

GC-MS/MS法同时测定氯沙坦钾原料药及其制剂中6种N-亚硝胺类基因毒性杂质^Δ

李尚颖^{1,2*}, 岳青阳^{1,2}, 张耀文^{1,2}, 徐万魁^{1,2#}(1. 辽宁省药品检验检测院/国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室, 沈阳 110036; 2. 辽宁省检验检测认证中心, 沈阳 110036)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2023)15-1830-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.15.08



摘要 目的 建立同时测定氯沙坦钾原料药及其制剂中6种N-亚硝胺类基因毒性杂质含量的方法。方法 采用气相色谱-串联质谱(GC-MS/MS)法测定氯沙坦钾原料药、氯沙坦钾片、氯沙坦钾胶囊、氯沙坦钾氢氯噻嗪片中N-亚硝基二甲胺(NDMA)、N-亚硝基二乙胺(NDEA)、N-亚硝基-N-乙基异丙胺(NEiPA)、N-亚硝基二异丙胺(NDiPA)、N-亚硝基二苯胺(NDPA)、N-亚硝基二丁胺(NDBA)6种N-亚硝胺类基因毒性杂质含量。色谱柱为SHIMADZU SH-L-17Si1 MS毛细管柱;采用程序升温;进样口温度为250℃;进样量为1 μL;载气为氦气,流速为1 mL/min。离子源为电子轰击源,离子源温度为250℃;溶剂延迟时间为3.1 min;采集模式为多反应监测模式。结果 NDMA、NDEA、NEiPA、NDiPA、NDPA、NDBA与其相邻色谱峰之间的分离效果均良好,分离度均大于3.8;其线性范围分别为4.9~486.0、4.9~488.5、4.5~451.5、6.8~683.5、5.2~525.0、5.2~520.0 ng/mL($r \geq 0.999 8$),定量限分别为4.86、4.88、4.52、6.84、5.25、5.20 ng/mL,检测限分别为0.97、0.98、0.90、1.37、1.05、1.04 ng/mL,重复性试验的RSD为2.2%~5.6%($n=6$),精密性试验的RSD为0.5%~1.4%($n=6$),稳定性试验的RSD为1.5%~3.4%($n=5$),低、中、高质量浓度回收率溶液的平均加样回收率为83.4%~103.0%(RSD为1.2%~6.3%, $n=3$)。在氯沙坦钾原料药及其制剂中均未检出6种N-亚硝胺类基因毒性杂质。结论 该法分离效果好、准确性高、灵敏、简便,可用于氯沙坦钾原料药及其制剂中6种N-亚硝胺类基因毒性杂质的检测。

关键词 气相色谱-串联质谱法;氯沙坦钾;原料药;制剂;N-亚硝胺类;基因毒性杂质

Simultaneous determination of 6 kinds of N-nitrosamines genotoxic impurities in losartan potassium raw material and its formulations by GC-MS/MS

LI Shangying^{1,2}, YUE Qingyang^{1,2}, ZHANG Yaowen^{1,2}, XU Wankui^{1,2}(1. Liaoning Institute for Drug Control/NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Chemical Drug, Shenyang 110036, China; 2. Liaoning Inspection, Examination and Certification Centre, Shenyang 110036, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To establish a method for simultaneous determination of the contents of 6 kinds of N-nitrosamines genotoxic impurities in losartan potassium raw material and its formulations. **METHODS** GC-MS/MS was adopted to determine 6 kinds of N-nitrosamines genotoxic impurities in losartan potassium raw material, Losartan potassium tablet, Losartan potassium capsule and Losartan potassium hydrochlorothiazide tablets, such as N-nitrosodimethylamine (NDMA), N-nitrosodiethylamine (NDEA), N-ethyl-N-nitroso-2-propanamine (NEiPA), N-nitrosodiisopropylamine (NDiPA), N-nitrosodipropylamine (NDPA) and N-nitrosodibutylamine (NDBA). The separation was performed on SHIMADZU SH-L-17Si1 MS capillary column by temperature-programmed GC, with injector temperature of 250 °C, sample size of 1 μL, carrier gas of helium, and carrier flow rate of 1 mL/min. Electron ionization and multiple reaction monitoring (MRM) data acquisition mode were used, with an ion source temperature of 250 °C and solvent delay time of 3.1 min. **RESULTS** The separation among NDMA, NDEA, NEiPA, NDiPA, NDPA, NDBA and adjacent chromatographic peaks was good, and the separation rate was higher than 3.8; the linear ranges of them were 4.9-486.0, 4.9-488.5, 4.5-451.5, 6.8-683.5, 5.2-525.0 and 5.2-520.0 ng/mL(all $r \geq 0.999 8$). The limits of quantitation were 4.86, 4.88, 4.52, 6.84, 5.25 and 5.20 ng/mL; the limits of detection were 0.97, 0.98, 0.90, 1.37, 1.05 and 1.04 ng/mL. RSDs of repeatability tests were 2.2%-5.6% ($n=6$), those of precision tests were 0.5%-1.4% ($n=6$), and those of stability tests

