化学药品中亚硝胺类杂质控制研究的新进展

刘　璇[1]，朱晶晶[2]，陈　正[3]，王月莹[4]

（1. 台州市黄岩区药品不良反应监测中心，浙江台州 318020；2. 台州市食品药品检验研究院，浙江台州 317700；
3. 台州市市场监督管理局，浙江台州 317700；4. 台州市药学会，浙江台州 317700）

摘要：鉴于在血管紧张素Ⅱ受体拮抗药、组胺2受体拮抗药、抗微生物药和抗糖尿病药等药品中陆续发现亚硝胺类杂质，全球药品监管机构明显加大了对该类杂质的监管力度。各国药品监管机构陆续颁布了相应的指南性文件，制定了风险评估方法，提出了药品中亚硝胺类杂质的控制策略。我国也陆续出台了一系列与国际接轨的指南性文件，对亚硝胺类杂质进行控制。但实际工作中，对于化学药品中亚硝胺类杂质的产生途径、风险评估和控制策略等尚存难点。文章主要介绍了化学药品中亚硝胺类杂质形成的亚硝化途径和可能原因，及该类杂质分析方法的总体要求，同时总结了各国药品监管机构提出的药品中亚硝胺类杂质的风险评估及控制策略，为亚硝胺类杂质的进一步研究和控制提供参考。

关键词：亚硝胺类杂质；化学药品；质量控制；风险评估；控制策略；研究进展

中图分类号：R917　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255(2024)06-0770-07

DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.06.004

New Progress in the Control of Nitrosamine Impurities in Chemical Drugs

LIU Xuan[1], ZHU Jingjing[2], CHEN Zheng[3], WANG Yueying[4]

(*1. Taizhou Huangyan District Center for ADR Monitoring, Taizhou 318020; 2. Taizhou Institute for Food and Drug Control, Taizhou 317700; 3. Taizhou Administration for Market Regulation, Taizhou 317700; 4. Taizhou Pharmaceutical Association, Taizhou 317700*)

ABSTRACT: In view of the discovery of nitrosamine impurities in angiotensin Ⅱ receptor antagonists, histamine 2 receptor antagonists, antimicrobial drugs, antidiabetic drugs and other drugs, global regulatory agencies have significantly increased their supervision on nitrosamine impurities. Regulatory agencies in various countries have successively issued the corresponding guiding documents, developed risk assessment methods, and proposed control strategies for nitrosamine impurities in drugs. China has also successively introduced a series of guiding documents that are in line with the international standards to control nitrosamine impurities. However, in practical work, there are still difficulties in the generation pathways, risk assessment, and control strategies for nitrosamine impurities. This article mainly introduces the possible nitrosation pathways and formation causes of nitrosamine impurities in chemical drugs, as well as the overall requirements for the analysis methods. And the risk assessment and control strategies for nitrosamine impurities in chemical drugs proposed by the regulatory agencies in various countries are summarized, which can provide a reference for further research and control of nitrosamine impurities.

Key Words: nitrosamine impurity; chemical drug; quality control; risk assessment; control strategy; research progress

近年来，药品因亚硝胺类杂质残留而引发的禁售、召回事件时有发生。在2018年，*N*-亚硝基二甲胺（*N*-nitrosodimethylamine，NDMA）作为含缬沙坦药品中的致突变杂质被首次公告，FDA宣布将该药品召回[1]。自此之后，其他沙坦类药物，如氯沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦和坎地沙坦，也陆续被检测出存在不同的亚硝胺类杂质[2]。迄今为止，各

