

# UHPLC-HRMS 定量检测莫西沙星中 5 种亚硝胺类化合物

李霄<sup>1</sup>, 王娜<sup>1</sup>, 张娜<sup>2</sup>, 唐胜华<sup>1</sup>, 韩春乐<sup>1</sup>, 黄乾阳<sup>1</sup>, 张志英<sup>3</sup>, 张雅妮<sup>1</sup>, 李安平<sup>2\*</sup>, 李振<sup>1,4\*</sup> [1. 浙江大学滨海产业研究院, 天津 300451; 2. 瀚盟测试科技(天津)有限公司, 天津 300457; 3. 山西诺成制药有限公司, 山西 怀仁 038300; 4. 上海韵祥医学科技有限公司, 上海 201802]

**摘要:** 目的 基于超高效液相色谱和高分辨质谱建立同时检测莫西沙星中 5 种亚硝胺类基因毒性杂质的定量分析方法。方法 采用 ACE Excel 1.7 C<sub>18</sub>-PFP(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 0.1% 甲酸水-甲醇为流动相, 0.3 mL·min<sup>-1</sup> 的流速进行梯度洗脱。采用四极杆高分辨静电场轨道阱质谱在电喷雾正离子条件下运用平行反应监测模式对 5 种亚硝胺类化合物进行定量检测。结果 5 种亚硝胺类基因毒性杂质的定量限均 ≤0.5 ng·mL<sup>-1</sup>。NPYP、NEMA 和 NDEA 的标准曲线在 1.0~100 ng·mL<sup>-1</sup> (NPIP 和 NDBA 为 0.1~100 ng·mL<sup>-1</sup>) 呈良好线性关系 ( $R^2 \geq 0.998$ )。该方法在盐酸莫西沙星药物中的回收率为 93.1%~114.1%, RSD 为 0.7%~4.6%。结论 本方法结果准确、灵敏度高、重复性好, 适用于盐酸莫西沙星中亚硝胺类基因毒性杂质的含量检测。

**关键词:** 盐酸莫西沙星; *N*-亚硝胺类; 基因毒性杂质; 超高效液相色谱-串联质谱法; 平行反应监测

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)01-0082-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.01.014

引用本文: 李霄, 王娜, 张娜, 等. UHPLC-HRMS 定量检测莫西沙星中 5 种亚硝胺类化合物[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(1): 82-86.

## Quantitative Determination of 5 Nitrosamines in Moxifloxacin by UHPLC-HRMS

LI Xiao<sup>1</sup>, WANG Na<sup>1</sup>, ZHANG Na<sup>2</sup>, TANG Shenghua<sup>1</sup>, HAN Chunle<sup>1</sup>, HUANG Qianyang<sup>1</sup>, ZHANG Zhiying<sup>3</sup>, ZHANG Yani<sup>1</sup>, LI Anping<sup>2\*</sup>, LI Zhen<sup>1,4\*</sup> [1. Binhai Industrial Technology Research Institute, Zhejiang University, Tianjin 300451, China; 2. Harmonia Testing(Tianjin) Co., Ltd., Tianjin 300457, China; 3. Shanxi Nuocheng Pharmaceutical Co., Ltd., Huairan 038300, China; 4. Shanghai Yunxiang Medical Technology Co., Ltd., Shanghai 201802, China]

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To develop and validate a UHPLC/HRMS method for simultaneous quantitation of 5 genotoxic nitrosamines in moxifloxacin. **METHODS** ACE Excel 1.7 C<sub>18</sub>-PFP(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) column was used, separated by gradient elution using a mixture of water and methanol with 0.1% formic acid at 0.3 mL·min<sup>-1</sup>, and 5 nitrosamines were detected by parallel reaction monitoring using Q Exactive mass spectrometer in electrospray positive mode. **RESULTS** The lower limits of quantitation for 5 genotoxic nitrosamines ≤0.5 ng·mL<sup>-1</sup>. Good linearity was established for NPYP, NEMA and NDEA over 1.0–100 ng·mL<sup>-1</sup>, and for NPIP and NDBA over 0.1–100 ng·mL<sup>-1</sup> ( $R^2 \geq 0.998$ ), respectively. The intra-assay accuracy of 5 nitrosamines in moxifloxacin hydrochloride was determined to be from 93.1% to 114.1%, and the RSD was found to be from 0.7% to 4.6%. **CONCLUSION** The validated method provides satisfactory sensitivity and specificity for analysis of genotoxic nitrosamines as impurities in moxifloxacin hydrochloride.

