图 2) 和  $250 \text{ ng}/\text{cm}^2$  的贝诺酯 (图 3)。从擦拭取样到获得检测结果, 整个过程所需时间不超过 5 分钟。

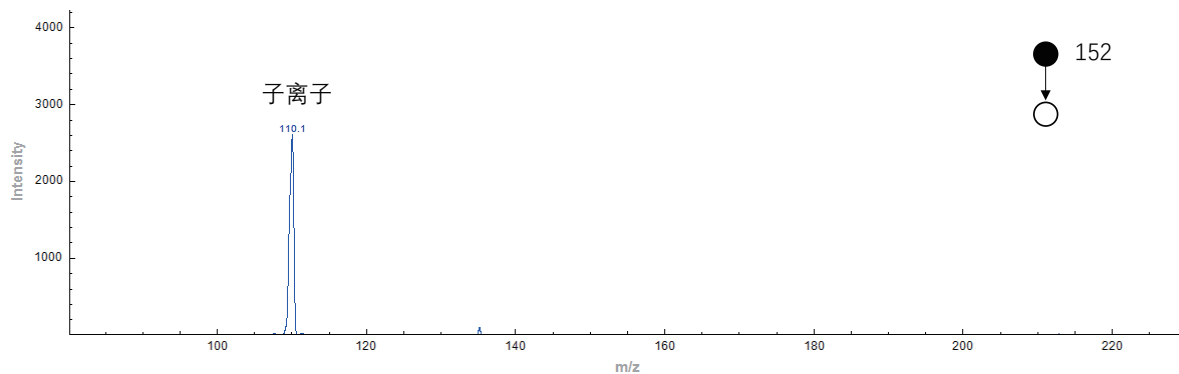


图 2. 擦拭含量为  $25 \text{ ng}/\text{cm}^2$  对乙酰氨基酚的产物离子扫描质谱图

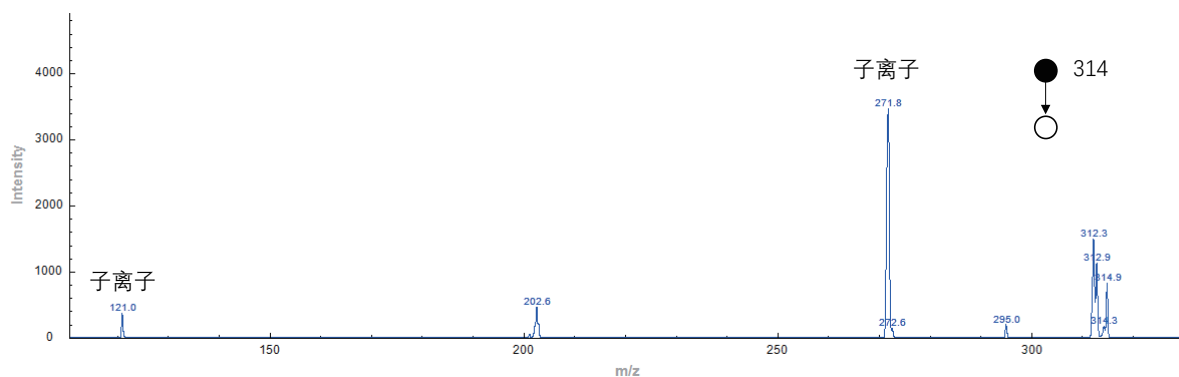


图 3. 擦拭含量为  $250 \text{ ng}/\text{cm}^2$  贝诺酯的产物离子扫描质谱图

在实际药厂生产过程中,若检测的取样面积内实际残留量不高于要求的残留限量,则可进行下一批次的生产。取样面积内残留限量的计算公式<sup>[5]</sup>为:

$$\text{残留限量}(\text{mg}) = \frac{\text{化学残留限量} \left( \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \right) \cdot \text{下一批量}(\text{kg})}{\text{与产品接触的总表面积}(\text{m}^2)} \cdot \text{取样面积}(\text{m}^2) \cdot \text{取样效率}(\%)$$

$$\text{残留限量}(\text{mg}) = \frac{10 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \cdot 158 \text{ kg}}{66.2876 \text{ m}^2} \cdot 0.0025 \text{ m}^2 \cdot 50\% = 0.0298 \text{ mg} = 29.8 \mu\text{g}$$

