

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.15.021

# 离子色谱法测定雷尼替丁原料药及制剂中亚硝酸根含量

田 珩, 吴纯敏, 贝琦华<sup>△</sup>

(广东省药品检验所, 广东 广州 510180)

**摘要:**目的 建立测定雷尼替丁原料药及制剂中亚硝酸根( $\text{NO}_2^-$ )含量的离子色谱法。方法 色谱柱为 IonPac AS19 柱(250 mm×4 mm, 7.5  $\mu\text{m}$ ), 流动相为 5~35 mmol/L 氢氧化钾溶液(梯度洗脱), 流速为 1.2 mL/min, 柱温为 30  $^\circ\text{C}$ , 进样量为 100  $\mu\text{L}$ 。结果 亚硝酸盐标准溶液的质量浓度在 6.25~1 000.00 ng/mL 范围内与峰面积线性关系良好( $R^2=1.0000$ ,  $n=8$ ); 精密度、重复性试验结果的 RSD 均小于 2.0% ( $n=6$ ); 盐酸雷尼替丁原料药、盐酸雷尼替丁胶囊、枸橼酸铋雷尼替丁片的平均回收率分别为 95.50%, 97.69%, 98.20%, RSD 分别为 1.52%, 0.83%, 1.14% ( $n=6$ )。结论 该方法结果准确, 稳定性和重复性均较好, 可用于雷尼替丁原料药及制剂中  $\text{NO}_2^-$  含量的测定。

**关键词:** 离子色谱法; 雷尼替丁; 亚硝酸根; 原料药; 制剂; 含量

中图分类号: R927.1; R975

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2021)15-0074-04

## Content Determination of Nitrite Ion in Ranitidine Raw Materials and Preparations by Ion Chromatography

TIAN Heng, WU Chunmin, BEI Qihua

(Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou, Guangdong, China 510180)

**Abstract: Objective** To establish an ion chromatography method for the content determination of nitrite ion( $\text{NO}_2^-$ ) in ranitidine raw materials and preparations. **Methods** The chromatographic column was IonPac AS19 column(250 mm×4 mm, 7.5  $\mu\text{m}$ ), the mobile phase was 5~35 mmol/L potassium hydroxide solution(gradient elution), the flow rate was 1.2 mL/min, the column temperature was 30  $^\circ\text{C}$ , and the injection volume was 100  $\mu\text{L}$ . **Results** The linear range of nitrite standard solution was 6.25~1 000.00 ng/mL( $R^2=1.0000$ ,  $n=8$ ). The RSDs of precision and repeatability tests were less than 2.0% ( $n=6$ ). The average recoveries of nitrite in ranitidine hydrochloride raw materials, Ranitidine Hydrochloride Capsules and Ranitidine Bismuth Citrate Tablets were 95.50%, 97.69%, 98.20% with RSDs of 1.52%, 0.83% and 1.14% ( $n=6$ ), respectively. **Conclusion** The method is accurate, stable and reproducible, which can be used for the content determination of  $\text{NO}_2^-$  in ranitidine raw materials and preparations.

