

LC/MS 技术在发现和鉴定药物中有关物质的应用

王鹏远, 张金兰

(中国医学科学院 & 北京协和医学院, 药物研究所, 北京 100050)

摘要: 论述了 LC/MS 技术在发现和鉴定药物中有关物质的应用特点, 比较和讨论不同原理质量分析器在药物杂质鉴定中的适用范围和优缺点, 并总结了近几年 LC/MS 技术在药物有关物质分析中的应用实例。

关键词: 液相色谱-质谱(LC/MS); 四极杆质谱; 飞行时间质谱; 离子阱质谱; 杂质鉴定

中图分类号: O 657. 63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-2997(2010)06-0362-06

Applications of LC/MS in Discovery and Characterization of Related Impurities in Drug

WANG Peng-yuan, ZHANG Jin-lan

(*Institute of Materia Medical, Chinese Academy of Medical Sciences and
Peking Union Medical College, Beijing 100050, China*)

Abstract: Application characteristics and research ideas of liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS) techniques in discovery and characterization of related impurities of drug were reviewed. The scope of application and strong and weak points of different mass analyzers used in characterization of drug related impurities were compared and discussed. The application samples of analysis in drug related impurities by LC/MS techniques were summarized in recent years.

Key words: liquid chromatography-mass spectrometry (LC/MS); quadrupole mass spectrometry; time-of-flight mass spectrometry; ion trap mass spectrometry; impurity structure characterization

有关物质主要是指在药物生产过程中带入的原料、中间体、降解物、异构体、聚合体和副反应产物等, 它们的存在对药物的质量和安全有显著影响。人用药物注册技术要求国际协调会(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of

Pharmaceuticals for Human Use, ICH) 明确指出: “对于每日最大剂量 ≤ 2 g 的药物, 其表观含量在 0.1% 或者每日最大摄入量为 1 mg 及其以上的杂质, 须鉴定其结构; 而对于每日最大剂量 > 2 g 的药物, 当杂质的表观含量在 0.05% 及其以上, 就必须鉴定其结构”^[1-2]。因此, 随着医

收稿日期: 201010-29; 修回日期: 2010-11-11

基金项目: 卫生行业科研专项项目(200802038)资助

作者简介: 王鹏远(1985~), 男, 山西芮城人, 硕士研究生, 从事药物分析研究。E-mail: wpy@imm. ac. cn

通信作者: 张金兰(1969~), 女, 内蒙古呼和浩特人, 研究员, 从事药物分析研究。E-mail: zhjl@imm. ac. cn

药产业新药研制速度的不断加快,需要快速、灵敏、准确的杂质鉴定方法来满足日益增长的新药研发速度,保障药物的安全性。

目前,液相色谱-质谱(liquid chromatography-mass spectrometry, LC/MS)因其卓越的灵敏度、高选择性和快速的特点已成为药物中微量有关物质分析的首选技术。对于成分复杂的药物,使用 LC/MS 技术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,特别是多级质谱和高分辨质谱技术的发展和运用,能够在线获得化合物的丰富片段信息和分子组成信息,为药物中有关物质的结构鉴定提供了快速、准确的方法。当然,在没有对照品的情况下,要最终确定杂质结构还需要通过分离富集制备或者定向合成等途径获得该杂质单体,然后进行 NMR、IR、X-ray 衍射分析来确证其结构。本文将着重论述 LC/MS 在发现和鉴定药物中有关物质的应用特点。

1 离子化方式

大气压电离源(atmospheric pressure ionization, API)有效解决了常压运行下输出液态组分的 LC 与真空条件下进行气态组分检测的 MS 之间的接口问题,这为 LC/MS 强大功能的发挥奠定了技术基础。目前 API 主要包括电喷雾离子源(electrospray ionization, ESI)和大气压化学离子源(atmospheric pressure chemical ionization, APCI),其中,ESI 是先带电、再喷雾,带电液滴在去溶剂化过程中形成离子而被检测,适合分析极性大的化合物;而 APCI 是先成雾、后放电,在电晕针产生的高压电弧下溶剂分子发生电离,再与样品分子发生分子离子反应,从而形成离子进行检测,适合分析极性小的样品。二者都属于软电离技术,非常容易形成化合物的准分子离子峰,这对获得化合物的相对分子质量信息很有帮助。ESI 的软电离程度较 APCI 的要小,但其应用范围较 APCI 大,只有少部分化合物在 ESI 离子源内电离程度差,可以用 APCI 离子源辅助解决问题,另外 APCI 离子源可以对 LC 流速高达 $2\text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 的组分直接进行分析,省去分流的繁琐。

