

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.24.032

药物中苯胺类基因毒性杂质检测方法研究进展*

邓 鸣,朱健萍,卢日刚[△]

(广西壮族自治区食品药品检验所,广西 南宁 530021)

摘要:目的 探讨药物中苯胺类基因毒性杂质检测方法的研究进展。方法 检索中国知网和 Sci-Hub 数据库药物中苯胺类基因毒性杂质检测方法的相关文献,检索时限为自建库起至 2021 年 12 月 15 日,分析不同检测方法的适用性和优劣。结果 苯胺类基因毒性杂质常用的检测方法有气相色谱(GC)法及高效液相色谱(HPLC)法,以及相应的联用检测法。其中,GC 法(及联用技术)具有分离效能好、灵敏度高、选择性强、分析速度快等特点,适用于挥发性有机化合物的定性、定量分析,同时对极性、难挥发的苯胺类杂质的检测灵敏度较低,且影响热不稳定物质的检测专属性。HPLC 法(及联用技术)能实现绝大多数化合物的分离、分析,弥补了 GC 法的不足,是目前苯胺类基因毒性杂质检测最常用的检测方法,但其对不稳定(如有挥发性)物质的检测灵敏度欠佳。另外,目前大多数苯胺类杂质的检测方法采用溶剂溶解样品后直接进样,主成分和辅料等基质对色谱系统损害严重,影响了方法的准确度。结论 苯胺类基因毒性杂质常用检测方法各有优劣,建立更优的前处理方法及采用色谱-质谱联用技术是该类物质检测方法发展的趋势。

关键词:基因毒性杂质;苯胺;检测方法;研究进展

中图分类号:R917

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)24-0128-04

Research Progress of Detection Methods for Genotoxic Impurities of Aniline Derivatives in Pharmaceuticals

DENG Ming, ZHU Jianping, LU Rigang

(Guangxi Institute for Food and Drug Control, Nanning, Guangxi, China 530021)

Abstract: Objective To investigate the research progress of detection methods for genotoxic impurities of aniline derivatives in pharmaceuticals. **Methods** The relevant literature on the detection methods for genotoxic impurities of aniline derivatives in pharmaceuticals published in CNKI and Sci-Hub databases from the inception of the database to December 15, 2021 were retrieved. The applicability, advantages and disadvantages of different detection methods were analyzed. **Results** Gas chromatography (GC), high-performance liquid chromatography (HPLC) and combined detection methods are commonly used to detect genotoxic impurities of aniline. Among them, GC method (and hyphenated technology) has the characteristics of good separation efficiency, high sensitivity, strong selectivity, fast analysis speed, etc., which is suitable for qualitative and quantitative analysis of volatile organic compounds. At the same time, it has low detection sensitivity for polar and non-volatile aniline impurities, and affects the detection specificity of heat-unstable substances. HPLC (and hyphenated technology) can realize the separation and analysis of most compounds, which can make up for the shortcomings of GC method. It is the most commonly used detection method for genotoxic impurities of aniline at present, but it has poor detection sensitivity for unstable (such as volatile) substances. In addition, most of the current detection methods of aniline impurities use solvent to dissolve the sample and directly inject the sample, so the main components and excipients and other matrices seriously damage the chromatographic system, which affects the accuracy of the method. **Conclusion** The commonly used detection methods for genotoxic impurities of aniline have their own advantages and disadvantages. Establishing better pretreatment methods and using chromatography-mass spectrometry are the development trends of detection methods for these substances.

Key words: genotoxic impurities; aniline; detection methods; research progress

苯胺类化合物是重要的化工原料,也是活性药物合成的中间体或降解产物。*N*-羟基苯胺类、*N*-酰化氨基苯、苯胺和烷基取代的苯胺均为能与脱氧核糖核酸(DNA)发生反应的警示结构^[1-3],可能具有致癌性和致突变性。很多情况下,苯胺与化学基团偶联使得其基因毒性不易显现,但仍需监控含苯胺结构的化合物,以评价化合物本身或其中间体、合成副产物或降解杂质等的风险。由于药物中苯胺类杂质要求的限度