**KEYWORDS:** moxifloxacin hydrochloride; *N*-nitrosamines; genotoxic impurity; UHPLC-MS/MS; parallel reaction monitor

*N*-亚硝胺是一类具有 -N-N=O 基本结构的化合物<sup>[1]</sup>, 是国际上公认的一类强致癌物, 在水<sup>[2]</sup>、食品<sup>[3-4]</sup>、农药和药品<sup>[5]</sup>等人类环境介质中广泛存在。作为一类具有高致突变性和强致癌性的基因毒性杂质, 痕量水平的亚胺类化合物即可诱发基因突变、染色体异常和 DNA 修复障碍<sup>[6]</sup>, 长期接触可能会诱导动物体内不同脏器肿瘤的产生<sup>[7-8]</sup>。药物中 *N*-亚硝胺类化合物的产生因素是多样的,

通常来源于原料药的合成、储存或制剂过程发生降解。目前国内外药监机构已相继在雷尼替丁、缬沙坦等沙坦类药物中检测到了亚硝胺类基因毒性杂质残留。莫西沙星是一类较新的人工合成的喹诺酮类抗菌药, 系德国拜耳公司研发, 主要用于治疗呼吸道感染<sup>[9]</sup>。由于其专利保护即将到期, 目前国内多个厂家正在进行莫西沙星的仿制。因此基于药品安全的考虑, 开发一种基于盐酸莫西

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划项目(18401933401)

作者简介: 李霄, 女, 硕士, 助理研究员 E-mail: lixiao@51yunjian.com  
李振, 男, 博士, 讲师 E-mail: lizhen@seu.edu.cn

\*通信作者: 李安平, 男, 硕士 E-mail: anpingli@65378888.com

沙星药物基质的亚硝胺类物质快速、高灵敏度的检测方法具有重要意义。

目前药品中亚硝胺类化合物的检测主要采用气相色谱-热能检测器定量法<sup>[10]</sup>、气相色谱-串联质谱法<sup>[11]</sup>、高效液相色谱法<sup>[12]</sup>、高效液相色谱-串联质谱法<sup>[13]</sup>等方法。但目前的检测方法主要针对 *N*-二甲基亚硝胺和 *N*-亚硝基甲基乙基胺进行, *N*-亚硝基二正丁胺等其他 *N*-亚硝胺类化合物的检测尚未开发适合的方法。本研究提供了一种基于高分辨质谱同时检测莫西沙星中 5 种 *N*-亚硝胺类杂质的快速、高效的分析方法。该方法使用赛默飞的 Q Exactive 系列高分辨质谱, 实现了在盐酸莫西沙星基质中对 5 种 *N*-亚硝胺类基因毒性杂质的同时定量分析检测, 可为监管部门提供数据支持。

## 1 仪器与试剂

Thermo-Fisher Q Exactive 超高效液相-四极杆高分辨静电场轨道阱质谱(包含 Vanquish UHPLC 系统, Xcalibur 工作站); ME 204T/02 电子天平( $d=0.0001\text{ g}$ , Mettler Toledo); 色谱柱为 ACE Excel 1.7 C<sub>18</sub>-PPF(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm, 美国 MAC-MOD Analytical)。

