

文章编号: 1008-1542(2024)03-0277-06

# HPLC-MS/MS 法测定盐酸拉贝洛尔中 潜在基因毒性杂质

韩佳芮<sup>1,2</sup>, 徐艳梅<sup>2</sup>, 郝丽娟<sup>2</sup>, 高燕霞<sup>2</sup>

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018;  
2. 河北省药品医疗器械检验研究院国家药品监督管理局仿制药  
质量控制与评价重点实验室, 河北石家庄 050227)

**摘要:**为了更好地控制盐酸拉贝洛尔中潜在的基因毒性杂质, 保证用药安全, 建立了高效液相色谱-质谱(HPLC-MS/MS)法检测盐酸拉贝洛尔中潜在遗传毒性杂质 N-亚硝基拉贝洛尔。液相色谱条件: 以 Waters ACQUITY UPLC CSH C<sub>18</sub> (150 mm×3.0 mm, 1.7 μm) 为色谱柱, 流动相 A 为 0.01 mol/L 甲酸铵-0.1% 甲酸水溶液, 流动相 B 为乙腈溶液, 梯度洗脱, 流速为 0.5 mL/min, 柱温为 50 °C, 进样体积为 10 μL。以电喷雾电离源为离子源, 负离子模式, 采用多反应监测, 建立质谱条件, 对盐酸拉贝洛尔中 N-亚硝基拉贝洛尔进行定量检测。结果表明: N-亚硝基拉贝洛尔质量浓度在 1.01~100.60 ng/mL 范围内有良好的线性关系; 低、中、高 3 个浓度的加样回收率 ( $n=3$ ) 为 96.84%~99.53%; 检测限和定量限分别为 0.01 ng/mL 和 0.03 ng/mL; 6 批盐酸拉贝洛尔样品中 N-亚硝基拉贝洛尔的含量为 0.37~0.79 ng/mL。所提出的方法灵敏度高、专属性强, 可用于测定盐酸拉贝洛尔中的 N-亚硝基拉贝洛尔, 为盐酸拉贝洛尔的质量控制提供参考。

**关键词:** 化学分析; 盐酸拉贝洛尔; HPLC-MS/MS; 基因毒性杂质; N-亚硝基拉贝洛尔

中图分类号: TQ460.72; R917 文献标识码: A DOI: 10.7535/hbkd.2024yx03006

## Determination of potential genotoxic impurities in labetalol hydrochloride by HPLC-MS/MS method

HAN Jiarui<sup>1,2</sup>, XU Yanmei<sup>2</sup>, HAO Lijuan<sup>2</sup>, GAO Yanxia<sup>2</sup>

(1. School of Chemistry and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China;  
2. NMPA Key Laboratory for Quality Control and Evaluation of Generic Drug, Hebei Institute for Drug and Medical Device Inspection, Shijiazhuang, Hebei 050227, China)

**Abstract:** In order to better control the potential genotoxic impurities in labetalol hydrochloride and ensure the safety of

收稿日期: 2024-01-10; 修回日期: 2024-03-26; 责任编辑: 张士莹

基金项目: 中央引导地方科技发展资金项目(216Z4802G)

第一作者简介: 韩佳芮(1998—), 女, 河北邯郸人, 硕士研究生, 主要从事药物质量控制方面的研究。

通信作者: 高燕霞, 主任药师。E-mail: 657968434@qq.com

韩佳芮, 徐艳梅, 郝丽娟, 等. HPLC-MS/MS 法测定盐酸拉贝洛尔中潜在基因毒性杂质[J]. 河北科技大学学报, 2024, 45(3): 277-282.