were 1.5%-3.4% ($n=5$), respectively. Average recoveries of low-, medium- and high-concentration solution were 83.4%-103.0% (RSDs were 1.2%-6.3%, $n=3$), respectively. No one among the 6 kinds of N-nitrosamines genotoxic impurities was detected in both losartan potassium raw material and

^Δ基金项目 辽宁省自然科学基金计划项目(No.2020-MS-073)

* 第一作者 副主任药师, 硕士。研究方向:药品质量标准。电话:024-31266302。E-mail:124434805@qq.com

通信作者 主任药师, 硕士。研究方向:药品质量标准研究与质量控制。电话:024-31266300。E-mail:xuwank@163.com

formulations. **CONCLUSIONS** The method is good in separation effect, highly accurate, sensitive and simple. It can be used in the determination of the 6 kinds of *N*-nitrosamines genotoxic impurities.

KEYWORDS GC-MS/MS; losartan potassium; raw material; formulations; *N*-nitrosamines; genotoxic impurities

氯沙坦(losartan)是第一个非肽类高选择性血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂,被广泛用于治疗高血压和心力衰竭^[1-2]。氯沙坦在降压的同时还可明显降低尿酸水平,使高血压患者的心血管获益增加^[3],且其效果好、不良反应发生率低^[4]。

2018年7月,*N*-亚硝基二甲胺(*N*-nitrosodimethylamine, NDMA)在某企业生产的缬沙坦原料药中被检出^[5]。氯沙坦与缬沙坦同属沙坦类药物,均含有四氮唑结构,在制备工艺上具有相同之处,故氯沙坦也有存在NDMA等*N*-亚硝胺类基因毒性杂质的风险^[6]。基因毒性杂质能够与遗传物质发生反应,细胞DNA会受到直接或间接的损伤,导致基因突变并有可能诱发癌症^[7]。基因毒性杂质即使在微量的情况下,对服药者(尤其是长期服药者)都具有严重的危害^[8]。这一事件引起了公众和药品监管机构对*N*-亚硝基类基因杂质的广泛关注,各国药品监管部门纷纷发布了检测方法^[9-11]。

N-亚硝胺类基因毒性杂质的作用机制是破坏DNA的复制和损伤机体蛋白质的结构。其一旦被人体摄入,即通过细胞色素P450酶迅速发生代谢活化,生成具有活性的小分子醛和烷基,与DNA和蛋白质结合,而后经过一系列生化反应,生成烷基鸟嘌呤,进而引起细胞遗传突变^[12]。世界卫生组织癌症研究机构发布的致癌清单中,包含了NDMA、*N*-亚硝基二乙胺(*N*-nitrosodiethylamine, NDEA)、*N*-亚硝基-*N*-乙基异丙胺(*N*-ethyl-*N*-nitroso-2-propanamine, NEiPA)、*N*-亚硝基二异丙胺(*N*-nitrosodiisopropylamine, NDiPA)、*N*-亚硝基二苯胺(*N*-nitrosodipropylamine, NDPA)、*N*-亚硝基二丁胺(*N*-nitrosodibutylamine, NDBA)等毒性物质,对上述*N*-亚硝胺类基因毒性杂质进行检测控制对保证原料药及其制剂质量具有重要意义。

目前*N*-亚硝胺类基因毒性杂质的常规检测方法有气相色谱-质谱联用(GC-MS)法^[13]、液相色谱-质谱联用法^[14],但尚无对氯沙坦钾原料药及其相关制剂中*N*-亚硝胺类基因毒性杂质检测方法的报道。本研究采用气相色谱-串联质谱(GC-MS/MS)法同时测定氯沙坦钾原料药及其制剂中上述6种*N*-亚硝胺类基因毒性杂质含量,为氯沙坦钾原料药及其制剂的质量控制提供依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所用的主要仪器有:GC2030/TQ8050型GC-MS仪(日本Shimadzu公司),XP205型电子天平(美国Mettler Toledo公司),CR22GII型离心机(日本Hitachi公司)等。

