·实验研究·

LC-MS/MS 法测定厄贝沙坦中基因毒性杂质 *N*-亚硝基二甲胺和 *N*-亚硝基二乙胺

张岩琛,王玲娜,刘晓强
(常州市食品药品监督检验中心,常州 213000)

[摘要] 建立同时检测厄贝沙坦中 *N*-亚硝基二甲胺(NDMA)和 *N*-亚硝基二乙胺(NDEA)的液质联用(liquid chromatography-tandem mass spectrometry,LC-MS/MS)方法。选择大气压电离串联四极杆质谱(APCI + MRM)模式进行检测,流动相为 0.1% 甲酸水溶液-0.1% 甲酸甲醇溶液梯度洗脱。结果表明该方法专属性良好,标准曲线线性范围分别为 1 ~ 120 ng·mL^{-1}(NDMA)和 0.4 ~ 48 ng·mL^{-1}(NDEA);检测限浓度分别为 0.5 ng·mL^{-1}(NDMA)和 0.2 ng·mL^{-1}(NDEA);精密度 RSD 均 < 3.0%;准确度为 96.1% ~ 106.2%,重复性良好;样品的提取回收率分别为 102.5%(NDMA)和 99.9%(NDEA);对照溶液在进样器和 0 ℃下放置 24 h 后稳定。该方法简单灵敏准确,可以较好地满足厄贝沙坦原料药生产中基因毒性杂质 NDMA 和 NDEA 的检验。

[关键词] 液相色谱串联质谱;厄贝沙坦;基因毒性杂质;*N*-亚硝基二甲胺;*N*-亚硝基二乙胺
[中图分类号] R917 [文献标志码] A [文章编号] 1003 - 3734(2021)06 - 0569 - 08

Determination of *N*-nitrosodimethylamine and *N*-nitrosodiethylamine in irbesartan by liquid chromatography-tandem mass spectrometry

ZHANG Yan-chen, WANG Ling-na, LIU Xiao-qiang
(*Changzhou Food and Drug Supervision and Inspection Center*, *Changzhou* 213000, *China*)

[**Abstract**] To develop a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for simultaneous detection of *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) and *N*-nitrosodiethylamine (NDEA) in irbesartan. APCI (+) MRM mode was selected for detection. Gradient elution was conducted with mobile phase consisting of 0.1% formic acid solution and methanol containing 0.1% formic acid. The method had good specificity. Good linearity was obtained for NDMA and NDEA in the range of 1 ~ 120 ng·mL^{-1} and 0.4 ~ 48 ng·mL^{-1}, respectively. The limits of detection (LOD) were 0.5 ng·mL^{-1} and 0.2 ng·mL^{-1} for NDMA and NDEA. The relative standard deviation (RSD) of peak area was less than 3.0%. The accuracy was 96.1% ~ 106.2% and repeatability was good. The average percent recovery was 102.5% and 99.9% for NDMA and NDEA, respectively. All samples were stable after being stored for 24 h in auto-injection sampler or at 0 ℃. This method is simple, sensitive and accurate, and can be used for limit test and quantitation of NDMA and NDEA in irbesartan.

[**Key words**] liquid chromatography-tandem mass spectrometry; irbesartan; genotoxic impurities; *N*-nitrosodimethylamine; *N*-nitrosodiethylamine

基因毒性杂质是指能够直接或间接损害 DNA、具有致癌可能或者倾向的化合物,该类物质还可能导致人类肿瘤的发生[1-2]。即使在极低的浓度下,也会对人体的遗传物质造成难以预估的损伤。基因毒性杂质产生于药物的合成、制剂生产、储存过程中。药物中基因毒性杂质如果控制不当,很有可能会导致临床隐患[3]。目前已有文献[4]报道沙坦类药物中潜在的基因毒性杂质,这些化合物多为起始原料、试剂、中间体和反应副产物。

N-亚硝胺类化合物是基因毒性杂质的一种,是

[作者简介] 张岩琛,女,主管药师,主要从事药品质量和安全研究。联系电话:(0519)86629257,E-mail:rockluozi@126.com。
[通讯作者] 刘晓强,男,主管药师,主要从事药品质量和安全研究。联系电话:(0519)86629257,E-mail:814087768@qq.com。