HAN Jiarui, XU Yanmei, HAO Lijuan, et al. Determination of potential genotoxic impurities in labetalol hydrochloride by HPLC-MS/MS method[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2024, 45(3): 277-282.

medication, a high-performance liquid chromatography-mass spectrometry (HPLC-MS/MS) method was established to detect potential genotoxic impurities N-nitroso-labetalol in labetalol hydrochloride. The liquid chromatographic conditions were as following: the chromatographic column was Waters ACQUITY UPLC CSH C<sub>18</sub> (150 mm × 3.0 mm, 1.7 μm), mobile phase A was 0.01 mol/L ammonium formate - 0.1% formic acid aqueous solution, mobile phase B was acetonitrile solution, the gradient elute was adopted, flow rate was 0.5 mL/min, the column temperature was 50 °C, and the injection volume was 10 μL. Mass spectrometry conditions were established by using the electrospray ionization source as the ion source, negative ion mode and the multiple reaction monitoring mode, so that N-nitroso-labetalol in labetalol hydrochloride was quantified. The results indicate that the calibration curves is in good linearity in the range of 1.01~100.60 ng/mL; The recoveries (*n* = 3) at low, middle and high spiked concentrations are within 96.84%~99.53%; The limit of detection is 0.01 ng/mL, and the limit of quantification is 0.03 ng/mL; The amount of N-nitroso-laelalol in six batches of the hydrochloride samples is 0.37~0.79 ng/mL. The proposed method is sensitive and accurate, and can be used for the quantification of N-nitroso-labetalol in labetalol Hydrochloride, providing some reference for the quality control of labetalol hydrochloride.

**Keywords:** chemical analysis; labetalol hydrochloride; HPLC-MS/MS; genotoxic impurity; N-nitroso-laelalol

盐酸拉贝洛尔化学名称为 5-[1-羟基-2-(1-甲基-3-苯丙胺基)-乙基]水杨酰胺盐酸盐,是 α 和 β 受体阻滞剂,通过抑制中枢和周围的肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),起到抑制心肌收缩力和减慢心率的作用,可阻断肾上腺素受体,减少外周血管压迫带来的阻力。该药物不进入母胎循环,对胎盘无影响<sup>[1-5]</sup>。因此,盐酸拉贝洛尔作为治疗妊娠期高血压病(hypertensive disorders of pregnancy, HDP)的一线药物,被推荐可以在哺乳期继续使用<sup>[6]</sup>,但其用药安全是急需关注的问题<sup>[7-12]</sup>。

基因毒性杂质是指微量直接或间接损伤细胞 DNA,导致基因突变、染色体断裂或染色体重排的杂质<sup>[13-16]</sup>。基因毒性杂质主要来源于原料药合成过程中的起始物料、中间体、试剂和反应副产物,或者是由药物在合成、储存或者制剂过程中降解所产生的<sup>[17]</sup>。JOHN 在 19 世纪 80 年代列出了致癌性的“警示结构”,含有这些结构的化合物被分为 N-亚硝胺类、磺酸酯类、卤代烷烃类、胍类和环氧化合物等,这些化合物可能与 DNA 发生作用,进而可能诱发癌症<sup>[18]</sup>。自 2018 年人们在缙沙坦中检出 N-亚硝基二甲胺后,N-亚硝胺类化合物的检出种类不断增加,N-亚硝胺类化合物引起了科研人员的广泛关注。2022 年 3 月,加拿大卫生部发布通告,辉瑞制药公司自愿召回 29 批次盐酸普萘洛尔缓释胶囊,此次召回是因为在这些批次中检测出超过每天允许摄入量的 N-亚硝基普萘洛尔<sup>[19]</sup>。N-亚硝基普萘洛尔是由原料药中的仲胺结构与微量残留的亚硝酸盐反应生成的杂质,结构式与盐酸拉贝洛尔相似,都含有仲胺结构,因此,盐酸拉贝洛尔极有可能与生产过程中残留的亚硝酸盐反应生成 N-亚硝基拉贝洛尔<sup>[20-22]</sup>。因此迫切需要开发一种灵敏度高、专属性强的方法对盐酸拉贝洛尔中可能存在的 N-亚硝基拉贝洛尔进行检测,以保证药品安全。

