

液液萃取/GC-MS法测定硫酸软骨素钠原料中的基因毒杂质 *N*-亚硝基二甲胺与 *N*-亚硝基二乙胺

答艳楠^{1,2}, 商少华², 陈宁², 丁逸梅^{1,2*}

(1. 南京工业大学药学院, 南京 211816; 2. 江苏药物研究所有限公司药品检测与包材研究中心, 南京 210009)

摘要 目的: 建立一种液液萃取法, 采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)技术, 测定硫酸软骨素钠原料中的基因毒杂质 *N*-亚硝基二甲胺(NDMA)与 *N*-亚硝基二乙胺(NDEA)。方法: 采用 Thermo TG-WAXMS 色谱柱(30 m×0.25 mm, 0.25 μm); 柱温在 40 °C 保持 1 min, 以 25 °C·min⁻¹ 升至 240 °C, 保持 2 min; 进样口温度为 220 °C; 载气为高纯氦, 流速为 1.0 mL·min⁻¹。质谱的离子源为 EI 源; 电子能量为 70 eV; 离子源温度为 280 °C; 传输线温度为 240 °C; 进样量为 1 μL。结果: NDMA 的检测限为 0.64 ng·mL⁻¹, 在 4~16 ng·mL⁻¹ 范围内峰面积与浓度呈良好的线性关系, 相关系数 *r* 为 0.999 3。NDEA 的检测限为 0.176 ng·mL⁻¹, 在 1.1~4.4 ng·mL⁻¹ 范围内峰面积与浓度呈良好的线性关系, 相关系数 *r* 为 0.999 6。硫酸软骨素钠中均未检出 NDMA 与 NDEA。结论: 该法操作简便, 专属性强, 可以用于硫酸软骨素钠中的基因毒杂质 NDMA 与 NDEA 的测定。**关键词**: 气相色谱-质谱法; 液液萃取; 基因毒杂质; *N*-亚硝基二甲胺; *N*-亚硝基二乙胺; 硫酸软骨素钠

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2024)03-0462-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024.03.11

Determination of genotoxic impurities *N*-nitrosodimethylamine and *N*-nitrosodiethylamine in chondroitin sulfate sodium raw materials by liquid-liquid extraction/GC-MS

ZAN Yan-nan^{1,2}, SHANG Shao-hua², CHEN Ning², DING Yi-mei^{1,2*}

(1. School of Pharmacy, Nanjing University of Technology, Nanjing 211816, China; 2. Jiangsu Pharmaceutical Research Institute Co., Ltd., Drug Testing and Packaging Materials Research Center, Nanjing 210009, China)

Abstract Objective: To establish a liquid-liquid extraction method for the determination of genotoxic impurities *N*-nitrosodimethylamine(NDMA) and *N*-nitrosodiethylamine(NDEA) in chondroitin sulfate sodium by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS). **Methods:** The chromatographic column was Thermo TG WAXMS (30 m × 0.25 mm, 0.25 μm). The column temperature was maintained at 40 °C for 1 min, increased to 240 °C at 25 °C·min⁻¹ and maintained for 2 min. The inlet temperature was 220 °C. The carrier gas was high-purity helium, and the flow rate was 1.0 mL·min⁻¹. The ion source of mass spectrometry was EI source. The electron energy was 70 eV. The ion source temperature was 280 °C and the transmission line temperature was 240 °C. Injection volume was 1 μL. **Results:** The LOD of NDMA was 0.64 ng·mL⁻¹. Experiment showed

* 通信作者 Tel: (025)58139395; E-mail: JSYWS@njtech.edu.cn

第一作者 Tel: (025)58139395; E-mail: zanyannan@hotmail.com

a good linear relationship between peak area and concentration in the range of 4 – 16 ng · mL⁻¹, and the correlation r was 0.999 3. The LOD of NDEA was 0.176 ng · mL⁻¹ with a good linear relationship between peak area and concentration within the range of 1.1 – 4.4 ng · mL⁻¹. The correlation r was 0.999 6. NDMA and NDEA were not detected in chondroitin sulfate sodium. **Conclusion:** The method is simple, specific and can be used to determine the genotoxic impurities NDMA and NDEA in chondroitin sulfate sodium.

