

LC-MS 技术在化学药杂质分析中的研究进展

陈晓雨¹, 李银峰², 林秀云¹, 樊玉丹¹, 黄凤芸¹, 靳朝东^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 分析测试中心, 天津 300193

摘要: 药品的杂质含量是衡量药物质量的重要指标, 也是药品质量研究中一项极为关键的内容。药物中的杂质含量低、来源广、结构多与主成分类似, 必须选择合适的分析技术进行研究。LC-MS 联用技术结合了色谱的高分离能力和质谱的高选择性、高灵敏度及能够提供相对分子质量与结构信息的优点, 在食品分析、环境分析和医药研究等许多领域已得到了广泛应用。随着联用技术的日趋完善, 以及色谱、质谱新技术的应用, LC-MS 联用技术成为杂质分析中广泛采用的方法。综述了近几年 LC-MS 技术在化学药杂质研究中有关杂质谱、工艺杂质和降解产物中的应用。

关键词: 杂质; LC-MS 技术; 杂质谱; 工艺杂质; 降解产物

中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2014)06-0696-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.06.027

Research progress on analysis on impurity in chemical drug by LC-MS technology

CHEN Xiao-yu¹, LI Yin-feng², LIN Xiu-yun¹, FAN Yu-dan¹, HUANG Feng-yun¹, JIN Chao-dong²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Center for Instrumentation Analysis, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: The impurity content in drug is a significant indicator of measuring the drug quality, also is one of the important contents of drug quality control. It is necessary to develop an optimal analysis technique to research the drug impurity, because of its low content level, varieties of sources, and main similar-structured compositions. LC-MS technology has been widely used in the field of food analysis, environment analysis, and medicine research, which can not only reach the point of high separating capacity of chromatography but also be provided with high selectivity, sensitivity, and relative molecular mass and structure information of mass spectrum. With the increasing improvement of hyphenated technology, and the application of chromatography and mass spectrum, LC-MS hyphenated technology has been a common method in impurity analysis. The application of LC-MS hyphenated technology in impurity profiling, processed impurity, and degradation impurity during the research of chemical drug impurity in recent years is reviewed in this paper.

Key words: impurity; LC-MS technology; impurity profile; processed impurity; degradation impurity

药物中的杂质, 即药物中所含有的没有治疗作用、可能影响药物的稳定性和疗效, 甚至是对人体健康有害的物质。其主要来源于药物的生产和储存过程, 因此可以将杂质分为工艺杂质和降解产物^[1]。由于药品在临床使用中产生的不良反应除了与药品本身的药理活性有关外, 与药品中存在的杂质也有很大关系, 因此在药品研发过程中需系统地进行杂质研究, 从多方面提高和保证药品质量, 减少药物的不良反应^[2]。在杂质研究的过程中, 杂质谱的分析是重要组成部分。杂质谱与制备和精制工艺有着

极为密切的关联, 是反映一个特定药品生产过程的表征, 具有“指纹”特性。通过杂质谱的分析, 可以对药物中的杂质全貌有比较充分的了解, 从而使分析方法的建立及验证具有一定的针对性, 以确保杂质检测结果的可靠性, 最终实现药品的质量可控和安全有效^[3]。

LC-MS 联用技术由 HPLC、接口装置、MS 3 大系统组成。要想实现 HPLC 和 MS 的联用, 接口装置是关键, 现在在线联用接口汇集成商品化的 5 种接口为传送带(MB)、流动快原子轰击(CFFAB)、

收稿日期: 2014-03-07

作者简介: 陈晓雨(1989—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向为药物分析。E-mail: cxy8903@126.com