**Key words:** ion chromatography; ranitidine; nitrite ion; raw materials; preparation; content

雷尼替丁为选择性  $\text{H}_2$  受体拮抗剂, 临床主要用于治疗活动性胃及十二指肠溃疡、吻合口溃疡、反流性食管炎、卓-艾综合征及其他高胃酸分泌疾病<sup>[1]</sup>。2019年9月, 美国食品药品监督管理局(FDA)公告, 在雷尼替丁药物中检测到  $N$ -亚硝基二甲胺(NDMA)。随后, 欧盟和多个国家的监管机构相继发布警示, 全球大量相关产品被召回。2020年4月, FDA要求含有雷尼替丁的药物全部撤市。NDMA为  $N$ -亚硝胺类化合物中的一种, 被国际癌症研究组织认定为 2A 类致癌物, 广泛存在于食品、环境和工业产品中。在医药工业中, 亚硝胺类基因毒性杂质在新药合成、原料纯化、储存运输等阶段均可能产生。 $N$ -亚硝胺类化合物是由其前体物质胺类在亚硝化试剂作用下生成的, 常见的亚硝化试剂包括亚硝酸根( $\text{NO}_2^-$ )及  $\text{HNO}_2$ ,  $\text{NO}^-$ ,  $\text{N}_2\text{O}_3$ ,  $\text{N}_2\text{O}_4$ ,  $\text{NOCl}$ ,  $\text{NOBr}$ 。其中,  $\text{NO}_2^-$  最常见, 且易在酸性条件下转化为  $\text{N}_2\text{O}_3$ , 诱导胺类化合物生成  $N$ -亚硝基胺类化合物<sup>[2-6]</sup>。雷尼替丁分子中含有  $N$ ,  $N$ -二甲基甲酰胺(DMF)结构, 可在一定条件下降解, 并与  $\text{NO}_2^-$  生成 NDMA, 但尚未见其原料药和制剂中

$\text{NO}_2^-$  的定量分析报道。本研究中建立了测定雷尼替丁原料药及制剂中  $\text{NO}_2^-$  含量的离子色谱法, 以控制相关产品中  $\text{NO}_2^-$  离子水平, 从而控制 NDMA 生成。现报道如下。

### 1 仪器与试剂

#### 1.1 仪器

Thermo ICS-6000 型离子色谱仪(美国 Scientific 公司, 配有 Q Exactive 型四级杆-静电场轨道阱高分辨质谱仪); XS205DU 型电子天平(德国 Mettler Toledo 公司, 精度为十万分之一); UV2700 型紫外分光光度计(日本 Shimadzu 公司); LAB Dancer S25 型涡旋仪(德国 IKA 公司)。

#### 1.2 试剂

$N$ -亚硝基二甲胺对照品溶液(LGC Labor GmbH, 批号为 982919Me, 质量浓度为 100 mg/L, 含量为 98.5%); 亚硝酸盐标准物质(北京北方伟业计量技术研究院, 质量浓度为 1 000  $\mu\text{g/mL}$ , 批号为 20190826); 盐酸雷尼替丁原料药(生产企业 a, 批号为 20170158; 生产企业 b, 批号分别为 20190925 和 20191009); 盐酸雷尼替丁胶囊(生产企业分别为 c, d, e, f, 规格为每粒 0.3 g, 共

第一作者: 田珩, 女, 硕士, 主管药师, 研究方向为药物分析学, (电子信箱) dongqingfish@126.com。

<sup>△</sup>通信作者: 贝琦华, 女, 大学本科, 副主任药师, 研究方向为药物分析学, (电子信箱) 523242197@qq.com。

12批,样品信息见表1);枸橼酸铋雷尼替丁片(生产企业g,批号为190901,规格为每片0.2g,雷尼替丁与枸橼酸铋含量为1:1.1);水为超纯水,其余试剂均为色谱纯。

表1 12批盐酸雷尼替丁胶囊生产企业及批号

Tab.1 Manufacturers and batch numbers of 12 batches of Ranitidine Hydrochloride Capsules

| 生产企业 | 批号        | 生产企业 | 批号      |
|------|-----------|------|---------|
| c    | E200304   | e    | 200319  |
|      | E200305   |      | 190409  |
|      | 20190405  |      | 181106  |
| d    | 306200202 | f    | 2002538 |
|      | 306160311 |      | 2002536 |
|      | 306160306 |      | 1909207 |

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

检测器:电导检测器;色谱柱:IonPac AS19柱(250 mm×4 mm,7.5 μm);保护柱:IonPac AG19柱(50 mm×4 mm,11 μm);流动相:5~35 mmol/L氢氧化钾溶液,梯度洗脱(0~25 min时5 mmol/L,26~30 min时35 mmol/L,31~36 min时5 mmol/L);流速:1.2 mL/min;柱温:30℃;进样量:100 μL。