基因毒性杂质的测定主要有高效液相色谱法、液相色谱-串联质谱法、气相色谱法和气相色谱-串联质谱法。基因毒性杂质含量极低且种类较多,导致分离检测较为困难。液相色谱-串联质谱法具有高选择性、高灵敏度的特点,是药物研究检测的一个高效、切实可行的分析技术<sup>[17]</sup>。目前国内外尚无对盐酸拉贝洛尔中 N-亚硝基拉贝洛尔检测方法的报道。本文采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)法检测盐酸拉贝洛尔中的 N-亚硝基拉贝洛尔含量,为盐酸拉贝洛尔中潜在基因毒性杂质的检测提供技术支持。

## 1 仪器与试剂

### 1.1 主要仪器

岛津 LC-30AD 型高效液相色谱仪(日本岛津公司提供);SCIEX ATRAP 6500 型质谱仪(美国 AB 公司提供);XS105 型电子天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司提供,感量为 0.01 mg)。

### 1.2 主要试剂

N-亚硝基拉贝洛尔(MOLCOO,含量为 99.85%,批号为 20230501);盐酸拉贝洛尔原料(某厂家提供,批号为 18220501、18220502、18220503);盐酸拉贝洛尔片(某厂家提供,批号为 08211002、08211102、08211103);甲酸、甲酸铵(LC/MS 级别,阿拉丁有限公司提供);乙腈和甲醇(LC/MS 级别,默克生命科学公司提供);水(蒸馏水,广州屈臣氏食品饮料有限公司提供)。

## 2 方法与结果

### 2.1 HPLC-MS/MS 条件

#### 2.1.1 HPLC 条件

色谱分离采用 Waters ACQUITY UPLC CSH C<sub>18</sub> 色谱柱(150 mm × 3.0 mm, 1.7 μm),以 0.01 mol/L 甲酸铵-0.1%甲酸水溶液为流动相 A,乙腈溶液为流动相 B,柱温为 50 °C,进样体积为 10 μL,流速为 0.5 mL/min,梯度洗脱程序见表 1。

#### 2.1.2 MS 条件

电喷雾电离(electron spray ionization, ESI)源,采集模式为负离子模式;监测模式为质谱多反应监测(multiple reaction monitoring, MRM);离子喷雾电压:5 500 V;离子源温度:350 °C;雾化气(GS1):50 psi;辅助气(GS2):50 psi;碰撞池气体:Medium;气帘气(CUR):20 psi;入口电压(EP):10 V;碰撞室出口电压(CXP):16 V;驻留时间:200 ms;以  $m/z$  356.1 → 164.0 作为定量离子对,锥孔电压为 140 V,碰撞电压为 35 V;以  $m/z$  356.1 → 120.9 作为定性离子对,锥孔电压为 140 V,碰撞电压为 80 V。

表 1 梯度洗脱程序

Tab.1 Gradient elution table

时间/min	流动相 A	流动相 B
0	90	10
3.0	90	10
7.0	10	90
9.0	10	90
10.0	90	10
13.0	90	10

### 2.2 溶液配制

#### 2.2.1 对照品溶液的配制

精密称取 N-亚硝基拉贝洛尔对照品 10.06 mg,置于 10 mL 量瓶中,用甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为对照品贮备液;精密量取对照品贮备液,进一步用甲醇稀释制备 100 ng/mL 的对照品溶液。用甲醇稀释成质量浓度为 1.0、2.0、5.0、10.0、50.0 和 100.0 ng/mL 的系列校准标准溶液。

#### 2.2.2 供试品溶液的配制

原料药制备:精密称取盐酸拉贝洛尔细粉 50 mg,置于 15 mL 离心管中,精密加入 10 mL 甲醇,作为供试品溶液。

片剂制备:取本品 10 片,精密称定,研细,混匀,精密称取相当于盐酸拉贝洛尔约 50 mg 的细粉,置于 15 mL 离心管中,精密加入 10 mL 甲醇,超声 5 min,并通过 0.22 μm PTFE 注射器过滤器过滤,取续滤液作为供试品溶液。

### 2.3 方法学考察

#### 2.3.1 专属性试验

取甲醇作为空白溶剂,以及“2.2”项下 2 ng/mL 的对照品溶液和供试品溶液,分别进样,记录色谱图,见图 1。在所建立的色谱和质谱条件下,N-亚硝基拉贝洛尔的保留时间为 7.14 min,峰型良好,空白溶剂对检测无干扰。

