

液相色谱-串联质谱法和气相色谱-质谱法检测罗替高汀中的多种致突变杂质



王伟姣¹, 唐浩铮¹, 田家林², 陈鸿玉¹

1. 湖南省药品检验检测研究院 (长沙 410001)

2. 湖南欧亚药业有限公司 (长沙 410300)

【摘要】目的 建立并验证液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 法和气相色谱-质谱 (GC-MS) 法, 分别用于检测罗替高汀原料药中潜在的致突变杂质: 对甲苯磺酸甲酯、对甲苯磺酸丙酯、对甲苯磺酸异丙酯、2-(噻吩-2-基) 乙基对甲苯磺酸酯和 1-碘丙烷。**方法** LC-MS/MS 法用于检测对甲苯磺酸甲酯、对甲苯磺酸丙酯、对甲苯磺酸异丙酯、2-(噻吩-2-基) 乙基对甲苯磺酸酯 4 种对甲苯磺酸酯类杂质; 色谱柱为 InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈ (150 mm×3.0 mm, 2.7 μm), 以 5 mmol/L 乙酸铵水溶液-甲醇为流动相, 梯度洗脱, 流速: 0.5 mL/min, 柱温: 35 °C; MS 采用电喷雾离子源 (ESI), 正离子多反应监测 (MRM) 模式。GC-MS 法用于检测 1-碘丙烷; 采用顶空进样, 色谱柱为 DB-624 (30 m×0.25 mm, 1.4 μm); MS 采用电子轰击离子源 (EI), 选择离子监测 (SIM) 模式, 定量离子为 m/z 170。**结果** 方法学验证结果表明, 各杂质在测定浓度范围内线性关系良好 ($r \geq 0.9959$)。4 种对甲苯磺酸酯类杂质的检测限在 0.039 8~0.040 6 μg/mL 之间, 1-碘丙烷的检测限为 0.100 5 μg/mL。各杂质的回收率均在 80.7%~122.0% 之间, 精密度 RSD 均小于 5.0%。3 批罗替高汀原料药的检测结果显示, 所有目标致突变杂质均低于检测限, 符合基于毒理学关注阈值 (TTC) 计算得出的限度 (93 ppm) 要求。**结论** 本研究建立的 LC-MS/MS 和 GC-MS 2 种分析方法灵敏度高、专属性强、准确可靠, 可用于罗替高汀原料药中多种潜在致突变杂质的痕量检测, 为其质量控制提供了重要的技术手段。

【关键词】 罗替高汀; 致突变杂质; 对甲苯磺酸酯; 1-碘丙烷; 液相色谱-串联质谱; 气相色谱-质谱法

【中图分类号】 TQ460.7+2

【文献标识码】

Determination of multiple mutagenic impurities in rotigotine by LC-MS/MS and GC-MS

WANG Weijiao¹, TANG Haozheng¹, TIAN Jialin², CHEN Hongyu¹

1. Hunan Institute for Drug Control, Changsha 410001, China

2. Hunan OUYA Pharmaceutical CO., LTD, Changsha 410300, China

Corresponding author: CHEN Hongyu, Email: 649409690@qq.com

【Abstract】Objective To establish and validate liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) methods for the determination of potential mutagenic impurities, namely methyl *p*-toluenesulfonate, propyl

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202605101

基金项目: 湖南省自然科学基金部门联合基金项目 (2025JJ80134)