### 2.2 溶液制备

取盐酸雷尼替丁原料药、盐酸雷尼替丁胶囊、枸橼

酸铋雷尼替丁片各适量,各相当于雷尼替丁100 mg,精密称定,置100 mL容量瓶中,加水适量,涡旋1 min,用水定容至刻度,滤过(原料药无需滤过),取续滤液,即得供试品溶液。精密量取亚硝酸盐标准物质,用水逐级稀释为NO<sub>2</sub><sup>-</sup>质量浓度分别为1 000.00,500.00,250.00,100.00,50.00,25.00,12.50,6.25 ng/mL的系列溶液,即得亚硝酸盐标准溶液。取预混好的盐酸雷尼替丁胶囊空白辅料,按供试品溶液制备方法制备空白辅料溶液。取超纯水,作为空白溶剂。

### 2.3 方法学考察

专属性试验:取空白溶剂、空白辅料溶液、亚硝酸盐标准溶液、雷尼替丁原料药及制剂供试品溶液,按2.1项下色谱条件进样测定,色谱图见图1。可见,溶剂和辅料均不干扰NO<sub>2</sub><sup>-</sup>的含量测定,雷尼替丁原料药及制剂的供试品溶液在与亚硝酸盐标准溶液相同保留时间处,有对应色谱峰出现。

线性关系考察:精密量取2.2项下系列亚硝酸盐标准溶液适量,以其质量浓度(X,ng/mL)为横坐标、峰面积(Y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程 $Y=0.8889X-0.0022$ , $R^2=1.0000$ ( $n=8$ )。结果表明,亚硝酸盐标准溶液质量浓度在6.25~1 000.00 ng/mL范围内与峰面积线性关系良好。

