

## 固相萃取-离子色谱法检测利福平及利福喷丁胶囊中亚硝酸根离子

田 冶<sup>1</sup>,冯媛媛<sup>1</sup>,陶晓莎<sup>2</sup>,姚尚辰<sup>1</sup>,崇小萌<sup>1</sup>,尹利辉<sup>1</sup>

(1 中国食品药品检定研究院,北京 102629; 2 烟台大学,烟台 264003)

**[摘要]** **目的:**在利福平、利福喷丁胶囊中检测出含量不同的遗传毒性杂质 1-甲基-4-亚硝基哌嗪(MNP)、1-环戊基-4-亚硝基哌嗪(CPNP),本研究用固相萃取-离子色谱法对利福平、利福喷丁胶囊中的亚硝酸根离子进行测定,探究亚硝酸根离子含量与遗传毒性杂质 MNP,CPNP 形成的关系。**方法:**建立了固相萃取-离子色谱法对亚硝酸根离子测定,并完成了方法验证。**结果:**含有不同 MNP,CPNP 含量的利福平、利福喷丁胶囊中均未检出亚硝酸根离子。**结论:**利福平、利福喷丁胶囊中 MNP,CPNP 的产生与亚硝酸根离子无关,其可能是利福平、利福喷丁氧化降解产物。

**[关键词]** 利福平;利福喷丁;亚硝酸根离子;离子色谱法**[中图分类号]** R917 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)21-2218-07

## Determination of nitrite ion in rifampicin and rifapentine capsules by solid phase extraction-ion chromatography

TIAN Ye<sup>1</sup>, FENG Yuan-yuan<sup>1</sup>, TAO Xiao-sha<sup>2</sup>, YAO Shang-chen<sup>1</sup>, CHONG Xiao-meng<sup>1</sup>, YIN Li-hui<sup>1</sup>

(1 National for Food and Drug Control, Beijing 102629, China; 2 Yantai University, Yantai 264003, China)

**[Abstract]** **Objective:** Different levels of genotoxic impurities 1-methyl-4-nitroso piperazine (MNP) and 1-methyl-4-nitroso piperazine (CPNP) were detected in rifampicin and rifapentine capsules. In this study, the nitrite ions in rifampicin and rifapentine capsules were determined by solid phase extraction-ion chromatography to explore the relationship between the content of nitrite ions and the formation of above genotoxic impurities. **Methods:** The method of solid phase extraction-ion chromatography used for nitrite determination was established and validated. **Results:** Nitrite ion was not detected in rifampicin and rifapentine capsules with different levels of MNP and CPNP. **Conclusion:** It is speculated that the origin of MNP and CPNP in rifampin and rifapentine capsules was not from nitrite ion, but derived from oxidative degradation of API.

**[Key words]** rifampin; rifapentine; nitrite ion; ion chromatography

遗传毒性杂质 (genotoxic impurities, GTI) 是指能够直接或间接损伤细胞 DNA, 造成 DNA 突变并

伴有致癌性危害人类健康的物质<sup>[1]</sup>。近年来, 药物中发现亚硝胺类遗传毒性杂质事件层出不穷。2018年, 华海药业在缙沙坦原料药中检测出亚硝胺类遗传毒性杂质 *N*-亚硝基二甲胺 (NDMA) 后, 亚硝胺类遗传毒性杂质事件引起了业内的广泛关注。2019年3月, 氯沙坦钾中 *N*-亚硝基二丁胺 (NMBA) 超出控制限度。同年9月, 美国 FDA 发布安全警告称, 在雷尼替丁中检出亚硝胺类遗传毒性杂质 NDMA。之后也导致相关产品被召回。紧接着 FDA 又在降

**[作者简介]** 田冶,男,研究员,主要从事抗生素质量分析工作。联系电话:(010)53851533,E-mail:tianye95950@163.com。共同第一作者:冯媛媛,女,硕士研究生,主要从事抗生素质量控制研究。E-mail:yyuan399@163.com。

**[通讯作者]** 崇小萌,女,主任药师,主要从事药物质量分析控制研究。尹利辉,男,主任药师,主要从事药物质量分析控制研究。联系电话:(010)53851533,E-mail:yinlihui@nifdc.org.cn。

糖药二甲双胍中检出 NDMA<sup>[2]</sup>。2020 年 7 月,WHO 公布赛诺菲公司的利福喷丁中发现了亚硝胺类遗传毒性杂质 1-环戊基-4-亚硝基哌嗪(1-methyl-4-nitroso piperazine, CPNP)。2021 年,因检测到亚硝胺杂质 *N*-亚硝基-伐尼克兰,辉瑞公司召回戒烟药 Chantix。以上事件显示遗传毒性杂质种类复杂多样,未来也会不断被发现。如何有效监测及控制是应该关注的问题。