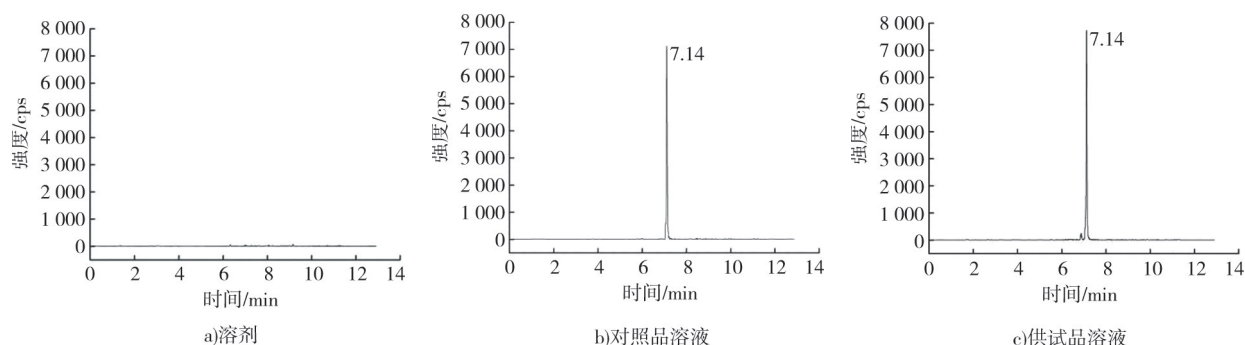


图 1 溶剂、对照品溶液和供试品溶液色谱图

Fig.1 Chromatograms of solvent, control solution and test article solution

### 2.3.2 检出限及定量限试验

取“2.2.1”项下 1 ng/mL 的线性溶液,以甲醇作为稀释剂逐步稀释,当对照品溶液的质量浓度为 0.03 ng/mL 时,其信噪比不小于 10,即为定量限。当对照品溶液的质量浓度为 0.01 ng/mL 时,其信噪比不小于 3,即为检出限。N-亚硝基拉贝洛尔 6 个定量限的峰面积 RSD 值为 2.1%。

### 2.3.3 线性关系考察

精密量取“2.2.1”项下系列线性溶液,进样检测,记录色谱图。以 N-亚硝基拉贝洛尔峰面积  $Y$  为纵坐标,以质量浓度  $X$  (ng/mL) 为横坐标进行线性回归,得到 N-亚硝基拉贝洛尔的线性回归方程为  $Y=9\ 010.51X+665.08$  ( $r=0.999\ 9$ )。结果表明,在 1.01~100.60 ng/mL 质量浓度范围内,N-亚硝基拉贝洛尔峰面积与质量浓度之间呈现良好的线性关系。N-亚硝基拉贝洛尔的工作曲线见图 2。

### 2.3.4 精密度和重复性试验

取“2.2.1”项下 2.0 ng/mL 的线性溶液连续进样 6 次,得到 N-亚硝基拉贝洛尔峰面积的 RSD 值为 3.93%,表明系统精密度良好。取盐酸拉贝洛尔,按“2.2.2”项下

方法平行制备 6 份供试品溶液,进样检测,按标准曲线法计算 N-亚硝基拉贝洛尔含量,计算得到 6 份供试品溶液中 N-亚硝基拉贝洛尔含量的 RSD 值为 4.41%。结果表明,方法具有良好的重复性。

### 2.3.5 稳定性考察

取“2.2.1”项下 2.0 ng/mL 的线性溶液和供试品溶液,分别在 0、2、4、8、12 h 进样检测。结果显示,N-亚硝基拉贝洛尔峰面积的 RSD 值为 3.56%,表明室温条件下对照品溶液和供试品溶液在 12 h 内稳定。