收稿日期：2023-08-01

作者简介：刘　璇（1984—），女，高级工程师，从事药品监管的研究。E-mail：liu13019730236@163.com

种亚硝胺类杂质在不同药品中被陆续发现，包括血管紧张素Ⅱ受体拮抗药或血管紧张素Ⅱ受体阻滞药（angiotensin Ⅱ receptor blockers，ARBs）、组胺2受体拮抗药、抗微生物药、抗糖尿病药及抗抑郁药等，如在雷尼替丁、尼扎替丁、利福平、利福喷丁、二甲双胍、喹那普利、普萘洛尔缓释制剂、西格列汀制剂、阿米替林及达比加群酯胶囊等中均发现亚硝胺类杂质超过其可接受水平，导致部分药品被禁售或召回[3—11]。全球药品监管机构均高度重视药品中的亚硝胺类杂质问题。为避免对依赖这类药品的患者产生致癌和诱变风险，药品监管机构制定了特定的风险评估方案和控制策略。

本文将从亚硝胺类杂质的分类、产生原因、限量、分析方法、风险评估及控制策略等方面进行阐述，以期为进一步研究和控制亚硝胺类杂质提供参考。

1 亚硝胺类杂质的分类

根据国际癌症研究机构发布的致癌物清单[12]，根据对人的致癌潜力，亚硝胺类杂质可被分为4类。1类致癌物是确定致癌物，包括*N*-亚硝基降烟碱（*N*-nitrosonornicotine，NNN）和4-(*N*-甲基亚硝氨基)-1-(3-吡啶基)-1-丁酮[4-(*N*-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone，NNK]。2类致癌物还可细分A/B类，其中*N*-亚硝基二甲胺（*N*-nitrosodimethylamine，NDMA）、*N*-亚硝基二乙胺（*N*-nitrosodiethylamine，NDEA）和*N*-亚硝基-*N*-甲基-4-氨基丁酸（*N*-nitroso-*N*-methyl-4-aminobutyric acid，NMBA）属于2A类致癌物（对人可能具有致癌作用，即此类致癌物对人的致癌性证据有限，对试验动物的致癌性证据充分）；2B类致癌物则被定义为对人的致癌性证据有限，对试验动物的致癌性证据不充分（或对人的致癌性证据不足，对试验动物的致癌性证据充分）。3类致癌物是对人类的致癌性可疑，尚无充分的人类和动物性证据。4类致癌物是对人类很可能不致癌。其与ICH M7[13]中分类及含义的不同之处在于，ICH M7指南中将*N*-亚硝基化合物列为“关注列队”的警示结构，并分类为1类，例如NDMA和NDEA。

2021年，FDA已鉴定出理论上可能的7种亚硝胺类杂质，即NDEA、NMBA、*N*-乙基-*N*-异丙基亚硝基胺（*N*-ethyl-*N*-isopropylnitrous amide，NIPEA）、NDMA、*N*-亚硝基二异丙胺（*N*-nitroso-diisopropylamine，NDIPA）、*N*-亚硝基二正丙胺（*N*-nitrosodipropylamine，NDPA）、*N*-亚硝基甲基苯胺（*N*-nitroso-*N*-methylaniline，NMPA），其中NDMA、NDEA、NMBA、NIPEA、NMPA已在原料药或制剂中被实际检出[14]。2022年12月，EMA发布了27种亚硝胺类杂质及其计算限量[15]，具体如表1所示。

2 形成亚硝胺的亚硝化途径及可能产生原因

EMA发布的调查报告[16]显示，*N*-亚硝胺的形成是由盖箔中的硝化纤维素与油墨中的胺成分发生反应引起的，并发布了*N*-亚硝胺的形成途径和反应类型分类，具体如表2[16—17]所示。

2020年5月，我国发布了《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》[18]，其中阐述了亚硝胺类杂质产生的3种主要原因：由工艺引入、由污染（包括回收物料、交叉污染）引入和由降解产生。2021年FDA发布了《人用药品中亚硝胺类杂质控制指导原则》，其中强调在酸性反应条件下出现的仲、叔或季胺和亚硝酸盐，有可能形成亚硝胺类杂质。如果在淬灭残留叠氮化物（生成四唑环或引入叠氮基团至分子结构时常用的试剂）时使用了亚硝酸，同时有二级胺的前体出现时，则形成亚硝胺的风险更高[14]。2022年12月，EMA发布的22条药品上市持有人问题与答案[15]中，提到从季铵盐阴离子交换树脂（如用于净化步骤）中浸出的胺与液相中的亚硝化剂反应，可产生亚硝胺类杂质。