遗传毒性杂质会对患者产生极大危害,极微量水平即可诱发 DNA 突变。因此对遗传毒性杂质的评价和限度控制分析至关重要。只有通过合适的分析方法,并掌握杂质的成因才能对杂质的产生进行有效的控制,从而降低患者服用药物时对身体造成的危害,并为企业生产工艺的提升提供改进策略。因此,对利福平、利福喷丁中遗传毒性杂质的成因开展系统研究非常重要。

药物中生成亚硝胺类杂质的原因多样。其来源包括从起始原料、反应物、中间产物催化剂等引入<sup>[3-4]</sup>;还有可能在药物生产合成中,物料或物料之间发生副反应从而生成具有遗传毒性的 *N*-亚硝胺

类杂质,如仲胺类化合物与亚硝酸根离子( $\text{NO}_2^-$ )等亚硝化试剂相互作用发生亚硝化反应<sup>[5-6]</sup>;以及药物储存过程中发生氧化还原反应<sup>[7]</sup>,如雷尼替丁中的结构中不稳定的二甲氨基,降解产生 NDMA 等<sup>[8-9]</sup>。

由于亚硝酸盐易与胺类化合物,尤其仲胺发生亚硝化反应生成亚硝胺杂质<sup>[6,9]</sup>,因此原料药、制剂生产中所用水<sup>[9]</sup>、起始物料、中间体、催化剂等残留的亚硝酸盐也是亚硝胺类遗传毒性杂质形成的原因之一<sup>[10-11]</sup>。以利福平为例,利福平的起始物料 1-甲基-4-氨基哌嗪(AMP)的合成是以六水哌嗪为原料,经甲基化、水解、亚硝化、还原等步骤得到,合成路线见图 1。该过程中的甲基硝基哌嗪中间体的合成步骤,使用了亚硝酸钠作为亚硝化试剂。而这一过程若亚硝酸钠使用过量可能导致 AMP 发生亚硝化反应形成 1-甲基-4-亚硝基哌嗪(1-methyl-4-nitroso piperazine, MNP)<sup>[12]</sup>,从而在合成利福平时引入 MNP。因此,利福平、利福喷丁中的遗传毒性杂质 MNP, CPNP 的产生,也可能与亚硝酸盐有关,相关化学结构式见图 2。