由于 API 包含 ESI 和 APCI 两种不同的离子源,而每种源的离子检测模式又分为正离子和负离子,这样组合起来共有 4 种检测方式,其中

必然有一种适合药物中有关物质的分析,特别是对于未知杂质,将 4 种检测方式获得的信息综合起来进行比较分析,能更加确定对未知化合物结构的推断。

2 离子分离方式

样品经过离子化后须在质量分析器中按照质荷比的不同进行分离,目前,LC/MS 中常用的质量分析器有四极杆(quadrupole)、飞行时间(time of flight, TOF)、离子阱(ion trap, IT)等类型,每一种都有其优势和局限,实际工作中要根据需要选择最合适的类型。

2.1 单一型质谱

2.1.1 四极杆质谱 四极杆质量分析器相当于一个质量过滤器,当在极杆上施加一定的直流和射频电场时,四极杆只允许一定质荷比的离子通过检测器,而其他质荷比的离子因为运动路径不稳定而撞击在四极杆上不能被检测。四极杆质谱结构简单、价格便宜、体积小,具有较好的重现性,但其分辨率较低,随着扫描范围逐渐增大,其灵敏度逐渐下降,一般只能获得化合物的相对分子质量信息,对含量较低的杂质组分则无法检测^[3]。实际应用中经常作为混合型质谱的前级分析器(如 Q-IT, Q-TOF 等)用于母离子选择或者发挥离子聚焦等导向功能。目前在药物有关物质分析中仅用于初级的相对分子质量识别^[4]。

2.1.2 飞行时间质谱 飞行时间质量分析器通过测定离子从源到检测器的飞行时间,再根据该时间与离子质荷比的函数关系进行数学换算,从而检测离子。因为其扫描速度非常快,灵敏度极高,而且理论上扫描范围可以无限大,非常适合各种药物中有关物质的分析。可是,由于离子从源出发的起始时间和初始动能不尽相同,使其分辨率大打折扣,为了解决这一缺陷,人们在 TOF 上引进了一项称为“延迟引出”(delay extraction, DE)技术或称“脉冲离子引出”(pulse ion extraction, PIE)技术^[5],通过选择适当的延迟时间及控制靶与引出电极间的电位差,可以有效地补偿离子初始动能的分散,从而显著地提高飞行时间质谱仪的分辨率。另一种方法是使用离子反射器(reflectron)^[6],动能大的离子“刺入”反向静电场较深,反之较浅,从而保证质荷比相同而动能不同的离子能在相同时间到达检测器,使分辨率得到极大提高。

TOF 作为一种价格适中,维护简单的高分辨质谱在药物的有关物质鉴定中发挥着重要作用。Provera 等^[7]在某新型促皮质激素释放因子拮抗剂的研究中,将含量较小,无法在常规液相良好分离的杂质,通过半制备液相分离出一定量单体,然后进行 TOF 分析,获得该杂质的 HRMS 数据,结合合成工艺的信息以及 NMR 数据确定其结构。由于 TOF 属于性价比较高的高分辨质谱,因此在 HRMS 领域应用非常广泛,在药物有关物质的分子组成测定方面应用也很普遍^[9-13]。

2.1.3 离子阱质谱 离子阱质量分析器分为动态和静态两种类型,前者包括三维离子阱和线性离子阱(linear ion trap, LIT),后者主要是指离子回旋共振质谱(ion cyclotron resonance, ICR)。

三维离子阱与四极杆很相似,如果将四极杆质量分析器的两端加上合适的电场将其封上,则四极杆内的离子将受到正交的 3 个方向电场力的共同作用而较长时间的呆在稳定区内,就像一个电场势阱^[14]。离子阱质谱扫描迅速,可以将感兴趣的母离子“捕获”在阱内,再通过碰撞诱导解离(collison induced dissociation, CID)获得子离子,然后再“捕获”感兴趣的子离子进行 CID 分析,如此反复,从而获得目标化合物充足的多级质谱数据,为结构鉴定提供充分信息。三维离子阱结构简单、性价比高,灵敏度较四极杆质量分析器提高 10~1 000 倍,而且拥有优异的多级质谱测定能力,因而定性能力很强。