NASR等[19]报道NDMA是在二甲双胍片生产过程中产生的：在湿法制粒工序中含有过多的水分和干燥过程中过热会引发亚硝化反应。文献[20]报道在含有四唑的ARBs中发现了叠氮类杂质：在氯沙坦中发现了叠氮类杂质4'-(叠氮甲基)-[1,1'-联苯]-2-腈和5-[4'-(叠氮甲基)-[1,1'-联苯]-2-基]-1*H*-四唑，这是残留的叠氮化物和氯沙坦之间直接反应形成的。WISUT等[21]报道了ARBs中亚硝胺类杂质的合成路线。含有四唑环的ARBs易受到亚

表 1　已知并确定的 *N*- 亚硝胺类杂质的计算限量

Tab.1　Calculation Limits for the Known and Determined *N*-Nitrosamine Impurities

序号	亚硝胺类杂质	计算限量 /（ng·d^{-1}）	序号	亚硝胺类杂质	计算限量 /（ng·d^{-1}）	序号	亚硝胺类杂质	计算限量 /（ng·d^{-1}）
1	NDMA	96	10	*N*- 亚硝基伐尼克林（*N*-nitroso-varenicline，NNV）	37	19	*N*- 亚硝基达比加群酯	18
2	NDEA	26.5	11	NDPA	26.5	20	NNK	100
3	NDIPA	26.5	12	*N*- 亚硝基哌醋甲酯（1-nitroso-*α*-phenyl-2-piperidineacetic acid methyl ester，NMPH）	1 300	21	*N*- 亚硝基度洛西汀	100
4	NIPEA	26.5	13	*N*- 亚硝基哌啶	1 300	22	*N*- 亚硝基氟西汀	100
5	NMBA	96	14	*N*- 亚硝基雷沙吉兰	18	23	*N*- 亚硝基帕罗西汀	1 300
6	1- 甲基 -4- 亚硝基哌嗪（1-methyl-4-nitrosopiperazine，MeNP）	26.5	15	7- 亚硝基 -3-（三氟甲基）-5,6,7,8- 四氢 -[1,2,4]- 三唑并 [4,3-*a*] 吡嗪	37	24	*N*- 亚硝基二苯胺（*N*-nitrosodiphenylamine，NDPH）	78 000
7	*N*- 亚硝基二丁胺（*N*-butyl-*N*-nitroso-1-butanamine，NDBA）	26.5	16	*N*- 硝基 -1,2,3,6- 四氢吡啶	37	25	*N*- 亚硝基美芬酸	78 000
8	NMPA	34.3	17	*N*- 亚硝基阿米替林	8	26	*N*- 亚硝基吡咯烷（*N*-nitrosopyrrolidine，NPYR）	1 700
9	*N*- 亚硝基吗啉（4-nitrosomorpholine，NMOR）	127	18	*N*- 甲基 -*N*- 亚硝基苯乙胺	8	27	*N*- 亚硝基二乙醇胺（*N*-nitroso-diethanolamine，NDELA）	1 900

硝胺类杂质的污染，而非四唑 ARBs 类似物不太可能含有亚硝胺类杂质。

3　亚硝胺类杂质的相关指南及限量要求

3.1　亚硝胺类杂质的相关指南

自 2018 年亚硝胺类杂质残留事件发生后，各国药品监管部门陆续出台了一系列针对亚硝胺类杂质进行风险评估和控制的指导文件，为企业制定亚硝胺类杂质的控制策略提供了参考，从而确保药品的质量，具体如表 3 所示。