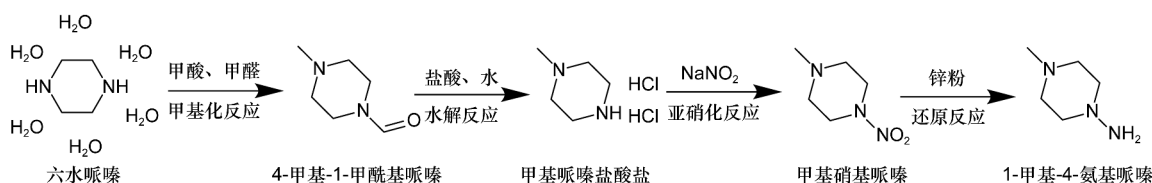


图 1 AMP 合成路线图

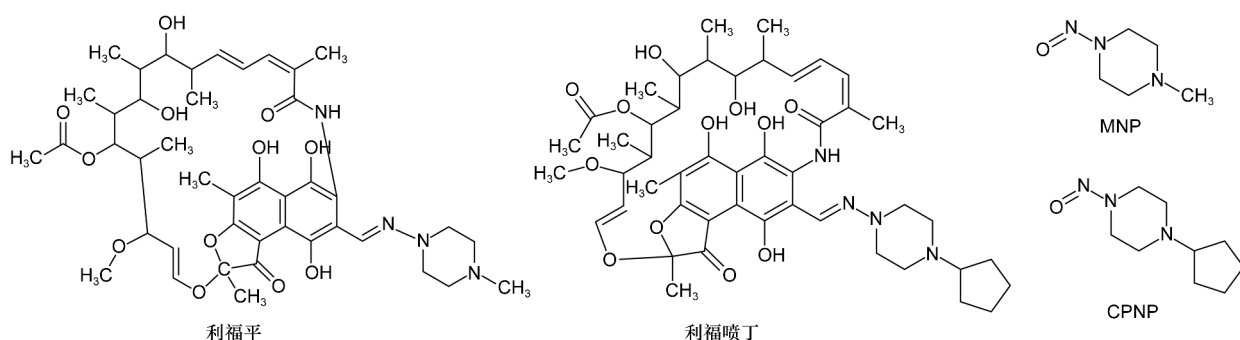


图 2 利福平和利福喷丁及其遗传毒性杂质 MNP 和 CPNP 结构式

因此,为了对利福平或利福喷丁中的亚硝胺类遗传毒性杂质进行更好的质量控制,有必要对利福平或利福喷丁原料及制剂中的亚硝酸根离子含量进行检测,以确定亚硝胺杂质是否与残留的亚硝酸盐有关<sup>[13]</sup>。

## 材料与方法

### 1 试剂

亚硝酸根标准溶液(国家有色金属及电子材料分析测试中心,批号:21D1433);色谱级甲醇(Fisher

公司,批号:203512);色谱级乙腈(Fisher公司,批号:210363)。

## 2 仪器

Dionex ICS-5000 + 离子色谱仪(包括 EG 淋洗液在线发生器、电导检测器、ASRS 300 抑制器、AS 自动进样器及 Chromelon 软件);Dionex IonPac™ AS11-HC 阴离子交换色谱柱;Dionex IonPac™ AG11-HC 阴离子交换色谱柱;固相萃取柱为 Dionex On-Guard™ II RP 1cc Cartridge 或等效。

## 3 色谱条件

流动相为去离子水,通过 EG 淋洗液在线发生器生成自动生成氢氧化钾淋洗液,按表 1 进行梯度洗脱。流速为  $0.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,柱温为  $35 \text{ }^\circ\text{C}$ ,进样体积为  $80 \text{ } \mu\text{L}$ 。抑制器采用外接水模式( $3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$  去离子水)。

表 1 淋洗液梯度

时间/min	淋洗液浓度/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	流速/ $\text{mL}$
0.0	5	0.8
5.0	5	0.8
18.0	25	0.8
21.0	25	0.8
21.01	5	0.8
25.0	5	0.8

亚硝酸根( $\text{NO}_2^-$ )的保留时间约为 13.9 min

## 4 样品溶液的制备

固相萃取柱前处理:取上述固相萃取柱 2 支串联,依次用注射器吸取甲醇 5 mL 与水 10 mL 冲洗活化。

样品溶液制备:取本品内容物适量,约相当于利福平或利福喷丁 150 mg,置 50 mL 离心管中,精密加入甲醇 26 mL,振摇,再精密加入去离子水 24 mL,振摇 10 min,取上清液过滤。用 10 mL 注射器吸取供试品溶液 8 mL,置处理后的固相萃取柱上,推动注射器过滤,待续滤液流出,收集第 6~8 mL 续滤液。

## 5 方法学验证

**5.1 线性** 精密量取亚硝酸根标准溶液适量,用 52% 甲醇定量稀释制成 1 mL 中约 10, 25, 50, 100, 200 ng 的对照品溶液。精密量取亚硝酸根离子溶液浓度范围为  $10 \sim 200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  的系列对照品溶液  $80 \text{ } \mu\text{L}$ ,注入离子色谱仪,记录色谱图,由溶液浓度( $X$ )对峰面积( $Y$ )绘制标准曲线。

**5.2 定量限和检测限** 精密量取对照品溶液适量,用 52% 甲醇定量稀释制成每 1 mL 中约含 5 ng 的溶液,即为检测限(1.67 ppm),用 52% 甲醇定量稀释制成每 1 mL 中约含 10 ng 的溶液,即为定量限(3.33 ppm)。将检测限和定量限溶液分别注入离子色谱仪中,信噪比( $S/N$ )分别为 5 和 15。

**5.3 准确度** 通过 3 个水平的加标回收率实验,对离子色谱的方法进行评价,样品浓度为  $3 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,3 个加标浓度分别为  $50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  (16.67 ppm),  $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  (33.33 ppm),  $150 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  (50 ppm)。准确度以平均回收率为单位,并计算每个浓度水平的相对标准偏差(RSD)。

**5.4 重复性** 精密量取含有亚硝酸根对照品溶液  $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  (33.33 ppm) 的样品溶液  $80 \text{ } \mu\text{L}$  注入离子色谱仪,记录色谱图,重复进样 5 次,所得峰面积计算 RSD。

