

# 高效液相色谱-四极杆/线性离子阱质谱法同时测定艾司奥美拉唑钠中2种潜在基因毒性杂质残留

李锐\*, 徐金梅, 孙卫东, 邬向东

(河南中帅医药科技股份有限公司, 河南 郑州 450001)

**摘要:**建立了高效液相色谱-四极杆/线性离子阱质谱法(HPLC-QTRAP-MS/MS)同时测定艾司奥美拉唑钠中氮氧化物(GTI E)和氮氧磺酰物(GTI I) 2种潜在基因毒性杂质痕量残留的分析方法。艾司奥美拉唑钠药物以30%(体积分数)乙腈水溶液溶解后,采用Agela VenusiL MP-C<sub>18</sub>色谱柱(2.1 mm×100 mm, 3 μm)分离,以乙腈-水为流动相梯度洗脱,在流速0.2 mL/min,柱温35℃,进样量1 μL,电喷雾负离子(ESI<sup>-</sup>)扫描方式下以多反应离子监测(MRM)模式进行检测。结果表明,艾司奥美拉唑钠潜在基因毒性杂质GTI E和GTI I分别在1.26~44.8、1.34~45.2 μg/L范围内线性关系良好,相关系数(*r*)分别为0.994 7和0.992 8,检出限(*S/N*=3)分别为0.381、0.384 μg/L,定量下限分别为1.26、1.34 μg/L,平均加标回收率分别为86.3%~87.6%和85.8%~91.4%,相对标准偏差(RSDs)分别为1.5%~2.2%和0.7%~4.0%。该方法操作简单、灵敏度高、重现性好,可用于艾司奥美拉唑钠药物中GTI E和GTI I 2种潜在基因毒性杂质的同时测定。

**关键词:** 高效液相色谱-四极杆线性离子阱质谱仪; 艾司奥美拉唑钠; 潜在基因毒性杂质

中图分类号: O656.3 文献标识码: A 文章编号: 1004-4957(2019)04-0449-06

## Simultaneous Determination of Two Potential Genotoxic Impurities Residues in Esomeprazole Sodium by HPLC-QTRAP-MS/MS

LI Rui\*, XU Jin-mei, SUN Wei-dong, WU Xiang-dong

(Zhongshuai Pharmaceutical Science and Technology Incorporated Co., Ltd., Zhengzhou 450001, China)

**Abstract:** A high performance liquid chromatography-quadrupole ion trap mass spectrometric (HPLC-QTRAP-MS/MS) method was developed for the determination of two potential genotoxic impurities residues, i. e. omeprazole N-oxide (GTI E) and sulfonylate N-oxide (GTI I) in esomeprazole sodium. The esomeprazole sodium drugs were dissolved with 30% acetonitrile-water (volume fraction), and then separated on an Agela VenusiL MP-C<sub>18</sub> column (2.1 mm×100 mm, 3 μm) by gradient elution using water-acetonitrile as mobile phases at a flow rate of 0.2 mL/min, a column temperature of 35℃ and an injection volume of 1 μL. The detection of analytes was performed in the negative electrospray ionization mode (ESI<sup>-</sup>) under multiple reaction monitoring (MRM) mode. As a result, the calibration curves for GTI E and GTI I showed good linearities in the ranges of 1.26-44.8 μg/L and 1.34-45.2 μg/L, with their correlation coefficients of 0.994 7 and 0.992 8, respectively. The limits of detection (*S/N*=3) and limits of quantitation (*S/N*=10) of the method were 0.381 and 0.384 μg/L, and 1.26 and 1.34 μg/L, respectively. The spiked recoveries for GTI E and GTI I were in the ranges of 86.3%-87.6% and 85.8%-91.4%, with the relative standard deviations (RSDs) of 1.5%-2.2% and 0.7%-4.0%, respectively. The method has the advantages of simple operation, high sensitivity, good reproducibility, and could be used for the simultaneous detection of two potential genotoxic impurities including GTI E and GTI I in esomeprazole sodium.