*通信作者 靳朝东, 男, 研究员, 硕士生导师, 研究方向为药物分析。Tel: (022)23006877 E-mail: jincd@tjipr.com

粒子束(PB)、热喷雾(TSP)以及大气压电离(API)。其中 API 技术的出现使 HPLC 方法可以对强极性、高熔点、低挥发性和热不稳定性样品进行分析。API 技术包括电喷雾电离(ESI)、大气压化学电离(APCI)和大气压光致电离(APPI)3种模式,这3种模式的样品离子化都可以在大气压下的离子化室内完成,离子化效率高,大大增强了分析的灵敏度和稳定性^[4]。目前,绝大多数的 LC-MS 联用技术使用 ESI 和 APCI 两种。

杂质的分析方法有多种,包括 TLC、HPLC、MS、NMR 及 IR 等技术。另外,联用技术如 LC-MS、LC-NMR 和 GC-MS 等应用于杂质研究中能更加快速地对杂质结构进行分析,其中 LC-MS 联用技术使杂质研究取得了革命性的进展^[5]。本文综述了 LC-MS 联用技术在化学药杂质研究中有关杂质谱、工艺杂质和降解产物中的应用。

1 在杂质谱分析中的应用

近几年,LC-MS 联用技术在杂质谱分析中的应用越来越广泛,尤其是在原料药的杂质谱分析中,对药物中存在的已知杂质进行鉴别的同时也能对未知杂质进行结构推导。如杨昊等^[6]采用 Gemini NX C₁₈ 色谱柱和 ESI-IT-MSⁿ 建立了庆大霉素 C_{1a} 杂质谱的研究方法,结果庆大霉素 C_{1a} 能与主要杂质分离,从庆大霉素 C_{1a} 原料中检出 13 个杂质,对其中 12 个杂质的结构进行了归属。结果显示,庆大霉素 C_{1a} 中含有庆大霉素 A、B、西索米星、小诺霉素、威达米星或其同分异构体和同系物,并含有庆大霉素 C_{1a} 和上述杂质的降解产物。安捷伦公司的 Joseph 等^[7]使用 Agilent 6540 UHD Q-TOF LC/MS 系统软件辅助分析,对阿替洛尔做了杂质鉴定和杂质谱研究。选用 2.7 μm 高效色谱柱,用含有 0.1% 甲酸的甲醇-水梯度系统进行洗脱,首先用在线 LC-UV 检测,接着进行 MS 和 MS/MS 分析,快速鉴别和确证了阿替洛尔中 8 个欧洲药典指定的杂质,其中包括基因毒杂质 D、F 的两个异构体,这些杂质在用 LC-UV 检测时,其峰面积相当于阿替洛尔的 0.02%~0.07% 水平。Verbeken 等^[8]采用 HPLC-UV/ESI-离子阱质谱首次建立了抗疟疾药苯芴醇的杂质谱,从苯芴醇的原料药和成品的强降解和加速稳定性试验样品中检测到并描述了与苯芴醇相关的 9 个杂质,其中 DBK 被确定为是苯芴醇成品中已知的降解产物。通过毒性研究,DBK 的毒性比苯芴醇本身的毒性低,为苯芴醇的质量研究提供了可靠依据。

采用 LC-MS 联用技术对杂质谱分析可以较为全面的掌握杂质的种类及来源,如 Zheng 等^[9]采用液相色谱-离子阱质谱对不同来源的庆大霉素进行了分析,发现不同来源的庆大霉素杂质谱不同。Schneider 等^[10]采用 HPLC-UV 和 ESI(+) - 离子阱质谱对奥利司他仿制药和原研药的杂质谱进行了分析,发现仿制药中的 14 个杂质(原研药中不存在),其大部分属于氨基酸类似物和侧链同系物,这些杂质在原料药的整个合成过程中不会出现,而多出现在发酵的产物中,由此可以推断奥利司他仿制药通过半合成途径制得。另外,笔者课题组应用 LC-IT-MS 联用方法对药品进行了杂质谱研究,鉴别了伊潘立酮中的 4 个杂质结构以及氯维地平中的 8 个杂质结构。总之,在药品的杂质分析中,LC-MS 联用技术结合杂质谱的“指纹”特征可以快速地对合成工艺进行评估,对杂质结构进行归属,追溯来源,对药物合成中杂质的控制具有指导作用。