定量限与检测限测定:以亚硝酸盐标准溶液信噪比(S/N)为3时的质量浓度为检测限,以S/N为10时

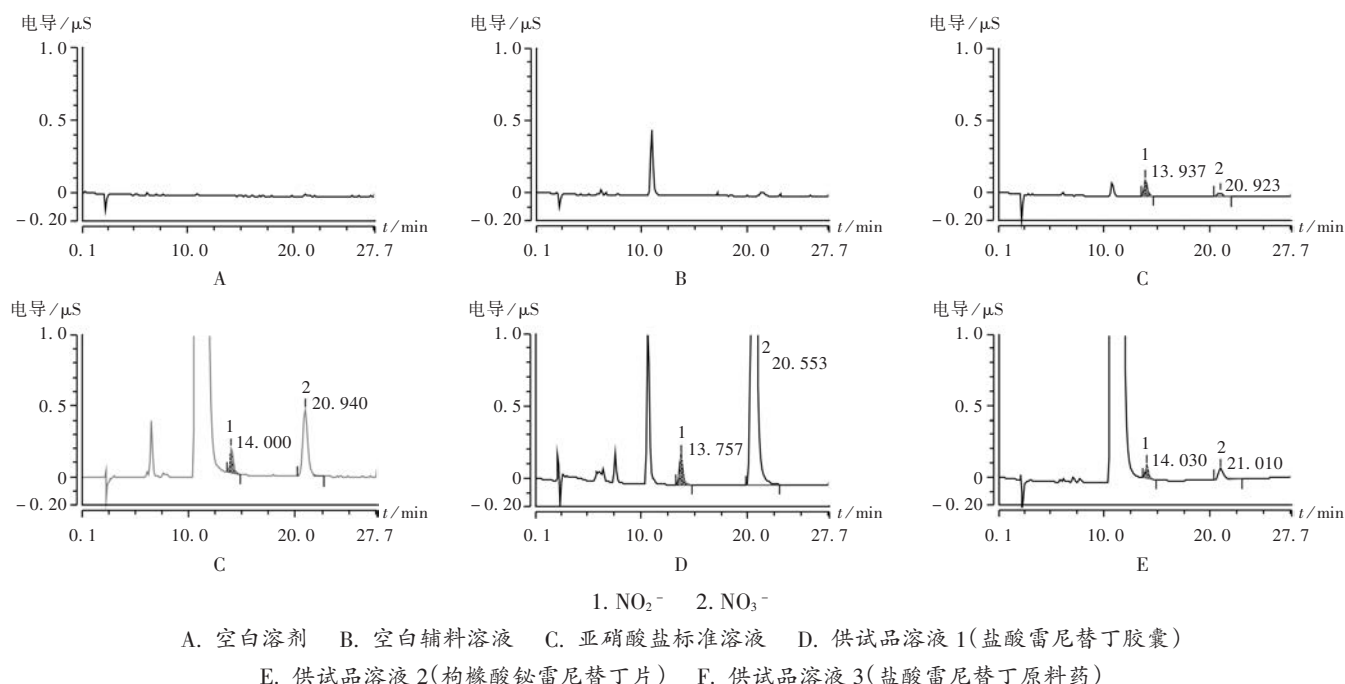


图1 离子色谱图

1. NO<sub>2</sub><sup>-</sup> 2. NO<sub>3</sub><sup>-</sup>

A. Blank solvent B. Blank excipient solution C. Nitrite standard solution D. Test solution I(Ranitidine Hydrochloride Capsules)

D. Test solution II(Ranitidine Bismuth Citrate Tablets) E. Test solution III(Ranitidine hydrochloride raw materials)

Fig.1 Ion chromatograms

的质量浓度为定量限。结果检测限和定量限分别为 2.5 ng/mL 和 5 ng/mL。

精密度试验:取亚硝酸盐标准溶液( $\text{NO}_2^-$ 质量浓度为 100 ng/mL)适量,按 2.1 项下色谱条件连续进样 6 次,测定峰面积。结果峰面积的  $RSD$  为 1.10% ( $n=6$ ),表明仪器精密度良好。

稳定性试验:取盐酸雷尼替丁原料药、盐酸雷尼替丁胶囊、枸橼酸铋雷尼替丁片,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,置进样器中 6 h,分别于 0, 0.5, 1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 6.0 h 时按 2.1 项下色谱条件进样测定。结果 2.5 h 前峰面积无显著变化,2.5 h 后峰面积逐渐增加,提示应临用新配。详见表 2。

表 2 稳定性试验结果 ( $n=7$ )

Tab. 2 Results of the stability test ( $n=7$ )

| 样品 | 峰面积     |         |         |         |         |         |         |
|----|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
|    | 0       | 0.5 h   | 1 h     | 2 h     | 2.5 h   | 3 h     | 6 h     |
| A  | 0.026 3 | 0.026 0 | 0.026 0 | 0.026 3 | 0.026 7 | 0.027 4 | 0.028 4 |
| B  | 0.059 9 | 0.059 1 | 0.059 4 | 0.059 6 | 0.060 6 | 0.060 6 | 0.060 9 |
| C  | 0.073 0 | 0.072 8 | 0.073 3 | 0.073 1 | 0.073 1 | 0.074 5 | 0.078 2 |

注:A 为盐酸雷尼替丁原料药,B 为盐酸雷尼替丁胶囊,C 为枸橼酸铋雷尼替丁片。表 3 和表 4 同。

Note:A is short for ranitidine hydrochloride raw materials,B is short for Ranitidine Hydrochloride Capsules,C is short for Ranitidine Bismuth Citrate Tablets,as same as Tab. 3 and Tab. 4.

重复性试验:分别取盐酸雷尼替丁原料药、盐酸雷尼替丁胶囊、枸橼酸铋雷尼替丁片样品,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,按 2.1 项下色谱条件进样测定 6 次。结果盐酸雷尼替丁原料药、盐酸雷尼替丁胶囊、枸橼酸铋雷尼替丁片的  $RSD$  分别为 0.84%, 1.10%, 0.78% ( $n=6$ ),表明方法重复性良好。

加样回收试验:分别取盐酸雷尼替丁原料药、盐酸雷尼替丁胶囊、枸橼酸铋雷尼替丁片样品,置 100 mL 容量瓶中,加水适量,再精密加入质量浓度为 10 000 ng/mL 的对照品溶液(精密量取  $\text{NO}_2^-$  质量浓度为 1 000  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的亚硝酸盐标准溶液 1 mL,置 100 mL 容量瓶中,用水稀释至刻度,即得)1 mL,涡旋 1 min,用水定容至刻度,滤过,取续滤液,按 2.1 项下色谱条件进样测定 6 次,并计算回收率。结果见表 3。