较低,故要求检测方法专属性强且灵敏度很高,现行测定方法有气相色谱(GC)法、液相色谱法等,而色谱与质谱联用法在定性、定量方面比其他分析方法更优越,应用更广泛。在此,检索中国知网和 Sci-Hub 数据库药物中苯胺类基因毒性杂质检测方法的相关文献(检索时限为自建库起至 2021 年 12 月 15 日),分析不同检测方法的适用性和优劣,并对其发展趋势提出相应观点。

*基金项目:广西壮族自治区药品监督管理局直属单位药品安全科研项目[桂药监办函[2020]108号]。

第一作者:邓鸣,女,壮族,硕士,副主任药师,研究方向为药品检验、药品质量标准,(电子信箱)dengming106@163.com。

[△]通信作者:卢日刚,男,壮族,硕士,主任药师,研究方向为药品检验、药品质量标准,(电子信箱)gxifdc_hx@163.com。

1 GC法

该法优点为分离效能好、灵敏度高、选择性强、分析速度快等,适用于挥发性有机化合物的定性、定量分析。芳香胺类化合物属极性半挥发性有机物,可采用GC法检测,但大部分苯胺类杂质的挥发性不强,导致检测的灵敏度较低。GC法适用于热稳定物质,如样品主成分为热不稳定物质,高温降解产物会影响杂质检测的专属性。

张雪玲等^[4]采用该法测定美沙拉嗪缓释颗粒中苯胺、2-氨基苯酚、4-氨基苯酚的含量,结果3种杂质与主峰分离度良好,回收率为98.04%~103.00%,检测限均为0.015 μg/mL。王春霞等^[5]采用该法测定盐酸利多卡因注射液中2,6-二甲基苯胺、单乙基甘氨酸二甲苯、甘氨酸二甲苯胺的含量,利用HP-1毛细管色谱柱可完全分离上述3种杂质,方法专属性好,结果准确可靠。为降低主成分浓度过高导致的干扰,范婧等^[6]采用液液萃取法提取托拉塞米原料中的基因毒性杂质邻硝基甲苯、邻甲苯胺、对甲苯胺、间甲苯胺,并采用气相色谱质谱联用(GC-MS)法进行含量测定;考察了正庚烷、正己烷、二氯甲烷作为提取溶剂时的回收率,结果二氯甲烷萃取能力最佳,4种杂质的加样回收率为80%~115%,定量限为0.3~0.5 μg/g。李靖坤等^[7]采用GC-MS法检测吉非替尼中3,4-二氯苯胺,利用多反应监测(MRM)扫描模式,有效降低了基质效应,3,4-二氯苯胺质量浓度线性范围为1~100 ng/mL,回收率为92.53%~118.15%,检测限达1 μg/mL。

2 高效液相色谱(HPLC)法

该法通过各种色谱柱技术及联用技术,能实现绝大多数化合物的分离、分析,弥补了GC法难以分析强极性、热不稳定、难挥发化合物的不足,是目前苯胺类基因毒性杂质检测最常用的色谱方法。

2,6-二甲基苯胺为利多卡因中的常见杂质,BEBAWY等^[8]采用高效液相色谱-紫外检测器(HPLC-UV)法测定了口腔凝胶中盐酸氨基吡啶、盐酸利多卡因及杂质2,6-二甲基苯胺的含量,结果杂质与主成分分离良好,2,6-二甲基苯胺检测限为0.26 μg/mL,可满足常规分析需要。万红艳^[9]采用HPLC-UV法分析了利多卡因贴片的有关物质,结果利多卡因与2,6-二甲基苯胺等杂质分离度良好,杂质检测限达0.001 μg/mL。分散液液微萃取法因操作简便、快速,有机溶剂消耗少,萃取富集效果好等优点受到分析领域的广泛关注。王璇璇等^[10]建立了基于六氟异丙醇(HFIP)-正辛醇超分子溶剂的分散液液微萃取以萃取富集盐酸利多卡因注射液中的2,6-二甲基苯胺,可实现高效萃取和富集,方法简单、快速;采用HPLC-UV法检测2,6-二甲基苯胺含量,准确度和精密度良好,检测限达0.33 ng/mL。