Dongre 等^[15]使用离子阱质谱仪 LCQ 对某磷酸哌嗪原料药进行 LC/MSⁿ 分析,获得杂质和主成分的准分子离子峰及 MSⁿ 数据,结合合成路线的起始原料和中间体及反应条件,并根据氯元素同位素丰度分布推断氯原子个数,判断可能的基团变化,推断出杂质最可能的结构,然后定向合成、分离纯化,获得推断的可能杂质的单体,进行 LC/MSⁿ 和 NMR 以及 IR 验证,最终确定其结构。John 等^[16]在分析不同厂家和不同国家的氢氯噻嗪原料药时发现一个未报道的杂质,采用离子阱质谱仪 LCQ 进行 LC/MS 和 LC-MS/MS 分析,获得一级和多级质谱信息,从而推断出杂质的结构。Francesca 等^[17]在研究叶酸钙过程中发现一种有关物质,通过离子阱质谱仪 LCQ 进行 LC-MS/MS 分析,发现该有关物

质与叶酸的 MSⁿ 数据非常一致,只是[M+H]⁺相差 1 u,提示该杂质的相对分子质量比叶酸小 1 u,根据裂解途径的一致性可以推断二者只在氨基酸侧链部分有区别,再根据氮律规则,可以推测未知杂质的侧链部分为谷氨酸,最后用合成途径获得该物质,进行结构验证。Dongre 等^[18]通过 LC/MS 法分析氟康唑原料药时发现了 3 个有关物质,其中有 2 个结构未曾报道,由离子阱质谱仪 LCQ 获得 LC-MS/MS 数据,归纳出未知杂质与氟康唑在多级质谱上的异同,推断出其可能的结构,然后对原料药进行制备、分离,得到杂质单体,再进行 IR、NMR 分析,确证结构。Raman 等^[19]使用 HPLC 方法从西酞普兰中检测到 1 个杂质,通过 LC-IT MS 获得多级质谱数据,比较该杂质与主成分质谱裂解途径的区别,同时借助 Q-TOF 获得高分辨数据,对其结构进行推测,最后通过液相分离制备得到该杂质的纯品,进而分析其 NMR、IR 光谱,最终确定该杂质的结构。

线性离子阱相比三维离子阱其阱腔体积增大很多,具有双检测器,而且扫描循环时间大大减少,从而使其灵敏度比三维离子阱提高 1 个数量级,可以获得更高的采集速度、更高的分辨率和更高质量的 MSⁿ 谱图^[20]。本课题组人员在鉴定葛根素原料药中有关物质时,利用 LIT 卓越的灵敏度和多级质谱能力,获得了有关物质 RS1 和 RS2 的 MS¹~MS⁵ 数据,二者的前四级质谱数据几乎完全相同,直到 MS⁵ 时才出现不同的特征碎片离子,进而确定了羟基的取代位置^[21]。LIT 在扫描速度、灵敏度和分辨率上都较三维离子阱有显著提高,其定性能力明显增强,非常适合药物中微量有关物质结构的确定。

离子阱质谱强大的多级质谱裂解能力有利于研究化合物质谱裂解规律,通过比较药物主成分与有关物质的多级质谱数据的异同,可以快速推断有关物质发生变化的基团数量和位置,为最终确定杂质结构提供可靠信息,因而离子阱质谱技术在药物中有关物质结构快速鉴定方面发挥着重要作用。

2.2 混合型质谱

混合型质谱是将两种或两种以上的质谱串联起来,从而充分发挥各种质谱的优势,提高离子的选择性。常见的混合型质谱由 2 个质谱串联而成,其中第一级质量分析器(MS1)将离子预

扫描或者导向聚焦,由第二级质量分析器(MS2)分析结果。混合型质谱按照 MS1 类型的不同主要可分为 MS1 为四极杆质量分析器和 MS1 为离子阱质量分析器两类。