**5.5 亚硝化降解探讨性研究** 本研究对亚硝酸盐的含量与利福平中遗传毒性杂质形成的相关性也做了实验。研究表明,利福平中加入亚硝酸根离子会生成亚硝胺杂质 MNP。本研究也进一步在利福平中添加不同浓度的亚硝酸根离子,在高温条件下加速其反应,与未添加亚硝酸根离子的样品对比,确认利福平中含有多少浓度的亚硝酸根离子才会产生 MNP。

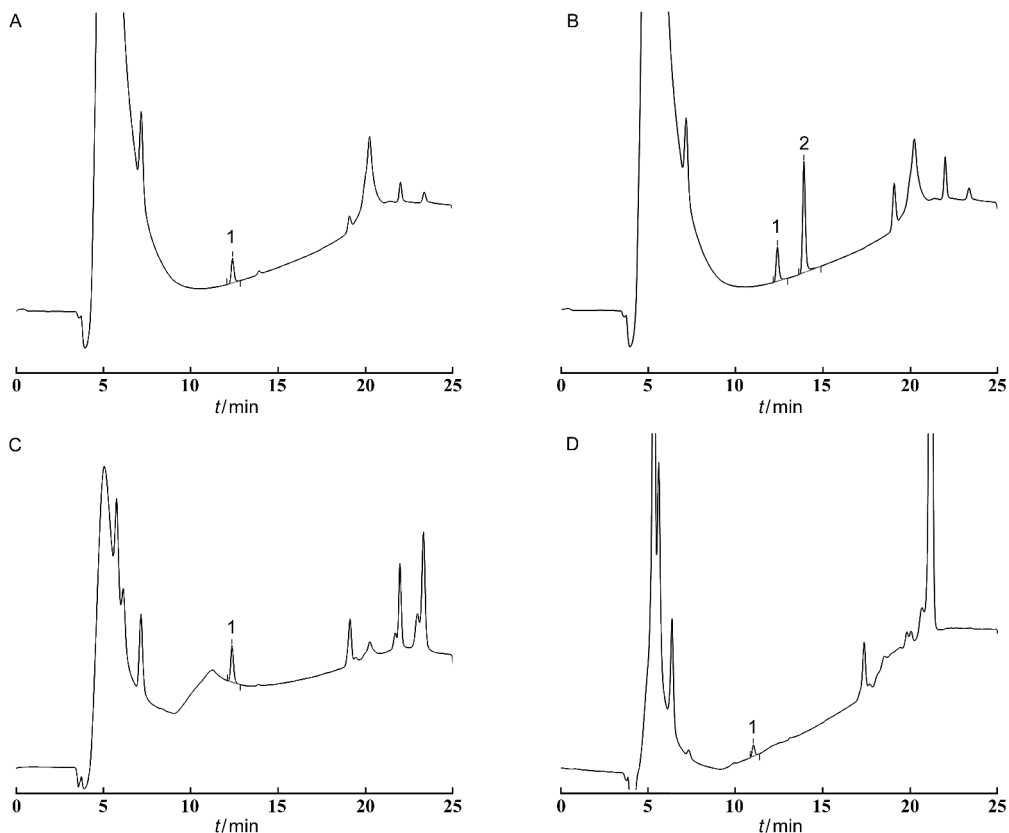
## 结 果

### 1 分析方法的开发

建立了一种灵敏、可靠的固相萃取-离子色谱法测定利福平或利福喷丁中胶囊的亚硝酸根离子。由于利福平或利福喷丁极性较弱,直接进样后会使其吸附在离子交换色谱柱上,对色谱柱造成污染。长期使用,会使柱压显著升高,影响实验的连续性和稳定性。同时,较高浓度的利福平或利福喷丁进入电导检测器后,也会导致检测基线过高,从而干扰亚硝酸根离子的检测。因此将利福平或利福喷丁与亚硝酸根离子分离,对于亚硝酸根离子的检测至关重要。

### 2 方法学验证

**2.1 专属性** 将空白溶液、 $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  亚硝酸根标准溶液、利福平和利福喷丁胶囊溶液单独进样,按“3”项下色谱条件进行测定,见图 3A,在该色谱条件下空白溶液和利福平或利福喷丁溶液在亚硝酸根离子的出峰处无干扰。证明该方法专属性良好。