Keywords: gas chromatography – mass spectrometry; liquid – liquid extraction; genotoxic impurities; N – nitrosodimethylamine; N – nitrosodimethylamine; chondroitin sulfate sodium

N – 亚硝基二甲胺 (N – nitrosodimethylamine, NDMA) 与 N – 亚硝基二乙胺 (N – nitrosodiethylamine, NDEA) 属于 N – 亚硝胺类化合物, N – 亚硝胺类杂质是基因毒性杂质同时具有高致癌风险, 在人用药品技术要求国际协调理事会 (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use, ICH) ICH M7 (R1) 指南中列为基因毒性杂质中的“关注队列” (cohort of concern)^[1]。2018 年 7 月, 欧洲药品管理局在缙沙坦原料中检测出了 NDMA, 接着又在其他药物中检测出 N – 亚硝胺类杂质, 如二甲双胍、雷尼替丁等, 引起各国的高度重视。国家药品监督管理局 (NMPA)、欧洲药品管理局 (EMA)、美国食品药品监督管理局 (FDA) 均发布了人用药中 N – 亚硝胺类杂质控制的指导意见^[2-4], 指出 NDMA 与 NDEA 每日最大用量分别不得超过 96 与 26.5 ng。

硫酸软骨素钠是动物软骨组织中提取制得的硫酸化链状糖胺聚糖钠盐, 主要来自猪、鸡、牛、鲨鱼等动物的透明软骨^[5]。硫酸软骨素钠具有抗关节炎、抗氧化、抗动脉粥样硬化、调节肠道菌群等作用^[6], 其制备过程主要包括软骨降解、核心蛋白水解、去蛋白、回收以及纯化等^[7]。

动物来源生产的硫酸软骨素钠的提取主要是在水溶液中进行^[8], 而 NDMA 与 NDEA 作为消毒副产物极易在水中残留^[9], 且各种预处理去除工艺均不能完全去除 NDMA 与 NDEA^[10]。FDA 行业指南^[4]中也特别提到原料药 (active pharmaceutical ingredients, API) 生产中的工艺用水存在含有亚硝胺盐的可能性, 从而会导致 API 生产受到亚硝胺污染。同时, 作为硫酸软骨素钠来源的猪、鸡、牛等动物的饲料可能含有亚硝酸盐类物质, 这些物质有可能残留在动物体内, 进一步生成亚硝胺^[11-12], 会将 NDMA 与 NDEA 引入硫酸软骨素钠中。但是, 关于硫酸软骨素

钠中 NDMA 与 NDEA 的质量控制在现有研究中却未见报道。

本文根据硫酸软骨素钠易溶于水, 不溶于乙醇、丙酮或冰醋酸等有机溶剂^[13]的特点, 开发了一种液液萃取法, 采用气相色谱 – 质谱联用 (GC – MS) 技术测定硫酸软骨素钠原料中的基因毒杂质 NDMA 与 NDEA, 并对市面上 3 个生产厂家的原料开展检测, 以期对硫酸软骨素钠质量安全控制体系的完善提供参考。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Trace 1300GC – ISQ7000 气相色谱 – 质谱联用仪 (Thermo Scientific 公司); BT25S 十万分之一电子天平, BSA224S 万分之一电子天平 (赛多利斯公司); Milli – Q IQ 7000 去离子水发生装置 (Millipore 公司); WH – 2 涡旋混合仪 (上海楚定分析仪器有限公司); KH – 300DB 数控超声波清洗器 (昆山禾创超声仪器有限公司)。

1.2 试剂

标准物质: NDMA (1 000 μg · mL⁻¹, 批号 A2102018) 和 NDEA (2 000 μg · mL⁻¹, 批号 A1909202), 规格均为每支 1 mL, 溶剂均为甲醇, 均来自坛墨质检 – 标准物质中心。

色谱纯: 二氯甲烷 (TEDIA 公司)、三氯甲烷 [永华化学科技 (江苏) 有限公司]、正己烷 (TEDIA 公司)、甲醇 (默克公司)。

硫酸软骨素钠分别来自 S、X 和 Z 公司, 共 5 批, 各批号分别命名为 S1、X2、X3、Z4、Z5。

2 方法与结果

2.1 测定条件

气相色谱: 色谱柱采用 Thermo TG – WAXMS (30 m × 0.25 mm × 0.25 μm, 固定液为聚乙二醇); 采用程序升温 (起始柱温为 40 °C, 保持