*N*-亚硝基哌啶(NPIP, 美国 AccuStandard 公司, 批号: 2019051659; 纯度>98%); *N*-亚硝基二乙胺(NDEA, 日本 TCI 公司, 批号: D0516; 纯度: 100%); *N*-亚硝基吡咯烷(NPYR, 上海麦克林生化科技有限公司, 批号: 930-55-2; 纯度: 99%); *N*-亚硝基甲基乙基胺(NEMA, 德国 Dr Ehrenstorfer GmbH 公司, 批号: 130577ME; 纯度>98%); *N*-亚硝基二正丁胺(NDBA, 美国 Merck 公司, 批号: C10777969)。盐酸莫西沙星(山西诺诚制药有限公司, 批号: 180901, 180903)。甲醇、甲酸为质谱级(美国 Fisher 公司); 超纯水(电阻率>18.2 MΩ·cm)来自 Millipore 纯水机。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱为 ACE Excel 1.7 C<sub>18</sub>-PPF(100 mm×2.1 mm, 1.7 μm), 柱温为 55 °C, 流速为 0.3 mL min<sup>-1</sup>。流动相为 A: 0.1%甲酸-水溶液; B: 0.1%甲酸-甲醇溶液, 流动相梯度条件见表 1, 进样体积为 5 μL。

### 2.2 质谱条件

采用电喷雾电离源(ESI), 使用正离子扫描模式, 喷雾电压 3.5 kV, 鞘气 40 Arb, 辅助气 15 Arb, 毛细管温度 350 °C, 辅助气加热温度 325 °C, 监

测模式为平行反应监测(parallel reaction monitor, PRM)。化合物的监测离子对参见表 2。

表 1 流动相梯度条件

Tab. 1 Gradient elution condition

时间/min	A/%	B/%
0	90	10
1.0	90	10
5.0	50	50
10.0	20	80
12.0	20	80
12.1	90	10
15.0	90	10

表 2 5 种亚硝胺化合物的质谱扫描参数

Tab. 2 MS parameters of 5 *N*-nitrosamines

待测物	母离子/ <i>m/z</i>	子离子/ <i>m/z</i>	扫描时间/min	碰撞电压/V
NEMA	89.1	61.039 64	1.0~4.9	10
NPYR	101.1	55.054 23	1.0~4.9	16
NDEA	103.1	75.055 29	2.0~4.9	10
NPIP	115.1	69.069 88	2.0~4.9	14
NDBA	159.1	57.069 88	8.0~11.0	10

### 2.3 溶液的制备

**2.3.1 对照品溶液** 分别取 NEMA、NPYR、NDEA、NPIP 及 NDBA 对照品适量, 精密称取, 各加入甲醇定容, 分别配制得到浓度为 1 mg·mL<sup>-1</sup> 的 NEMA、NPYR、NDEA、NPIP、NDBA 对照品储备液。分别取 5 种亚硝胺储备液 100 μL, 置于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释并定容, 作为混合对照品溶液储备液。再用甲醇稀释得到浓度为 1 μg·mL<sup>-1</sup> 的混合对照品溶液。

**2.3.2 系统适用性溶液** 精密量移取 1 μg·mL<sup>-1</sup> 的混合对照品溶液 200 μL 于 10 mL 量瓶中, 加甲醇稀释并定容, 得到浓度为 2 ng·mL<sup>-1</sup> 的系统适用性溶液。

**2.3.3 供试品溶液** 取 10 mL 量瓶, 称取盐酸莫西沙星 300 mg, 加入甲醇-水(50 : 50)溶解, 涡旋 5 min, 定容得到浓度为 30.0 mg·mL<sup>-1</sup> 盐酸莫西沙星供试品溶液。

**2.3.4 加样供试品溶液** 取盐酸莫西沙星 300 mg, 加入甲醇-水(50 : 50)溶解, 加入浓度为 100.0 ng·mL<sup>-1</sup> 对照品溶液 200 μL, 涡旋 5 min, 并用甲醇-水(50 : 50)定容, 得到亚硝胺化合物浓度 2.0 ng·mL<sup>-1</sup> 的盐酸莫西沙星加样供试品溶液。