常规规定<sup>[5]</sup>中,化学残留限量为不超过 10 mg/kg,取样效率 50%,取样面积 25 cm<sup>2</sup>。根据文献<sup>[6]</sup>可知,企业刚生产时会进行小批量投产如几百 kg 的投产,随着时间的推移,生产工艺逐渐成熟稳定,企业有生产大批量产品的能力时一般会达到近万 kg 的投产。以生产的最小批量 158 kg 为例<sup>[5]</sup>,根据表 1 所示的内表面积,按产品平均分配到各个设备表面,计算其取样面积内的残留限量为 29.8μg。即按单位取样面积的最低检出量为 1.192 μg/cm<sup>2</sup>。

本实验中,对乙酰氨基酚和贝诺酯两种化合物的单位面积的最低检出量分别为 25 ng/cm<sup>2</sup> 和 250 ng/cm<sup>2</sup>,远低于 1.192 μg/cm<sup>2</sup> 的实际单位面积的最低检出量。由此可见,解决方案中的最低检出含量能满足制药清洁验证的需要,可灵敏、准确地对痕量药物残留进行检测。

表 1. 生产中试各容器的内表面积列表示例

#	设备编号	设备名称	内表面积 (m <sup>2</sup> )
1	F-15	升温罐	7.1592
2	F-16	结晶罐	7.1592
3	F-18	二次结晶罐	7.1592
4	C-01	压滤器出料口	1
5	L-05	离心机	1.88
6	G-01	干燥箱内壁	19.44
7	S-01	料斗	1
8	E-01	捕尘器	11.99
9	H-01	二维混合机	9.5
总计			66.2876m <sup>2</sup>

## 结论

本应用基于直接采样电离 (DCS) 检测盒的原位电离技术和 Mini  $\beta$  小型质谱分析系统, 建立了原料制药清洁验证的实时快速检测方法。该方法具有针对性强、高灵敏度、无需色谱分离和复杂的反应后处理以及样品制备、操作方便等优势, 可直接使用原位电离的 DCS 检测盒从反应釜中擦拭后进行检测, 实现快速方便的清洁程度验证, 从而提供了快速简单的制药清洁验证解决方案。

## 参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 药品生产质量管理规范 (2010 年修订). 2011.
- [2] US Food & Drug Administration (FDA). Guide to Inspections of Pharmaceutical Quality Control Laboratories. 2014.
- [3] 温燕, 刘向红, 杨凤珍. HPLC 在设备清洁验证中的应用. 宁夏石油化工, 2003, 2: 20-21.
- [4] 冯潇, 戈玲, 刘晨鸣, 徐永浩, 张玲玲, 魏然, 刘晓凡. 总有机碳分析在制药设备清洁验证中的应用. 微生物学免疫学进展, 2016, 44(3):43-48.
- [5] Active Pharmaceutical Ingredients Committee (APIC). Guidance on Aspects of Cleaning Validation in Active Pharmaceutical Ingredient Plants. 2016.
- [6] 杨敏. 化学合成类制药行业清洁生产指标体系案例研究. 辽宁: 辽宁大学, 2018.

### 北京清谱科技有限公司

地址: 北京市怀柔区大中富乐村北红螺东路 21 号 56 幢一层 103 室  
电话: 010-62700582

### 清谱 (苏州) 科技有限公司

地址: 苏州市工业园区金鸡湖大道 88 号 人工智能产业园 G4 幢 5 层 &6 层  
电话: 0512-62990390

了解更多信息 : [www.purspec.cn](http://www.purspec.cn)

售后服务 : 400-016-1058 / [service@purspec.com](mailto:service@purspec.com)



清谱科技公众号



在线售后服务