1 min,以 $25\text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ 升至 $240\text{ }^{\circ}\text{C}$,保持 2 min);进样口(温度为 $220\text{ }^{\circ}\text{C}$),载气为高纯氦气,流速为 $1.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,不分流进样,进样量 $1\text{ }\mu\text{L}$ 。

质谱:采用电子轰击离子化(EI),电离电压为 70 eV ,离子源温度 $280\text{ }^{\circ}\text{C}$,质谱传输线温度 $240\text{ }^{\circ}\text{C}$,MS 四极杆温度 $150\text{ }^{\circ}\text{C}$,T-SIM 模式。NDMA 与 NDEA 的定量离子 m/z 分别为 74 和 102,定性离子 m/z 分别为 42、43 和 42、44。

2.2 溶液配制

2.2.1 NDMA、NDEA 对照品储备液 精密量取 NDMA、NDEA 各 1.0 mL ,分别置于 100 mL 量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,制得 $10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ NDMA 和 $20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ NDEA 对照品储备液。

2.2.2 混合对照品溶液 精密量取 NDMA 与 NDEA 标准储备液适量,用二氯甲烷稀释并制成每 1 mL 含 NDMA 8 ng 、含 NDEA 2.2 ng 的混合对照品溶液,摇匀,即得。

2.2.3 硫酸软骨素钠供试品溶液 精密称取硫酸软骨素钠 1.2 g 置具塞离心管中,精密加入水 4.0 mL ,涡旋使分散,超声(频率为 40 kHz 、功率为 100 W)至硫酸软骨素钠完全溶解,放至室温,再加入二氯甲烷 4 mL ,涡旋 5 min ,静置分层,取二氯甲烷层,

即得。

2.2.4 空白溶剂 取具塞离心管,精密加入水 4.0 mL ,二氯甲烷 4 mL ,涡旋 5 min ,静置分层,取二氯甲烷层,即得。

2.3 方法学验证

2.3.1 专属性试验 取混合对照品溶液、二氯甲烷、空白溶剂、硫酸软骨素钠供试品液,进样测定,记录色谱图。选择离子(T-SIM)色谱图见图 1,专属性结果见图 2。由图 2 可知,该方法的专属性较强。

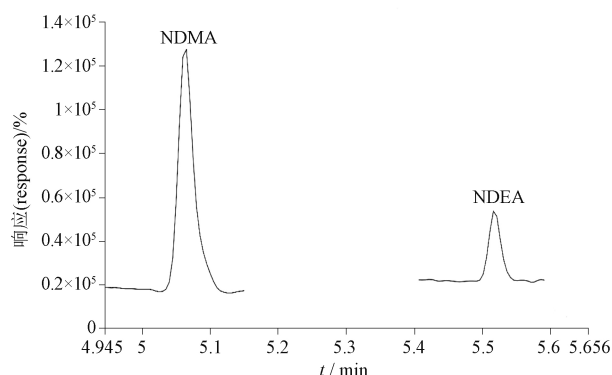
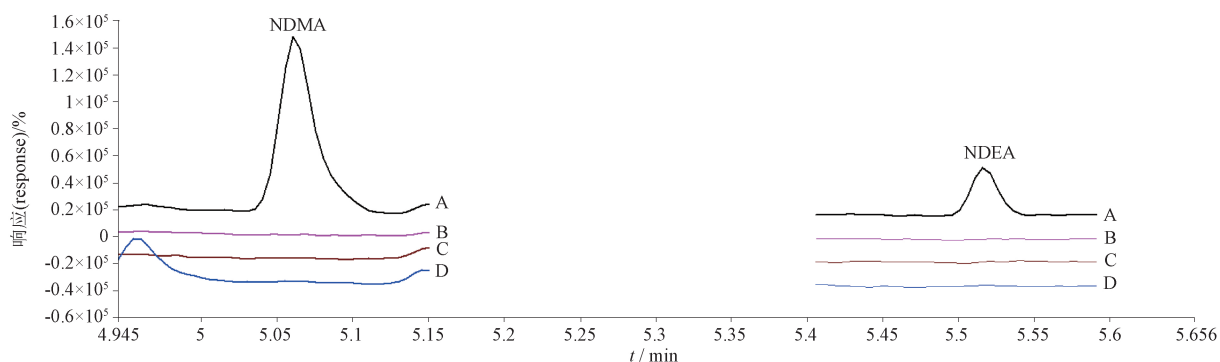