### 2.3.6 回收率试验

取盐酸拉贝洛尔原料药(批号为 18220501),精密称取约 100 mg,置于 20 mL 容量瓶中,分别精密加入“2.2.1”项下 100 ng/mL 对照品溶液 1.5、1.0、0.5 mL,定容至刻度,超声 5 min,作为回收率溶液,每个浓度点平行制备 3 份,进样检测,结果见表 2。由表 2 可知,高、中、低浓度点的回收率分别为 96.84%(RSD 值为 0.89%, $n=3$ ),99.53%(RSD 值为 1.93%, $n=3$ )和 97.33%(RSD 值为 1.03%, $n=3$ ),表明回收率良好。

表 2 回收率结果

Tab. 2 Recovery rate results

化合物名称	样品含量/ng	加入量/ng	测得量/ng	回收率/%	平均回收率/%	RSD 值/%
N-亚硝基拉贝洛尔	2.25	7.5	9.51	96.80	96.84	0.89
	2.25	7.5	9.58	97.73		
	2.25	7.5	9.45	96.00		
	2.25	5.0	7.33	101.60	99.53	1.93
	2.25	5.0	7.21	99.20		
	2.25	5.0	7.14	97.80		
	2.25	2.5	4.66	96.40	97.33	1.03
	2.25	2.5	4.71	98.40		
	2.25	2.5	4.68	97.20		

### 2.3.7 耐用性试验

耐用性是衡量不受方法参数微小故意变化影响的能力。通过改变流动相的流速和柱温,对方法的耐用性进行分析。流动相的最佳流速为 0.50 mL/min,流速由 0.49 mL/min 变化为 0.51 mL/min,变化幅度为  $\pm 0.01$  个单位。在 49 °C 和 51 °C (非最佳温度 50 °C) 条件下考察了柱箱温度对分辨率的影响,计算加标供试品溶液中 N-亚硝基拉贝洛尔杂质的回收率。结果表明,在上述检测条件下,N-亚硝基拉贝洛尔回收率良好,证明该方法具有较好的耐用性。

## 2.4 样品测定

按“2.2”项所述方法制备盐酸拉贝洛尔供试品溶液,依照“2.1”项下条件进样检测,记录色谱图。采用标准曲线法,以峰面积计算供试品溶液中 N-亚硝基拉贝洛尔的含量,样品测定结果见表 3。结果表明,拉贝洛尔样品中 N-亚硝基拉贝洛尔的质量浓度为 0.37~0.79 ng/mL。

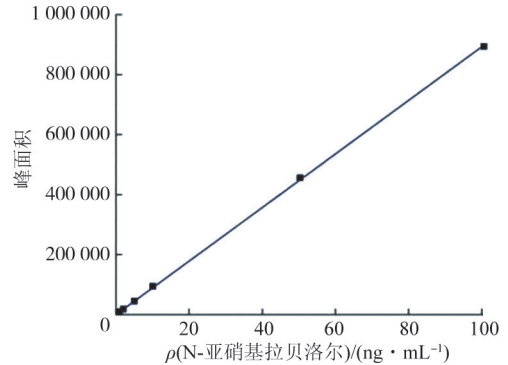


图 2 N-亚硝基拉贝洛尔的工作曲线

Fig. 2 Work curve of N-nitroso-laeralol

表3 样品测定结果

Tab.3 Sample determination results

药物名称	批号	质量浓度/(ng·mL <sup>-1</sup> )
盐酸拉贝洛尔原料	18220501	0.37
	18220502	0.38
	18220503	0.46
盐酸拉贝洛尔片	08211002	0.54
	08211102	0.53
	08211103	0.79

### 3 讨论

1)采用ESI离子源和APCI离子源下针泵进样,对N-亚硝基拉贝洛尔响应及定量、定性离子进行了考察。结果表明,N-亚硝基拉贝洛尔在ESI离子源负离子采集模式下响应更好。通过对ESI条件进行优化,最终确定N-亚硝基拉贝洛尔定量离子对为 $m/z$  356.1→164.0,锥孔电压为140 V,碰撞电压为35 V;定性离子对为 $m/z$  356.1→120.9,锥孔电压为140 V,碰撞电压为80 V。