世界公认的强致癌污染物,它在自然界中的含量虽然很低,但在 ICH M7 指南中明确该类化合物具有较高致癌性。根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer,IARC)的致癌物清单,*N*-亚硝胺二甲胺(NDMA)和 *N*-亚硝胺二乙胺(NDEA)均属于 2A 类致癌物质[5-6]。为控制潜在风险,在“缬沙坦事件”后,很多制药公司已经将 NDMA 和 NDEA 纳入沙坦类原料药内控质量标准中,目前针对 NDMA 和 NDEA 的分析方法主要有:高效液相色谱(high performance liquid chromatography,HPLC)[7-9]、气相色谱(gas chromatography,GC)[10]、气相色谱串联质谱(gas chromatography-tandem mass spectrometry,GC-MS/MS)[11]、液相色谱串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry,LC-MS/MS)[12]、气相色谱-质谱联用(gas chromatography-mass spectrometry,GC-MS)[10-14]等。

LC-MS/MS 技术发展迅速,正日益成为 *N*-亚硝胺分析的常规工具。本研究建立了厄贝沙坦原料药的 LC-MS/MS 方法,并将该方法进行改进和完善,同时进行了方法学验证,本研究快速简便、灵敏度高、选择性强,可以保证药品要求及满足药品监管需要,为沙坦类药物中遗传毒性杂质的检测提供参考。

材料与仪器

1 药品与试剂

NDMA 标准溶液(BePure 公司,批号:24372XM,规格:100 ug·mL^{-1});氘代 *N*-亚甲基二甲胺标准溶液(NDMA-D6,BePure 公司,批号:24375XM,规格:100 μg·mL^{-1};NDEA(BePure 公司,批号:24371XM,规格:100 μg·mL^{-1});氘代 *N*-亚甲基二乙胺标准溶液:(NDEA-D10,百灵威公司,批号:1219794-54-3,规格:1 000 μg·mL^{-1});实验用水(去离子纯净水);甲酸[赛默飞世尔科技(中国)有限公司,批号:172433,色谱纯];甲醇(Merck Company 公司,色谱纯);厄贝沙坦原料药由某 2 个企业提供,共 8 个批次,其中 A 企业提供 5 个批次原料药批号:A19040552,A19050568,A19060417,A19061921,A19080003,B 企业提供 3 个批次批号:1S190522101,1S190506201,1S190608213。

2 仪器

LCMS8050 型高效液相色谱-质谱联用仪(含双高压泵、自动进样器、柱温箱、电喷雾离子化接口、四极杆质谱检测器、色谱工作站,岛津公司);AB204 - N 电子天平(Mettler Toledo 公司);XW - 80A 旋涡混合器(上海医科大学仪器厂);TG16 - WS1 台式高速离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司)。

方 法

1 对照溶液的配制

1.1 内标溶液的配制 取适量 NDMA-D6 和 NDEA-D10 溶解于稀释液(甲醇∶水 =10∶90)中,制成浓度分别为 3.5 和 3 ng·mL^{-1}的内标溶液。

1.2 标准储备液的配制 取适量 NDMA 和 NDEA 溶解于内标溶液中,制成浓度分别为 800 和 320 ng·mL^{-1}的溶液。

1.3 标准溶液的配制 取适量标准储备液、内标溶液逐步稀释配制成 NDMA 浓度分别为 1,2,4,10,20,32,40,80,120 ng·mL^{-1}和 NDEA 浓度分别为 0.4,0.8,1.6,4,8,12.8,16,32,48 ng·mL^{-1}的标准曲线溶液。

2 样品溶液的配制

精密称取 500 mg 样品置于离心管中,精密加入内标溶液 5 mL,使用涡旋混合器混合样品溶液。根据药物中 NDMA/NDEA 杂质的含量,可以增加或减少称样量。将样品涡旋至少 1 min 或直到样品分散,以 4 000 r·min^{-1}速度离心 10 min,取上层溶液经 0.22 μm 滤膜过滤,取续滤液作为样品溶液。