图 1 NDMA 与 NDEA 混合对照品溶液的 T-SIM 色谱图

Fig.1 T-SIM chromatogram of mixed reference substance solution of NDMA and NDEA



A. 混合对照品溶液(mixed reference substance solution) B. 二氯甲烷(dichloromethane) C. 空白溶剂(blank solvent) D. 硫酸软骨素钠供试液(test solution of chondroitin sulfate sodium)

图 2 NDMA 与 NDEA 的专属性试验

Fig.2 Specificity experiments of NDMA and NDEA

2.3.2 精密度试验 取混合对照溶液,连续进样 5 针,记录色谱图。测定 NDMA 的方法精密度试验结果 RSD 为 2.6% ,NDEA 的方法精密度试验结果 RSD 为 3.2% 。从总体上来看,仪器稳定,精密度良好,可以进行样品分析。

2.3.3 线性与范围 精密量取 NDMA 与 NDEA 标

准储备液适量,用二氯甲烷稀释并制成每 1 mL 含 NDMA 为 400 ng 、含 NDEA 为 110 ng 的混合对照储备溶液,摇匀。

精密量取上述混合对照品储备溶液适量,用二氯甲烷分别稀释并配制成含 NDMA $4、6、8、12、16\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 与 NDEA $1.1、1.6、2.2、3.3、4.4\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$

系列浓度的标准曲线溶液,摇匀,进样测定,记录色谱图,以质量浓度 X 为横坐标,峰面积 Y 为纵坐标进行线性回归。得 NDMA 和 NDEA 回归方程:

$$Y = 394.2X - 94.79 \quad r = 0.9993$$

$$Y = 309.5X - 15.27 \quad r = 0.9996$$

结果表明,NDMA 和 NDEA 质量浓度分别在 $4 \sim 16 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $1.1 \sim 4.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与峰面积呈良好的线性关系。

2.3.4 检测限和定量限 以信噪比 $S/N \geq 3$ 为检测限,以信噪比 $S/N \geq 10$ 为定量限。NDMA 的检测限为 $0.64 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,定量限为 $1.60 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$;NDEA 的检测限为 $0.176 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,定量限为 $0.44 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.3.5 回收率试验 精密量取 NDMA 与 NDEA 对照品储备液适量,分别用水稀释并制成低(含 NDMA $4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 NDEA $1.1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、中(NDMA $8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 NDEA $2.2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)、高(NDMA $16 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 NDEA $4.4 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)3 个浓度的回收率混合对照品储备溶液,摇匀,备用。

精密称取硫酸软骨素钠(批号 X3)1.2 g,置具塞离心管中,分别精密加入低、中、高 3 个浓度的回收率混合对照品储备溶液 4.0 mL,在“2.2.3”项从涡旋使分散开始操作,各平行制备 3 份,即得低、中、高 3 个浓度的回收率溶液。同时取“2.2.2”项的混合对照品溶液,进样测定,记录色谱图,结果见表 1、2,表明回收率满足测定要求。

表 1 NDMA 的回收率试验结果

Tab.1 Recovery test results of NDMA

加入量 (added)/ ng	测得量 (measured)/ ng	回收率 (recovery)/ %	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/ %
16.00	13.79	86.2	88.1	2.4
16.00	14.33	89.5		
16.00	14.88	93.0		
32.00	27.93	87.3		
32.00	27.81	86.9		
32.00	28.19	88.1		
64.00	56.05	87.6		
64.00	55.88	87.3		
64.00	55.43	86.6		

2.3.6 重复性与中间精密度试验 精密量取 NDMA 与 NDEA 对照品储备液适量,用水稀释并制成含

表 2 NDEA 的回收率试验结果

Tab.2 Recovery test results of NDEA

加入量 (added)/ ng	测得量 (measured)/ ng	回收率 (recovery)/ %	平均回收率 (average recovery)/%	RSD/ %
4.400	4.726	107.4	108.7	4.8
4.400	4.999	113.6		
4.400	4.969	112.9		
8.800	9.940	113.0		
8.800	9.720	110.5		
8.800	9.961	113.2		
17.60	17.42	99.0		
17.60	18.65	105.9		
17.60	18.17	103.2		