2 在工艺杂质分析中的应用

在原料药的生产过程中,由于生产工艺的改变可能会导致不同杂质的出现,由于这些杂质与原料药或中间体在结构上较相近,因此通过对比原料药或中间体的质谱碎裂特征,可以直接鉴定杂质的化学结构,从而为原料药的质量控制、合成工艺的改进提供依据。Stolarczyk^[11]采用 Waters C₁₈ 色谱柱和离子阱质谱建立了喹硫平的杂质分析方法,其中对 0.1% 的杂质 H 进行了分析,从 HPLC 色谱图中杂质 H 的洗脱顺序和碎片离子质谱图,可以推断杂质 H 中含有奇数个 N 原子和稳定的哌嗪基-吩噻嗪杂环,其分子结构可能为 2-[4-(苯并[b,f][1,4]硫氮杂萘-11-基)哌嗪-1-基]乙醇。同时根据喹硫平的一、二级碎片离子的 *m/z* 可以确定杂质 H 不是在喹硫平原料药的合成中直接产生的,而是由于中间体 QT5 使用 2-[2-氯-乙氧基]乙醇作为烷基化试剂的烷基化过程中产生的。离子阱质谱仪在杂质分析中应用较为广泛,在头孢类药物分析中应用也较多,如在头孢替坦二钠^[12]、头孢妥仑匹酯^[13]、头孢硫脒^[14]原料药的有关物质分析中均采用了高效液相色谱-离子阱质谱法,利用该方法可以推测头孢菌素类抗生素中杂质的结构,且该方法快速、灵敏、专属性高。

飞行时间质谱仪(TOF-MS)是高分辨质谱,其显著特点是高灵敏度、高选择性,能得到高质量质谱图和化合物的精确相对分子质量,有利于分析大分子化合物。崔宏霞等^[15]采用 LC-TOF/HRMS 方

法,结合氯雷他定的合成工艺以及 EP7 和 USP34 氯雷他定标准中所规定的可能有关物质结构对比,对氯雷他定供试品中的 18 个主要有关物质结构进行了初步鉴定,根据鉴定结果将氯雷他定有关物质分为 4 类。Wang 等^[16]采用 LC-TOF/MS-IT/MS 方法描述了罗红霉素中的 19 个杂质,通过对杂质的多级质谱碎片研究确定了所有杂质的结构,其中 9 个杂质为本研究首次鉴定。Adouani 等^[17]在地奥司明的有关物质研究中根据 LC-MS/MS 和 Q-TOF 提供的精确相对分子质量确定了一个新的杂质。在依折麦布^[18]合成过程中产生的杂质 I,通过 LC/MS/MS 和 LC-Q-TOF/MS 分析初步推测杂质 I 的结构为 2-(4-邻羟苄基)-N,5-顺-(4-氟代苯基)-5-羟基戊酰胺,该化学结构得到了 NMR 和 IR 的进一步确证。经分析该杂质是由依折麦布的 β -内酰胺环开环产生的。

四级杆质谱仪由于其质量范围和分辨率有限,常与离子阱和飞行时间质谱仪串联使用。如徐力昆等^[19]采用 HPLC 和四级杆离子阱串联质谱测定了马来酸桂哌齐特原料药中残留的中间体;梁晓东等^[20]采用 LC-QTOF/MS 方法建立了达沙替尼原料药中杂质的研究方法;Ma 等^[21]用 HPLC-ESI-QIT-TOF/MS 方法首次报道了视红质中的微量杂质,根据高分辨质谱数据,将杂质的化学结构进行了归属。另外,三重串联四级杆质谱仪在磺酸酯类物质的检测中专属性很强,如龚心实等^[22]采用 LC-三重串联四级杆质谱法检查了盐酸鲁拉西酮中的痕量磺酸酯基因毒杂质,该方法选择性强、灵敏度高,有助于盐酸鲁拉西酮的质量控制和工艺优化。该方法也可以用于其他药物中磺酸酯物质的检测,如甲磺酸伊马替尼、洛匹那韦和利托那韦中磺酸酯的检测。