3.2　亚硝胺类杂质的限量要求

ICH M7(R1) 已被用于评估和控制药物中的诱变杂质；其中基于毒理学关注阈值（threshold of toxicological concern，TTC）的概念，定义了可容忍的终身暴露量。基于 TTC 计算可接受摄入量时，若单个致突变杂质每人每天摄入量为 1.5 μg，其风险被认为是可以忽略的（终生暴露的情况下，理论患癌风险小于 10^{-5}）。TTC 方法一般用于长期治疗（>10 年）药物中存在且无致癌性数据（2 类和 3 类）的致突变杂质。而作为已知致癌物 *N*- 亚硝基化合物的可接受摄入量可能会显著低于本指导原则中定义的可接受摄入量。*N*- 亚硝基化合物的可接受摄入量可以根据 50% 肿瘤发生率的给药剂量（TD_{50}）线性外推到合适的致癌强度来计算，或者采用其他已确认的风险评估方法 [13,15]。

EMA 和 FDA 陆续、阶段性地公布了 *N*- 亚硝胺类杂质的限量值 [14—17,22—23]。例如：FDA 发布的《人用药中亚硝胺类杂质控制指导原则》[14] 中规定了药物中的 6 种亚硝胺类杂质的限量值［只适用于药品中含有单一亚硝胺的情况；如发现含有多个亚硝胺类杂质，需要根据每日最大剂量计算，总亚硝胺类杂质每天不超过 26.5 ng（即亚硝胺的最大可接受摄入量）］。2022 年 12 月，EMA 发布了 27 种已知、确定 *N*- 亚硝胺类杂质的计算限量（表 1）[15]。

4　建立亚硝胺类杂质分析方法的原则

检测亚硝胺类杂质的分析方法需要足够的灵敏度，以便充分检测和量化亚硝胺类杂质的水平。EMA 建议遵循以下原则 [15]：①杂质分析方法的 LOQ 应满足准确度和精密度要求；②用定量检测作为常规控制手段，LOQ 应小于等于有关亚硝胺类杂质的可接受摄入量限量；③如果为了证明不需要每批检测的合理性，其分析方法的 LOQ 应小于等于基于可接受摄入量获得的可接受限度的 30%；④如果为了证明不需制定相应的质量标准，其分析方法的 LOQ 应小于等于基于可接受摄入量获得的可接受限度的 10%；⑤对于需每天使用的、高日服用剂量的药物，或者在给定的药品中预计或鉴定出多于 1 种

表 2 *N*- 亚硝胺类杂质的合成途径及反应类型分类

Tab.2 Formation Routes and Classification of Reaction Types of *N*-Nitrosamine Impurities