NDMA $8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 NDEA $2.2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的加标混合对照品储备溶液,摇匀,备用。精密称取硫酸软骨素钠(批号 X3)1.2 g,置具塞离心管中,分别精密加入加标混合对照品储备液 4.0 mL,在“2.2.3”项从涡旋使分散开始操作,平行配制 6 份,即得重复性试验供试溶液;另一名分析人员于不同自然日,按“重复性试验供试溶液”配制方法,平行配制 6 份,即得中间精密度供试溶液。同时分别取“2.2.2”项的混合对照品溶液,进样测定,记录色谱图。结果表明,重复性试验中,NDMA 和 NDEA 的平均回收率分别为 85.3% 和 105.7%,RSD 分别为 2.3% 和 3.4%;中间精密度试验中,NDMA 和 NDEA 的平均回收率分别为 88.3% 和 107.1%,RSD 分别为 2.3% 和 3.8%。说明该方法重复性、精密度良好。

2.3.7 稳定性试验 取混合对照品溶液和“2.3.5”项中浓度回收率溶液,分别在 0、1、3、5、7、9、11、15、19、23、24 h 测定峰面积。并以 0 h 峰面积为标准进行计算。对照品溶液在 24 h 内,NDMA 和 NDEA 峰面积的 RSD 分别为 1.9% 和 2.4%;中浓度回收率溶液在 23 h 内,NDMA 和 NDEA 峰面积的 RSD 分别为 2.4% 和 3.9%。结果表明混合对照品溶液在 24 h 内,中浓度回收率溶液在 23 h 内稳定性良好。

2.3.8 耐用性试验 采用单因素法,参照“2.1”项测定条件,分别改变其中的升温速率(25 ± 2) $^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$ 、流速(1.0 ± 0.1) $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 、进样口温度(220 ± 10) $^{\circ}\text{C}$,取 X3 批次样品 6 份,按“2.2.3”项,制备硫酸软骨素钠供试品溶液,进样测定 NDMA 和

NDEA 的含量,记录色谱图,并对测定结果进行比较。在各测定条件下,NDMA 和 NDEA 均未检出,表明在色谱条件有小的变动时,测定结果不受影响。

2.4 样品测定

按“2.2.3”项制备硫酸软骨素钠供试品溶液,进样测定,记录色谱图。结果3个企业的5批硫酸软骨素钠中均未检出 NDMA 与 NDEA。

3 讨论

3.1 NDMA 与 NDEA 的限度

欧洲医药管理局(EMA)在2020年6月25日颁布的《Nitrosamine impurities in human medicinal products》^[14]中规定:NDMA 的 PDE 值为 $96.0 \text{ ng} \cdot \text{d}^{-1}$, NDEA 的 PDE 值为 $26.5 \text{ ng} \cdot \text{d}^{-1}$ 。

硫酸软骨素钠片的每日最大用量为 3.6 g,硫酸软骨素钠注射液的每日最大用量为 80 mg,因此,以硫酸软骨素钠片的每日最大用量 3.6 g 来计算 NDMA 和 NDEA 的限度值。通过溶解度试验得知,每 1 mL 水中能溶解 0.3 g 硫酸软骨素钠,因此本研究中的限度为: $0.3 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的硫酸软骨素钠溶液中含 NDMA 不得超过 $8 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,含 NDME 不得超过 $2.2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

3.2 萃取条件的优化

采用单因素法依次优化萃取溶剂(二氯甲烷、三氯甲烷、正己烷)和涡旋时间(3、5、10、20 min)2个影响因素。结果见图3、4。结果表明,萃取效果最好的是二氯甲烷与三氯甲烷,NDMA 与 NDEA 的萃取回收率分别在 85.0%~115.0%,RSD 均 < 5%。由于 NDMA 与 NDEA 在正己烷中萃取效率低,而三氯甲烷为易制毒试剂,不容易购买,因此选择二氯甲烷作为萃取溶剂。