## 2.4 样品中 $\text{NO}_2^-$ 含量测定

取不同企业生产的样品,按 2.2 项下方法制备供试品溶液,测定  $\text{NO}_2^-$  含量。结果见表 4。

## 3 讨论

### 3.1 供试品溶液涡旋时间选择

盐酸雷尼替丁、枸橼酸铋雷尼替丁及亚硝酸盐均易溶于水<sup>[7]</sup>,考察了供试品溶液制备时的涡旋时间,结果雷尼替丁原料药涡旋 1 min 后完全溶解,溶液澄清,延

表 3 雷尼替丁原料药和制剂加样回收试验结果 ( $n=6$ )

Tab. 3 Results of the recovery tests of ranitidine raw materials and preparations ( $n=6$ )

| 样品 | 取样量<br>(g) | 样品含量<br>( $\mu\text{g}$ ) | 加入量<br>( $\mu\text{g}$ ) | 测得量<br>( $\mu\text{g}$ ) | 回收率<br>(%) | $\bar{X}$<br>(%) | $RSD$<br>(%) |
|----|------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|------------|------------------|--------------|
| A  | 0.094 0    | 3.593 6                   | 10.00                    | 12.979 4                 | 93.86      | 95.50            | 1.52         |
|    | 0.100 9    | 3.857 4                   | 10.00                    | 13.619 0                 | 97.62      |                  |              |
|    | 0.099 6    | 3.807 7                   | 10.00                    | 13.361 0                 | 95.53      |                  |              |
|    | 0.109 8    | 4.197 7                   | 10.00                    | 13.821 0                 | 96.23      |                  |              |
|    | 0.109 8    | 4.197 7                   | 10.00                    | 13.787 3                 | 95.90      |                  |              |
|    | 0.107 8    | 4.121 2                   | 10.00                    | 13.506 8                 | 93.86      |                  |              |
| B  | 0.129 4    | 7.642 3                   | 10.00                    | 17.268 5                 | 96.26      | 97.69            | 0.83         |
|    | 0.127 4    | 7.524 2                   | 10.00                    | 17.381 0                 | 98.57      |                  |              |
|    | 0.129 7    | 7.660 0                   | 10.00                    | 17.437 3                 | 97.77      |                  |              |
|    | 0.127 9    | 7.553 7                   | 10.00                    | 17.291 0                 | 97.37      |                  |              |
|    | 0.128 8    | 7.606 9                   | 10.00                    | 17.437 3                 | 98.30      |                  |              |
|    | 0.126 3    | 7.459 2                   | 10.00                    | 17.246 0                 | 97.87      |                  |              |
| C  | 0.504 5    | 9.178 3                   | 10.00                    | 18.832 3                 | 96.54      | 98.20            | 1.14         |
|    | 0.554 0    | 10.078 9                  | 10.00                    | 20.024 7                 | 99.46      |                  |              |
|    | 0.484 9    | 8.821 7                   | 10.00                    | 18.652 3                 | 98.31      |                  |              |
|    | 0.506 9    | 9.222 0                   | 10.00                    | 19.136 0                 | 99.14      |                  |              |
|    | 0.513 0    | 9.332 9                   | 10.00                    | 19.057 3                 | 97.24      |                  |              |
|    | 0.511 7    | 9.309 3                   | 10.00                    | 19.158 5                 | 98.49      |                  |              |