蒲小琴等^[11]采用HPLC-UV法测定盐酸瑞伐拉赞中4-羟基-2-(4-氟苯胺)-5,6-二甲基嘧啶等杂质含量,方法灵敏度高、专属性强、准确度高,能快速同时测定盐酸瑞伐拉赞中已知杂质及未知杂质,满足质控要求。涂佳楠等^[12]采用HPLC-UV法测定铝镁加混悬液中抑菌剂醋酸氯己定及其降解杂质对氯苯胺的含量,选择离心并超声提取的前处理方法,有效降低了主成分的干扰,对氯苯胺的检测限为0.001 2 μg/mL。HUANG等^[13]在利拉利汀强酸破坏试验中发现了未知杂质I,通过质谱、核磁共振谱、红外光谱等检测方法确定了该杂质含有N-酰化氨基芳基警示结构;后采用超高效液相色谱法有效分离了主峰与各杂质峰,采集时间仅需9 min且检测灵敏度提高,定量限达60 μg/g,可满足检测需要。赵国敏等^[14]采用二正丁胺为柱前衍生剂,与主成分4-氯-3-(三氟甲基)苯异氰酸酯生成稳定的衍生物,从而建立了测定其杂质CTF-苯胺和CTF-脲含量的HPLC-UV法,方法专属性好、简便易行。

反相色谱除常用C₁₈柱外,其他色谱柱如苯基柱可以提供π-π作用,用于含有苯环或能提供π键作用的结构类似物分析;而五氟苯基(PFP)柱除可提供π-π作用外,还可提供偶极作用、静电作用等,提高了苯环上位置异构体的分辨能力^[15]。徐洁^[16]比较了不同官能团液相色谱柱对利伐沙班和潜在基因毒性杂质4-(4-氨基苯基)-3-吗啉酮的分离效果,发现苯基硅烷键合柱对分离度改善作用明显,推测因为苯基固定相与不饱和分析物间存在特殊的π-π作用,较C₁₈填料选择性高,此外,该方法下该杂质检测限为5 μg/g,远低于其限度(50 μg/g)。王洁等^[17]建立了同时检测3-氯-4-氟苯胺(医药工业中常见的重要中间体)及其5个具有苯胺结构有关物质的HPLC法。由于主成分及其杂质仅为苯环上化合物间取代基位置及个数的微小差异,传统C₁₈柱无法区分。经筛选,Thermo Hypersil GOLD PFP柱对该品种的选择性较高,且杂质和主峰的分离度和峰形最好。

陈鉴东等^[18]采用荧光胺作为衍生剂,建立了同时检测对甲苯磺酸拉帕替尼中的杂质3-氯-4-(3-氟苯基甲氧基)苯胺的高效液相色谱-荧光检测(HPLC-FLD)法。荧光胺可使具有伯胺结构的杂质被衍生化,而主成分甲苯磺酸拉帕替尼为芳仲胺结构,不参与反应,故不干扰测定。该方法相比于UV法,灵敏度大幅提高,检测限达1 μg/g。

高效液相色谱-质谱联用(HPLC-MS)法有更高的灵敏度和更强的专属性,是目前检测芳香胺类化合物的另一种重要方法。张云峰等^[19]建立了测定氟胞嘧啶中痕量基因毒性杂质N,N-二甲基苯胺含量的HPLC-MS法,定量限达0.04 μg/g。该杂质限度为

0.25 $\mu\text{g/g}$, 而 HPLC - UV 法的定量限为 200 $\mu\text{g/g}$, 远达不到要求。

张莉等^[20]建立了分析甲苯磺酸拉帕替尼中痕量基因毒性杂质 4 - (3 - 氟苯甲氧基) - 3 - 氯苯胺(为合成甲苯磺酸拉帕替尼起始原料的中间体, 也是其降解产物)的 HPLC - MS 法, 方法检测限为 0.036 ng/mg , 定量限为 0.107 ng/mg , 可满足杂质测定的要求。王秀珍等^[21]则采用 LC - MS / MS 法检测该遗传毒性杂质, 方法的定量限为 0.01 ng/mg , 检测限为 0.004 ng/mg , 供试品溶液采用四氢呋喃配制, 室温条件下 8 h 内基本稳定。