## 2.4 试验条件的优化

供试品溶液中同时含有高浓度的盐酸莫西沙星(30.0 mg·mL<sup>-1</sup>)以及痕量的亚硝胺类化合物(< 100 ng·mL<sup>-1</sup>)，高浓度的盐酸莫西沙星进入质谱系统会污染离子源，并影响痕量亚硝胺类化合物的检测。因此，采用分段扫描方法避免高浓度盐酸莫西沙星对质谱系统的污染。本实验考察了 5 种亚硝胺化合物在不同液相色谱柱上的色谱保留行为。试验结果表明：5 种亚硝胺化合物在 Hypersil GOLD C<sub>18</sub>(2.1 mm×150 mm, 1.9 μm)色谱柱上，NEMA 和 NPYR 峰较宽，峰形较差，且 NDEA 和 NPIP 与药物基质无法有效分离，无法满足检测需求。在 Accucore C<sub>18</sub>(2.1 mm×100 mm, 2.6 μm)和 Zorbax Eclipse Plus C<sub>18</sub>(4.6 mm×100 mm, 3.5 μm)色谱柱上，NEMA 和 NPYR 峰形较差，NDEA 响应较低，且药物基质无法有效分离，无法满足检测要求。5 种亚硝胺化合物在 ACE Excel 1.7 C<sub>18</sub>-PFP 色谱柱上能够有效分离，排除药物基质或背景的干扰。因此，本方法采用 ACE Excel 1.7 C<sub>18</sub>-PFP 色谱柱，优化的色谱条件如“2.1”项所示。

## 2.5 方法学验证

**2.5.1 专属性** 分别精密量取空白溶剂、系统适用性溶液和加样供试品溶液进样分析，结果见图 1。结果表明：空白溶剂对 5 种亚硝胺杂质的出峰无干扰，能够有效排除基质或背景的干扰。盐酸莫西沙星的出峰时间为 6.72 min，5 种亚硝胺化合物的保留时间分别为 2.47 min(NEMA)、2.44 min(NPYR)、4.14 min(NDEA)、4.47 min(NPIP)及 8.95 min(NDBA)。说明在该液质条件下，5 种

亚硝胺杂质盐酸莫西沙星药物的分离度良好，高浓度的药物背景基质对杂质的测定无干扰。

**2.5.2 仪器精密度试验** 精密量移取混合对照品溶液适量，加甲醇定量稀释制成亚硝胺化合物浓度为 2.0 ng·mL<sup>-1</sup>的溶液。取该溶液连续 6 次进样分析，记录色谱图，考察各化合物的峰面积 RSD(%)。结果表明，连续 6 次进样的 5 种亚硝胺化合物峰面积 RSD 为 1.1%~4.6%，均<5%，表明方法仪器精密度良好。

**2.5.3 检测限与定量限** 将亚硝胺化合物对照品混标溶液逐级稀释，依次进样检测，以信噪比为 10 的浓度作为各化合物的定量限，信噪比为 3 的浓度作为各化合物的检测限。平行配制 6 份定量限溶液，依次进样分析，计算各化合物的峰面积相对标准偏差。各化合物的检测限和定量限结果见表 3。

表 3 5 种亚硝胺化合物的检测限和定量限结果

Tab. 3 LOD and LOQ result of 5 *N*-nitrosamines

待测物	检测限/ng·mL <sup>-1</sup>	定量限/ng·mL <sup>-1</sup>	RSD(n=6)/%
NPYR	0.25	0.5	5.8
NEMA	0.20	0.5	2.5
NDEA	0.25	0.5	7.6
NPIP	0.05	0.1	4.6
NDBA	0.05	0.1	3.8

**2.5.4 线性关系** 分别取 7 个 10 mL 量瓶，精密移取亚硝胺化合物对照品混标溶液适量，加甲醇定量稀释制成亚硝胺化合物浓度为 0.1, 1.0, 2.0, 5.0, 10.0, 50.0, 100.0 ng·mL<sup>-1</sup>的系列溶液。将上述 7 种浓度的亚硝胺化合物对照品系列溶液依次