1.2 主要药品与试剂

氯沙坦钾原料药①(批号10100-210211,纯度99.6%)购自浙江天宇药业股份有限公司;氯沙坦钾原料药②(批号C5398-21-031,纯度99.7%)、氯沙坦钾片(批号0000029755,规格50 mg)均购自浙江华海药业股份有限公司;氯沙坦钾胶囊(批号32111037,规格50 mg)购自北京福元医药股份有限公司;氯沙坦钾氢氯噻嗪片(批号U038019,规格50 mg)购自美国Merck公司;NDMA对照品(批号LRAC9913,纯度100%)购自美国Supelco公司;NDEA对照品(批号51068-202103,纯度100%)购自中国食品药品检定研究院;NEiPA对照品(批号27M-WSX-19-4,纯度100%)、NDiPA对照品(批号13O-DRE-10-5,纯度100%)、NDPA对照品(批号16N-JRT-11-7,纯度100%)、NDBA对照品(批号16N-HWG-03-7,纯度100%)均购自美国Panphy公司;二氯甲烷(批号22085094,色谱纯)购自美国Fisher公司;氢氧化钠(批号20210220,分析纯)购自国药集团化学试剂有限公司;水为屈臣氏蒸馏水。

2 方法与结果

2.1 检测条件

2.1.1 色谱条件

色谱柱为SHIMADZU SH-L-17Si1 MS毛细管柱(30 m×0.25 mm,0.25 μm);柱温为程序升温:以初始温度40℃维持0.5 min后,以20℃/min的速率升至200℃,再以60℃/min的速率升至250℃,维持3 min;进样口温度为250℃;进样量为1 μL;载气为氦气,流速为1 mL/min。

2.1.2 质谱条件

离子源为电子轰击源(electron ionization, EI),离子源温度为250℃;溶剂延迟时间为3.1 min;采集模式为多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM)模式。MRM参数见表1。

表1 6种N-亚硝胺类基因毒性杂质检测的MRM参数

化合物名称	定量离子		定性离子		定性离子	
	m/z	CE	m/z	CE	m/z	CE
NDMA	74.00→44.10	6.00	74.00→42.00	15.00	74.00→59.00	15.00
NDEA	102.00→85.10	6.00	102.00→56.20	15.00	102.00→29.10	6.00
NEiPA	116.00→99.10	6.00	116.00→44.10	12.00	116.00→43.00	15.00
NDiPA	70.00→42.10	15.00	70.00→55.00	15.00	70.00→44.10	15.00
NDPA	70.00→43.10	6.00	70.00→41.10	15.00	70.00→39.10	27.00
NDBA	84.00→56.10	15.00	84.00→42.10	15.00	84.00→41.00	15.00

m/z:质荷比;CE:碰撞电压。

2.2 混合对照品贮备液的制备

精密称取NDMA对照品9.72 mg、NDEA对照品9.76 mg、NEiPA对照品9.04 mg、NDiPA对照品13.68 mg、NDPA对照品10.50 mg、NDBA对照品10.40 mg,置于10 mL容量瓶中,加二氯甲烷溶解并稀释至刻度,摇匀。精密量取各对照品溶液1 mL置于同一200 mL容量瓶中,用二氯甲烷稀释至刻度,摇匀,即得混合对照品贮备液。

2.3 供试品溶液的制备

分别取氯沙坦钾原料药(500.0 mg)或氯沙坦钾片剂的细粉(约相当于氯沙坦钾500.0 mg)或氯沙坦钾胶囊内容物(约相当于氯沙坦钾500.0 mg)于50 mL离心管中,加入溶解液(取氢氧化钠约4 g,加水500 mL溶解,再加入乙腈50 mL,用水稀释至1 000 mL,即得)20.0 mL,涡旋混合并振荡5 min,精密加入二氯甲烷4.0 mL萃取,振荡5 min,以10 000 r/min离心5 min,取下层(二氯甲烷层)作为供试品溶液。