**Key words:** high performance liquid chromatography-quadrupole ion trap mass spectrometry (HPLC-QTRAP-MS/MS); esomeprazole sodium; potential genotoxic impurities

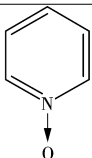
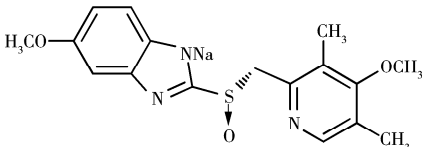
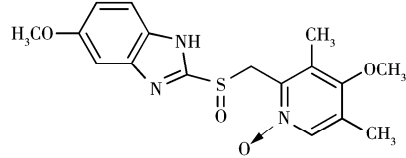
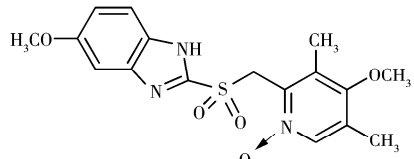
艾司奥美拉唑钠(Esomeprazole sodium), 化学名为5-甲氧基-2-[(S)-(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡

啶基)甲基]亚硫酸基]-1H-苯并咪唑钠盐,由阿斯利康公司研发,并于2000年、2001年、2003年分别在瑞典、美国和欧盟以及中国批准上市<sup>[1-3]</sup>。该物质是一种质子泵抑制剂(Proton pump inhibitor, PPI),可通过与胃壁细胞H、K-ATP酶共价结合,抑制该酶的活性、胃酸的分泌,普遍应用于胃食管返流病、消化性溃疡等酸相关性疾病的治疗,且疗效较好<sup>[4-5]</sup>。

基因毒性杂质在很低的浓度下可诱导基因突变导致染色体断裂和重排,具有潜在的致癌性<sup>[6-7]</sup>,现已引起研究者广泛关注,国内外已有很多利用液相色谱-质谱联用法<sup>[8-11]</sup>检测药物中基因毒性杂质的报道。艾司奥美拉唑钠合成过程中用到过氧化物体系<sup>[1]</sup>,在氧化反应时可能生成副产物奥美拉唑氮氧化物(Omeprazole N-oxide, GTI E)及奥美拉唑氮氧磺酰物(Omeprazole sulfonylate N-oxide, GTI I),二者均具有基因毒性警示结构片段N-氧化芳香环结构<sup>[12]</sup>(表1),依照欧盟基因毒性杂质指导原则<sup>[13]</sup>,两者均属于潜在基因毒性杂质,需在产品中加以控制。按照毒理学关注阈值(TTC)计算<sup>[13]</sup>,基因毒性杂质的限度在1.5 μg/d,而艾司奥美拉唑钠日剂量为40 mg,计算得GTI E和GTI I的限度应为37.5 μg/g。现有药典<sup>[14-15]</sup>虽已有2种杂质的液相色谱检验方法,但仅将二者作为基因毒性杂质检测和控制,尚无法满足要求。已有报道采用超高效液相(UPLC)、液相色谱-质谱联用(HPLC-MS/MS)技术对奥美拉唑、埃索美拉唑合成中的起始物料残留引入的基因毒性杂质进行检测<sup>[16-17]</sup>,但尚未见利用液相色谱-质谱联用技术对艾司奥美拉唑钠合成工艺中副反应引入的潜在基因毒性杂质GTI E和GTI I进行检测和监控的报道。

四极杆-线性离子阱(QTRAP)质谱是混合型串联质谱,既保留了四极杆传统的定量功能,又可通过多级碎裂提供化合物结构信息,具有高灵敏度和高特异性的特点,现已广泛应用于药品检测等领域<sup>[18-20]</sup>。本文基于此技术建立了艾司奥美拉唑钠中潜在基因毒性杂质GTI E和GTI I残留的检测方法,并将其用于艾司奥美拉唑钠原料及市售制剂检测。该研究弥补了HPLC/UV检测灵敏度低的不足,可用于艾司奥美拉唑钠原料及成品制剂中GTI E和GTI I 2种潜在基因毒性杂质的监测与控制。