3 LC-MS/MS 法操作条件

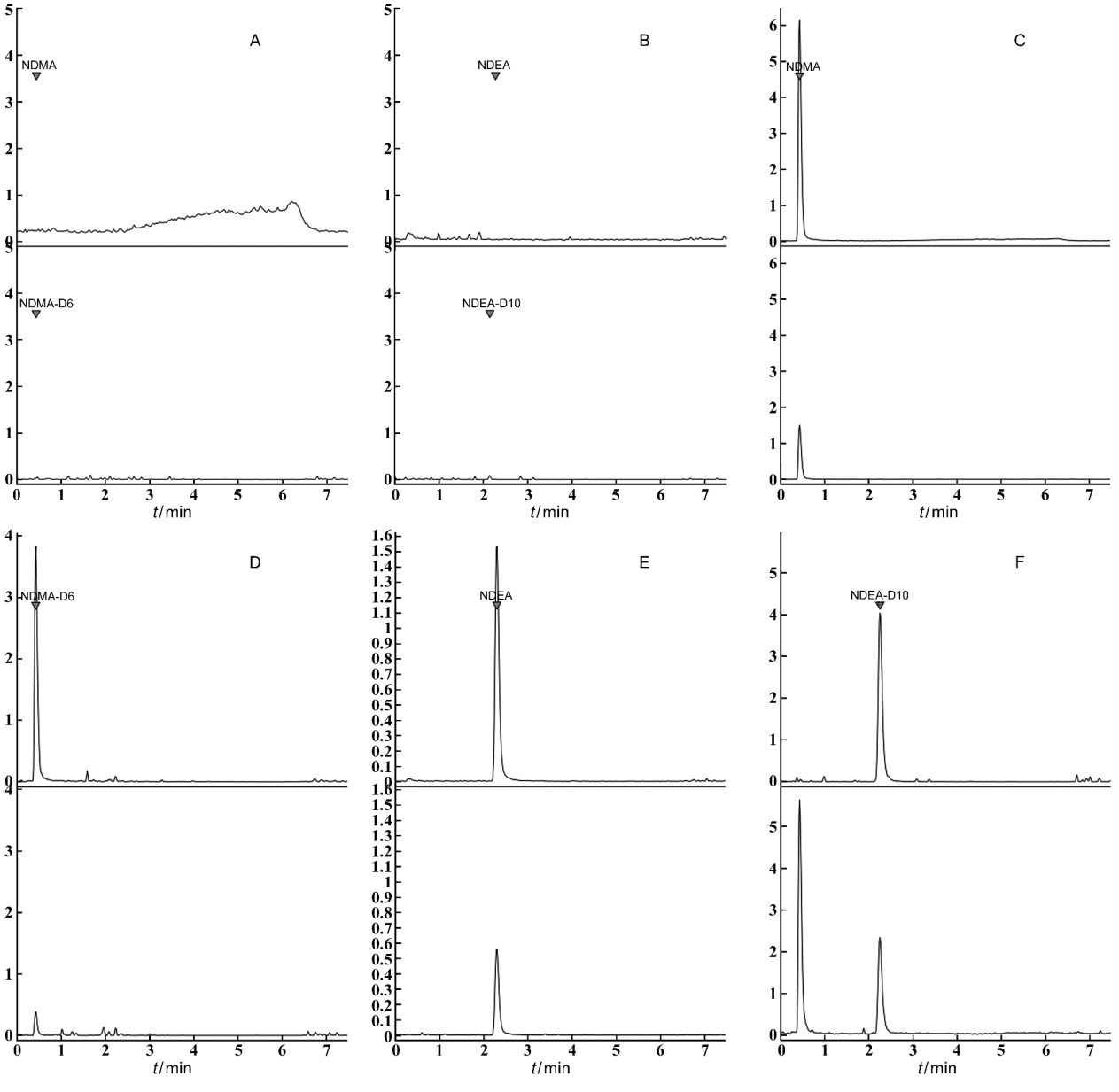
3.1 色谱条件 色谱柱:Waters T3(100 mm×2.1 mm,2.7 μm,);柱温:40 ℃;流动相:0.1% 甲酸水溶液(A)-0.1% 甲酸甲醇溶液(B)梯度洗脱;流速:1.0 mL·min^{-1};自动进样温度:15 ℃;进样量:30 μL;分析时间:7.5 min。梯度洗脱程序:0 ~ 1.5 min 5% B,1.51 ~ 4 min 60% B,4.01 ~ 5.5 min 95% B,5.51 ~ 7.5 min 5% B。在 4 min 后不采集 MS。

3.2 质谱条件 检测器:MS(APCI + MRM 模式);APCI 气温:250 ℃;DL 管温度:200 ℃;加热块温度:200 ℃;雾化器流速:3 L·min^{-1};干燥器流速:3 L·min^{-1};NDMA 的监测离子分别为 *m/z* 75→43(定量)和 75→58(定性),碰撞电压分别为 20 eV 和 15 eV;NDMA-D6 的监测离子分别为 *m/z* 81→46(定量)和 81→64(定性),碰撞电压分别为 15 eV 和 11 eV;NDEA 的监测离子分别为 *m/z* 103→75(定量)和 103→47(定性),碰撞电压分别为 12 和 20 eV;NDEA-D10 的监测离子分别为 *m/z* 113→34(定量)和 113→81(定性),碰撞电压分别为 12 和 13 eV。