2)通过对色谱柱进行考察,最终得到了最合适的峰形和响应值。其中,在Agilent SB C<sub>18</sub>(100 mm×3.0 mm,1.8 μm)色谱柱、ACE Excel C<sub>18</sub>-AR(4.6 mm×150 mm,3 μm)色谱柱和phenomenex F<sub>5</sub>(100 mm×3.0 mm,2.6 μm)色谱柱检测时的峰形较差。结果表明,Waters ACQUITY UPLC CSH C<sub>18</sub>(150 mm×3.0 mm,1.7 μm)色谱柱在峰形和对分析物的响应方面具有良好的适用性。

3)采用0.1%甲酸水溶液、0.01 mol/L甲酸铵-0.1%甲酸水溶液、0.01 mol/L甲酸铵水溶液3种水相探索了有机相甲醇和乙腈对色谱法灵敏度和响应值的影响。结果表明,使用0.01 mol/L甲酸铵-0.1%甲酸水溶液和乙腈为流动相,色谱峰响应值、分辨率和峰形均达到最佳条件。为了避免因拉贝洛尔浓度过高而造成的污染,在质谱程序中,将0~6.0 min时的样品进入废液,6.0 min后的样品进入质谱采集。通过考察水、甲醇和乙腈作为溶剂的色谱效率发现,N-亚硝基拉贝洛尔和拉贝洛尔在水、甲醇和乙腈中都具有良好的溶解性,但在甲醇中的响应值更高,所以选取甲醇作为溶剂。

### 4 结语

N-亚硝基拉贝洛尔是潜在的基因毒性杂质,基因毒性杂质经过体内代谢后毒性极强,在药物研发和生产过程中应该严格对其进行把控。本文建立了高效液相色谱-串联质谱法测定盐酸拉贝洛尔中N-亚硝基拉贝洛尔的方法,具有较高的选择性、灵敏度、精密度和准确度,可作为拉贝洛尔中N-亚硝基拉贝洛尔含量的快速、准确的检测平台。但目前对N-亚硝基拉贝洛尔仍没有明确的控制限度,因而本文并未进行毒理学研究。今后还将对杂质进行更为深入的毒理研究,建立合理的控制限度,保证用药安全。

### 参考文献/References:

- [1] 李军英,肖建英,刘媛媛.阿司匹林联合拉贝洛尔治疗早发型子痫前期的临床效果[J].临床合理用药,2023,16(29):131-133.
- [2] 孙境亮.盐酸拉贝洛尔对妊娠期高血压患者胎盘血流灌注的影响[J].中国医药指南,2023,21(29):15-18.  
SUN Jingliang. The effect of rabelol hydrochloride on placental blood flow perfusion in patients with gestational hypertension[J]. Guide of China Medicine,2023,21(29):15-18.
- [3] 李晓岚,梁小娟.拉贝洛尔序贯疗法联合硫酸镁治疗妊娠高血压综合征的临床疗效及对母婴结局的影响[J].临床合理用药,2023,16(33):108-111.
- [4] 赵碧辉.拉贝洛尔联合硫酸镁治疗重度妊娠期高血压疾病的临床疗效[J].中国现代药物应用,2023,17(19):7-12.  
ZHAO Bihui. Clinical efficacy of labetalol combined with Magnesium sulfate on severe pregnancy-induced hypertension[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application,2023,17(19):7-12.
- [5] AUGUST P,LENZ T,ALES K L,et al. Longitudinal study of the renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive pregnant women: Deviations related to the development of superimposed preeclampsia[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology,1990,163(5):1612-1621.
- [6] DHILLON P,KAUR I,SINGH K. Pregnancy-induced hypertension: Role of drug therapy and nutrition in the management of hypertension [J]. Pharma Nutrition,2021. DOI: 10.1016/j.phanu.2021.100251.