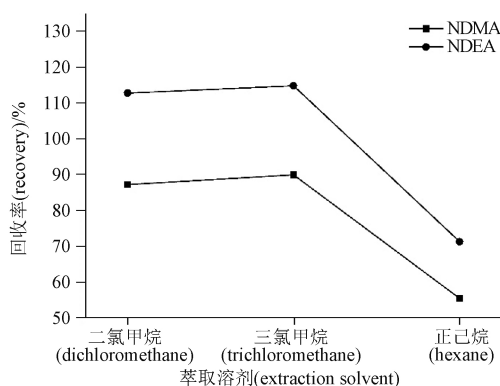


图3 萃取溶剂对萃取结果的影响

Fig. 3 Effects of extraction solvent on extraction results

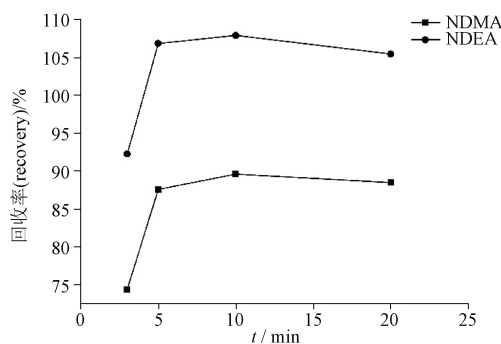


图4 涡旋时间对萃取结果的影响

Fig. 4 Effects of vortexing time on extraction results

萃取时,萃取溶剂和水相充分接触,是萃取的必要条件之一,因此实验考察了不同涡旋时间对萃取回收率的影响。结果表明,涡旋 5 min 后萃取回收率达到平台期,NDMA 与 NDEA 的萃取回收率分别为 86.6% 和 105.9%,RSD < 5%。考虑到工作效率,选择涡旋 5 min 作为萃取条件。

4 小结

本研究建立了一种液液萃取法,采用气相色谱-质谱联用(GC-MS)技术,测定硫酸软骨素钠中的基因毒性杂质 NDMA 与 NDEA。本研究选择二氯甲烷作为萃取溶剂,避免了 *N,N*-二甲基甲酰胺、*N*-甲基吡咯烷酮等酰胺类高沸点溶剂的使用,这些溶剂在高温下容易产生亚硝胺类杂质^[2],干扰测定。通过液液萃取,避免原料药如雷尼替丁等因检测温度过高而产生的亚硝胺类降解杂质^[15],干扰测定。目前,已报道的大多数化合物中亚硝胺类杂质测定采用 LC-MS/MS 技术^[16-18],而 GC-MS 技术的使用,可以降低成本,节约资源。

综上所述,本方法为高水溶性原料,如硫酸软骨素钠、盐酸二甲双胍、盐酸雷尼替丁等需要进行亚硝胺类杂质检测的样品提供了新的研究思路。

参考文献

- [1] ICH. M7(R1) Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals of limit potential carcinogenic risk[EB/OL]. (2017-03-31)[2020-04-11]. https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf
- [2] 国家药监局药审中心. 国家药监局药审中心关于发布《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》的通告(2020年1号)[EB/OL]. [2020-05-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200508160101122.html>