2.2.1 MS1 为四极杆质量分析器 三重串联四极杆质谱(QqQ)是目前广泛应用的一种混合型质谱,其第一级和第三级四极杆分别为 MS1 和 MS2,第二级四极杆分析器所起的作用是从 MS1 得到的各离子峰进行碰撞诱导解离产生子离子,然后进入 MS2 再进行分析,相当于一个碰撞反应池。采用选择性离子反应监测(SRM)时,QqQ 由于经两重质量分离和中间的碰撞诱导解离(CID),具有突出的专属性和灵敏度优势,同时它具有子离子扫描、母离子扫描、中性丢失扫描和全扫描等多种扫描方式,在微量物质的定性测定方面比较有点。QqQ 的高稳定性使其在定量分析上的应用更为广泛,但由于不是高分辨,且一般最多仅能给出 MS² 数据,使其在结构定性方面稍显不足,特别对于药物中有关物质的鉴定往往要借助其他光谱技术手段来确定。Bharathi 等^[22]在对盐酸克林霉素棕榈酸酯原料药的杂质鉴定中,由于 LC-QqQ MS 只能获得二级谱图,在得到主要碎片离子质荷比差异的基础上还需将杂质通过制备分离出来,然后进行 NMR、IR 分析确定结构。Rok 等^[23]使用 LC-QqQ MS 方法从庆大霉素中分离出 17 种杂质,根据杂质对照品及其裂解规律推断出主成分庆大霉素的裂解途径,从而推断出其他杂质的结构。由于能够买到大部分杂质对照品,因此能从有限的 MS² 信息中获得杂质的特征碎片离子信息,为杂质的结构推断提供依据。

四极杆-飞行时间质谱(Q-TOF)是由四极杆质谱和飞行时间质谱组成的串联型质谱仪,因此无论是在 MS 或 MS/MS 模式下均具有较高的分辨率和质量精确度。在 MS 模式下,四极杆具有离子导向作用,发挥离子分离作用的是 TOF MS 部分;在 MS/MS 模式下,第一级四极杆质谱具有离子选择功能,通过选取单一离子并将其送入碰撞活化室与惰性气体发生碰撞,从而使母离子发生诱导裂解,产生子离子再进入 TOF MS 进行质量分离。这样 Q-TOF 可以在进行 MS² 分析的同时对其进行高分辨测定,定性功能得到加强。Raman 等^[24]在合成抗抑郁药物依泽替米贝过程中检测到 1 个杂质,通过 LC-

MS/MS 分析获得其 MSⁿ 数据,并使用 Q-TOF 获得其准确的分子质量及分子组成信息,并推测出其结构,最后将该杂质通过制备液相分离出来进行 NMR、IR 分析,从而确定其结构。Li 等^[25]对于倍他地松-17-戊酸酯原料药中能够预测的有关物质,根据结构特点推出碱水解的产物结构,然后使用 Q-TOF MS 观察碱水解样品的 MS/MS 和 HRMS 数据,再与理论上碱水解产物纯品的 MS/MS 和 HRMS 数据对比,若谱图特征与理论预测一致,则说明杂质结构推断正确性。Marko 等^[26]在分离鉴定辛伐他汀原料药及其片剂中的有关物质时,通过 Q-TOF 获得辛伐他汀及其有关物质的准分子离子峰和主要碎片离子的分子组成信息,比较已知主成分和未知杂质在分子组成上的异同,可以确定未知杂质与已知主成分结构相同部分和不同部分,进而推断其结构。

四极杆-离子阱质谱(Q-IT)是由四极杆和离子阱组成的混合型质谱,当 IT 只进行一级扫描时,它可以充当 QqQ 使用;当 Q 作为离子导向作用时,它又可以作为 IT MS 使用,从而在同一台质谱上兼顾了药物中微量组分定量分析与定性分析的功能。

2.2.2 MS1 为离子阱质量分析器 Dongrea 等^[27]在对氯喹和羟氯喹原料药进行分析时,通过 LC-IT MS 获得其有关物质的 MS 和 MSⁿ 数据,推断出杂质与原药在 MSⁿ 上的特征性差异,并通过 LC-TOF MS 获得有关物质及碎片的精确分子质量和分子组成信息,研究特征差异基团结构,进而推断有关物质结构。该实验在 LC-IT MS 和 LC-TOF MS 两台不同的质谱上对同一药物中的有关物质进行分析,可能会因仪器不同产生的响应差异影响判断,同时也耗费了较多的人力和物力,而离子阱-飞行时间质谱(IT-TOF)将具有强大 MSⁿ 功能的离子阱质谱与能够测定精确分子质量的 TOF 串联起来,原来的实验可以在一次分析中完成,大大提高分析效率,这对药物中有关物质结构鉴定非常有利。姚劲挺等^[28]采用超快速液相色谱和离子阱飞行时间串联质谱联用,定性检测出大米和菠菜阳性样品中的 19 种农药。IT-TOF 还可以用于中药中微量组分的快速结构鉴定^[29]。