通信作者: 陈鸿玉, 硕士, 副主任药师, Email: 649409690@qq.com

p-toluenesulfonate, isopropyl *p*-toluenesulfonate, 2-(thiophen-2-yl) ethyl *p*-toluenesulfonate, and 1-iodopropane, in rotigotine active pharmaceutical ingredient (API). **Methods** The LC-MS/MS method was used for the determination of four *p*-toluenesulfonate esters: methyl *p*-toluenesulfonate, propyl *p*-toluenesulfonate, isopropyl *p*-toluenesulfonate, and 2-(thiophen-2-yl) ethyl *p*-toluenesulfonate. The separation was performed on an InfinityLab Poroshell 120 EC-C₁₈ column (150 mm×3.0 mm, 2.7 μm) with a mobile phase consisting of 5 mmol/L ammonium acetate aqueous solution and methanol using gradient elution at a flow rate of 0.5 mL/min. The column temperature was maintained at 35 °C. MS was performed in positive ion mode using an electrospray ionization (ESI) source with multiple reaction monitoring (MRM). The GC-MS method was used for the determination of 1-iodopropane. Headspace injection was employed, and the separation was carried out on a DB-624 column (30 m × 0.25 mm, 1.4 μm). MS was performed using an electron ionization (EI) source in selected ion monitoring (SIM) mode, with the quantification ion set at *m/z* 170. **Results** The method validation results demonstrated good linearity for all impurities within the tested concentration ranges ($r \geq 0.9959$). The limits of detection (LOD) for the four *p*-toluenesulfonate esters ranged from 0.0398 to 0.0406 μg/mL and the LOD for 1-iodopropane was 0.1005 μg/mL. The recoveries of all impurities ranged from 80.7% to 122.0%, and the RSDs for precision were all below 5.0%. The test results of three batches of rotigotine API showed that all target mutagenic impurities were below the LOD, complying with the limit calculated based on the threshold of toxicological concern (TTC) (93 ppm). **Conclusion** The two analytical methods established in this study, based on LC-MS and GC-MS technologies, are highly sensitive, specific, accurate, and reliable. They can be used for the trace-level determination of multiple potential mutagenic impurities in rotigotine API, providing an important technical means for its quality control.

【Keywords】 Rotigotine; Mutagenic impurities; *p*-toluenesulfonate esters; 1-iodopropane; LC-MS/MS; GC-MS

罗替高汀是一种非麦角类多巴胺受体激动剂, 主要开发为透皮贴剂, 用于治疗早期帕金森病和不宁腿综合征^[1-2]。与口服制剂相比, 透皮贴剂可提供持续、稳定的药物释放, 避免了肝脏首过效应和血药浓度波动。罗替高汀贴片说明片中其最大日剂量为 16 mg。

药品中的致突变杂质因其潜在的致癌风险而受到严格控制。根据国际人用药品注册技术要求协调会 (International Council for Harmonisation, ICH) M7 (R2) 指南^[3], 对于无法获取半数致瘤剂量 (tumorigenic dose 50, TD₅₀) 等毒性数据的杂质, 应采用毒理学关注阈值 (threshold of toxicological concern, TTC) 进行控制, 即每日摄入量不超过 1.5 μg。罗替高汀原料药中, 需关注 5 种潜在的致突变杂质: 工艺中可能引入或衍生自起始物料/中间体的对甲苯磺酸甲酯、对甲苯磺酸丙酯、对甲苯磺酸异丙酯、2-(噻吩-2-基) 乙基对甲苯磺酸酯, 以及可能引入的 1-碘丙烷。根据罗替高汀的最大日剂量 16 mg, 按 TTC 为 1.5 μg/d 计算, 单一杂质的限度为不得过 0.009 3%

(93.75 ppm), 拟定限度为 93 ppm。5 种杂质的总和限度为不得超过 0.031 25% (312.5 ppm), 拟定限度为 312 ppm^[3-9]。目前, 针对罗替高汀中这些特定致突变杂质的痕量检测方法尚未见系统报道。本研究开发并验证了 2 种高灵敏度的分析方法: 一种基于液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 法, 用于同时检测 4 种对甲苯磺酸酯类杂质; 另一种基于气相色谱-质谱 (GC-MS) 法, 用于检测 1-碘丙烷。2 种方法均满足致突变杂质痕量分析的要求, 可有效保障用药安全^[10-15]。

1 仪器与试药

1.1 仪器

LC-MS/MS 系统: LC-8050 液质联用仪 [岛津企业管理 (中国) 有限公司]; GC-MS 系统: Agilent 7697A-8890-G7000D 气质联用仪 [安捷伦科技 (中国) 有限公司]; QP/SECURA225D-1CN 型十万分之一分析天平 [赛多利斯科学仪器 (北京) 有限公司]; KQ-500E 型超声波清洗器 (昆山美美超声仪器有限公司)。

1.2 试药

对照品：对甲苯磺酸甲酯（上海阿拉丁生化科技股份有限公司，批号：J2106218，纯度99.5%）；对甲苯磺酸丙酯（上海麦克林生化科技股份有限公司，批号：C13172783，纯度99.6%）；对甲苯磺酸异丙酯（上海韶远试剂有限公司，批号：R22030447，纯度100.0%）；2-(噻吩-2-基)乙基对甲苯磺酸酯（上海皓鸿生物医药科技有限公司，批号：Lf0307125280，纯度98.7%）；1-碘丙烷（太仓市鑫鹤化工有限公司，批号：20230720，纯度99.3%）。