表1 含N-氧化芳香环的基因毒警示结构、艾司奥美拉唑钠及其2种潜在基因毒性杂质的化学名及结构  
Table 1 Chemical names, structurals of N-oxide aromatic compounds (genetic toxicity warning structure), esomeprazole sodium and two potential genotoxic impurities

Compounds	Chemical names	Structurals
Genetic toxicity warning structure compounds	N-Oxide aromatic compounds	 <p>Any aromatic ring or aromatic heterocycle</p>
Esomeprazole sodium	5-Methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl) methyl] sulfinyl] benzimidazole, sodium salt (1:1)	
Potential genotoxic impurity E (GTI E)	4-Methoxy-2-[(RS)-(5-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl) sulfinyl] methyl-3,5-dimethylpyridine 1-oxide	
Potential genotoxic impurity I (GTI I)	4-Methoxy-2-[(5-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl) sulfonyl] methyl-3,5-dimethylpyridine 1-oxide	

## 1 实验部分

### 1.1 仪器、试剂与材料

AB Sciex QTRAP 4500 LC-MS/MS 液相色谱-三重四极杆线性离子阱质谱联用仪(美国 AB Sciex 公司); MS304S 梅特勒-托利多分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司); Milli-Q 超纯水纯化系统(美国 Millipore 公司)。

奥美拉唑氮氧化物(GTI E)购自 LGC 英国政府化学家实验室(Lot#: 57290, 纯度 99.5%); 奥美拉唑氮氧磺酰物(GTI I)购自济南蔚然生物科技有限公司(Lot#: WR-2017-601, 纯度 98.79%); 注射用艾司奥美拉唑钠购自阿斯利康制药有限公司(规格: 40 mg, 批号: PBTB); 艾司奥美拉唑钠原料由河南中师医药科技股份有限公司提供(批号: 17090801X、17090802X、17090803X)。乙腈(色谱纯)购自德国默克公司; 实验用水为超纯水。

### 1.2 溶液的配制

对照品溶液: 分别精密称取 GTI E、GTI I 对照品适量于容量瓶中, 加 30% (体积分数, 下同)乙腈水溶液溶解并定容稀释成 37.5、37.5  $\mu\text{g/L}$  的对照品溶液。精密称取艾司奥美拉唑钠对照品适量, 加 30% 乙腈水溶液溶解并定容稀释制成 1.0  $\text{g/L}$  对照品溶液。

混合对照溶液: 分别精密称取 GTI E、GTI I 对照品适量于同一容量瓶中, 加 30% 乙腈水溶液溶解并定容配成质量浓度均为 37.5  $\mu\text{g/L}$  的混合对照溶液(1), 平行 2 份; 另取艾司奥美拉唑钠、GTI E、GTI I 对照品适量于同一容量瓶中, 加 30% 乙腈水溶液溶解并定容配成质量浓度分别为 1  $\text{g/L}$ 、37.5  $\mu\text{g/L}$ 、37.5  $\mu\text{g/L}$  的混合对照溶液(2)。

供试品溶液: 取艾司奥美拉唑钠原料或市售注射用艾司奥美拉唑钠适量, 精密称定, 加 30% 乙腈水溶液溶解并定容配成 1.0  $\text{g/L}$  供试品溶液。

### 1.3 色谱-质谱条件

色谱条件: Agela VenusiL MP-C<sub>18</sub> (2.1 mm  $\times$  100 mm, 3  $\mu\text{m}$ ) 色谱柱, 流动相: A 为水, B 为乙腈; 梯度洗脱程序: 0~3 min, 55%~70% B; 3~4 min, 70% B; 4~6 min, 70%~90% B; 6.0~6.1 min, 90%~55% B; 6.1~8.0 min, 55% B。流速: 0.2 mL/min, 柱温: 35  $^{\circ}\text{C}$ , 进样量: 1  $\mu\text{L}$ 。

质谱条件: 电喷雾离子源(ESI), 艾司奥美拉唑钠为 ESI 正离子模式, GTI E 和 GTI I 为 ESI 负离子模式。离子源温度: 450  $^{\circ}\text{C}$ , 多反应离子监测模式(MRM)。艾司奥美拉唑钠、GTI E 和 GTI I 的保留时间、定量/定性离子、碰撞能量及离子化模式见表 2。