线性离子阱-傅里叶变换离子回旋共振质谱(LIT-FTICR MS)这种新的混合型质谱综合了

LIT 的稳定性、多样性、MSⁿ 能力和 FT 的高分辨、精确质量测定能力,可以在获得微量组分的多级质谱碎片的同时对其进行分子组成的测定,所有工作在一次分析中完成,是目前鉴定药物中有关物质结构效率最高的一种技术^[30]。目前,由于其价格昂贵和维护成本高等原因限制了其广泛应用,但近年来推出的线性离子阱-静电场轨道阱质谱(LIT-Orbitrap)在保留 LIT-FT 优点的同时大大降低了生产和维护成本,相信会在药物杂质分析中发挥越来越重要的作用。

3 小结

LC/MS 技术将高分离能力的 LC 技术和高定性能力的 MS 技术联用起来,具有分析速度快、灵敏度高、专属性好等优点,已成为快速、准确发现和鉴定药物中有关物质的最佳方法。尤其是当今种类繁多、功能强大的质谱检测器的快速发展,为药物中微量化合物的结构鉴定提供了快速、灵敏、准确、多样的解决方案。然而,LC/MS 有时需要使用易挥发缓冲盐系统,经常受药剂中辅料影响产生离子化抑制现象,对于某些含有易氧化基团的化合物容易因热分解、电化学等源内诱导反应产生“伪杂质”,从而影响真正杂质的确定。总之,随着科学技术的不断进步,LC/MS 技术正沿着高通量化、高精确定化的方向发展,在未来药物杂质结构鉴定中将发挥更大的作用。

参考文献:

- [1] International Conference of Harmonisation of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Impurities in new drug products Q3B(R2)[S]. 2006.
- [2] International Conference of Harmonisation of Technical Requirement for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Impurities in new drug substances, Q3A(R2)[S]. 2006.
- [3] 王雷娜,景士云,宋敏,等. 探讨 LC-MS 技术在快速发现和鉴定药物有关物质及代谢产物中的应用[J]. 药学进展, 2007, 31(8):358-363.
- [4] GHULAM A S, NIGEL J F. Validation of a reversed-phase HPLC method for 1,10-phenanthroline-5,6-dione and analysis of its impurities by HPLC/MS[J]. J Pharm Biomed Anal, 2003, 33: 219-230.
- [5] VESTAL M L, JUHASZ P, MARTIN S A. Delayed extraction matrix-assisted laser desorption time-of-flight mass spectrometry[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 1995, 9:1 044-1 050.
- [6] GUILHAUS M, SELBY D, MLYNSKI V. Orthogonal acceleration time-of-flight mass spectrometry[J]. Mass Spectrom Rev, 2000,19:65-107.
- [7] STEFANO P, LUCA R, LUCILLA T, et al. A multi-technique approach using LC-NMR, LC-MS, semi-preparative HPLC, HR-NMR and HR-MS for the isolation and characterization of low-level unknown impurities in GW876008, a novel corticotropin-release factor 1 antagonist [J]. J Pharm Biomed Anal, 2010, 53:517-525.
- [8] 覃洁萍,邓家刚,冯钰琦,等. 有机质谱分析在芒果苷原料药微量杂质结构鉴定中的应用[J]. 质谱学报, 2008, 29(4):218-214.
- [9] PLUMB R S, JONES M D, RAINVILLE P D, et al. A rapid simple approach to screening pharmaceutical products using ultra-performance LC coupled to time-of-flight mass spectrometry and pattern recognition[J]. J Chromatogr Sci, 2008, 46(3):193-198.
- [10] PLUMB R S, JONES M D, RAINVILLE P, et al. The rapid detection and identification of the impurities of simvastatin using high resolution sub 2 microm particle LC coupled to hybrid quadrupole time of flight MS operating with alternating high-low collision energy [J]. J Sep Sci, 2007, 30(16):2 666-2 675.
- [11] BRISTOW T, HARRISON M, SIMS M. The application of gas chromatography/atmospheric pressure chemical ionisation time-of-flight mass spectrometry to impurity identification in Pharmaceutical Development [J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2010, 24(11):1 673-1 681.
- [12] HOGGARD J C, WAHL J H, SYNOVEC R E, et al. Impurity profiling of a chemical weapon precursor for possible forensic signatures by comprehensive two-dimensional gas chromatography/mass spectrometry and chemometrics[J]. Anal Chem, 2010, 82(2):689-698.
- [13] JONES M D, PLUMB R S. The application of sub-2-microm particle liquid chromatography-operated high mobile linear velocities coupled to orthogonal accelerated time-of-flight mass spectrometry for the analysis of ranitidine and its impurities[J]. J Sep Sci, 2006, 29(16):2 409-