- [7] 何林怡,李苑瑛.拉贝洛尔联合硫酸镁治疗妊娠期高血压对 HMGB1、HCY 及 CysC 水平的影响研究[J].黑龙江医学,2023,47(18):2221-2224.  
HE Linyi, LI Yuanying. Study on the effect of labetalol combined with magnesium sulfate on HMGB1, HCY and CysC levels in the treatment of hypertension in pregnancy[J]. Heilongjiang Medical Journal, 2023, 47(18): 2221-2224.
- [8] GUPTA S, PETRAS L, TUFAIL M U, et al. Hypertension in pregnancy: What we now know[J]. Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 2023, 32(2): 153-164.
- [9] 徐文婷.拉贝洛尔治疗妊娠期高血压的临床效果及对胎儿的影响[J].基层医学论坛,2023,27(32):106-108.
- [10] 石峴,邓芯茹,钟小翠,等.妊娠期高血压疾病相关因素分析[J].重庆医学,2020,49(3):457-462.  
SHI Xian, DENG Xinru, ZHONG Xiaocui, et al. Analysis on factors related to hypertensive disorder complicating pregnancy[J]. Chongqing Medicine, 2020, 49(3): 457-462.
- [11] PAPADEMETRIOU V, STAVROPOULOS K, PATOULIAS D, et al. Hypertension in pregnancy: Unanswered questions[J]. Current Pharmaceutical Design, 2021, 27(36): 3795-3803.
- [12] LI Lingli, LIU Luping, XU Yueyu. Hypertension in pregnancy as a risk factor for placenta accreta spectrum: A systematic review incorporating a network meta-analysis[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2023, 307(5): 1323-1329.
- [13] JACOBSON-KRAM D, MCGOVERN T. Toxicological overview of impurities in pharmaceutical products[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2007, 59(1): 38-42.
- [14] BOLT H M, FOTH H, HENGSTLER J G, et al. Carcinogenicity categorization of chemicals—new aspects to be considered in a European perspective[J]. Toxicology Letters, 2004, 151(1): 29-41.
- [15] PANCHAKARLA R K, RAVI P R, MULLANGI S, et al. Liquid chromatography-mass spectrometric methods for trace quantification of potential genotoxic impurities in ivacaftor and lumacaftor[J]. Annales Pharmaceutiques Francaises, 2022, 80(4): 448-459.
- [16] 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 Jiarui, XU Yanmei, HAO Lijuan, et al. Research progress in the determination of genotoxic impurities of sulfonates[J]. Chemical Analysis and Meterage, 2023, 32(6): 104-108.
- [17] 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 Shujing, QU Minmin, WANG Zhaoxia, et al. Research progress in genotoxic impurities of drugs and detection methods[J]. Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology, 2023, 37(3): 229-240.
- [18] 张芮腾,青旺旺,廖星星,等.药物中基因毒性杂质检测方法研究进展[J].中国医院药学杂志,2021,41(3):327-332.  
ZHANG Ruiteng, QING Wangwang, LIAO Xingxing, et al. Advances and analytical techniques of limitation of genotoxic impurities[J]. Chinese Journal of Hospital Pharmacy, 2021, 41(3): 327-332.
- [19] CANADA H. Inderal-LA: Nitrosamine impurity[J/OL]. (2022-03-02) [2023-12-11]. <https://recalls-rappels.canada.ca/en/alert-recall/inderal-nitrosamine-impurity>.
- [20] 黄海伟,袁松,张娜,等.UHPLC-MS/MS法测定盐酸普萘洛尔缓释片中基因毒性杂质 N-亚硝基普萘洛尔[J].药学研究,2023,42(7):481-484.  
HUANG Haiwei, YUAN Song, ZHANG Na, et al. Determination of genotoxic impurity N-nitroso-propranolol in propranolol hydrochloride sustained-release tablets by UHPLC-MS/MS[J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2023, 42(7): 481-484.
- [21] KAO Yuting, WANG Shufen, WU M H, et al. A substructure-based screening approach to uncover N-nitrosamines in drug substances[J]. Journal of Food and Drug Analysis, 2022, 30(1): 150-162.
- [22] TUESUWAN B, VONGSUTILERS V. Nitrosamine contamination in pharmaceuticals: Threat, impact, and control[J]. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021, 110(9): 3118-3128.