罗替高汀原料药（湖南欧亚药业有限公司，批

号：LTG-231101、16240301、16240401、16240501）。

试剂：乙酸铵、甲醇、乙腈均为HPLC级。

2 方法与结果

2.1 用于4种对甲苯磺酸酯杂质的LC-MS/MS法

2.1.1 LC-MS/MS条件

色谱条件：采用InfinityLab Poroshell 120 EC- C_{18} 色谱柱（150 mm × 3.0 mm，2.7 μ m）；柱温：35 $^{\circ}$ C；进样盘温度：5 $^{\circ}$ C；流动相A为5 mmol/L乙酸铵水溶液，流动相B为甲醇，梯度洗脱（表1）；流速：0.5 mL/min；进样体积：5 μ L。

表1 4种对甲苯磺酸酯的梯度洗脱程序与MRM参数

Table 1. Gradient elution program and MRM parameters for 4 *p*-toluenesulfonate esters

时间	流动相A (%)	流动相B (%)	杂质名称	定量离子对 (<i>m/z</i>)	确认离子对 (<i>m/z</i>)	碰撞能量 (V)
0	50	50	对甲苯磺酸甲酯	204.07 > 91.05	204.07 > 18.25 204.07 > 99.00	-28
15	30	70	对甲苯磺酸丙酯	232.10 > 91.05	232.10 > 65.00 232.10 > 173.00	-31
20	30	70	对甲苯磺酸异丙酯	232.10 > 91.00	232.10 > 155.10 232.10 > 173.05	-31
20.01	50	50	2-(噻吩-2-基)乙基对甲苯磺酸酯	300.07 > 111.00	300.07 > 67.00 300.07 > 77.00	-11

注：MS切换程序：14.0 min前和20.0 min后流动相切换至废液。

质谱条件：采用电喷雾离子源（electrospray ionization, ESI），正离子模式；雾化气流量：3 L/min，加热气流量：5 L/min，干燥气流量：15 L/min；接口温度：200 $^{\circ}$ C，脱溶剂管温度：200 $^{\circ}$ C，加热块温度：300 $^{\circ}$ C。采用多反应监测（multiple reaction monitoring, MRM）模式。具体离子对参数见表1。

2.1.2 溶液的制备

混合对照品储备液：分别精密称取对甲苯磺酸甲酯、对甲苯磺酸丙酯、对甲苯磺酸异丙酯、2-(噻吩-2-基)乙基对甲苯磺酸酯对照品各约10 mg，分别置100 mL量瓶中，用甲醇溶解并稀释至刻度，制得浓度为0.1 mg/mL的单个杂质储备液。取各单个杂质储备液适量，混合并用甲醇稀释至0.02 mg/mL，即得混合对照品储备液。

混合对照品溶液：精密量取混合对照品储备液1 mL，置20 mL量瓶中，用甲醇稀释至刻度，得1 μ g/mL的混合对照品溶液。

供试品溶液：取罗替高汀约80 mg，精密称定，置20 mL量瓶中，用甲醇溶解并稀释至刻度，

摇匀，得4 mg/mL的溶液。

加标供试品溶液：称取罗替高汀约80 mg，置20 mL量瓶中，加入适量甲醇溶解，再精密加入混合对照品储备液200 μ L，用甲醇稀释至刻度，摇匀，即得。

空白溶液：甲醇溶液。

2.1.3 系统适用性与专属性

空白溶液在4种杂质出峰处均无干扰。供试品溶液中均未检出对应杂质，加标供试品溶液中杂质峰保留时间与对照品一致，具体见图1。

2.1.4 线性与灵敏度

取“2.1.2”项下混合对照品储备液用稀释剂逐级稀释制成LOQ、50%、80%、100%、150%限度浓度做为线性溶液，按“2.1.1”项下条件测定，以峰面积对应各杂质浓度进行线性回归，结果表明各杂质在其定量限（limit of quantification, LOQ）至150%限度浓度范围内线性关系良好（ $r \geq 0.9989$ ），分别以信噪比为10和3时所对应的浓度作为4种对甲苯磺酸酯的LOQ和检测限（limit of detection, LOD），结果表明本方法具有