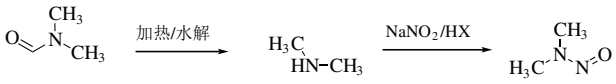
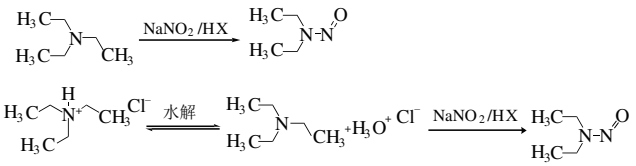
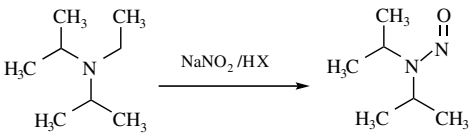
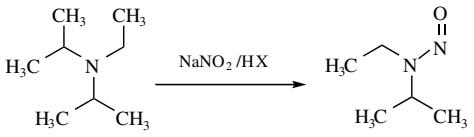
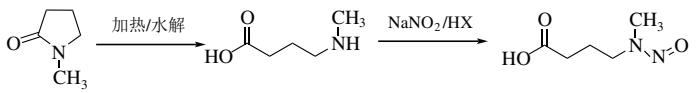
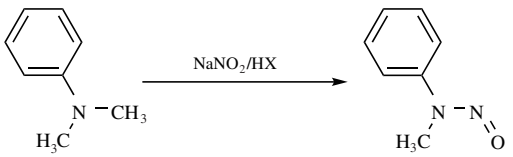
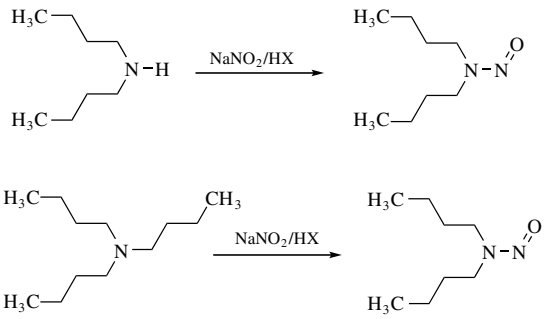
亚硝胺类杂质	合成路线	反应类型
NDMA		DMF 的水解和 / 或热解降解生成二甲基胺，随后发生 *N*- 亚硝化反应
NDEA		*N*,*N*- 二异丙基乙胺（DIPEA）脱烷基化，季铵盐三乙胺（TEA）酸水解生成 TEA 后，进行 *N*- 亚硝基脱烷基化反应
NDIPA		DIPEA 的 *N*- 亚硝基脱烷基化反应
NIPEA		DIPEA 的 *N*- 亚硝基脱烷基化反应
NMBA		*N*- 甲基吡咯烷酮（NMP）的水解和 / 或热降解产生 4- 氨基丁酸仲胺后，发生 *N*- 亚硝化反应
NMPA		叔胺 *N*,*N*- 二甲基苯胺的 *N*- 亚硝化脱烷基化反应
NDBA		仲胺二丁胺的亚硝化和叔胺三丁胺的 *N*- 亚硝化脱烷基化反应

表 3 控制亚硝胺类杂质的指南

Tab.3 Guidelines for the Control of Nitrosamine Impurities

指南及指导文件	主要内容
国家药品监督管理局药品审评中心发布的《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》[18]	介绍了亚硝胺类杂质产生的三方面原因，并从四方面阐述控制策略
ChP 2020 年版二部	各论中，对涉及缬沙坦等 6 个沙坦类品种，均增订“生产要求”项
ChP 2020 年版四部通则《9306 遗传毒性杂质控制指导原则》	发布相关标准，包括危害评估方法、可接受摄入量计算方法和限量制定方法
EMA 发布的《人用药品中亚硝酸杂质风险的评估报告》[15]	为上市许可持有人提供了避免亚硝胺类杂质存在的指导，包括亚硝胺类杂质存在的风险因素、如何评估风险、降低风险的措施及相关变更等内容
FDA 发布的《人用药品中亚硝胺类杂质控制指导原则》[14]	提出亚硝胺类杂质的存在原因、来源、可摄入量、对 API 及制剂企业的建议等

亚硝胺的情况除外；⑥采用不同的分析方法测定多种亚硝胺。如果对多种亚硝胺使用相同的分析方法，则应证明该方法对每种亚硝胺都具有选择性。

目前，国内外基本采用色谱 - 质谱联用（HPLC-MS、GC-MS等）技术测定亚硝胺类杂质[24—28]。例如：EP 11.0 和 USP 42-NF 37 已收载的亚硝胺检测方法均采用 LC/ GC 与 MS 联用的方法。ChP 2020 年版中暂未收载亚硝胺类杂质的检测方法，药品生产企业可遵循《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》[18] 发布的方法，亦可自行开发方法。