实验结果

1 方法学验证

1.1 专属性 取单个对照品溶液和内标溶液，分别进样，采集色谱图（图 1），对照品和内标物质的信号较高，峰形较好，保留时间分别在 0.43 和 2.33 min 左右。



A，B：空白溶剂图；C：NDMA；D：NDMA-D6；E：NDEA；F：NDEA-D10

图 1 专属性试验色谱图

1.2 线性试验 按照线性标准溶液的配制方法进行 NDMA 和 NDEA 溶液的配制并且进行 LC-MS/MS 分析，记录色谱图，制备标准曲线。计算对照品峰面积 As 和内标峰面积 Ai 的比值 f（$f = A$s/Ai）和浓度的比值 Cs/Ci，以峰面积比值 f 对浓度比值作权重回归计算，结果见表 1。

表 1 LC-MS/MS 法测定厄贝沙坦中 NDMA，NDEA 的标准曲线 $n=3$

化合物	参数	第一条	第二条	第三条
NDMA	a	0.673 5	0.711 5	0.664 3
	b	0.008 1	−0.031 6	−0.015 4
	r	0.999 2	0.999 2	0.999 7
NDEA	a	0.374 5	0.386 1	0.348 9
	b	0.010 8	−0.000 5	−0.007 9
	r	0.999 1	0.999 3	0.999 4

a：标准曲线的斜率；b：标准曲线的截距；r：标准曲线的相关系数

结果表明：NDMA 标曲范围为 1 ~ 120 ng·mL^{-1}，NDEA 标曲范围为 0.4 ~ 48 ng·mL^{-1}，线性良好，均符合要求。

1.3 检测限与定量限 按上述条件测得 NDMA 的定量下限（LLOQ）为 1 ng·mL^{-1}，NDEA 的定量下限为 0.4 ng·mL^{-1}。配制 NDMA 和 NDEA 浓度为定量下限的标准溶液 6 份，进行 LC-MS/MS 分析，记录色谱图。计算 NDMA 和 NDEA 峰面积 As 和内标峰面积 Ai 的比值 f，代入当天的标准曲线求得实测浓度及实测浓度准确度，并计算 RSD。

表 2 LC-MS/MS 法测定 NDMA 的 LLOQ

加入浓度 /ng·mL^{-1}	测得浓度 /ng·mL^{-1}	准确度 /%	测得浓度平均值 /ng·mL^{-1}	RSD /%
1.0	1.076	107.6	1.032	2.7
1.0	1.026	102.6		
1.0	1.042	104.2		
1.0	1.032	103.2		
1.0	0.990	99.0		
1.0	1.023	102.3		

表 3 LC-MS/MS 法测定 NDEA 的 LLOQ

加入浓度 /ng·mL^{-1}	测得浓度 /ng·mL^{-1}	准确度 /%	测得浓度平均值 /ng·mL^{-1}	RSD /%
0.4	0.405	101.25	0.397	2.0
0.4	0.388	97.00		
0.4	0.389	97.25		
0.4	0.395	98.75		
0.4	0.407	101.75		
0.4	0.399	99.75		

表 4 NDMA 和 NDEA 检测限结果

项目	检测限（S/N）	检测限浓度/ng·mL^{-1}
NDMA	4.03	0.5
NDEA	5.21	0.2

表 5 NDMA 和 NDEA 定量限结果

项目		1	2	3	4	5	6	平均	RSD/%
NDMA	S/N	25.05	26.09	15.14	24.42	18.45	22.32	—	—
	峰面积	35 179	36 591	34 613	37 477	35 160	35 839	35 810	3.0
NDEA	S/N	15.23	23.53	13.85	17.02	21.99	13.87	—	—
	峰面积	13 684	14 074	13 517	13 758	14 811	14 256	14 017	3.4

结果表明：$S/N \geqslant 3$ 时，NDMA 的检测限浓度为 0.5 ng·mL^{-1}，NDEA 的检测限浓度为 0.2 ng·mL^{-1}。$S/N \geqslant 10$ 时 NDMA 最低定量限为 1 ng·mL^{-1}，NDEA 最低定量限为 0.4 ng·mL^{-1}，满足检测要求，且定量限浓度项下进样精密度试验中，RSD 均不大于 20%，均符合要求。