表 4 样品  $\text{NO}_2^-$  含量测定结果

Tab. 4 Content determination of  $\text{NO}_2^-$  in the samples

| 样品 | 生产企业 | 批号        | 生产日期       | $\text{NO}_2^-$ ( $\mu\text{g}/\text{g}$ ) |
|----|------|-----------|------------|--------------------------------------------|
| A  | a    | 20170158  | 2017-01    | 38.23                                      |
|    |      | 20190925  | 2019-09    | 17.32                                      |
|    |      | 20191009  | 2019-10    | 25.09                                      |
| B  | c    | E200304   | 2020-03-07 | 10.40                                      |
|    |      | E200305   | 2020-03-11 | 12.58                                      |
|    |      | E190405   | 2019-04-13 | 30.43                                      |
|    | d    | 306200202 | 2020-02-21 | 17.11                                      |
|    |      | 306190311 | 2019-03-14 | 75.17                                      |
|    |      | 306190306 | 2019-03-06 | 96.01                                      |
|    | e    | 200319    | 2020-03-06 | 20.54                                      |
|    |      | 190409    | 2019-04-08 | 47.05                                      |
|    |      | 181106    | 2020-11-22 | 67.44                                      |
| C  | f    | 2002538   | 2020-02-18 | 13.14                                      |
|    |      | 2002536   | 2020-02-18 | 15.77                                      |
|    |      | 1909207   | 2019-08    | 28.95                                      |
|    | g    | 190909    | 2019-09    | 78.91                                      |

长涡旋时间,供试品溶液中  $\text{NO}_2^-$  峰面积无明显变化,表明涡旋处理 1 min 可完全溶解样品中的  $\text{NO}_2^-$ ,故涡旋时间选择 1 min。

### 3.2 加速试验条件下 $\text{NO}_2^-$ 和 NDMA 含量变化

供试品溶液超声处理后  $\text{NO}_2^-$  会显著增加,为考察雷尼替丁的降解情况,同时进行了加速试验。取盐酸雷

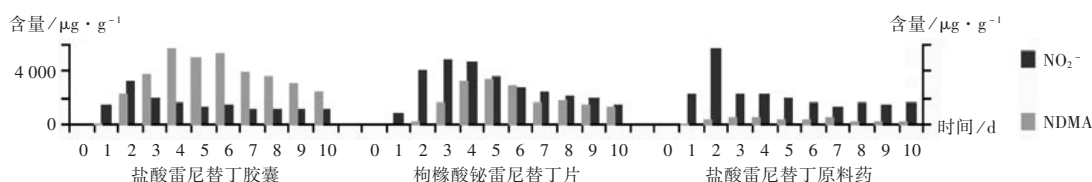


图3 60 °C加速试验条件下雷尼替丁原料药和制剂中NO<sub>2</sub><sup>-</sup>与NDMA含量变化

Fig. 3 The changes of NO<sub>2</sub><sup>-</sup> and NDMA contents in the ranitidine raw materials and preparations under the accelerated test condition of 60 °C

尼替丁原料药、盐酸雷尼替丁胶囊内容物和枸橼酸铋雷尼替丁片,分别于60 °C下放置10 d,每日取样,参考FDA公布的方法,采用离子色谱法和高分辨液质联用法<sup>[8]</sup>测定样品中NO<sub>2</sub><sup>-</sup>和NDMA的含量变化,结果见图3。可见,随着放置时间的增加,样品中NO<sub>2</sub><sup>-</sup>和NDMA的含量均明显增加,表明雷尼替丁在高温下会逐渐降解而产生NO<sub>2</sub><sup>-</sup>与NDMA。

### 3.3 假阳性和假阴性排除

为避免出现假阳性和假阴性,同时采用了重氮化偶合比色法(在酸性条件下,NO<sub>2</sub><sup>-</sup>与对氨基苯磺酸形成重氮化合物,在加入α-萘胺后显色,用分光光度计于530 nm波长处测定吸光度值)和离子色谱法,测定阳性样品和加速试验中部分高浓度样品NO<sub>2</sub><sup>-</sup>的浓度<sup>[9-10]</sup>。结果不同检测方法的测定结果基本一致,离子色谱法的检测限和专属性均优于重氮化偶合比色法。