表 2 艾司奥美拉唑钠及 2 种潜在基因毒性杂质的保留时间、母离子、定量/定性离子、碰撞能量和离子化模式

Table 2 Retention times, precursor ions, quantitative/qualitative ions, collision energies, ionization modes of esomeprazole sodium and GTI E, GTI I

No.	Compound	<i>t</i> /min	Precursor ions( <i>m/z</i> )	Qualitative ions( <i>m/z</i> )	Collision energies/V	Ionization mode
1	Esomeprazole sodium	4.45	368.0	190.0*, 218.0	21.85, 24.06	+
2	GTI E	3.00	360.1	194.0*, 178.7	-13.65, -38.41	-
3	GTI I	3.63	375.8	145.6*, 210.7	-27.00, -18.68	-

\* quantitative ions

## 2 结果与讨论

### 2.1 色谱条件优化

艾司奥美拉唑钠在水溶液中对光、pH 值、温度等均不稳定, 易分解变色降解产生其它杂质, 影响检测结果的准确性。故要保证液相进样周期不能太长并减少杂质干扰。而各药典中提到的液相色谱条件均需加入磷酸缓冲盐体系, 会对仪器造成污染。本文以乙腈-水为流动相, 并在满足分析要求的基础上采用梯度洗脱, 尽可能缩短分析时间, 优化后的梯度洗脱程序见“1.3”。所用外购对照品均已进行了结构表征, 分别用对照品溶液在“1.3”色谱条件下测定艾司奥美拉唑钠、GTI E、GTI I, 三者的出峰时间分别 3.00、3.63、4.45 min; GTI E、GTI I 对应的分子离子峰  $[\text{M}-1]^{-}$  分别为 *m/z* 360.1 和 375.8 (ESI<sup>-</sup>), 通过仪器软件计算同位素位置和丰度比, 得到 2 种离子元素组成, 继而得其分子式分

别为  $C_{17}H_{18}N_3O_4S$  和  $C_{17}H_{19}N_3O_5S$ , 与 GTI E、GTI I 分子式一致, 全扫描质谱图见图 1。

在“1.3”色谱条件下, 依据药典中提及的色谱柱型号选择效能相近的 Agela VenusiL MP -  $C_{18}$  (2.1 mm × 100 mm, 3  $\mu\text{m}$ )、Agilent Poroshell 120 EC -  $C_{18}$  (4.6 mm × 100 mm, 2.7  $\mu\text{m}$ )、Agilent Eclipse Plus -  $C_{18}$  (4.6 mm × 100 mm, 3.5  $\mu\text{m}$ ) 3 种色谱柱考察其分离情况。结果显示, 艾司奥美拉唑钠主峰和 GTI E、GTI I 在 3 种色谱柱上均能实现良好分离, 2 种杂质的峰形均较好。但此液相条件下艾司奥美拉唑钠主峰在后 2 种色谱柱上峰形拖尾较明显, 需在水相中加入磷酸盐缓冲体系才能改善。进一步考察回收率时发现, GTI E、GTI I 在后 2 种色谱柱上的回收率 (<80%) 低于 Agela VenusiL MP -  $C_{18}$  色谱柱, 即使调节梯度洗脱浓度使主峰和 GTI E、GTI I 分离度增加后也无明显改善, 其原因一方面可能是艾司奥美拉唑钠高浓度的主峰对 GTI E、GTI I 有离子抑制效应, 另一方面可能源于 Agela VenusiL MP -  $C_{18}$  色谱柱采用了双层表面处理技术, 硅胶表面的羟基数量、亲水性、硅胶表面纯度均增加, 但该技术处理的硅羟基酸性减弱(双层表面处理技术处理的硅羟基 pH 值约 5.2, 普通硅羟基 pH 值约 3.5), 硅羟基的活性比普通硅胶柱弱, 抑制了二次保留效应, 从而减弱了非特异性吸附, 因在此液相条件下性能优于后 2 种色谱柱。故本文采用 Agela VenusiL MP -  $C_{18}$  色谱柱同时检测艾司奥美拉唑钠中 GTI E、GTI I 的残留。此条件下, 艾司奥美拉唑钠主峰、GTI E、GTI I 能够很好地分离, 回收率均在 85% 以上。