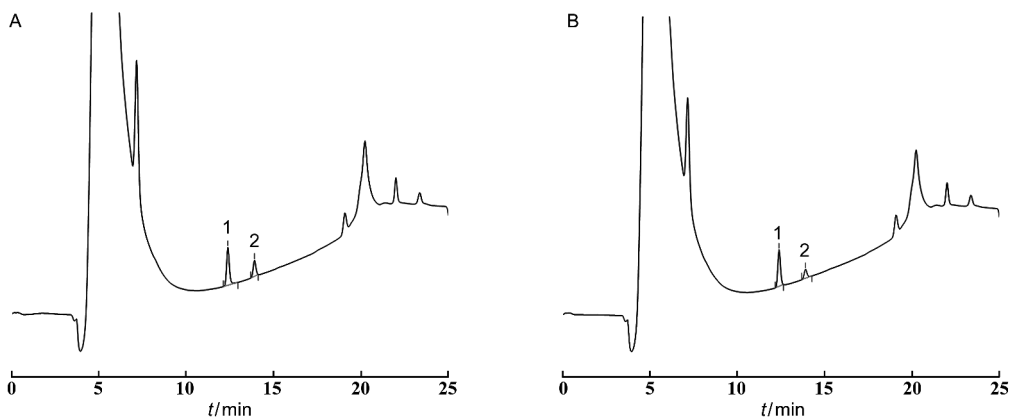


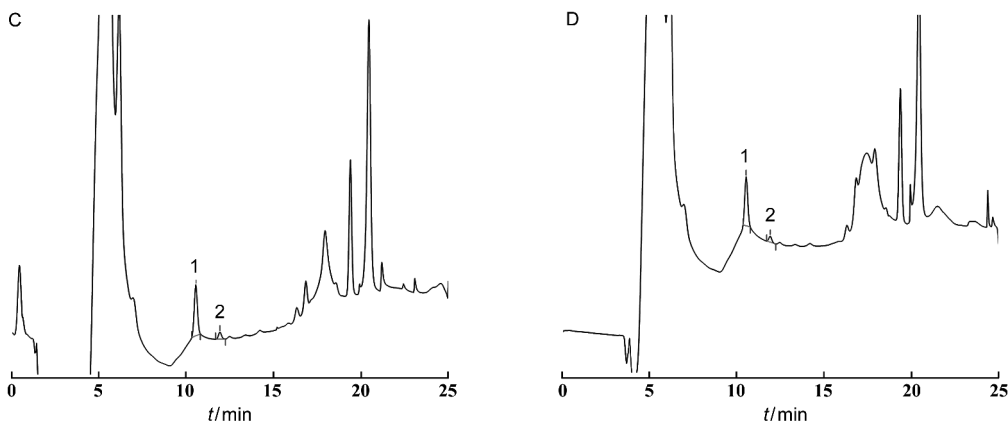
A:空白溶液图;B:亚硝酸根标准溶液图( $100\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ );C:利福平胶囊供试品溶液图;D:利福喷丁胶囊供试品溶液图,  
1: $\text{Cl}^{-}$ ;2: $\text{NO}_2^{-}$

图3 固相萃取-离子色谱法检测定 $\text{NO}_2^{-}$ 离子专属性典型色谱图

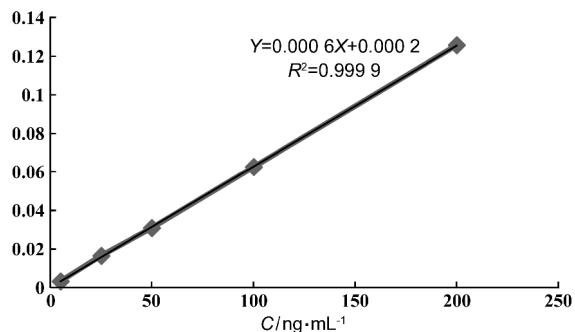
**2.2 灵敏度** 精密量取利福平或利福喷丁胶囊定量限溶液( $10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 即 $3.33\text{ ppm}$ )与检测限溶液( $5\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 即 $1.67\text{ ppm}$ )各 $80\text{ }\mu\text{L}$ 注入离子色谱仪,记录色谱图。结果,定量限溶液中亚硝酸根离子

峰 $S/N=15$ ,检测限溶液中亚硝酸根离子峰 $S/N=5$ ,满足检测灵敏度要求,见图4A和图4B。利福平、利福喷丁胶囊中添加检测限溶液见图4C和图4D。