2.4 系统适用性试验

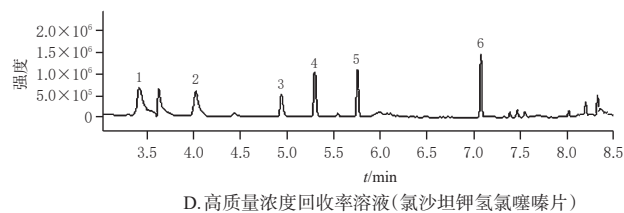
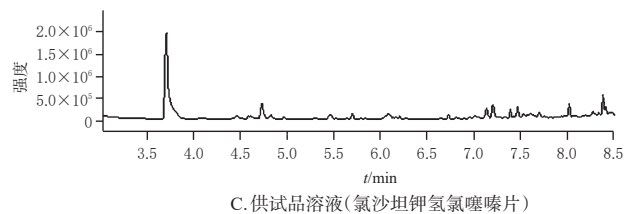
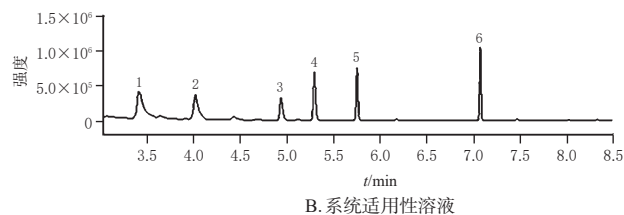
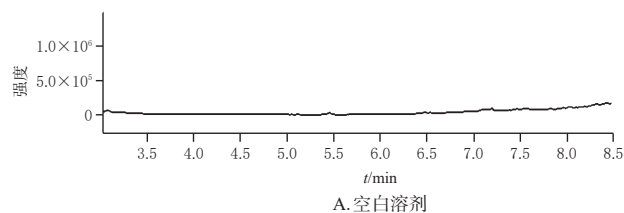
精密量取混合对照品贮备液1 mL,置于10 mL容量瓶中,用二氯甲烷稀释至刻度,摇匀,作为系统适用性溶液。取空白溶剂(二氯甲烷)、系统适用性溶液、供试品溶液(氯沙坦钾氢氯噻嗪片)和“2.7”项下高质量浓度回收率溶液(氯沙坦钾氢氯噻嗪片)各1 μL,按“2.1”项下检测条件进行测定,记录色谱图,详见图1。结果表明,空白溶剂不干扰NDMA、NDEA、NEiPA、NDiPA、NDPA、NDBA的测定,且待测成分相邻色谱峰之间的分离度均大于3.8,分离效果良好。

2.5 线性关系考察

精密量取混合对照品贮备液适量,用二氯甲烷分别稀释5 000、1 000、500、200、100、20、10倍制成系列线性工作液。分别取上述线性工作液,按“2.1”项下检测条件进行测定,记录峰面积。以各成分质量浓度为横坐标(X)、峰面积为纵坐标(Y)进行线性回归,结果见表2。

2.6 检测限和定量限考察

精密量取混合对照品贮备液,用二氯甲烷逐步稀释后,按“2.1”项下检测条件进行测定,记录色谱图。当信



1:NDMA;2:NDEA;3:NEiPA;4:NDiPA;5:NDPA;6:NDBA。

图1 系统性试验的GC-MS混合离子色谱图

表2 6种N-亚硝胺类基因毒性杂质的线性关系、定量限与检测限考察结果

化合物名称	线性方程	r	线性范围/(ng/mL)	定量限/(ng/mL)	检测限/(ng/mL)
NDMA	$Y=1\ 378.4X+1\ 951.1$	1.000 0	4.9~486.0	4.86	0.97
NDEA	$Y=1\ 097.3X-3\ 104.1$	0.999 9	4.9~488.5	4.88	0.98
NEiPA	$Y=1\ 735.7X-2\ 233.7$	0.999 9	4.5~451.5	4.52	0.90
NDiPA	$Y=441.68X-212.1$	0.999 8	6.8~683.5	6.84	1.37
NDPA	$Y=1\ 092.8X-179.47$	0.999 9	5.2~525.0	5.25	1.05
NDBA	$Y=1\ 150X-1\ 024.2$	0.999 8	5.2~520.0	5.20	1.04