## 2.2 质谱条件的优化

采用电喷雾离子源, 分别在正、负离子模式下, 对艾司奥美拉唑钠、GTI E 和 GTI I 对照溶液进行母离子全扫描, 确定其分子离子峰分别为  $[M+1]^+$  ( $m/z$  368) 和  $[M-1]^-$  ( $m/z$  360.1 和 375.8)。再分别对分子离子峰进行子离子扫描, 得到二级质谱, 选择响应值最高的子离子作为定量离子, 另一个作为定性离子。采用 MRM 模式, 优化母离子和两个碎片离子的最佳碰撞能量, 最佳质谱条件见表 2。

## 2.3 方法学考察

**2.3.1 专属性试验** 在优化色谱条件下, 取 30% 乙腈水溶液作为空白溶剂进样。分别取“1.2”制备的 37.5  $\mu\text{g/L}$  的 GTI E、GTI I 对照品溶液, 艾司奥美拉唑钠对照品溶液用 30% 乙腈水溶液稀释制成 1  $\mu\text{g/L}$  溶液进样。取“1.2”制备的混合对照溶液(2)作为系统适用性溶液进样, 连续进样 5 针。结果表明, 空白溶剂无干扰, GTI E、GTI I、艾司奥美拉唑钠出峰时间分别 3.00、3.63、4.45 min。连续 5 针系统适用性溶液中各杂质峰峰面积的 RSD 均小于 8.0%, 保留时间的 RSD 均小于 2.0%, 表明该系统稳定, 方法满足要求, 溶剂空白、艾司奥美拉唑钠、GTI E 和 GTI I 色谱图见图 2。

**2.3.2 线性范围、检出限、定量下限及回收率** 在优化色谱条件下, 精密称定 GTI E、GTI I 适量, 分别以 30% 乙腈水溶液稀释配制成 GTI E 质量浓度为 1.26、17.9、29.1、38.1、44.8  $\mu\text{g/L}$ , GTI I 质量浓度为 1.34、22.6、29.4、38.4、45.2  $\mu\text{g/L}$  的溶液进样, 以各化合物的定量离子色谱峰面积对相应的质量浓度绘制标准曲线。结果表明, GTI E 和 GTI I 分别在 1.26~44.8、1.34~45.2  $\mu\text{g/L}$  范围内线性良好, 相关系数( $r$ )分别为 0.994 7 和 0.992 8, 线性方程分别为  $y = 5.0 \times 10^6 x - 1\ 633.5$  和  $y = 3.0 \times 10^6 x + 1\ 648.6$ 。分别以其 3 倍和 10 倍信噪比( $S/N$ ) 计算方法检出限(LOD)和定量下限(LOQ), 得

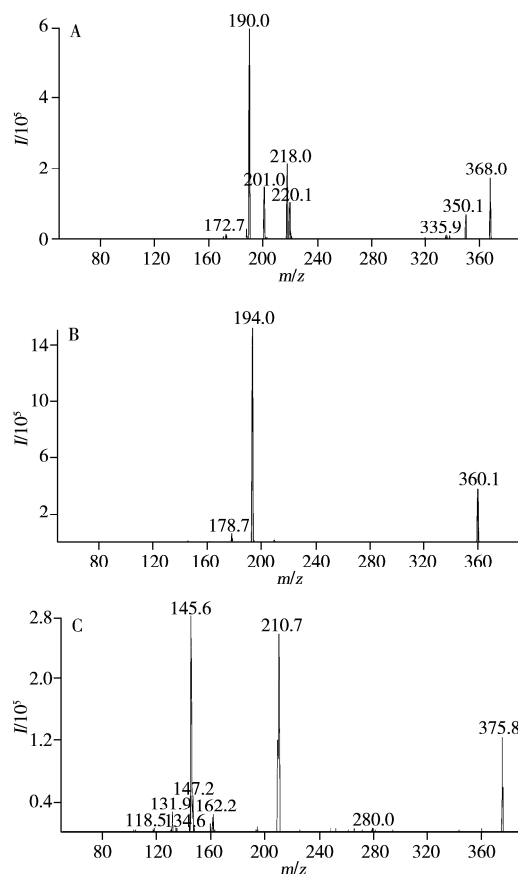


图 1 艾司奥美拉唑钠(A)及 GTI E(B)、GTI I(C)的全扫描质谱图

Fig. 1 Scan mass spectra of esomeprazole sodium (A) and GTI E(B), GTI I(C)