王珊珊等^[22]采用 HPLC - MS / MS 法分析吉非替尼中痕量基因毒性杂质 3,4 - 二氟苯胺和 4 - 氯 - 3 - 氟苯胺(均为合成吉非替尼原料的副产物), 该方法专属性强, 灵敏度高, 定量限均为 0.5 ng/mg 。孙春艳等^[23]同法测定吉非替尼中 3 - 氯 - 4 - 氟苯胺、3,4 - 二氟苯胺、3 - 氟 - 4 - 氯苯胺和 3,4 - 二氯苯胺 4 种基因毒性杂质, 该方法在特异性、线性范围、精密度、准确性、稳定性和耐用性方面得到了验证。4 种杂质的定量限均在 0.12 ~ 1.2 $\mu\text{g/g}$ 之间。

宋凡等^[24]采用 LC - MS / MS 法同时测定酒石酸伐尼克兰中 6 个具有潜在基因毒性类苯胺杂质的含量。由于类苯胺化合物极易氧化降解, 研究采用二巯基苏糖醇为抗氧化稳定剂, 并用 1% 氨水调 pH 至 7.0, 提高了供试品溶液的稳定性。该方法专属性好, 灵敏度高, 选择性强, 定量限约为 1 ng/mg , 符合测定灵敏度要求。

梁键谋等^[25]建立了测定富马酸喹硫平中合成原料 *N,N* - 二甲基苯胺含量的 LC - MS / MS 法, 定量限为 0.02 ng/mg , 低于限度(0.06 ng/mg)。REDDY 等^[26]建立了检测雷贝拉唑中苯二胺、4 - 硝基二甲基吡啶 - *N* - 氧化物和苄基三乙基氯化铵这 3 个具有基因毒性前体化合物的 LC - MS 法。该方法具有良好的线性范围、特异性、准确性、精确度和稳定性, 定量限均低于 1.8 $\mu\text{g/g}$, 符合测定灵敏度要求。洗芷然等^[27]采用 LC - MS / MS 法检测利多卡因原料和注射液中 2,6 - 二甲基苯胺和潜在遗传毒性杂质 *N* - 氯乙酰 - 2,6 - 二甲基苯胺, 并指出这 2 个杂质除由原料引入外, 可能分别由氧化或碱性条件下降解引入, 为盐酸利多卡因注射液的遗传毒性风险评估和工艺优化提供了参考与指导。王庆鹏等^[28]建立了测定替格瑞洛中基因毒性杂质 *N,N* - 二乙基苯胺含量的 LC - MS / MS 法, 方法简便、准确可靠, 检测限为 0.06 ng/mL , 定量限为 0.2 ng/mL 。

3 总结与展望

药品中的杂质通常被定义为“影响药物纯度的物质”, 按其来源可分为工艺杂质(合成起始物、中间体、试剂、溶剂、副产物等)和降解杂质^[29]。药品中的杂质

一般无治疗作用, 可能有副作用, 甚至具有毒性。其中基因毒性杂质可直接或间接损伤细胞 DNA, 产生基因突变或诱变, 或导致癌症, 其特殊性引起人们的广泛关注^[30]。近年来欧洲药物评审组织(EMA)、美国食品和药物管理局(FDA)、国际人用药品注册技术协调会(ICH)等机构或组织相继发布了针对基因毒性杂质的指导原则^[31-33], 这些原则将“警示结构”作为区分普通杂质和潜在基因毒性杂质的标志; 对于含有警示结构的杂质, 应进行(定量)构 - 效关系评估和体内外基因突变研究, 或将杂质水平控制在毒理学关注阈之下。警示结构是指与致突变性相关的化学基因或分子(亚)结构, 虽然具有警示结构的化合物不一定具有遗传毒性或致癌性, 但提供了遗传毒性存在的可能性, 为药物研发和药物安全评价提供了指导。

近年来, 药品监管部门与药物研发机构愈发重视药物中的基因毒性杂质, 由于该类杂质相对主成分属痕量物质, 方法的灵敏度和专属性尤为重要。GC 法灵敏度高、选择性强、分析速度快, 适用于对热稳定且具有挥发性的苯胺类化合物。LC 法准确度和精密度较高, 适用范围广, 但普通的 C_{18} 柱对某些结构极类似的化合物分离效果较差, 可采用特殊的填料如苯基柱、五氟苯基柱弥补分离效能的不足。HPLC - FLD 法相对 HPLC - UV 法有更高的灵敏度和良好的选择性, 适用于可发射荧光或衍生化后能发射荧光的物质。GC - MS 法和 HPLC - MS 法专属性强, 灵敏度高, 可有效降低基质干扰, 避免假阳性, 已逐渐成为主流检测方法。