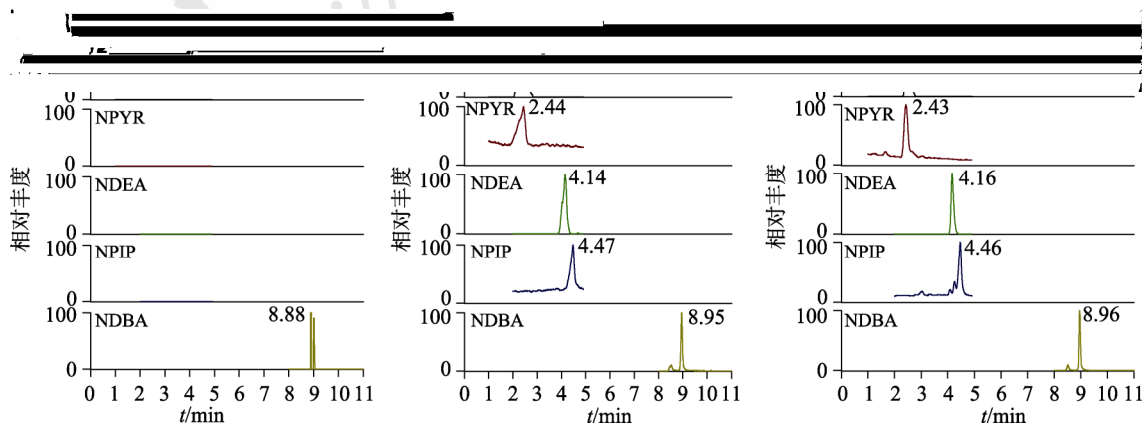


图 1 5 种亚硝胺类化合物对照品定量离子对 PRM 图谱

A-空白样品溶液；B-系统适用性溶液；C-加样供试品溶液。

Fig. 1 Quantitative ion pair of PRM chromatograms of 5 kinds of *N*-nitrosamines

A-blank solvent; B-system suitability solution; C-test solution with standard.

进样分析,以峰面积为纵坐标( $Y$ ),以质量浓度为横坐标( $X$ )绘制标准曲线,得到回归方程,结果见表4。结果表明,5种化合物在浓度范围内,线性关系良好, $R^2$ 均 $\geq 0.998$ 。

表4 5种亚硝胺化合物的线性范围

Tab. 4 Linear range of 5 *N*-nitrosamines

待测物	线性范围/ $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$	标准曲线	$R^2$
NPYR	1.0~100	$Y=39\ 685.3+361\ 357X$	0.998 8
NEMA	1.0~100	$Y=-931.985+91\ 256.5X$	0.999 4
NDEA	1.0~100	$Y=-8\ 480.22+40\ 102X$	0.998 0
NPIP	0.1~100	$Y=46\ 497+255\ 121X$	0.999 0
NDBA	0.1~100	$Y=101\ 978+609\ 285X$	0.999 2

**2.5.5 回收率与重复性试验** 根据“2.3”项下方法平行配制6份亚硝胺化合物浓度为 $2.0\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的盐酸莫西沙星加标溶液,用于重复性试验。对盐酸莫西沙星溶液和盐酸莫西沙星加样溶液依次进样分析,记录色谱图,计算回收率、相对标准偏差,测定结果见表5。从表5中可以看出,5种亚硝胺化合物在盐酸莫西沙星中样品的平均回收率为93.1%~114.1%,平行样品的RSD为0.7%~4.6%,准确度及重复性均满足测试求。

表5 5种亚硝胺化合物在盐酸莫西沙星中的回收率

Tab. 5 Recovery of 5 *N*-nitrosamines in moxifloxacin hydrochloride %

待测物	回收率( $n=6$ )	RSD( $n=6$ )
NEMA	93.1	2.3
NPYR	108.7	0.7
NDEA	93.8	4.6
NPIP	114.1	1.3
NDBA	100.5	0.8

**2.5.6 稳定性试验** 根据“2.3.4”项下制备方法,配制含5种亚硝胺杂质的供试品溶液,在室温放置0,4,8,12,18,24 h后进行分析,记录色谱柱,测定峰面积,计算NEMA、NPYR、NDEA、NPIP、NDBA提取离子流色谱峰峰面积的RSD分别为0.96%,1.09%,1.76%,1.85%,1.44%,表明样品稳定性良好。