A:  $\text{NO}_2^-$  定量限溶液图; B:  $\text{NO}_2^-$  检测限溶液图; C: 利福平胶囊中  $\text{NO}_2^-$  检测限溶液图;D: 利福喷丁胶囊中  $\text{NO}_2^-$  检测限溶液图; 1:  $\text{Cl}^-$ ; 2:  $\text{NO}_2^-$ 图4 固相萃取-离子色谱法检测定  $\text{NO}_2^-$  灵敏度典型色谱图

**2.3 线性标准溶液** 精密量取亚硝酸根离子溶液浓度范围为  $10 \sim 200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  的系列对照品溶液  $80 \mu\text{L}$ , 注入离子色谱仪, 记录色谱图, 由溶液浓度 ( $X$ ) 对峰面积 ( $Y$ ) 绘制标准曲线, 结果见图 5。结果表明亚硝酸根离子在  $10 \sim 200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  浓度范围内线性关系均良好。

图5  $\text{NO}_2^-$  线性曲线关系图 ( $10 \sim 200 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )

**2.4 准确度** 精密加入回收率试验溶液, 使加标终浓度为低 ( $50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  即  $16.67 \text{ ppm}$ )、中 ( $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  即  $33.33 \text{ ppm}$ )、高 ( $150 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  即  $50 \text{ ppm}$ ) 3 个浓度。结果显示, 利福平胶囊高中低 3 个浓度平均回收率为  $104.1\%$ , 利福喷丁胶囊高中低 3 个浓度平均回收率为  $82.7\%$ 。见表 2 和表 3。通过加标回收率实验, 证明了该方法准确度良好。

**2.5 重复性** 精密量取含有亚硝酸根对照品溶液  $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$  ( $33.33 \text{ ppm}$ ) 的样品溶液  $80 \mu\text{L}$  注入离子色谱仪, 记录色谱图, 重复进样 5 次, 所得峰面积计算相对标准偏差, 利福平胶囊为  $0.80\%$ , 利福喷丁胶囊为  $0.83\%$ , 重复性均良好。

表2 利福平胶囊前加标回收率汇总  $\%, n=9$ 

分组	加标回收率		
	低浓度 ( $50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	中浓度 ( $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	高浓度 ( $150 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
重复-1	108.3	105.6	105.7
重复-2	102.7	100.0	109.3
重复-3	105.7	98.6	100.9
均值	105.6	101.4	105.3
RSD	2.67	3.65	4.01
平均加标回收率	104.1		
平均 RSD	3.59		

表3 利福喷丁胶囊前加标回收率汇总

 $\%, n=9$ 

分组	加标回收率		
	低浓度 ( $50 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	中浓度 ( $100 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	高浓度 ( $150 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
重复-1	87.1	79.1	81.2
重复-2	87.1	81.0	79.6
重复-3	87.9	80.6	80.4
均值	87.4	80.2	80.4
RSD	0.52	1.23	0.99
平均加标回收率	82.7		
平均 RSD	4.34		

**2.6 亚硝化降解探讨性研究** 将利福平原料中分别加入等体积的对照溶液 (水) 和加入终浓度为  $0.3, 0.5, 0.75, 1.25, 12.5, 62.5, 125, 500, 1000, 2000, 4000, 8000, 10000 \text{ ppm}$  的亚硝酸根离子溶液, 冷冻干燥后放入  $60 \text{ }^\circ\text{C}$  干燥箱中 3 d (此条件为加

速该反应)。结果显示,在 60 ℃ 条件下,当加入亚硝酸根离子浓度为 500 ppm 以下时,MNP 含量的增长幅度与对照基本相同。当加入亚硝酸根离子浓度为 1 000 ppm 时,MNP 显著增加(约 24%)。加入浓度越高,MNP 增长越明显,见图 6。