目前, 大多数苯胺类杂质的检验方法均采用溶剂溶解样品后直接进样, 主成分和辅料等基质的存在对色谱系统损害严重, 影响了方法的稳定性和准确度。因此, 建立合适的前处理方法, 在除去基质的同时富集被测物, 是苯胺类杂质研究的发展方向。目前已有分散液微萃取法、固相萃取法^[34-35]等前处理方法成功运用于药物杂质的检测中。本文中重点介绍了药品中苯胺类基因毒性杂质的分析方法, 随着新的检测技术和分析仪器的出现, 未来该类杂质的分析方法必将向专属性更强、灵敏度更高、准确度更好的方向发展。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 谢含仪, 林云良, 张瑞凌, 等. 基因毒性杂质分析方法和前处理技术的研究进展[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(10): 1668 - 1676.
- [3] 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]. Regulatory toxicology and Pharmacology, 2006, 44(3): 198 - 211.
- [4] 张雪玲, 于晓秋, 张玥, 等. 气相色谱法测定美沙拉嗪缓

- 释颗粒三种有关物质的含量[J]. 医药导报, 2016, 35(2): 184 - 187.
- [5] 王春霞, 盖成, 李燕, 等. 毛细管气相色谱法测定盐酸利多卡因注射液的有关物质[J]. 中国药师, 2021, 24(10): 1953 - 1957.
- [6] 范婧, 王秀云, 娄心薇, 等. GC - MS法测定托拉塞米原料中的遗传毒性杂质[J]. 山东化工, 2016, 45(11): 92 - 98.
- [7] 李靖坤, 王珊珊, 陈相峰, 等. 气相色谱串联质谱法测定基因毒性杂质 3,4 - 二氯苯胺的方法学验证[J]. 生命科学仪器, 2017, 15(2): 50 - 57.
- [8] BEBAWY LI, ELGHOBASHY MR, ABBAS SS, et al. Chromatographic Determination of Aminoacridine Hydrochloride, Lidocaine Hydrochloride and Lidocaine Toxic Impurity in Oral Gel [J]. Journal of Chromatographic Science, 2015, 54(4): 492 - 499.
- [9] 万红艳. 高效液相色谱法测定利多卡因贴片的有关物质[J]. 海峡药学, 2018, 30(10): 56 - 58.
- [10] 王璇璇, 李潇, 肖玉秀. 新型分散液液微萃取 - 高效液相色谱法检测盐酸利多卡因注射液中 2,6 - 二甲基苯胺杂质[J]. 色谱, 2018, 36(3): 292 - 298.
- [11] 蒲小琴, 曾巧, 徐溢. 高效液相色谱法测定盐酸瑞伐拉赞的有关物质[J]. 中国药业, 2014, 23(14): 58 - 60.
- [12] 涂佳楠, 李斐菲, 柯小琴, 等. 铝镁加混悬液中醋酸氯己定及其降解杂质含量测定方法的研究[J]. 药物分析杂志, 2019, 39(12): 2261 - 2267.
- [13] HUANG YW, LU H, ZHANG FL, et al. Identification, isolation, characterization and ultra - performance liquid chromatography quantification of potential genotoxic impurities in linagliptin [J]. Journal of Separation Science, 2018, 41(21): 3985 - 3994.
- [14] 赵国敏, 郑德强, 江玉娟, 等. 柱前衍生化 HPLC 法测定 4 - 氯 - 3 - (三氟甲基) 苯异氰酸酯中 CTF - 苯胺和 CTF - 脲[J]. 药物分析杂志, 2016, 36(12): 2220 - 2230.
- [15] 洪小栩, 石莹, 宋雪洁, 等. 液相色谱柱进展及其在药品标准中的应用[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(2): 191 - 201.
- [16] 徐洁. 利伐沙班中苯胺类潜在基因毒性杂质的 HPLC 法测定[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(1): 105 - 110.
- [17] 王洁, 王之羽, 石雅丽. 高效液相色谱法测定 3 - 氯 - 4 - 氟苯胺及其有关物质[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(8): 1451 - 1458.
- [18] 陈鉴东, 陈见阳, 张林海, 等. 柱前衍生 - HPLC - FLD 法测定对甲苯磺酸拉帕替尼中的基因毒性杂质[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(9): 1640 - 1644.