柱切换技术在杂质分析中也具有重要的作用,通过阀切换,可以将干扰峰切换,实现被分析杂质的纯化。如前述安捷伦公司的 Joseph 在稍后的报道中用 Agilent 6540 UHD Q-TOF LC/MS 系统,采用中心切割(Heart-cut)二维-LC/MS 分析了度洛西汀中与主峰相邻的小杂质峰^[23]。首先采用非质谱适用的流动相分离,杂质在 8.7 min 洗脱,用六通阀将 8.2~9.0 min 洗脱物切入第二个质谱适用的流动相洗脱并进行 MS 检测,这样做的优点在于避免了在新开发的质谱适用的系统中,主峰的强质谱信号将被分析的小杂质峰信号覆盖的影响。

超高分辨傅里叶离子回旋共振质谱仪是近十几年发展的一种新技术,由于其高效的分辨率和灵敏

度在微量杂质的分析中起着重要作用。如彭蕊等^[24]运用高效液相色谱和 Apex III 傅里叶变换离子回旋共振高分辨质谱仪对左氧氟羧酸中的微量未知杂质进行了分析,通过对该杂质的多级质谱裂解机制进行分析总结,结合高分辨质谱数据,推测该杂质与左氧氟羧酸的不同之处仅体现在异丙基环合位置不同,并且该杂质结构得到了核磁共振的进一步确证。

3 在降解产物分析中的应用

原料药及制剂长时间放置在光照、酸碱性、水或与辅料之间相互作用的条件下会导致药物分子发生化学变化而产生新的分子,即降解产物^[25],有些降解产物与药物本身在结构上也有很多相似之处,LC-MS 联用技术在分析鉴别这类杂质的结构中发挥着重要的作用,加快了杂质研究的分析速度。

3.1 通过稳定性试验分析药物中潜在的杂质

原料药在常规或非常规的储藏条件下贮存可能会有降解产物产生,从而影响药物的质量。对药物在实际储藏条件下产生的降解产物进行分析,可为药物的储藏、运输及使用的整个过程中的存放条件提供依据。在阿立哌唑原料药的稳定性试验研究中,Reddy 等^[26]将阿立哌唑在 105 °C 条件下放置 3 d,通过 HPLC 检测出 3 个未知杂质(相对保留时间分别是 0.45、1.06、1.14),通过对 Q-TOF-MS 和 MS/MS 碎片离子的 m/z 进行分析,确定了 3 个杂质的结构。另外,Reddy^[27]还在马来酸氨氯地平的加速稳定性试验(40 °C, 75%RH)中,通过 HPLC-MS 检测出 1 个未知杂质,并对氨氯地平 and 未知杂质的 MS 和 MS/MS 的碎片进行了对比,结合 NMR 和 IR 信息,发现该未知杂质不是马来酸盐,也不含有马来酸氨氯地平中的氨基乙氧基基团,而是经过环合作用形成了 1 个六元环,并将杂质结构确定为 5-乙基-7-甲基-6-(2-氯苯基)-8-甲基-3,4,6,7-四氢-2H-1,4 苯并噁嗪-5,7-二羧酸。为了考察炎琥宁中有关物质的来源,刘小玮等^[28]对炎琥宁进行了影响因素试验研究,并应用 LC-ESI/TOF/MS、LC-ESI/MSⁿ 和 NMR、UV、IR 等对主要有关物质进行了研究。结果发现温度对炎琥宁的影响较大,所以炎琥宁在生产及贮藏时应尽量避免高温,防止受热降解。Reddy^[29]采用 LC-MS 和 LC/MS/MS 对酒石酸托特罗定制剂在加速降解实验中产生杂质进行了研究,发现该杂质是由于托特罗定与辅料在高温、高湿度下相互作用产生的,而与光照无关。