5　亚硝胺类杂质的风险评估及管控策略

FDA 在《人用药品中亚硝胺类杂质控制指导原则》[14] 中指出，API 和制剂生产企业均应对产品进行风险评估并建立杂质管控策略。对于 API 生产商，应审核 API 的生产工艺并执行风险评估，识别是否有可能存在亚硝胺类杂质。制剂生产商的风险评估应与 API 生产企业合作进行，风险评估项目应包括 API 合成路线、API 及制剂生产工艺、贮存过程中所有可能引入亚硝胺类杂质的途径（包括降解），以及制剂货架期内是否会形成亚硝胺类杂质等。如果发现有亚硝胺类杂质存在的风险，应采用已验证的分析方法对该批次产品进行检测。若亚硝胺类杂质的引入是由于 API 结构、API 合成路线或制剂生产工艺，应进行每批检测；若任意一种亚硝胺类杂质的检出结果高于 LOQ，生产商应制定确保亚硝胺类杂质水平低于可接受摄入量限度的控制策略。如采取替代方法（例如对中间体进行上游检测），则需要有对工艺足够的了解和充分的统计学控制证据作为支持。

EMA 建议在纠正预防措施（corrective actions and preventive actions，CAPA）实施期间，通过制定临时限量的方式控制 *N*- 亚硝胺超过可接受摄入量的情况[16]。2022 年，EMA 发布了含有多种 *N*- 亚硝胺类杂质时的控制策略决策树[15]，为企业控制 *N*- 亚硝胺类杂质提供指导。

我国发布的《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》[18] 中指出，亚硝胺类杂质控制应采取避免为主、控制为辅的策略。避免为主是指在药品的研发阶段应根据亚硝胺类杂质产生的机制，从 API 工艺路线、物料的选择与质控、工艺条件的优化等方面尽量避免亚硝胺类杂质的产生，并在生产过程中严格执行各项操作规范；控制为辅的策略是指当药品研发阶段无法避免产生亚硝胺类杂质时，应尽可能将该步骤调整至工艺的早期，利用后续多步骤降低亚硝胺类杂质的残留。同时要求进行全生命周期的风险控制。

本文根据亚硝胺类杂质的来源，参考目前欧盟及 FDA 的指导政策，建议企业应建立具体品种的亚硝胺类杂质档案、杂质管理程序等文件，阐述药品中亚硝胺类杂质的来源、基本信息及变化趋势，对生产工艺、物料、清洁验证等方面进行风险评估，制定控制策略。控制策略建议根据具体品种决定，包括但不仅限于以下几点。① API 生产商应在合成路线的开发中，优化 API 生产工艺的设计，以最大程度地减少或防止亚硝胺类杂质的形成。②尽量避免可能产生亚硝胺类杂质的反应条件（试剂、溶剂、催化剂等），优化并持续控制反应顺序、反应条件（温度、pH 值等）。③在叠氮分解工艺中用其他淬灭试剂代替亚硝酸盐，或在主反应中避免直接淬灭步骤（即一锅法），将叠氮反应生成的 API 或中间体先进行相分离，再进行淬灭反应。④对所有物料供应商进行评估或审计，包括起始物料、试剂、溶剂、催化剂、中间体及内包材等。⑤为避免在生产工艺中因使用回收物料（例如溶剂、试剂和催化剂）而产生污染或交叉污染，应对回收工艺进行确认，对回收溶剂开展亚硝基杂质残留的评估。⑥根据可接受摄入量合理制定相应的质量标准限度；检测方法的 LOQ 应满足灵敏度、准确度、精密度等要求；在 API 或制剂中发现亚硝胺类杂质时，应对每个批次进行检测，通过后放行。⑦ API 生产商应对工艺用水中亚硝酸盐和亚硝胺的含量进行分析和评估。⑧日常 GMP 管理要做好设备清洁验证和防止交叉污染等工作。

6　结语

亚硝胺类杂质已引起了全社会对药品（包括四唑类药物，并已扩展到与胺相关的类似物）质量安

全的担忧。企业应根据 ICH M7(R1)， FDA、EMA 最新发布的指南及相关文件，其他法规等，采用基于风险评估的方法来寻找形成亚硝胺类杂质的潜在根源，并建立适当的分析方法和控制策略。本文中介绍了形成亚硝胺的亚硝化途径和可能原因，归纳、总结了亚硝胺类杂质的风险评估及管控策略，以期为企业以及药品监管部门提供参考。