噪比 ≈ 3 时,确定其检测限;当信噪比 ≈ 10 时,确定其定量限,结果见表1。由表1可知,各成分的定量限约为5 ng/mL,最低检测限约为1 ng/mL。

2.7 加样回收率试验

分别取氯沙坦钾原料药②(500.0 mg)或氯沙坦钾片、氯沙坦钾氢氯噻嗪片(约相当于氯沙坦钾500.0 mg)或氯沙坦钾胶囊内容物(约相当于氯沙坦钾500.0 mg)于50 mL离心管中,分别加入8、80、160 μL混合对照品贮备液,按“2.3”项下方法进行处理,制得低、中、高质量浓度的回收率溶液(每个质量浓度3份),按“2.1”项下色谱条件进行测定,计算各质量浓度回收率溶液的加样回收率,结果见表3。由表3可知,低质量浓度回收率溶液的平均加样回收率为83.4%~103.0%(RSD为1.6%~6.3%, $n=3$),中质量浓度回收率溶液的平均加样回收率

为89.0%~102.4%(RSD为1.5%~5.2%, $n=3$),高质量浓度回收率溶液的平均加样回收率为92.4%~99.9%(RSD为1.2%~5.1%, $n=3$),表明该方法的准确度较好。

表3 6种N-亚硝胺类基因毒性杂质的加样回收率考察结果($\bar{x} \pm s, n=3, \%$)

样品	化合物名称	低质量浓度回收率溶液	中质量浓度回收率溶液	高质量浓度回收率溶液
氯沙坦钾原料药②	NDMA	85.1±1.3	90.2±4.6	95.6±1.5
	NDEA	86.9±2.0	92.7±3.9	96.8±1.8
	NEiPA	83.9±2.5	100.5±5.2	99.1±2.0
	NDiPA	89.3±3.1	91.5±1.9	99.6±5.0
	NDPA	100.2±1.9	91.9±1.4	97.2±4.1
	NDBA	100.2±1.8	95.6±4.4	98.1±1.5
氯沙坦钾片	NDMA	83.4±2.0	89.7±1.6	93.4±1.5
	NDEA	89.1±2.9	89.0±1.5	94.6±2.1
	NEiPA	95.8±4.2	92.5±5.2	98.1±5.1
	NDiPA	100.8±6.0	100.1±3.6	92.4±1.9
	NDPA	95.6±1.6	92.5±4.7	99.9±3.4
	NDBA	102.8±5.1	91.6±3.6	96.7±4.2
氯沙坦钾胶囊	NDMA	85.6±5.6	98.6±4.8	95.6±2.4
	NDEA	99.0±1.9	97.9±2.0	98.6±5.0
	NEiPA	103.0±5.4	101.2±5.1	99.6±1.2
	NDiPA	100.6±3.6	101.9±1.9	99.3±3.9
	NDPA	89.5±6.3	100.4±3.7	99.0±3.0
	NDBA	102.8±1.8	99.7±4.3	92.5±1.8
氯沙坦钾氢氯噻嗪片	NDMA	85.1±1.9	89.9±2.5	93.6±4.6
	NDEA	89.1±2.3	99.9±4.1	92.9±2.4
	NEiPA	98.4±2.5	102.4±5.0	99.6±4.5
	NDiPA	102.9±6.2	100.0±3.8	98.7±2.1
	NDPA	87.1±4.5	98.1±2.9	96.3±3.8
	NDBA	101.3±3.0	99.7±4.1	96.2±1.9

2.8 重复性考察

取氯沙坦钾原料药②适量,按“2.7”项下方法制成6个待测成分质量浓度约为100 ng/mL的样品溶液,共6份,分别按“2.1”项下检测条件进行测定,记录峰面积,并将峰面积代入标准曲线计算各成分含量。结果表明,各成分含量的RSD为2.2%~5.6%($n=6$),表明该方法的重复性良好。

2.9 精密度考察

精密量取混合对照品贮备液适量,用二氯甲烷稀释制成各成分质量浓度均约为5 ng/mL的混合对照品溶液。按“2.1”项下检测条件连续进样6次,记录峰面积。结果表明,各成分峰面积的RSD为0.5%~1.4%($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.10 稳定性考察

取重复性试验的样品溶液,分别在室温下放置0、2、4、8、12 h时,按“2.1”项下检测条件进行测定,记录峰面积。结果表明,以二氯甲烷为溶剂,6种N-亚硝胺类基因毒性杂质在室温12 h内稳定,各成分峰面积的RSD为1.5%~3.4%($n=5$)。