NMPA. Notice of the Center for Drug Evaluation of the State Food

- and Drug Administration on Issuing the “Technical Guidelines for Research on Nitrosamine Impurities in Chemical Drugs (Trial)” (No. 1, 2020) [EB/OL]. [2020-05-08]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20200508160101122.html>
- [3] EMA. Assessment report [EB/OL]. [2020-07-09]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report-en.pdf>
- [4] FDA. Control of nitrosamine impurities in human drugs [EB/OL]. [2020-09-01]. <https://www.fda.gov/media/141720/download>
- [5] 赵琳, 姜雨, 兰韬, 等. 硫酸软骨素钠质量安全标准及关键控制点研究进展 [J]. 食品工业科技, 2022, 43(19): 7
ZHAO L, JIANG Y, LAN T, *et al.* Research progress on quality and safety standards and critical control points of sodium chondroitin sulfate [J]. *Food Ind Sci Tech*, 2022, 43(19): 7
- [6] 蓝伟, 陈建平. 硫酸软骨素的生物活性及其构效关系研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2022, 13(15): 4924
LAN W, CHEN JP. Research progress on the biological activity of chondroitin sulfate and its structure-activity relationship [J]. *J Food Safety Qual*, 2022, 13(15): 4924
- [7] 姜玮, 王金凤, 张惠, 等. 硫酸软骨素生产工艺现状与解析 [J]. 药物生物技术, 2015, 22(2): 185
JIANG W, WANG JF, ZHANG H, *et al.* Present situation and analysis of chondroitin sulfate production process [J]. *Pharm Biotechnol*, 2015, 22(2): 185
- [8] 胡振清, 郑峰, 钟美瑶, 等. 硫酸软骨素的制备及纯化进展 [J]. 化学工程与装备, 2016(1): 167
HU ZQ, ZHENG F, ZHONG MY, *et al.* Progress in the preparation and purification of chondroitin sulfate [J]. *Chem Eng Equip*, 2016(1): 167
- [9] 李婷, 鲜啟鸣, 孙成, 等. 水中 *N*-亚硝胺类消毒副产物的污染现状及分析技术 [J]. 环境化学, 2012, 31(11): 1767
LI T, XIAN QM, SUN C, *et al.* Contamination status and analysis technology of *N*-nitrosamine disinfection by-products in water [J]. *Environ Chem*, 2012, 31(11): 1767
- [10] 章靖, 胡晨燕. 消毒副产物 *N*-亚硝基二甲胺的预处理去除工艺 [J]. 净水技术, 2012, 31(6): 22, 32
ZHANG J, HU CY. Pretreatment removal process of disinfection by-product *N*-nitrosodimethylamine [J]. *Water Purif Technol*, 2012, 31(6): 22, 32
- [11] 丁晓峰. 一例猪亚硝酸盐中毒的诊断与治疗 [J]. 中国畜禽种业, 2021, 17(9): 171
DING XF. Diagnosis and treatment of a case of nitrite poisoning in pigs [J]. *Chin Liv Poul Breed*, 2021, 17(9): 171
- [12] 马志科. 化学性毒物污染饲料对家畜危害及预防 [J]. 农村科技, 1994(2): 31
MA ZK. Harm and prevention of chemical poisoning of feed to livestock [J]. *Rural Sci Technol*, 1994(2): 31
- [13] 中华人民共和国药典 2020 年版. 二部 [S]. 2020: 1595
ChP 2020. Vol II [S]. 2020: 1595
- [14] EMA. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Nitrosamine Impurities in Human Medicinal Products [S]. 2020
- [15] 王立杰, 翟铁伟. 应对药品“*N*-亚硝基二甲胺杂质”事件监管措施分析 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(12): 1146
WANG LJ, ZHAI TW. Analysis of regulatory measures in response to drug “*N*-nitrosodimethylamine impurity” incident [J]. *China J New Drugs*, 2022, 31(12): 1146
- [16] 徐艳梅, 韩彬, 闫凯, 等. 高效液相色谱-串联质谱法同时检测厄贝沙坦原料药及其片剂中 3 种 *N*-亚硝胺类基因毒性杂质 [J]. 药物分析杂志, 2021, 41(4): 720
XU YM, HAN B, YAN K, *et al.* Simultaneous detection of 3 *N*-nitrosamine genotoxic impurities in irbesartan [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2021, 41(4): 720
- [17] 宋芸峰, 耿悦, 孙春业, 等. UPLC-MS/MS 法测定注射用头孢美唑钠中潜在亚硝胺类物质的含量 [J]. 药物分析杂志, 2022, 42(7): 1186
SONG YF, GENG Y, SUN CY, *et al.* Determination of potential nitrosamines in cefmetazolesodium for injection by UPLC-MS/MS [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2022, 42(7): 1186
- [18] 钱建钦, 李彩霞, 申潜, 等. 超高效液相色谱串联质谱法测定缬沙坦制剂中的 2 个亚硝胺类遗传毒性杂质 [J]. 中国药学杂志, 2022, 57(16): 1387
QIAN JQ, LI CX, SHEN Q, *et al.* Ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the determination of two nitrosamine genotoxic impurities in valsartan formulations [J]. *Chin Pharm J*, 2022, 57(16): 1387

(本文于 2024 年 2 月 21 日修改回)