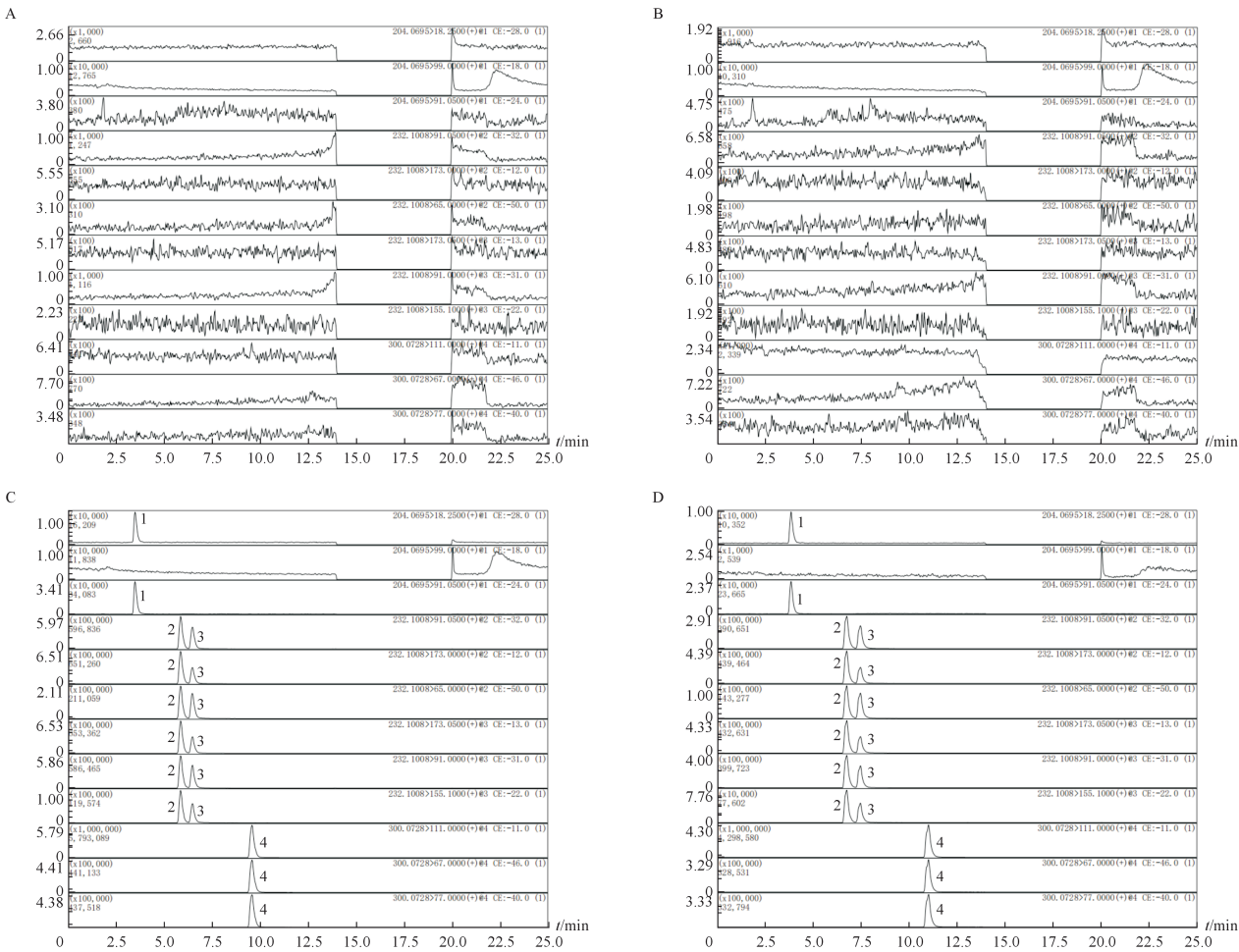


图 1 4 种对甲苯磺酸酯典型色谱图

Figure 1. Typical chromatograms of 4 types of *p*-toluenesulfonate esters

注：A. 空白溶液；B. 样品溶液；C. 混合杂质对照品溶液；D. 加标供试品溶液；1. 对甲苯磺酸甲酯；2. 对甲苯磺酸异丙酯；3. 对甲苯磺酸丙酯；4. 2-(噻吩-2-基)乙基对甲苯磺酸酯。