GTI E、GTI I 的 LOD 分别为 0.381、0.384  $\mu\text{g/L}$ , LOQ 分别为 1.26、1.34  $\mu\text{g/L}$ 。方法的灵敏度完全满足依照欧盟基因毒性杂质指导原则计算的 37.5  $\mu\text{g/g}$  的杂质限度。以不含 GTI E、GTI I 的艾司奥美拉唑钠为空白基质, 添加 80% 限度、100% 限度、120% 限度浓度的 GTI E、GTI I 进行加标回收试验, 每个浓度平行测定 3 份, 得 GTI E、GTI I 平均回收率分别为 86.3%~87.6% 和 85.8%~91.4%, 相对标准偏差(RSDs) 分别为 1.5%~2.2% 和 0.7%~4.0%, 结果见表 3。

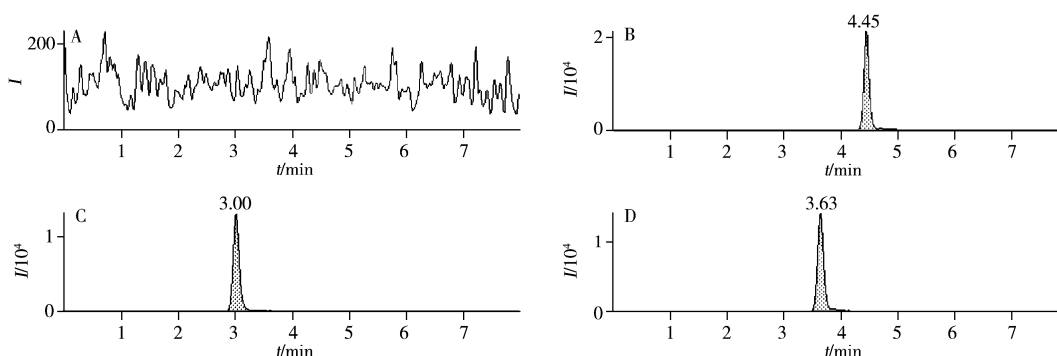


图2 溶剂空白(A)、艾司奥美拉唑钠(B)、GTI E(C)及GTI I(D)色谱图  
Fig. 2 Chromatograms of blank(A), esomeprazole sodium(B), GTI E(C) and GTI I(D)

表3 艾司奥美拉唑钠中添加 GTI E、GTI I 的回收率及相对标准偏差  
Table 3 Recoveries and relative standard deviations(RSDs) of GTI E and GTI I in esomeprazole sodium

Compound	Test concentrations	Added( $\mu\text{g}$ )	Found( $\mu\text{g}$ )	Recoveries(%)	Average recoveries(%)	RSDs(%)
GTI E	80%	1.41, 1.44, 1.53	1.33, 1.31, 1.39	88.0, 85.3, 85.6	86.3	1.7
	100%	1.85, 1.75, 1.62	1.66, 1.64, 1.47	85.0, 88.5, 85.4	86.3	2.2
	120%	2.12, 2.04, 2.02	1.95, 1.90, 1.83	87.9, 88.7, 86.2	87.6	1.5
GTI I	80%	1.54, 1.48, 1.53	1.39, 1.32, 1.36	86.5, 85.5, 85.4	85.8	0.7
	100%	1.72, 1.67, 1.84	1.54, 1.50, 1.67	86.1, 86.3, 87.6	86.7	0.9
	120%	2.22, 2.14, 2.18	2.18, 1.96, 2.02	95.6, 88.8, 90.0	91.4	4.0