### 3.4 NO<sub>2</sub><sup>-</sup>与NDMA的关系

根据欧盟药品管理局(EMA)2020年7月发布的《人用药中的亚硝胺杂质评估报告》,目前公认的N-亚硝胺类杂质来源包括:在仲胺、叔胺或季铵盐的存在下,使用亚硝酸钠(NaNO<sub>2</sub>)或其他亚硝化剂,或将NaNO<sub>2</sub>或其他亚硝化剂与易降解为仲胺或叔胺的试剂、溶剂和催化剂结合使用;使用受污染的原料药或回收材料;使用亚硝胺污染的起始物料或中间体;生产线交叉污染;起始物料、中间体和原料药的降解过程,包括由与NaNO<sub>2</sub>或其他亚硝化剂的残留物结合的固有反应性而引起的降解过程;泡罩包装材料造成的污染(如硝化纤维素);处方辅料中的亚硝酸盐;原料药的贮存条件;亚硝化的原料药或杂质随后降解为较小的亚硝胺;包装后的贮存条件;制药用水的处理中使用了氯胺或其他氧化剂等<sup>[11]</sup>。可见,多种途径与NO<sub>2</sub><sup>-</sup>有关。从样品测定结果来看,大部分厂家生产年份较早的样品中NO<sub>2</sub><sup>-</sup>含量相对较高,结合加速试验结果,NDMA和NO<sub>2</sub><sup>-</sup>增加的趋势基本一致,与NDMA相比,NO<sub>2</sub><sup>-</sup>较早达到峰值。推测在高温条件下,雷尼替丁会降解产生NO<sub>2</sub><sup>-</sup>,NO<sub>2</sub><sup>-</sup>又会和其他含有DMF结构的降解产物生成NDMA。

### 3.5 小结

雷尼替丁原料药和制剂中NO<sub>2</sub><sup>-</sup>的可能来源包括制药用水、工艺(灭菌)、辅料及原料自身降解。本研究建立的测定雷尼替丁原料药和制剂中NO<sub>2</sub><sup>-</sup>的方法结果准确,重复性和稳定性均较好。同时考察了加速试验条件

下雷尼替丁中NO<sub>2</sub><sup>-</sup>和NDMA的变化,有助于制订适当的控制策略,并在必要时改进其处方工艺,以尽可能降低NO<sub>2</sub><sup>-</sup>含量,从而达到控制雷尼替丁药品中亚硝胺类杂质含量的目的。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典临床用药须知:化学药和生物制品卷(2015年版)[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2017:323-324.
- [2] MIRVISH SS. Formation of N-nitroso compounds: Chemistry, kinetics, and in vivo occurrence[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 1975, 31(3):325-351.
- [3] ZHAO YL, GARRISON SL, GONIALEZ C, et al. N-Nitrosation of Amines by NO<sub>2</sub> and NO: A Theoretical Study[J]. J Phys Chem A, 2007, 111(11):2200-2205.
- [4] OHSHIMA H, KAWABATA T. Mechanism of N-nitrosodimethylamine formation from trimethylamine and trimethylaminoxide[J]. IARC Sci Publ, 1978(19):143-153.
- [5] SUN Z, LIU YD, ZHONG RG. Theoretical Investigation of N-Nitrosodimethylamine Formation from Nitrosation of Trimethylamine[J]. Phys Chem, 2010, 114(1):455-465.
- [6] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Nitrosamine impurities in human medicinal products. Procedure under Article 5(3) of regulation EC(No)726/2004 EMEA/H/A-5(3)/1490[EB/OL]. (2020-06-25)[2020-07-10]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2015:729, 1103.
- [8] U. S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry (LC-HRMS) Method for the Determination of NDMA in Ranitidine Drug Substance and Drug Product[EB/OL]. (2019-09-13)[2020-07-10]. <https://www.fda.gov/media/130801/download>.
- [9] 魏国芬. 离子色谱法和分光光度法测定井水中硝酸盐氮和亚硝酸盐氮的对比[J]. 净水技术, 2020, 39(4):19-22.
- [10] 仲平, 陈炜, 梁玖玲, 等. 替硝唑注射液中亚硝酸盐的检查[J]. 中国医院药学杂志, 2001, 21(10):632-633.
- [11] EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Nitrosamine impurities [EB/OL]. (2020-07-09)[2020-07-10]. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>.

(收稿日期:2020-08-10;修回日期:2020-12-08)