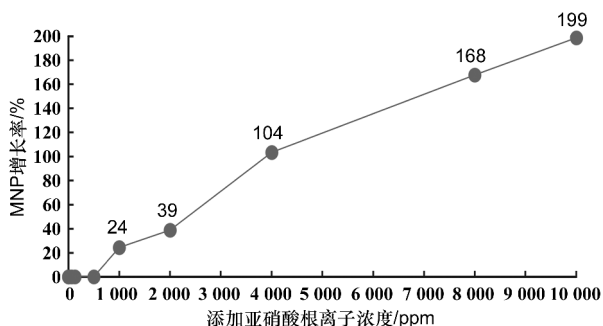


图 6 利福平中添加不同浓度亚硝酸根标准溶液 MNP 增长率图

### 3 样品检测

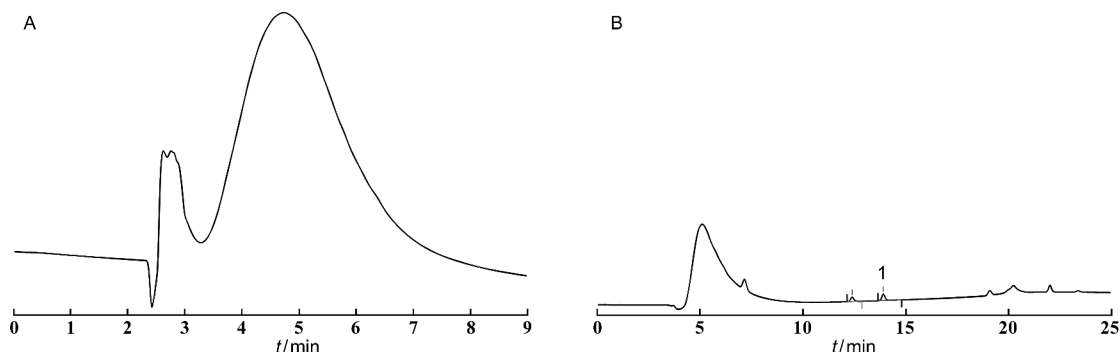
采用固相萃取-离子色谱法测定了 5 批利福平胶囊样品(MNP 为 0.33 ~ 2.36 ppm)、7 批利福喷丁胶囊样品(CPNP 为 4.25 ~ 20 ppm)中亚硝酸根离子的含量。结果均未检出亚硝酸根离子或低于检测限。

## 讨 论

目前,对于亚硝酸盐的测定通常采取滴定法、比色法、紫外-可见分光光度法等。相对于上述方法,离子色谱法具有简便、快速、灵敏、高效、选择性高的特点<sup>[14]</sup>。因为上述优点,离子色谱常用于药品中阴、

阳离子的检测。当直接采用离子色谱法对利福喷丁及利福平中亚硝酸盐进行检测时,由于利福喷丁和利福平极性较低,其在离子色谱的淋洗液洗脱时容易析出并且较难从阴离子交换柱洗脱下来,从而缩短色谱柱使用寿命,多针进样后会降低灵敏度,方法的重现性较差。此外,由于亚硝酸根在酸性条件下不稳定,因此也不能采用消解的方法去除利福平或利福喷丁的干扰。本研究采用固相萃取柱过滤的前处理方式,将主成分保留在固相萃取柱上,而亚硝酸根离子流出,从而建立了固相萃取-离子色谱法测定利福平和利福喷丁胶囊中亚硝酸根离子的方法。本研究对固相萃取柱过滤后续滤液中亚硝酸根离子标准溶液的峰响应值进行了考察。结果显示,取第 3 mL 续滤液至第 16 mL 均可作为供试品溶液。但考虑到前部分溶液峰响应值的稳定性以及后续溶液的基质过大对色谱柱造成的损耗,因此选择亚硝酸根离子溶液稳定且基质浓度较低的第 6 ~ 8 mL 续滤液作为供试品溶液最适宜。

由于主成分浓度较高,经固相萃取柱前处理后仍有部分基质可能进入到离子色谱或者由于稀释剂中有机相甲醇的干扰,导致在亚硝酸根离子出峰前后位置基线不平稳,影响亚硝酸根的检测(见图 7A 和图 7B)。因此除了稀释剂要尽量降低有机相比例外,本研究还通过外接泵补入新鲜的去离子水作为再生液进入抑制器的方式降低背景电导,改善信噪比<sup>[15]</sup>。同时,本研究也进一步通过优化色谱条件,让亚硝酸根出峰时间延后而减少干扰(见图 7A 和图 7B)。此外,外接泵的流速可根据基线情况适当调整,本实验采用 3 mL·min<sup>-1</sup> 的流速。



A:未加外接泵,未优化色谱条件标准溶液图( $\text{NO}_2^-$ 应在 4.1 min 出峰);B:加外接泵,优化色谱条件标准溶液图;1: $\text{NO}_2^-$