致谢：浙江天宇药业股份有限公司质量副总裁叶存孝先生在文章写作过程中给予指导及帮助。

参考文献：

[1] FDA. Announces voluntary recall of several medicines containing valsartan following detection of animpurity [EB/OL]. (2022-12-18) [2024-04-01]. https://www. fda. gov/news-events/press-announcements/fda-announces-voluntary-recall-several-medicines-containing-valsartan-following-detection-impurity.

[2] EMA. Temprary interim limist for NMBA, DIPNA and EIPNA impurities in sartan blood pressuremedicines [EB/OL]. [2024-04-01]. https://www. ema. europa. eu/en/documents/other/temporary-interim-limits-nmba-dipna-eipna-impurities-sartan-blood-pressure-medicines_en. pdf.

[3] FDA. Requests removal of all ranitidine products (Zantac) from the market [EB/OL]. (2020-04-01) [2024-04-01]. https://www. fda. gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market.

[4] FDA. Updates and press announcements on nitrosamines in rifampin and rifapentine [EB/OL]. (2021-01-28) [2024-04-01]. https://www. fda. gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-nitrosamines-rifampin-and-rifapentine.

[5] ALDAWSARI F S, ALSHEHRY Y M, ALGHAMDI T S. *N*-nitrosodimethylamine (NDMA) contamination of ranitidine products: a review of recent fifindings [J]. *Food Drug Anal*, 2021, **29**(1): 39-45.

[6] HSA. Recalls three out of 46 metformin medicines [EB/OL]. (2019-12-04) [2024-04-01]. https://www. hsa. gov. sg/announcements/news/hsa-recalls-three-out-of-46-metformin-medicines.

[7] FDA. Pfizer voluntary nationwide recall of lots of accuretic (quinapril HCl/hydrochlorothiazide), quinapril and hydrochlorothiazide tablets, and quinapril HCl/hydrochlorothiazide tablets due to *N*-nitroso-quinapril content [EB/OL]. (2022-03-22) [2024-04-01]. https://www. fda. gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/pfizer-voluntary-nationwide-recall-lots-accuretic-quinapril-hclhydrochlorothiazide-quinapril-and.

[8] FDA. Pfizer recalls inderal-LA (propranolol hydrochloride) capsules due to a nitrosamine impurity [EB/OL]. (2022-03-01) [2024-04-01]. https://recalls-rappels. canada. ca/en/alert-recall/pfizer-recalls-inderal-propranolol-hydrochloride-capsules-due-nitrosamine-impurity.

[9] FDA. FDA works to avoid shortage of sitagliptin following detection of nitrosamine impurity [EB/OL]. (2022-08-09) [2024-04-01]. https://www. fda. gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-works-avoid-shortage-sitagliptin-following-detection-nitrosamine-impurity.

[10] CANADA. Amitriptyline antidepressant drugs recalled because of a nitrosamine impurity [EB/OL]. (2023-02-07) [2024-04-01]. https://recalls-rappels. canada. ca/en/alert-recall/amitriptyline-antidepressant-drugs-recalled-because-nitrosamine-impurity.

[11] FDA. Ascend laboratories LLC issues voluntary nationwide recall of dabigatran etexilate capsules, USP 75 mg and 150 mg, due to the detection of *N*-nitroso-dabigatran (NDAB) impurity [EB/OL]. (2023-03-22) [2024-04-01]. https://www. fda. gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/ascend-laboratories-llc-issues-voluntary-nationwide-recall-dabigatran-etexilate-capsules-usp-75-mg.

[12] 国家药品监督管理局. 世界卫生组织国际癌症研究机构致癌物清单 [EB/OL]. (2017-10-27) [2024-04-01]. https://www. nmpa. gov. cn/xxgk/mtbd/20171030163101383. html.