3.2 通过强降解试验分析药物中潜在的杂质

强降解试验是在人为设定的特殊条件下,如酸、

碱、氧化、高温、光照等，引起药物的降解，通过对降解产物的测定，分析药物可能的降解途径和降解机制，为药物的杂质控制提供科学依据。在喹硫平的酸降解试验中^[11]，研究者首先采用 HPLC 分离出杂质 G，然后将电喷雾离子化质谱和正离子模式下杂质 G 的碎片离子峰的 m/z 402、384，与喹硫平的 m/z 384 比较，发现杂质 G 是由于在喹硫平中多加一分子水后形成的。同时在氧化降解试验中，发现喹硫平在氧化过程中首先是硫原子被氧化，然后是环的氧化和氮原子的氧化。在利用 LC-MS 和二维色谱相关光谱技术识别 HPLC 色谱图中杂质峰的研究中，陈珍珍等^[30]首先采用 HPLC-DAD（《中国药典》2010 年版方法）得到头孢唑肟和头孢地尼混合降解杂质的色谱图，建立了降解杂质标准色谱光谱数据，然后采用 LC-MS 的方法结合 MassWorks 软件鉴别出头孢唑肟和头孢地尼的主要降解产物，最后通过计算光谱相关性确定了 LC-MS 方法鉴别出的降解杂质在《中国药典》方法色谱图中的位置。陆静等^[31]采用 Sepax HP-C₁₈ 色谱柱和正离子模式质谱建立了 LC-MS 法测定并初步鉴定西司他丁钠原料药中的有关物质，并确定有关物质主要来源于氧化降解途径。Savi 等^[32]对瑞舒伐他汀在酸和光照条件下产生的 11 个降解产物首先采用 C₁₈ 色谱柱将其与主成分分离，然后通过 LC-MS 联用技术分析确定了所有降解产物的相对分子质量，同时结合 LC-MS/TOF 和 LC-MSⁿ 等高精密仪器确定了它们的降解途径和机制。冷柏榕等^[33]用 LC-MS 法测定了非布司他在酸、碱、氧化以及光照条件下的降解产物，并对其结构进行了推测。另外，笔者课题组对某药品的钠盐进行了 LC-MS 分析，鉴别了其在酸、碱强降解情况下的杂质。总之，LC-MS 联用为研究药物的稳定性及其可能的降解途径提供了参考。

4 应用的局限性

目前 LC-MS 联用技术也存在着不足之处，主要表现在：由于离子化问题，不同的离子源对化合物结构有一定的局限性，并非对所有结构的化合物都能进行分析，ESI 有利于分析生物大分子及其他相对分子质量大的化合物（如多肽、蛋白质等），而 APCI 更适合分析极性较小的化合物；对色谱流动相的组成有限制，不宜使用无机酸、非挥发性缓冲盐（如磷酸盐等）和表面活性剂，因为不挥发性的盐会在离子源内析出结晶，而表面活性剂会抑制其他化合物电离；可使用挥发性电解质，如甲酸、乙

酸、氨水、甲酸铵、乙酸铵等，其浓度也应控制在 10 mmol/L 以下，在一定程度上降低了 LC-MS 联用技术的应用范围；对于结构复杂的没有对照品的化合物，所提供的化学结构信息尚不足以彻底解决化合物的鉴定问题，还需要借助 NMR、IR、X 射线衍射等技术的进一步分析。

5 结语

LC-MS 联用技术集 HPLC 高效的分离能力和 MS 优越的定性能力于一体，具有专属性好、灵敏度高、结构解析能力强、分析速度快的优势。它在化学药杂质分析中发挥着重要作用，能够对微量杂质直接进行分析，对于成分复杂的药物，可以不经复杂的分离和纯化步骤即可获得样品的色谱和质谱信息，为已知或未知杂质成分的结构确证提供重要信息。