1.4 精密度实验 取 15 mL 离心管数支，按“**1.3**”项下操作，制备含 NDMA 浓度分别为 2.0，20，80 ng·mL^{-1}以及 NDEA 浓度分别为 0.8，8.0，32.0 ng·mL^{-1}的标准溶液。共做 3 批精密度，每批随行一条标准曲线，每批每个浓度 6 份样品。进行 LC-MS/MS 分析，记录色谱图，计算 NDMA 和 NDEA 峰面积 As 和内标峰面积 Ai 的比值 f，将比值 f 代入标准曲线方程，求得实测浓度及实测浓度的准确度，计算批内和批间精密度。结果见表 6，实验结果表明：NDMA 和 NDEA 的批内和批间精密度良好，RSD 均小于 3.0%，符合要求。

表 6 LC-MS/MS 法测定厄贝沙坦中 NDMA 及 NDEA 的批内和批间精密度

待测物浓度 /ng·mL^{-1}	NDMA			NDEA		
	2	20	80	0.8	8	32
批内 RSD（$n=6$）/%	2.9	1.4	1.2	1.5	2.1	1.4
批间 RSD（$n=18$）/%	2.6	2.3	1.3	0.3	0.7	0.4

1.5 准确度和重复性实验 取 15 mL 离心管数支，按“**1.3**”项下操作，制备含 NDMA 浓度分别为 2.0，20，80 ng·mL^{-1}以及 NDEA 浓度分别为 0.8，8.0，32.0 ng·mL^{-1}的标准溶液。共做 3 批精密度，每批随行一

条标准曲线,每批每个浓度 6 份样品。进行 LC-MS/MS 分析,记录色谱图,计算 NDMA 和 NDEA 峰面积 *As* 和内标峰面积 *Ai* 的比值 *f*,将比值 *f* 代入当天标准曲线方程求得实测浓度,计算实测浓度与加入浓度的比值即为准确度。结果见表 7。

表 7 LC-MS/MS 法测定溶液中 NDMA 和 NDEA 的准确度 $n=6$

加入浓度	NDMA			NDEA		
/ng·mL^{-1}	0.8	8.0	32.0	2.0	20.0	80.0
准确度/%	101.0	97.6	100.4	105.8	101.9	101.0
	100.0	103.2	100.5	105.9	99.1	105.5
	101.1	96.6	99.8	106.1	99.9	98.0
	102.1	100.0	102.1	101.0	97.2	101.0
	102.6	97.8	99.8	104.4	98.3	99.6
	101.0	100.4	100.2	105.8	96.2	97.0
Mean/%	101.3	99.3	100.5	104.8	98.8	100.4
RSD/%	0.9	2.4	0.8	1.9	2.0	3.0

实验结果表明,重复性和准确度实验中,NDMA 和 NDEA 的准确度均在 90% ~110% 之间,且 RSD <3.0%($n=6$),重复性良好,均符合要求。

1.6 回收率 称取未检出 NDMA/NDEA 的厄贝沙坦原料药 500 mg 置于 15 mL 离心管中,依次精密加入 5 mL 低、中、高 3 个浓度的标准溶液,每个浓度各平行制备 3 份样品,按“样品溶液的制备”项下操作后,进行 LC-MS/MS 分析,每份样品进样 2 次,记录色谱图,取平均值,计算 NDMA 和 NDEA 峰面积 *As* 和内标峰面积 *Ai* 的比值 *f*,将比值 *f* 代入相应的标准曲线方程求得实测浓度 *D*,并按以下公式分别计算 NDMA 和 NDEA 的提取回收率,其中 *C* 为加入浓度,具体结果见表 8 和表 9。

$$R/\% = \frac{D}{C} \times 100\%$$

低浓度标准溶液中 NDMA 和 NDEA 浓度分别为 2.0 和 0.8 ng·mL^{-1},中浓度为 20.0 和 8.0 ng·mL^{-1},高浓度为 80.0 和 32.0 ng·mL^{-1}。