[13] ICH. M7(R1) Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals of limit potential carcinogenic risk [EB/OL]. (2017-03-31) [2024-04-01]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m7r1-assessmentand-control-dna-reactive-mutagenic-impuritiespharmaceuticals-limit-potential.

[14] FDA. Control of nitrosamine impurities in human drugs guidance for industry [EB/OL]. (2021-02-24) [2024-04-01]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/control-nitrosamine-impurities-human-drugs.

[15] EMA. Nitrosamines EMEA-H-A5(3)-1490-Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation(EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products [EB/OL]. [2024-04-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders-applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726-2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf.

[16] EMA. Lessons learnt from presence of *N*-nitrosamine impurities in Sartan medicines [EB/OL]. (2020-06-23)[2024-04-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines-implementation-plan_en.pdf.

[17] EMA. Nitrosamines EMEA-H-A5(3)-1490-Assessment report EMA/369136/2020 [EB/OL]. (2020-09-07)[2024-04-01]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf.

[18] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药审中心关于发布《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则（试行）》的通告[EB/OL]. (2020-05-8)[2024-04-01]. https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/776b663787ec5a60ac744071c3714d5a.

[19] NASR N E H, METWALY G M, AHMED E O, *et al*. Investigating the root cause of *N*-nitrosodimethylamine formation in metformin pharmaceutical products [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2021, **20**(7): 1-8.

[20] JIREŠ J, GIBALA P, KALÁŠEK S, *et al*. The determination of two analogues of 4-(azidomethyl)-1,1'-biphenyl as potential genotoxic impurities in the active pharmaceutical ingredient of several sartans containing a tetrazole group [J]. *J Pham Biomed Anal*, 2021, **205**: 114300-114306.

[21] WISUT W, SIRIWAN N, KACHATHONG N, *et al*. An update on the current status and prospects of nitrosation pathways and possible root causes of nitrosamine formation in various pharmaceuticals [J]. *Saudi Pharm J*, 2023, **31**: 295-311.

[22] EDQM. Launches a public consultation on a new general chapter for the analysis of *N*-nitrosamines [EB/OL]. (2020-07-04)[2024-04-01]. https://www.edqm.eu/en/news/ph-eur-launches-public-consultation-new-general-chapter-analysis-n-nitrosamines.

[23] FDA. FDA updates table of interim limits for nitrosamine impurities in ARBs [EB/OL]. (2019-02-28) [2024-04-01]. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-updates-and-press-announcements-angiotensin-ii-receptor-blocker-arb-recalls-valsartan-losartan.

[24] 张芮腾, 青旺旺, 廖星星, 等. 药物中基因毒性杂质检测方法研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2021, **41**(3): 327-332.

[25] 邓　鸣, 曾庆花, 梁秋霞, 等. HPLC-MS/MS 法测定注射用盐酸头孢甲肟中 7 种 *N*- 亚硝胺类杂质 [J]. 中南药学, 2023, **21**(8): 2178-12181.

[26] 陈　丹, 汪嘉丽. 缬沙坦原料药中 7 个亚硝胺类基因毒性杂质测定方法的建立及评价 [J]. 中国药物经济学, 2022, **17**(7): 97-100.

[27] 李　俊, 张　璐, 张　瑄, 等. GC-MS/MS 测定头孢菌素类药物中 8 种 *N*- 亚硝胺类基因毒性杂质 [J]. 中国药师, 2022, **25**(2): 350-354.

[28] 袁　松, 冯玉飞, 于　颖, 等. UPLC-MS/MS 法测定奥美沙坦酯中 7 个亚硝胺类基因毒性杂质 [J]. 中国药师, 2021, **44**(2): 356-361.

广告索引

封二：上海现代药物制剂工程研究中心有限公司

封三：鲁南厚普制药有限公司

封底：中国医药工业信息中心

803、850 页：公益广告