较高的灵敏度。结果见表2。

2.1.5 重复性、精密度与准确度

重复性考察中，6 份加标供试品溶液各杂质含量的 $RSD \leq 3.03\%$ ($n=6$)；中间精密度考察中，另一分析人员在不同时间测定的 6 份溶液各杂质含量的 RSD 均 $\leq 4.3\%$ ($n=6$)；12 份溶液的总 RSD 均 $\leq 3.6\%$ ($n=12$)，表明精密度良好。在 LOQ、100%、150% 3 个浓度水平下的加标回收率试验

结果显示，各杂质的平均回收率在 99.2%~122.0% 之间， RSD 均 $\leq 7.0\%$ ($n=9$)，表明准确度良好。结果见表2。

2.1.6 溶液稳定性考察

对照品溶液在 5 °C 下放置 16.5 h，加标供试品溶液在 5 °C 下放置 14 h，各杂质峰面积与 0 h 峰面积的比值均在 0.8~1.2 之间，表明溶液在低温条件下稳定性良好。

表 2 LC-MS/MS 法方法学验证结果

Table 2. Summary of method validation results for LC-MS/MS method

杂质名称	回归方程	r	线性范围 ($\mu\text{g/mL}$)	LOD ($\mu\text{g/mL}$)	LOQ ($\mu\text{g/mL}$)	回收率范围 (%)
对甲苯磺酸甲酯	$Y=4.238 \times 10^5 X-1.011 \times 10^4$	0.999 7	0.101 4 ~ 1.521 0	0.040 6	0.101 4	103.8 ~ 122.0
对甲苯磺酸丙酯	$Y=5.563 \times 10^6 X+2.362 \times 10^4$	0.999 5	0.101 6 ~ 1.524 0	0.040 6	0.101 6	100.9 ~ 110.5
对甲苯磺酸异丙酯	$Y=7.689 \times 10^6 X+1.887 \times 10^4$	0.999 6	0.102 6 ~ 1.538 7	0.041 0	0.102 6	105.2 ~ 112.3
2-(噻吩-2-基) 乙基对甲苯磺酸酯	$Y=8.185 \times 10^7 X+2.188 \times 10^6$	0.998 9	0.099 5 ~ 1.492 8	0.039 8	0.099 5	99.2 ~ 103.0

2.2 用于1-碘丙烷杂质的GC-MS法

2.2.1 GC-MS条件

顶空条件：平衡温度：80℃，平衡时间：20 min；定量环温度：90℃，传输线温度：105℃。

GC条件：色谱柱为DB-624（30 m×0.25 mm，1.4 μm）；升温程序：初始60℃，保持2 min，以20℃/min升温至210℃，保持2 min；进样口温度：220℃，分流比：20：1；载气为氦气，流速：2 mL/min。

质谱条件：离子源为EI源，温度230℃；四极杆温度150℃；1-碘丙烷在EI源下分子离子峰较弱，故采用选择离子监测（selected ion monitoring, SIM）模式监测其碎片离子进行定量分析。选择 m/z 170作为定量离子， m/z 171、127、141作为定性确认离子；溶剂延迟2.5 min。

2.2.2 溶液的制备

对照品储备液：精密称取1-碘丙烷约10 mg，置100 mL量瓶中，用乙腈溶解并稀释至刻度，得0.1 mg/mL溶液。

对照品溶液：精密量取对照品储备液250 μL，置20 mL量瓶中，用乙腈稀释至刻度，

得1.25 μg/mL溶液。精密量取该溶液500 μL，置顶空瓶中，密封，即得。

供试品溶液：取罗替高汀约100 mg，精密称定，置20 mL量瓶中，用乙腈溶解并稀释至刻度，摇匀，得5 mg/mL溶液。精密量取500 μL，置顶空瓶中，密封，即得。

加标供试品溶液：同供试品溶液配制，在稀释前加入对照品储备液250 μL。

空白溶液：乙腈。

2.2.3 系统适用性与专属性

空白溶液在1-碘丙烷出峰处（约4.45 min）无干扰。供试品溶液未检出该杂质，加标供试品溶液中主峰保留时间与对照品一致，峰面积增强。具体见图2。

2.2.4 线性与灵敏度

取“2.2.2”项下对照品储备液用稀释剂逐级稀释制成LOQ、50%、80%、100%、150%限度浓度做为线性溶液，按“2.2.1”GC-MS条件测定线性溶液，以峰面积对应各杂质浓度进行线性回归，结果表明1-碘丙烷在0.251 2~1.884 1 μg/mL（LOQ~150%浓度）范围内线性关系良好，回归方