表 8 LC-MS/MS 法测定溶液中 NDMA 的提取回收率 $n=3$

NDMA	加入量/ng·mL^{-1}	称样量/g	峰面积	测得量	测得量 - 原有量	回收率/%
样本-1	0	0.525 1	0	0	0	—
样本-2	0	0.513 5	0	0	0	—
样本-3	0	0.520 9	0	0	0	—
低浓度-1	2.0	0.525 1	18 733	2.085	2.085	104.25
低浓度-2	2.0	0.509 4	21 432	2.099	2.099	104.95
低浓度-3	2.0	0.499 9	21 248	2.040	2.040	102.00
中浓度-1	20.0	0.525 4	703 743	21.094	21.094	105.47
中浓度-2	20.0	0.510 6	686 892	20.445	20.445	102.22
中浓度-3	20.0	0.506 8	719 090	20.929	20.929	104.64
高浓度-1	80.0	0.509 0	2 939 501	79.786	79.786	99.73
高浓度-2	80.0	0.508 2	2 939 624	80.072	80.072	100.09
高浓度-3	80.0	0.518 0	2 969 474	79.532	79.532	99.42
Mean	—	—	—	—	—	102.5
RSD/%	—	—	—	—	—	2.3

表 9 LC-MS/MS 法测定溶液中 NDEA 的提取回收率 $n=3$

NDEA	加入量/ng·mL^{-1}	称样量/g	峰面积	测得量	测得量 - 原有量	回收率/%
样本-1	0	0.525 1	0	0	0	—
样本-2	0	0.513 5	0	0	0	—
样本-3	0	0.520 9	0	0	0	—
低浓度-1	0.8	0.525 1	18 733	0.792	0.792	99.00
低浓度-2	0.8	0.509 4	21 432	0.803	0.803	100.38
低浓度-3	0.8	0.499 9	21 248	0.794	0.794	99.25

续表 9

NDEA	加入量/ng·mL^{-1}	称样量/g	峰面积	测得量	测得量 - 原有量	回收率/%
中浓度-1	8.0	0.525 4	205 040	7.963	7.963	99.54
中浓度-2	8.0	0.510 6	228 234	7.970	7.970	99.62
中浓度-3	8.0	0.506 8	231 553	8.002	8.002	100.02
高浓度-1	32.0	0.509 0	879 264	31.988	31.988	99.96
高浓度-2	32.0	0.508 2	999 058	31.847	31.847	99.52
高浓度-3	32.0	0.518 0	989 589	32.606	32.606	101.89
Mean	—	—	—	—	—	99.9
RSD/%	—	—	—	—	—	0.9

1.7 膜吸附考察 取 15 mL 离心管数支,按“**1.1**”项下和“**1.3**”项下操作,分别制备内标溶液(NDMA-D6 和 NDEA-D10 浓度分别为 3 和 3.5 ng·mL^{-1})及高、中、低 3 个浓度的标准溶液(NDMA 和 NDEA 浓度分别为 2.0 和 0.8 ng·mL^{-1},中浓度为 20.0 和 8.0 ng·mL^{-1},高浓度为 80.0 和 32.0 ng·mL^{-1}),每个浓度平行做 3 份。通过滤膜后依次弃去 0,1,2,3 mL 的滤液进行 LC-MS/MS 分析,峰面积基本不变。结果表明滤膜对样品和内标的影响不大,不存在吸附作用。

1.8 稳定性考察 取“**1.4**”项下低、中、高 3 个浓度的样品,于进样器(15 ℃)和冷藏(4 ℃)下放置 24 h,考察其稳定性,实验结果见表格。记录色谱图,计算 NDMA 和 NDEA 峰面积 As 和内标峰面积 Ai 的比值 f,将比值 f 代入相应的标准曲线方程求得实测浓度,并计算相对偏差(RE)。结果见表 10 和表 11。

表 10 LC-MS/MS 法测定溶液中 NDMA 的稳定性实验 $n=3$

项目		2.0		20.0		80.0	
		Mean	RE/%	Mean	RE/%	Mean	RE/%
测得浓度/ng·mL^{-1}	立即测定-1	2.153	7.4	20.052	0.3	77.770	-2.8
	立即测定-2	2.127	6.2	19.630	-1.9	79.924	-0.1
	立即测定-3	2.137	6.6	19.712	-1.5	78.265	-2.2
	进样器放置-1	2.007	0.3	20.529	2.6	80.561	0.7
	进样器放置-2	2.021	1.0	20.206	1.0	80.469	0.6
	进样器放置-3	2.003	0.1	19.969	-0.2	79.918	-0.1
	冷藏放置-1	1.985	-0.8	19.941	-0.3	79.758	-0.3
	冷藏放置-2	2.062	3.1	20.504	2.5	80.765	1.0
	冷藏放置-3	1.964	-1.8	20.650	3.2	80.654	0.8