**2.3.3 稳定性及重复性试验** 在优化条件下, 照“1.2”方法配制两份混合对照溶液(1), 分别于室温及冷藏条件下(4  $^{\circ}\text{C}$ )在 0、1、2、3、4、5、6 h 进样分析。结果显示, 室温和冷藏条件下 6 h 内 GTI E、GTI I 峰面积的 RSD 均小于 10%, 表明其在 6 h 内稳定性良好。对 100% 限度浓度的 GTI E、GTI I 连续测定 6 次, 得峰面积的 RSD 分别为 1.7%、1.4%, 表明该方法重复性良好。

## 2.4 实际应用

在优化条件下, 按“1.2”方法配制各供试品溶液, 对艾司奥美拉唑钠 3 批原料及市售阿斯利康制剂注射用艾司奥美拉唑钠中的 GTI E、GTI I 进行检测(表 4)。结果发现, 3 批原料及阿斯利康制剂中均检出 GTI E、GTI I, 市售阿斯利康制剂中 GTI I 含量大于 3 批原料, 而 3 批原料中的 GTI E 检出量大于阿斯利康制剂, 但两者检出的 2 种潜在基因毒性杂质含量均远低于基因毒性杂质限度(37.5  $\mu\text{g/g}$ )。

表4 艾司奥美拉唑原料及注射用艾司奥美拉唑钠样品中 2 种潜在基因毒杂质含量  
Table 4 Contents of GTI E, GTI I in the esomeprazole sodium and esomeprazole sodium for injection

Compound	Esomeprazole sodium (17090801X)	Esomeprazole sodium (17090802X)	Esomeprazole sodium (17090803X)	Esomeprazole sodium for injection(PBTB)
GTI E	1 $\mu\text{g/g}$	2 $\mu\text{g/g}$	1 $\mu\text{g/g}$	0.2 $\mu\text{g/g}$
GTI I	2 $\mu\text{g/g}$	1 $\mu\text{g/g}$	1 $\mu\text{g/g}$	8 $\mu\text{g/g}$

## 3 结论

本文建立了高效液相色谱-三重四极杆/线性离子阱质谱仪(HPLC-QTARAP-MS/MS)测定艾司奥美拉唑钠药物中 GTI E、GTI I 2 种潜在基因毒性杂质痕量残留的分析方法。该方法灵敏度高、分离度好, 回收率、精密度及定量下限等均能满足基因毒性杂质限度的要求, 是检测艾司奥美拉唑钠药品中 2 种基因毒性杂质痕量残留的有效方法。将所建方法应用于艾司奥美拉唑钠原料药和市售阿斯利康注射用艾司奥美拉唑钠制剂样品检测, 样品均检出痕量的潜在基因毒性杂质 GTI E、GTI I, 但均远低于

于根据毒理学关注阈值(TTC)计算出的 37.5  $\mu\text{g/g}$  限度。随着基因毒性杂质法规逐步健全,药政官方对基因毒性杂质的监管要求越来越高,因基因毒性杂质控制不合规而导致的评审发补和退审、产品召回等事件越来越多,充分的基因毒性杂质研究已经成为产品能否上市的关键。本方法可为艾司奥美拉唑钠原料及制剂生产企业 2 种潜在基因毒性杂质控制提供依据和参考。