## 2.6 样品的测定

取2批不同批号的盐酸莫西沙星,按“1.2.2”项下方法制备供试品溶液。将对照品溶液及供试品溶液依次进样分析,用外标峰面积法计算样品中的含量。在2批盐酸莫西沙星样品中均未检测出NEMA和NDEA 2种亚硝胺化合物,但均检测

出NPYR、NPIP以及NDBA 3种亚硝胺化合物,其中NPYR的含量分别为 $9.6\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $9.2\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,NPIP的含量分别为 $47.5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $55.1\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,NDBA的含量分别为 $36.9\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $29.6\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。

## 3 讨论

目前对于盐酸莫西沙星制剂中亚硝胺类基因毒性杂质的检测研究相对比较缺乏,在*N*-亚硝胺类化合物的检测分析中,液质联用法具有高灵敏度,高选择性的特点,且可同时测定多种组分。使用液质法检测药物基质中的痕量亚硝胺类化合物基质的最大问题是主成分的背景干扰。本方法通过分段扫描模式进行检测,将高浓度的药物基质切至废液,既避免了质谱系统的污染,也排除其对痕量待测物的干扰。

目前根据国家药监局药审中心发布的《化学药物中亚硝胺类杂质研究技术指导原则(试行)》,药物中亚硝胺类杂质的控制应在符合ICH M7(R1)要求基础上制订控制策略,以使该类杂质在原料药和制剂中的水平低于可接受限度。对于能在权威机构数据库中查到 $\text{TD}_{50}$ (50%肿瘤发生率)的亚硝胺类杂质,设定对应肿瘤发生风险为十万分之一,以体质量50 kg计算,则该亚硝胺类杂质的每日可接受摄入量(acceptable intake, AI)为: $\text{TD}_{50}(\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1})\times 50\ \text{kg}/50\ 000$ ,限度为AI/每日用量。根据CPDB数据库,5种亚硝胺类杂质NPIP、NDEA、NPYR、NEMA和NDBA大鼠的 $\text{TD}_{50}$ 分别为1.43,0.026 5,0.799,0.050 3和 $0.691\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,按盐酸莫西沙星每日最大用量400 mg计算,得到NPIP、NDEA、NPYR、NEMA和NDBA的限度分别为3.58,0.066,2.00,0.13, $1.73\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ 。本次在2批盐酸莫西沙星中检出NPYR、NPIP以及NDBA 3种亚硝胺杂质,其含量均低于限度要求。

本研究采用UHPLC-MS/MS技术,PRM模式,通过对液质条件进行优化,建立了同时测定盐酸莫西沙星药物中5种亚硝胺类基因毒性杂质的检测方法,并进行了相关的方法学考察。方法通过优化色谱条件将待测物质分离,再结合高分辨质谱的PRM检测模式,采用分时间段扫描分析,可提高目标化合物的检测灵敏度;5种*N*-亚硝胺化合物的定量限为 $0.1\sim 0.5\ \text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,定量限浓度相当于原料药中( $30\ \text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ )的含量分别为 $0.017\ \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$

和  $0.0033 \mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ , 低于亚硝胺类基因毒性杂质限度水平的 30%, 说明方法具有较高的灵敏度。方法的加样回收率均在 90%~120%, 且 RSD 均 < 10%, 表明该分析方法比较稳定, 重现性良好。相比于文献<sup>[11,14-18]</sup>中多采用气质联用技术检测亚硝胺类化合物, 本研究采用液质法检测亚硝胺类物质。方法采用高分辨质谱的 PRM 模式, 专属性强、灵敏度高、重复性好, 可满足盐酸莫西沙星药物中痕量亚硝胺类化合物的检测要求, 可应用于药物中亚硝胺类基因毒性杂质的监管。