2.11 样品测定

取“2.3”项下供试品溶液,按“2.1”项下检测条件进行测定,按标准曲线法计算样品中各成分的含量。结果,在2种氯沙坦钾原料药和氯沙坦钾片、氯沙坦钾胶囊、氯沙坦钾氢氯噻嗪片中均未检出NDMA、NDEA、NEiPA、NDiPA、NDPA、NDBA,表明供试品中6种N-亚硝胺类基因毒性杂质质量浓度均低于检测限(1 ng/mL),即供试品中6种N-亚硝胺类基因毒性杂质含量均小于0.008 μg/g。

3 讨论

3.1 检测方法的选择

N-亚硝胺类基因毒性杂质不仅限度低,同时普遍存在质量数小、稳定性差、定量分析易受背景噪声干扰等问题^[15]。本研究选用的GC-MS/MS法与常用的GC-MS法相比,选择性更好、灵敏度更高,并且不容易受到原辅料干扰。本研究建立的GC-MS/MS法利用脉冲不分流模式进样,程序升温进行分离,EI电离,MRM模式检测,可对6种基因毒性杂质同时进行定量检测,可以提高检测的专属性和灵敏度。结果也显示,NDMA、NDEA、NEiPA、NDiPA、NDPA、NDBA与其相邻色谱峰之间的分离效果较好。

3.2 质谱条件的选择

本研究制备质量浓度为5 μg/mL的混合对照品溶液,通过全扫描模式(Q3scan),根据相对强度选择前体离子。其中,NDMA、NDEA、NEiPA选择分子离子作为前体离子;NDiPA、NDPA、NDBA由于其分子离子峰强度较小,因此选择了强度较大的 m/z 70、70、84作为前体离子。再通过产物离子扫描对碰撞能量及二级碎片离子进行优化,选择响应最高的产物离子,作为定性离子和定量离子。

3.3 供试品制备方法的确认

3.3.1 提取方式的选择

笔者比较了2种提取方式:(1)二氯甲烷溶解样品后,直接进样;(2)先用氢氧化钠溶液溶解样品,再用二氯甲烷萃取后进样。当用二氯甲烷溶解样品后进样时,由于制剂中原辅料的干扰,导致色谱图中干扰多,无法准确测定,并且对仪器有较大的污染。而使用氢氧化钠溶液溶解后再用二氯甲烷萃取,减少了干扰的存在,实验结果更加可靠。

3.3.2 氢氧化钠浓度的选择

经查阅文献[16]可知,NDMA、NDEA在碱性水溶液中采用有机溶剂提取的提取率较高,因此本研究采用氢氧化钠溶液进行溶解。笔者根据文献[17],最终确定氢氧化钠溶液浓度为0.1 mol/L,因为这个浓度的氢氧化钠

溶液既能保证N-亚硝胺类基因毒性杂质的溶解度,又能最大程度地避免高浓度碱对样品产生的降解。

3.3.3 滤过对实验的影响

笔者考察了滤过时使用的3个不同品牌的不同规格(0.22、0.45 μm)的微孔滤膜对结果的影响,发现部分滤膜对待测成分有一定的吸附或干扰作用。故本研究采用10 000 r/min离心5 min后,取下层(二氯甲烷层)直接进样。

3.4 氯沙坦钾原料药中基因毒性杂质的检测情况

目前各国监管机构普遍根据CPDB数据库(carcinogenicity potency database, 网址为<http://files.toxplanet.com/cpdb/cpdb.html>)中化合物的半数致癌剂量(median toxic dose, TD₅₀)值,采用线性外推法计算体重50 kg患者十万分之一患癌风险的每日可接受摄入量(adequate intakes, AI)(AI=TD₅₀×2×50×10⁻⁶),NDMA、NDEA、NEiPA、NDiPA、NDPA与NDBA这几种常见N-亚硝胺类遗传毒性杂质的AI分别为96.0、26.5、26.5、26.5、186.0、691.0 ng。氯沙坦钾每日最大剂量(maximum daily dose, MDD)为100 mg/d,故氯沙坦钾中上述6种遗传毒性杂质的限度分别为1.0、0.3、0.3、0.3、2.1、7.0 μg/g。本次实验中测定的氯沙坦钾原料药、氯沙坦钾片、氯沙坦钾胶囊、氯沙坦钾氢氯噻嗪片中的6种N-亚硝胺类基因毒性杂质含量均小于0.008 μg/g。这表明“缬沙坦事件”后,国内相关企业密切关注基因毒性,严控药品中的N-亚硝胺类基因毒性杂质,保障了用药安全。