#### 参考文献:

- [1] Ren Y F, Fu R, Liu J F, Han W N. *J. Int. Pharm. Res.* (任永飞,符然,刘金凤,韩维娜. 国际药学研究杂志), **2017**, 44(9): 867-870.
- [2] Li W S, Chen N N. *Chin. J. Clin. Pharmacol.* (李文思,程能能. 中国临床药理学杂志), **2017**, 26(4): 278-282.
- [3] Zhang S X. *Qinghai Med. J.* (张生雄. 青海医药杂志), **2012**, 42(3): 85-87.
- [4] Zhang X K, Ma C H, Bai J, Zhang D J. *J. Shenyang Med. Coll.* (张小康,马昌翰,白洁,张大军. 沈阳医学院学报), **2016**, 18(1): 51-54.
- [5] Li L, Chen J, Liu M, Guo Y N. *World Clin. Drugs*(李莉,陈迹,刘梦,过亚楠. 世界临床药物), **2017**, 38(9): 608-613.
- [6] Wang P, Xu C H, Chen X, Hu A L, Lou C, Jin X F, Gong J Q, Chen Y Q. *Chin. J. Mod. Appl. Pharm.* (王萍,徐彩虹,陈仙,胡爱玲,楼朝,金秀芳,龚俊强,陈轶群. 中国现代应用药理学), **2015**, 32(1): 119-125.
- [7] Ruan X L, Zheng X Y, Xu J, Ding L, Zheng F. *J. Chin. Pharm. Univ.* (阮晓玲,郑项元,徐洁,丁黎,郑枫. 中国药科大学学报), **2016**, 47(3): 267-274.
- [8] Liang J M, Fu C, Chen Y. *Chin. J. Mod. Appl. Pharm.* (梁键谋,傅聪,陈悦. 中国现代应用药理学), **2016**, 33(11): 1436-1440.
- [9] Feng H M, Hang T J, Gao X T, Cui H, Gong X S, Zhang F, Xiao B M. *Chin. J. Pharm. Anal.* (冯慧敏,杭太俊,高新桃,崔浩,龚心实,张斐,肖柏明. 药物分析杂志), **2014**, 34(12): 2202-2206.
- [10] Liu C L, Liu C J, Liu X, Chen Y J, Li Z H, Xi Y H. *Chin. Pharm.* (刘春玲,刘春菊,刘希,陈玉洁,李志怀,隰艳华. 中国药师), **2017**, 20(6): 1139-1141.
- [11] Zhou C P, Wang D W, Zhang M Y, Xu J, Zheng W F. *J. Instrum. Anal.* (周长朋,王东武,张曼玉,许洁,郑文凤. 分析测试学报), **2016**, 35(9): 1111-1115.
- [12] Ma L, Ma Y N, Chen Z, Jiang Y. *Chin. New Drugs J.* (马磊,马玉楠,陈震,蒋煜. 中国新药杂志), **2014**, 23(18): 2106-2111.
- [13] European Medicines Agency. Guideline on the Limits of Genotoxic Impurities [EB/OL]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002903.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002903.pdf), 2006-06-28/2013-12-13.
- [14] The United States Pharmacopoeial Convention. *U. S. Pharmacopeia. (40th Edition)*. New York: The United States Pharmacopoeial Convention, **2016**: 4057-4059.
- [15] European Pharmacopoeia Commission. *European Pharmacopoeia. (9.0th Edition)*. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare, **2016**: 3211-3213.
- [16] Patcha V K, Gajbhiye S B, Kumar V J, Ray U K, Pavan K S R, Sreenivas N. *Der Pharma Chemica*, **2017**, 9(15): 72-76.
- [17] Shabana N, Dayananda R K. *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2015**, 4(4): 1748-1759.
- [18] Liang J J, Xu X Y, Ding Y Q, Chen W Q, Liu Z, Luo J W. *J. Instrum. Anal.* (梁晶晶,徐潇颖,丁宇琦,陈万勤,刘柱,罗金文. 分析测试学报), **2018**, 37(2): 224-230.
- [19] Sun J, Hu Q, Zhang S, Feng R, Yu H, Zhang J X, Zhu Y R, Mao X H, Ji S. *J. Instrum. Anal.* (孙健,胡青,张甦,冯睿,于泓,张静娟,诸艳蓉,毛秀红,季申. 分析测试学报), **2018**, 37(4): 419-426.
- [20] Zhang Q Y, Luo H T, Huang X L, Wu H Q, Zhu Z X, Huang F, Lin X S, Xie M T, Wu Q H, Ma Y F. *J. Instrum. Anal.* (张秋炎,罗辉泰,黄晓兰,吴惠勤,朱志鑫,黄芳,林晓珊,谢梦婷,吴庆晖,马叶芬. 分析测试学报), **2018**, 37(9): 989-994.

(责任编辑:周启动)