表 11 LC-MS/MS 法测定溶液中 NDEA 的稳定性实验 $n=3$

项目		0.8		8.0		32.0	
		Mean	RE/%	Mean	RE/%	Mean	RE/%
测得浓度/ng·mL^{-1}	立即测定-1	0.789	-1.4	8.007	0.9	32.903	2.8
	立即测定-2	0.779	-2.7	7.719	-3.6	32.258	0.8
	立即测定-3	0.796	-0.5	8.129	1.6	31.762	-0.7
	进样器-1	0.801	0.1	7.979	-0.3	32.725	2.2
	进样器-2	0.802	0.2	7.882	-1.5	32.277	0.9
	进样器-3	0.800	0	8.070	0.9	31.568	-1.4
	冷藏放置-1	0.799	-0.1	8.080	1.0	31.892	-0.3
	冷藏放置-2	0.812	1.5	7.875	-1.6	32.310	1.0
	冷藏放置-3	0.806	0.7	8.062	0.8	32.679	2.1

实验结果表明,NDMA 和 NDEA 的对照溶液稳定性良好,在进样器和 4 ℃下放置 24 h 后浓度基本没有变化。

2 样品测试

采用本方法测定了来自 2 家企业所提供的共 8 个批次的厄贝沙坦原料药(批号详见“药品与试剂”),其 NDMA 和 NDEA 的含量测定结果均为未检出,样品的典型质谱图见图 2。

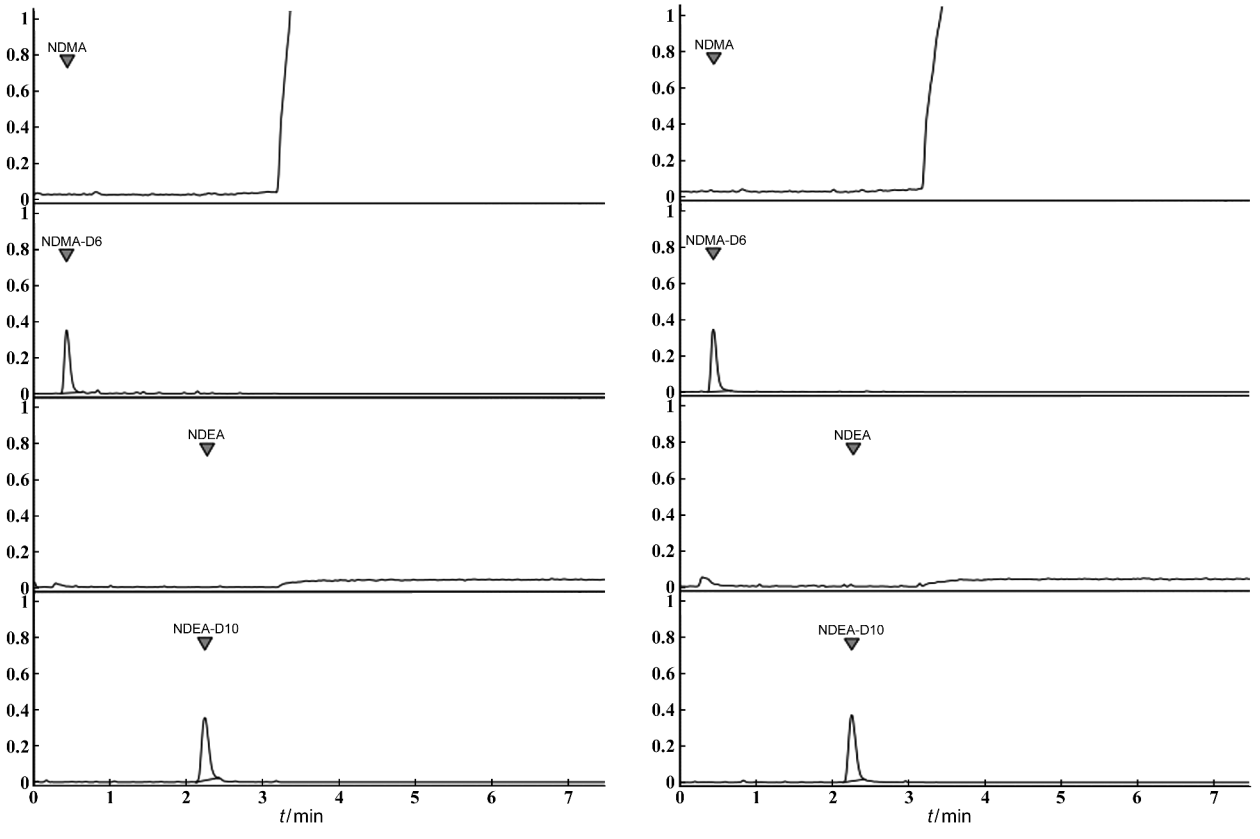


图 2 样品的典型质谱图

讨 论

因 NDMA 和 NDEA 分子量小、极性较大,在参考了诸多文献和推荐方法后,本研究曾尝试过顶空-气质联用法和液质联用法 ESI 进行试验,均无法达到满意的方法检测限,故采用该方法。为保证进样以及质谱准确定量,采用 NDMA-D6 作为 NDMA 的内标,NDEA-D10 作为 NDEA 的内标,以内标法进行计算。