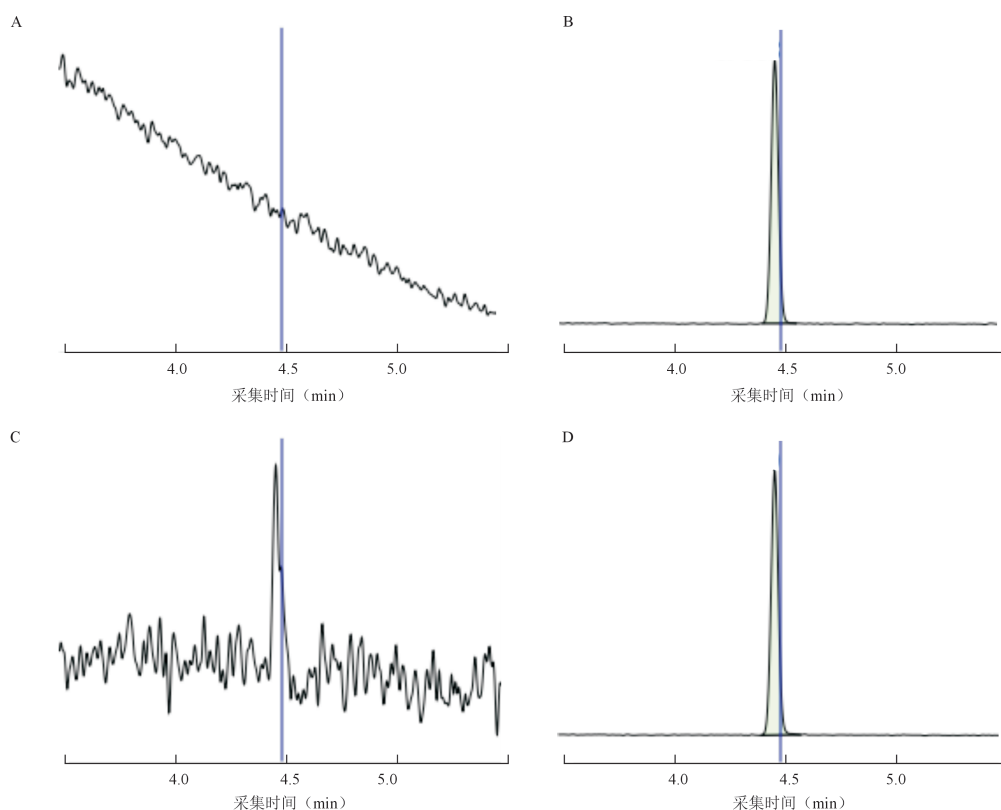


图2 1-碘丙烷典型色谱图

Figure 2. Typical chromatogram of 1-iodopropane

注：A. 空白溶液；B. 对照品溶液；C. 供试品溶液；D. 加标供试品溶液；1.1-碘丙烷。

程为 $Y = 7.5678 \times 10^3 X + 1.5634 \times 10^2$, $r = 0.9959$ 。
LOD 为 $0.1005 \mu\text{g/mL}$, LOQ 为 $0.2512 \mu\text{g/mL}$ 。

2.2.5 精密度与准确度

重复性考察中, 6 份加标供试品溶液中 1-碘丙烷含量的 RSD 为 4.28% ($n=6$); 中间精密度考察中, 另一分析人员在不同时间测定的 6 份溶液含量的 RSD 为 3.87% ($n=6$); 12 份溶液的总 RSD 为 3.99% ($n=12$)。在定量限、100%、150% 三个浓度水平下的加标回收率试验结果显示, 单个回收率在 $80.7\% \sim 90.0\%$ 之间, 总体回收率的 RSD 为 4.36% ($n=9$), 准确度符合痕量分析要求。