- 2 420.
- [14] 李 燕, 梁汉东, 韦 妙, 等. 离子阱质谱计的研究现状及其进展[J]. 质谱学报, 2006, 27(4): 249-256.
- [15] VAIJANATH G D, PRAVIN P K, PRADEEP D G, et al. Characterization and quantitative determination of impurities in piperazine phosphate by HPLC and LC/MS/MS[J]. J Pharm Biomed Anal, 2007, 43:186-195.
- [16] JOHN D F, GARY J L, THOMAS L B, et al. Isolation of a 2:1 hydrochlorothiazide-formaldehyde adduct impurity in hydrochlorothiazide drug substance by preparative chromatography and characterization by electrospray ionization LC-MS[J]. J Pharm Biomed Anal, 2001, 26:651-663.
- [17] GIANCARLO F, FEDERICA C, OLIVIA M, et al. LC-MS characterization of trace impurities contained in calcium folinate[J]. J Pharm Biomed Anal, 2005, 39:757-763.
- [18] VAIJANATH G D, PRAVIN P K, PRADEEP D G, et al. Preparative isolation and structural elucidation of impurities in fluconazole by LC/MS/MS[J]. J Pharm Biomed Anal, 2006, 42: 334-340.
- [19] BHANU R, BRAJESH A S, PRADEEP D G, et al. Semi-preparative isolation and structural elucidation of an impurity in citalopram by LC/MS/MS[J]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 50: 377-383.
- [20] 卞利萍, 张洪杰. 线性离子阱-傅立叶变换离子回旋共振质谱的结构原理及在蛋白质组学研究中的应用[J]. 质谱学报, 2005, 26(4):247-253.
- [21] 王鹏远, 吴彩胜, 吴 松, 等. HPLC-UV-FTICRMS/MSⁿ 法分离鉴定葛根素原料药中4种有关物质[J]. 质谱学报, 2010, 31(3):143-151.
- [22] BHARATHI C, JAYARAM P, RAJ J S, et al. Identification, isolation and characterization of impurities of clindamycin palmitate hydrochloride[J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 48:1 211-1 218.
- [23] ROK G, LUCIJA Z K. Identification of gentamicin impurities by liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 50:1 037-1 043.
- [24] RAMANA 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, 52:73-78.
- [25] LI M, LIN M X, RUSTUM A. Application of LC-MSⁿ in conjunction with mechanism-based stress studies in the elucidation of drug impurity structure; Rapid identification of a process impurity in betamethasone 17-valerate drug substance[J]. J Pharm Biomed Anal, 2008, 48:1 451-1 456.
- [26] MARKO V, MARIO C, JASNA D K. Identification of unknown impurities in simvastatin substance and tablets by liquid chromatography/tandem mass spectrometry[J]. J Pharm Biomed Anal, 2005, 37:715-721.
- [27] VAIJANATH G D, PRADEEP D G, PRAVIN K, et al. Identification and characterization of process related impurities in chloroquine and hydroxychloroquine by LC/IT/MS, LC/TOF/MS and NMR[J]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 49: 873-879.
- [28] 姚劲挺, 冀 峰, 郝红元, 等. 离子阱飞行时间串联质谱快速筛查农产品中农药残留[J]. 检验检疫学刊, 2009, 19(5):12-17.
- [29] HAO H P, CUI N, WANG G J, et al. Global detection and identification of nontarget components from herbal preparations by liquid chromatography hybrid ion trap time-of-flight mass spectrometry and a strategy[J]. Anal Chem, 2008, 80:8 187-8 194.
- [30] QIU F H, PENNINO S, BUSACCA C A, et al. Identification of a process impurity formed during synthesis of a nevirapine analogue HIV NNRT inhibitor using LC/MS and forced degradation studies[J]. J Pharm Biomed Anal, 2009, 49: 733-738.