LC-MS 联用分析技术的发展取决于接口技术和质谱分析仪技术的共同发展，通过合适的接口将液相色谱和质谱分析仪连接，会获得具有特殊功能的 LC-MS 联用仪器，另外通过接口将质谱与质谱串联可以弥补各种质谱仪的不足，达到取长补短、协同提高分析能力的效果。总之，随着联用技术的发展，超高效液相色谱(UPLC)、四级杆飞行时间串联质谱(QTOF)以及分辨率超高的傅里叶变换离子回旋共振质谱(FT-ICRMS)等技术的应用，LC-MS 联用技术会向着高通量化，高精确化的方向发展，在未来药品的杂质分析中具有更加广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Singh R, Rehman Z ur. Current trends in forced degradation study for pharmaceutical product development [J]. *J Pharm Educ Res*, 2012, 3(1): 54-63.
- [2] 高明, 颜晓丹, 金松子, 等. LC-MS 在药物有关物质分析中的应用 [J]. *药物评价研究*, 2012, 35(1): 63-66.
- [3] Ayre I A, Varpe D, Nayak R, et al. Impurity profiling of pharmaceuticals [J]. *Adv Res Pharm Biol*, 2011, 1(2): 76-90.
- [4] 戴冬艳, 朱静毅, 闻珺毓. 液相色谱-质谱联用技术在药物分析中的应用 [J]. *天津药学*, 2012, 24(3): 50-53.
- [5] Patil P, Vaidya I. Overview on impurity profiling [J]. *Int J Pharm Res Sch*, 2013, 2(2): 54-65.
- [6] 杨昊, 袁耀佐, 赵恂, 等. 用 HPLC-ESI-IT-MSⁿ 法研究庆大霉素 C_{1a} 的杂质谱 [J]. *药学与临床研究*, 2012, 20(5): 413-418.
- [7] Joseph S J. Pharmaceutical impurity identification and profiling using agilent Q-TOF LC/MS combined with advanced massHunter data processing software [OL]. [2014-03-01]. <http://www.chem.agilent.com/Library/applications/>