4 结语

本研究建立了GC-MS/MS法来测定6种N-亚硝胺类基因毒性杂质含量,完成了相关方法学验证,并将所建立的方法应用于氯沙坦钾原料药、氯沙坦钾片、氯沙坦钾胶囊、氯沙坦钾氢氯噻嗪片的检测中。结果提示,所建立的方法准确可靠、灵敏度高、专属性强,具有良好的应用前景,适用于相关药品生产企业的质量控制,有助于加强氯沙坦钾原料药和制剂中N-亚硝胺类基因毒性杂质的市场监管,保障药品质量安全,并为沙坦类药物中相关遗传毒性杂质的检测提供了有效的参考方法。

参考文献

[1] 史立川,蒲旭峰,余永秀,等. 氯沙坦钾片仿制药与原研药溶出曲线的相似性评价[J]. 中国药房,2017,28(30):4298-4301.

[2] WEBER M A. Clinical experience with the angiotensin II receptor antagonist losartan: a preliminary report[J]. Am J Hypertens, 1992, 5(12 Pt 2):247S-251S.

[3] 闫佳琳,张芸楠,韩嘉伦,等. 氯沙坦对比其他血管紧张

素受体拮抗剂对尿酸水平影响的Meta分析[J]. 临床药物治疗杂志,2022,20(3):46-52.

- [4] 耿荣凯. 氯沙坦钾片治疗原发性高血压的临床分析[J]. 现代养生,2016,16(22):147.
- [5] 廖腾火生. 氯沙坦钾生产过程中亚硝胺类基因毒性杂质控制技术的产业化研究[J]. 中国化工贸易,2020(9):100,103.
- [6] 李彩霞,朱坤丹,何佳佳,等. GC-MS法测定氯沙坦钾中痕量的N-亚硝基二甲胺和N-亚硝基二乙胺[J]. 华西药理学杂志,2022,37(4):425-428.
- [7] MILLS A L, ALEXANDER M. N-nitrosamine formation by cultures of several microorganisms[J]. Appl Environ Microbiol, 1976, 31(6):892-895.
- [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] 国家药典委员会. 关于缬沙坦国家标准修订稿的公示:第二次[EB/OL]. [2023-04-04]. <https://www.chp.org.cn/ydw/upload/userfiles/20190102/14561546393538788.pdf>.
- [10] FDA. GC/MS headspace method for detection of NDMA in valsartan drug substance and drug products[EB/OL]. [2023-04-04]. <https://www.fda.gov/media/115965/download>.
- [11] FDA. Combine direct injection N-Nitrosodimethylamine (NDMA) and N-Nitrosodimethylamine (NDEA) impurity assay by GC/MS[EB/OL]. [2023-04-04]. <https://www.fda.gov/media/117807/download>.
- [12] 葛雨琦,叶晓霞,乐健,等. 厄贝沙坦制剂中N-亚硝胺类基因毒性杂质的GC-MS/MS测定[J]. 中国医药工业杂志,2020,51(6):759-764.
- [13] 周刚,李鹏飞,高家敏. GC-MS/MS法测定阿莫西林原料药中12种N-亚硝胺类基因毒性杂质[J]. 中国抗生素杂志,2021,46(4):291-296.
- [14] 刘博,张佟,黄露,等. 液相-高分辨质谱技术测定盐酸二甲双胍缓释片中7种亚硝胺杂质的方法学研究[J]. 中国药物警戒,2021,18(5):454-458,468.
- [15] 徐艳梅,韩彬,郝丽娟,等. 高效液相色谱-串联质谱法同时测定3种N-亚硝胺类基因毒性杂质[J]. 医药导报,2022,41(11):1672-1676.
- [16] 赵丽,师真,洪雪花,等. 气相色谱-质谱法/MRM测定生活饮用水中N-二甲基亚硝胺(NDMA)的方法研究[J]. 湖北农业科学,2018,57(7):108-110,113.
- [17] 李俊,陈红波,王英瑛,等. GC-MS测定坎地沙坦酯中微量的N-亚硝基二甲胺和N-亚硝基二乙胺[J]. 中国现代应用药理学,2020,37(13):1615-1620.

(收稿日期:2023-01-10 修回日期:2023-07-10)

(编辑:林 静)