- [19] 张云峰, 钱建钦, 王建. HPLC - MS / MS 法分析胞嘧啶中痕量基因毒性杂质 *N,N* - 二甲基苯胺[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(2): 265 - 271.
- [20] 张莉, 黄丽娜, 黎其荣, 等. HPLC - MS 法分析甲苯磺酸拉帕替尼中痕量基因毒性杂质[J]. 药物分析杂志, 2015, 35(2): 317 - 319.
- [21] 王秀珍, 王帆, 王洪臣, 等. LC - MS / MS 法测定遗传毒性杂质 4 - (3 - 氟苯甲氧基) - 3 - 氟苯胺[J]. 食品与药品, 2018, 20(2): 102 - 105.
- [22] 王珊珊, 宁凡盛, 王晓利, 等. HPLC - MS / MS 法分析吉非替尼中痕量基因毒性杂质[J]. 药物分析杂志, 2017, 37(7): 1309 - 1319.
- [23] 孙春艳, 纪颖鹤, 秦昆明, 等. 液相色谱 - 串联质谱法测定吉非替尼中 4 种基因毒性杂质[J]. 色谱, 2019, 37(12): 1297 - 1304.
- [24] 宋凡, 宋晓妮, 王磊, 等. 酒石酸伐尼克兰中 6 个类苯胺基因毒性杂质的 LC - MS 法测定[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(1): 130 - 134.
- [25] 梁键谋, 傅聪, 陈悦. 液相色谱 - 质谱联用测定富马酸喹硫平中 *N,N* - 二甲基苯胺[J]. 医药导报, 2017, 36(3): 317 - 320.
- [26] REDDY YVM, REDDY AVB, MONIRUZZAMAN M, et al. A simple, sensitive and straightforward LC - MS approach for rapid analysis of three potential genotoxic impurities in rabeprazole formulations [J]. Journal of Separation Science, 2018, 41(21): 3966 - 3973.
- [27] 洗芷然, 孙春萌, 骆雪芳, 等. 盐酸利多卡因注射剂遗传毒性杂质研究[J]. 中国药科大学学报, 2020, 51(4): 466 - 471.
- [28] 王庆鹏, 陈晓英, 骆献丽, 等. HPLC - MS / MS 法测定替格瑞洛原料药中的 *N,N* - 二乙基苯胺[J]. 中国医药科学, 2021, 11(21): 79 - 82.
- [29] 胡昌勤. 化学药品杂质控制的现状与展望[J]. 中国科学 B 辑, 2010, 40(6): 679 - 687.
- [30] 赵艳霞, 周维利, 马克民, 等. 食品药品中 *N* - 亚硝基二甲胺检测方法研究进展[J]. 中国药业, 2021, 30(17): 124 - 128.
- [31] EMEA. Guideline on the Limit of Genotoxic Impurities [EB / OL]. (2017 - 11 - 11) [2021 - 12 - 11]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/documentlibrary/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.Pdf.
- [32] FDA. Guidance for Industry Specific Aspects of Regulatory Genotoxicity Tests for Pharmaceuticals [EB / OL]. (2017 - 11 - 11) [2021 - 12 - 11]. https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidance_compliance_regulatory_information/guidances/ucm074925.Pdf.
- [33] ICH M7(R1). Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk [EB / OL]. (2017 - 11 - 11) [2021 - 12 - 11]. http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/.
- [34] 赵建辉, 马壹文, 李士桥, 等. 在线固相萃取 - 高效液相色谱法测定兰索拉唑中 7 种氮氧化物基因毒性杂质[J]. 中国医药工业杂志, 2022, 53(1): 101 - 107.
- [35] 杜有国, 王张权, 孙平, 等. 固相萃取 - HPLC 法同时测定盐酸帕洛诺司琼注射液中 6 种杂质[J]. 药学与临床研究, 2019, 27(4): 253 - 256.

(收稿日期: 2021 - 12 - 31; 修回日期: 2022 - 06 - 08)