- 5991-1375EN.pdf.
- [8] Verbeke M, Suleman S, Baert B. Stability-indicating HPLC-DAD/UV-ESI/MS impurity profiling of the anti-malarial drug lumefantrine [J]. *Malaria J*, 2011, 10: 51-59.
- [9] Zheng C, Wang B C, Wang M J, *et al*. Impurity analysis of gentamicin bulk samples by improved liquid chromatography-ion trap mass spectrometry [J]. *Sci China Chem*, 2011, 54(9): 1518-1528.
- [10] Schneider A, Wessjohann L A, Severi J A, *et al*. Comparison of impurity profiles of lipiblock (R) vs. orlistat using HPLC and LC-MS/MS [J]. *Lat Am J Pharm*, 2012, 31(1): 91-96.
- [11] Stolarczyk E U, Kutner A. Use of hyphenated LC-MS/MS technique for characterization of impurity profile of quetiapine during drug development [J]. *Acta Pol Pharm*, 2010, 67(6): 599-608.
- [12] 李 进, 张斗胜, 姚尚辰, 等. LC/MS 法分析头孢替坦二钠原料中的杂质 [J]. *中国科学: 化学*, 2010, 40(6): 775-785.
- [13] 王 允, 孙长山, 王 洁, 等. 头孢妥仑匹酯中有关物质的 LC-MSⁿ 分析 [J]. *中国医药工业杂志*, 2011, 42(3): 206-211.
- [14] 袁 敏, 黄秀芬, 孔令兰, 等. LC-MS 法分析头孢硫脒中的主要杂质 [J]. *药学研究*, 2013, 32(4): 196-199.
- [15] 崔宏霞, 宋 敏, 杭太俊. 氯雷他定有关物质的液质联用鉴定 [J]. *药学与临床研究*, 2013, 21(5): 505-512.
- [16] Wang F, Zeng H X, Wang J. Characterization of Nineteen impurities in roxithromycin by HPLC/TOF and ion trap mass spectrometry [J]. *Chromatographia*, 2013, 76(23/24): 1683-1695.
- [17] Adouani I, Du M, Hang T J, *et al*. Identification and determination of related substances in diosmin bulk drug and pharmaceutical formulations by HPLC and HPLC-MS [J]. *Chromatographia*, 2013, 76(9/10): 499-508.
- [18] Raman B, Sharma B A, Butala R, *et al*. Structural elucidation of a process-related impurity in ezetimibe by LC/MS/MS and NMR [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 52(1), 73-78.
- [19] 徐力昆, 窦媛媛, 王洪权. LC-MS/MS 测定马来酸桂哌齐特原料合成中间残体残留 [J]. *中国现代应用药学*, 2013, 30(4): 421-424.
- [20] 梁晓东, 王淑娟, 张 华, 等. 达沙替尼原料中的杂质研究 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(18): 2210-2214.
- [21] Ma K, Yang Y A, Zhang P C, *et al*. Identification and analysis of impurities in erythrosine by high-performance liquid chromatography with quadrupole ion trap time-of-flight mass spectrometry [J]. *Food Anal Method*, 2013, 6(4): 1071-1079.
- [22] 龚心实, 张 斐, 董 静, 等. LC-MS/MS 法检测盐酸鲁拉西酮中磺酸酯基因毒杂质 [J]. *药学与临床研究*, 2013, 21(3): 235-238.
- [23] Joseph S J. Heart-cut 2D-LC/MS approach for pharmaceutical impurity identification using an Agilent 6540 Q-TOF LC/MS System [OL]. [2014-03-01]. <http://www.chem.agilent.com/Library/applications/5991-1873EN.pdf>.
- [24] 彭 蕊, 吴健美, 孙翠荣. 高效液相色谱/质谱联用技术快速鉴定左氧氟酸原料药中微量未知杂质 [J]. *兰州大学学报: 自然科学版*, 2013, 49(2): 283-287.
- [25] Pawale S S, Saley S P, Mundhada D R, *et al*. Impurity profile in bulk drugs and pharmaceutical preparation [J]. *J Chem Pharm Res*, 2012, 1(4): 1227-1237.
- [26] Reddy G V R, Kumar A P, Reddy B V, *et al*. Identification of degradation products in Aripiprazole tablets by LC-QTOF mass spectrometry [J]. *Eur J Chem*, 2010, 1(1): 20-27.
- [27] Reddy G V R, Kumar A P, Reddy B V, *et al*. Separation, identification and structural elucidation of a new impurity in the drug substance of amlodipine maleate using LC-MS/MS, NMR and IR [J]. *Croat Chem Acta*, 2010, 83(4): 443-449.
- [28] 刘小玮, 方 圆, 王 琦, 等. 炎琥宁中主要有关物质的结构鉴定 [J]. *药学学报*, 2010, 45(5): 641-646.
- [29] Reddy A S, Reddy R C, Venkateswarlu P. Identification, isolation and quantification of unknown impurity in tolterodine tartrate tablets by stability indicating HPLC method [J]. *J Chem Pharm Res*, 2012, 4(7): 3659-3664.
- [30] 陈珍珍, 张斗胜, 王 楠, 等. 利用 LC-MS 和二维色谱相关光谱技术识别 HPLC 色谱图中杂质峰 [J]. *药学报*, 2012, 47(4): 492-497.
- [31] 陆 静, 李 悦, 王慧敏, 等. LC-MS 法研究西司他丁钠中的有关物质 [J]. *中国医药工业杂志*, 2012, 43(11): 938-942.
- [32] Shah R P, Sahu A, Singh S. LC-MS/TOF, LC-MSⁿ, on-line H/D exchange and LC-NMR studies on rosuvastatin degradation and in silico determination of toxicity of its degradation products: a comprehensive approach during drug development [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405(10): 3215-3231.
- [33] 冷柏榕, 严相平, 王康蕊, 等. 非布司他降解产物的 LC-MS 研究 [J]. *中国现代应用药学*, 2012, 29(3): 226-229.