2.2.6 溶液稳定性

对照品溶液在 20°C 下放置 9.5 h 内稳定 (峰面积比值 > 0.8)。加标供试品溶液在 20°C 下 6.5 h 内稳定。

2.3 样品测定

取 3 批罗替高汀原料药 (批号: 16240301、16240401、16240501), 分别按 “2.1.2” 和 “2.2.2” 项下方法制备供试品溶液, 并进样分析。按外标法计算各杂质含量。结果见表 3, 表明 3 批样品中 5 种致突变杂质的含量均未检出, 均远低于 93 ppm 的可接受限度。

表 3 3 批罗替高汀原料药中致突变杂质的检测结果

Table 3. Test results of mutagenic impurities in 3 registration batches of rotigotine

杂质名称	限度 (ppm)	LOD ($\mu\text{g/mL}$)	检测结果 (ppm)		
			16240301	16240401	16240501
对甲苯磺酸甲酯	93	0.0406	ND	ND	ND
对甲苯磺酸丙酯	93	0.0406	ND	ND	ND
对甲苯磺酸异丙酯	93	0.0410	ND	ND	ND
2-(噻吩-2-基) 乙基对甲苯磺酸酯	93	0.0398	ND	ND	ND
1-碘丙烷	93	0.1005	ND	ND	ND
杂质总和	312	-	ND	ND	ND

注: ND. 未检出。

3 讨论

3.1 方法选择

致突变杂质的限度极低 (ppm 级别), 对分析方法的灵敏度提出了极高要求。本研究根据待测杂质的理化性质差异, 选择了两条技术路线。对于热稳定性好、挥发性强的 1-碘丙烷, 采用顶空 GC-MS 法, 可有效减少非挥发性基质对仪器的污染。1-碘丙烷 ($\text{C}_3\text{H}_7\text{I}$, 分子量 170) 在 EI 源下分子离子峰较弱, 采用 SIM 模式监测其碎片离子进行定量分析。对于 4 种对甲苯磺酸酯类杂质, 因热稳定性较差且挥发性低, 使用 GC-MS 分析困难, 因此开发了 LC-MS/MS 法, 通过优化色谱分离和 MRM 采集模式, 实现了高灵敏度和高选择性检测 [3-9]。

3.2 限度依据

鉴于目标杂质缺乏特异性毒性数据, 本研究遵循 ICH M7 (R2) 指南 [3], 采用 TTC 概念 ($1.5 \mu\text{g/d}$) 计算单一杂质的控制限度。基于罗替高汀最大日剂量 16 mg , 计算出限度为 93.75 ppm , 拟定限度为 93 ppm , 该限度远高于本方法所达到的检测限, 确保了检测能力能够满足质控要求。

同时, 为控制累积风险, 设定了总杂限度为 312 ppm 。

3.3 结果分析

全面的方法学验证结果表明, 所建立的 LC-MS/MS 法和 GC-MS 法在专属性、灵敏度、线性、精密度和准确度等方面均符合痕量致突变杂质分析的要求 [10]。3 批商业化规模原料药的检测结果显示, 所有目标杂质均未检出, 表明罗替高汀现有的生产工艺对上述致突变杂质具有良好的控制能力。

3.4 小结

本研究成功建立了两种高灵敏度的分析方法: 一种基于 LC-MS/MS 用于同时检测罗替高汀中 4 种对甲苯磺酸酯类致突变杂质; 另一种基于顶空 GC-MS 用于检测 1-碘丙烷。经过系统验证, 2 种方法均操作简便、结果可靠, 成功应用于 3 批罗替高汀原料药的质量控制。该方法体系为罗替高汀的安全性评价和药品监管提供了有力的技术支撑。

参考文献

1 Scheller D, Ullmer C, Berkels R, et al. The in vitro receptor profile of rotigotine: a new agent for the treatment of Parkinson's disease[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2009, 379(1): 73-86. DOI:

- 10.1007/s00210-008-0341-4.
- 2 耿彪, 党和勤, 任广伟, 等. 罗替高汀治疗帕金森病非口服疗法的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(10): 1147-1149. [Geng B, Dang HQ, Ren GW, et al. Research progress on non-oral therapies of rotigotine for parkinson's disease [J]. Journal of Apoplexy and Nervous Diseases, 2021, 38(10): 1147-1149.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.40.004.
 - 3 International Council for Harmonisation. Harmonised Guideline M7(R2): assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk [EB/OL]. (2023-04-03) [2026-05-26]. <https://www.ich.org/page/multidisciplinary-guidelines>.
 - 4 万君羽, 陈华, 尹婕. 化学药品中杂质的基因毒性评估策略以及相关分析方法研究进展[J]. 药物分析杂志, 2022, 42(4): 557-565. [Wan JY, Chen H, Yin J. Strategies for genotoxicity assessment and advances in analytical techniques of impurities of chemical drugs[J]. Chin J Pharm Anal, 2022, 42(4): 557-565.] DOI: 10.16155/j.0254-1793.2022.04.02.
 - 5 赵舒婧, 瞿敏敏, 王朝霞, 等. 药物基因毒性杂质及其检测方法研究现状[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(3): 229-240. [Zhao SJ, Qu MM, Wang ZX, et al. Research progress on genotoxic impurities in drugs and their analytical methods[J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2023, 37(3): 229-240.] DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2023.03.009.
 - 6 ICH Harmonized Tripartite Guideline. Impurities in New Drug Substances: Q3A (R2) [S]. 2006. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3A%28R2%29%20Guideline.pdf>.
 - 7 ICH Harmonized Tripartite Guideline. Impurities in New Drug Products: Q3B (R2) [S]. 2003. <https://database.ich.org/sites/default/files/Q3B%28R2%29%20Guideline.pdf>.
 - 8 Gushgari AJ, Halden RU. Critical review of major sources of human exposure to Nnitrosamines[J]. Chemosphere, 2018, 210: 1124-1135. DOI: 10.1016/j.chemosphere.2018.07.098.
 - 9 国家药品监督管理局药品审评中心. 化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行) [EB/OL]. (2020-05-08) [2026-05-26]. <https://www.cde.org.cn/main/news/viewInfoCommon/776b63787ec5a60ac744071c3714d5a>.
 - 10 中国药典2025年版. 四部[S]. 2025.
 - 11 陈鸿玉, 程雪清, 蔡立荣, 等. GC-MS-MS法测定甲苯磺酸妥舒沙星中基因毒性杂质[J]. 中国药品标准, 2025, 26(4): 393-398. [Chen HY, Cheng XQ, Cai LR, et al. Determination of genotoxic impurities in tosufloxacin tosylate hydrate by GC-MS-MS[J]. Drug Standards of China, 2025, 26(4): 393-398.] DOI: 10.19778/j.chp.2025.04.009.
 - 12 韩佳芮, 徐艳梅, 郝丽娟, 等. 药物中磺酸酯类基因毒性杂质测定方法研究进展[J]. 化学分析计量, 2023, 32(6): 104-108. [Han JR, Xu YM, Hao LJ. et al. Research progress in the determination of genotoxic impurities of sulfonates[J]. Chemical Analysis and Meterage, 2023, 32(6): 104-108.] DOI: 10.3969/j.issn.1008-6145.2023.06.021.
 - 13 刘蝶, 彭霄道, 方静美, 等. 基于GC-MS/MS和LC-MS/MS检测原料药中的14种磺酸酯类基因毒性杂质[J]. 药学报, 2024, 56(2): 424-431. [Liu D, Peng XY, Fang JM, et al. Detection of 14 sulfonate esters impurities of active pharmaceutical ingredients based on GC-MS/MS and LC-MS/MS[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2024, 59(2): 424-431.] DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0603.
 - 14 董海峰, 汤桦, 杨俊免, 等. 气相色谱-质谱法检测药物中3种苯磺酸酯类基因毒性杂质[J]. 分析仪器, 2021, (3): 28-32. [Dong HF, Tang H, Yang JM, et al. Determination of genotoxix impurities of benzenesulfonate esters in drugs by GC-MS[J]. Analytical Instrumentation, 2021, (3): 28-32.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-232x.2021.03.006.
 - 15 梁建华, 李婷, 卫晓明, 等. GC-MS法测定拉米夫定中潜在基因毒性杂质氯乙烷和2-氯丙烷[J]. 化学研究, 2025, 36(5): 504-509. [Liang JH, Li T, Wei XM, et al. Determination of potential genotoxic impurities chloroethane and 2-chloropropane in lamivudine by GC-MS[J]. Chemical Research, 2025, 36(5): 504-509.] DOI: 10.14002/j.hxya.2025.05.010.

收稿日期: 2026 年 05 月 26 日 修回日期: 2026 年 07 月 15 日

本文编辑: 周璐敏 洗静怡