本研究建立了溶液中 NDMA 和 NDEA 的 LC/MS/MS 测定法,标准曲线线性范围分别为:NDMA 为 1 ~ 120 ng·mL^{-1},NDEA 为 0.4 ~ 48 ng·mL^{-1},线性关系良好;高、中、低 3 种浓度的批内、批间精密度 RSD 均 < 3.0%;准确度为 96.1% ~ 106.2%,重复性良好;样品的提取回收率 NDMA 为 102.5%,NDEA 为 99.9%,过膜回收率符合规定;对照溶液在进样器和 0 ℃下放置 24 h 后稳定,均符合要求。该方法环保、灵敏、准确,检出限低,可以对厄贝沙坦原料药生产中基因毒性杂质 NDMA 和 NDEA 进行有效检验,对生产企业和药监部门进行质量控制提供有力保障[15]。

[参 考 文 献]

[1] BOUDER F. Regulating impurities in pharmaceutical products: a tolerability of risk approach? [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2008, 1(2): 241 - 250.

[2] MÜLLER L, MAUTHE RJ, RILEY CM, *et al*. A rationale for determining, testing, and controlling specific impurities in pharmaceuticals that possess potential for genotoxicity[J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2006, 44(3): 198 - 211.

[3] 张霁,张英俊,聂飚. 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):1203 - 1220.

[4] 钱志英, 赵斌锋. 坎地沙坦酯中的潜在基因毒性杂质控制浅析[J]. 浙江化工,2015(6):26 - 29.

[5] IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans[S].

[6] ICH Harmonised Guideline. Assessment and Control of DNA Reactive(Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk M7(R1)[S].

[7] PÉREZ-RUIZ T, MARTÍNEZ-LOZANO C, TOMÁS V, *et al*. Automated solid-phase extraction and high-performance liquid chromatographic determination of nitrosamines using post-column photolysis and tris(2, 2'-bipyridyl) ruthenium(III) chemiluminescence[J]. *J Chromatogr A*, 2005, 1077(1): 49 - 56.

[8] GRIČAR M, ANDRENŠEK S. Determination of azide impurity in sartans using reversed-phase HPLC with UV detection[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 125: 27 - 32.

[9] RAMBABU D, PRASAD PSS, MUKKANTI K. A novel, sensitive and rapid method developed for simultaneous quantification of two potential genotoxic impurities in Irbseartan by UPLC[J]. *J Pharm Res*, 2012, 5(12): 5401 - 5403.

[10] 陈忠林, 徐冰冰, 齐虹, 等. 高效液相色谱测定水中痕量亚硝基二甲胺[J]. 中国给水排水, 2007, 23(8): 84 - 87.

[11] 张光友, 彭清涛, 徐文国, 等. 气相色谱-质谱法测定含偏二甲肼污水中 *N*-亚硝基二甲胺[J]. 理化检验-化学分册, 2008, 44(1): 12 - 14, 16.

[12] CHEN Z, VALENTINE RL. Formation of N-nitrosodimethylamine (NDMA) from humic substances in natural water[J]. *Environ Sci Technol*, 2007, 41(17): 6059 - 6065.

[13] 刘清明, 张雪晨, 周全, 等. 一种基于气相色谱-质谱检测水中 *N*-亚硝基二甲胺(NDMA)的固相萃取方法[J]. 环境化学, 2011, 30(7): 1327 - 1331.

[14] 姜俊,邹韵,孙丽鹏,等. 顶空气相色谱质谱联用测定厄贝沙坦中遗传毒性杂质 *N*-亚硝基二甲胺和 *N*-二硝基二乙胺[J]. 分析试验室,2020,39(2):245 - 248.

[15] 郭建军,陈波,陈波,等. LC-MS/MS 测定人血浆中厄贝沙坦和氢氯噻嗪的含量及其应用[J]. 中国现代应用药学,2021,38(1):63 - 70.

编辑:刘卓越/接受日期:2020 - 02 - 22