图 7 加入外接泵并优化色谱条件前后标准溶液对比图

由于利福平和利福喷丁胶囊中亚硝酸根含量未知,且目前并无相关标准规定其限度。2.6表明,当利福平中含有大于500 ppm亚硝酸根离子,利福平才有可能与亚硝酸根离子发生亚硝化反应,导致MNP含量增加。而本实验是对残留的亚硝酸根进行检测,实际样品中也无检出。本研究所建立的方法的准确度(16.67, 33.33, 50.00 ppm)、精密度(33.33 ppm)和灵敏度限度(1.67 ppm)可以基本满足研究利福平、利福喷丁中亚硝胺杂质MNP, CPNP含量与亚硝酸根离子含量的相关性的要求。

由于利福平、利福喷丁合成中会用到亚硝酸盐,并且利福喷丁、利福平与亚硝酸根离子等亚硝化试剂反应会生成亚硝胺杂质。因此对以上含有不同含量CPNP(4.25~20 ppm)的利福喷丁胶囊和不同含量MNP(0.33~2.36 ppm)的利福平胶囊<sup>[13]</sup>中亚硝酸盐的含量的进行检测,但结果均未检出。因此本实验中利福喷丁胶囊中CPNP和利福平胶囊中MNP不是由于利福喷丁和利福平或其降解产物与亚硝酸盐发生反应而生成。MNP和CPNP的来源推测可能是由于利福平和利福喷丁本身氧化产生<sup>[12,16]</sup>,本研究将在后继工作中继续研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] 张雾,张英俊,聂颺. 药物研发中基因毒性杂质的控制策略与方法探索进展[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(9): 0190-0191.
- [2] 文海若,叶倩,于敏,等. 杂质遗传毒性评价与研究方法[J]. 中国药物评价, 2021, 38(5): 365-370.
- [3] 阮晓玲,郑项元,徐洁,等. 药物中基因毒性杂质分析方法的

- 研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2016, 47(3): 267-274.
- [4] SUTNGA VS, RAJESH R. A review on analytical challenges in monitoring and controlling genotoxic impurities [J]. *Asian J Pharm Clin Res*, 2020; 10-15.
- [5] 葛雨琦,叶晓霞,乐健,等. N-亚硝胺类基因毒性杂质毒性与检测方法研究进展[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(1): 83-89.
- [6] LÓPEZ-RODRÍGUEZ R, MCMANUS JA, MURPHY NS, et al. Pathways for N-nitroso compound formation: secondary amines and beyond[J]. *Org Process Res Dev*, 2020, 24(9): 1558-1585.
- [7] 汪生,杭太俊. 药物中基因毒性杂质检测策略的研究[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(23): 2840-2846.
- [8] 杨竹,杭太俊,郭晓迪,等. N-亚硝胺类基因毒性杂质的研究进展[J]. 药学与临床研究, 2020, 28(4): 270-274.
- [9] LIM HH, OH YS, SHIN HS. Determination of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosomethylethylamine in drug substances and products of sartans, metformin and ranitidine by precipitation and solid phase extraction and gas chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2020, 41(9): 897-905.
- [10] 朱文泉,马健,李敏. 基因毒性杂质的挑战与控制策略:从ICH指导纲领到实际操作层面[J]. 中国食品药品监管, 2020(12): 29-44.
- [11] The European Medicines Agency. Nitrosamine Impurities in Human Medicinal Products[EB/OL]. (2020-07-09)[2020-08-12]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report-en.pdf>.
- [12] WOHLFART J, SCHERF-CLAVEL O, KINZIG M, et al. The nitrosamine contamination of drugs, part 3: Quantification of 4-methyl-1-nitrosopiperazine in rifampicin capsules by LC-MS/HRMS[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2021, 203: 114205.
- [13] 田珩,吴纯敏,贝琦华. 离子色谱法测定雷尼替丁原料药及制剂中亚硝酸根含量[J]. 中国药业, 2021, 30(15): 74-77.
- [14] 陶晓莎,田冶,刘万卉,等. 离子色谱电导法测定头孢噻肟钠中钠离子含量[J]. 中国药物评价, 2021, 38(6): 504-506.
- [15] 韩春霞,梁立娜,范慧红. 离子色谱法测定达肝素钠中的亚硝酸根[J]. 药物分析杂志, 2011, 31(11): 2171-2173.
- [16] TAO X, TIAN Y, LIU WH, et al. Trace level quantification of 4-methyl-1-nitrosopiperazine in rifampicin capsules by LC-MS/MS[J]. *Front Chem*, 2022, 10: 834124.

编辑:刘卓越/接受日期:2023-06-14