## REFERENCES

- [1] YANG Z, WANG S L. Nitrosamine exposure *in vivo* and influencing factors[J]. Oral Biomed(口腔生物医学), 2020, 11(2): 67-70.
- [2] WEST D M, WU Q H, DONOVAN A, et al. *N*-nitrosamine formation by monochloramine, free chlorine, and peracetic acid disinfection with presence of amine precursors in drinking water system[J]. Chemosphere, 2016(153): 521-527.
- [3] LI W X, CHEN N, ZHAO Y G, et al. Online coupling of tandem liquid-phase extraction with HPLC-UV for the determination of trace *N*-nitrosamines in food products[J]. Anal Methods, 2018, 10(15): 1733-1739.
- [4] QIU Y, CHEN J H, YU W, et al. Contamination of Chinese salted fish with volatile *N*-nitrosamines as determined by QuEChERS and gas chromatography-tandem mass spectrometry [J]. Food Chem, 2017(232): 763-769.
- [5] SARRAJ S A, ROTH H J. Formation of nitrosamine from drugs, II: Reaction of nitrite with amfepramone(author's trans)[J]. Arch Pharm, 1978, 311(5): 441-445.
- [6] SENTHONG P, BORIBOON U. Evaluation of occupational exposure to nitrosamine, carbon black and dust in rubber processing industry[J]. Int J Occup Environ Med, 2017, 8(3): 181-183.
- [7] FAN C C, LIN T F. *N*-nitrosamines in drinking water and beer: Detection and risk assessment[J]. Chemosphere, 2018(200): 48-56.
- [8] GE Y Q, YE X X, LE J, et al. Research progress on toxicity and detection methods of *N*-nitrosamines genotoxic impurities[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2020, 40(1): 83-89.
- [9] HE W X, ZHOU Y H, HU H N, et al. Improvement on the synthesis of moxifloxacin[J]. Guangzhou Chem Indust(广州化工), 2020, 48(10): 38-39.
- [10] XING K M, LIU H, WNAG Y K, et al. Simultaneous determinations of five kinds of volatilenitrosamines in cosmetics by gas chromatography-thermal energy analyser[J]. Anhui Chem Indust(安徽化工), 2016, 42(6): 100-103, 106.
- [11] SHEN C Y, CAI H Q, PEI S F, et al. Determination of nine nitrosamines in water by solid phase extraction and gas chromatography-mass spectrometry[J]. J Environ Occup Med(环境与职业医学), 2019, 36(11): 1060-1065.
- [12] XIAO F G, ZHAO J X, SUN J T, et al. Screening for 9 nitrosamines in meat products sold in the market by HPLC[J]. Food Sci Technol(食品科技), 2018, 43(10): 352-356.
- [13] JIAN L H, HAN J, ZHENG R, et al. Determination of *N*-dimethylnitrosamine in food by liquid chromatography-atmospheric chemical ionization-tandem mass spectrometry[J]. Shanghai J Prev Med(上海预防医学), 2019, 31(6): 427-431.
- [14] LIANG X F, HUANG J, LI Z R, et al. Application of chromatography-mass spectrometry technique in *N*-nitrosamines analysis[J]. J Insp Quar(检验检疫学刊), 2015, 25(3): 62-65.
- [15] ZHAO Y, YANG P Q, MENG J L, et al. Simultaneous determination of multiple nitrosamines in drinking water by UPLC/MS-MS[J]. Water Purificat Technol(净水技术), 2019, 38(4): 21-27.
- [16] GE Y Q, YE X X, LE J, et al. Simultaneous determination of genotoxic *N*-nitrosamine impurities in irbesartan preparations by GC-MS/MS[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2020, 51(6): 759-764.
- [17] YANG G, LI B, LI Y H. Determination of 13 kinds of volatile *N*-nitrosamines in sausage and ham products by gas chromatography tandem mass spectrometry[J]. J Food Saf Qual(食品安全质量检测学报), 2019, 10(24): 8436-8443.
- [18] KHOROL'SKII M D, ANAN'INA O V, CHAPLENKO A A, et al. Comparison of approaches to determining *N*-nitrosodimethylamine impurity in valsartan drug substance by GC-MS methods[J]. Pharm Chem J, 2019, 53(8): 766-770.

收稿日期: 2020-10-27

(本文责编: 李艳芳)