

# 色瑞替尼有关物质遗传毒性(Q)SAR 评价及 Ames 试验研究

陈莉<sup>1</sup>, 祝清芬<sup>2</sup>, 季文君<sup>1</sup>, 顾晓红<sup>1</sup>, 杨袁<sup>1</sup>, 黄逸文<sup>1\*</sup> (1.苏州市药品检验检测研究中心, 江苏 苏州 215104; 2.山东省食品药品检验研究院, 国家药监局仿制药研究与评价重点实验室, 济南 250101)

**摘要:** 目的 对色瑞替尼合成工艺中具有警示结构的潜在有关物质进行遗传毒性(致突变性)评价研究, 为色瑞替尼有关物质的分类分级控制提供指导和依据。方法 分别采用基于专家规则和统计学原理的 2 种互补的(定量)构效关系[(Q)SAR]评价系统(Derek 和 Sarah)对色瑞替尼有关物质的遗传毒性进行初步预测和分类; 对(Q)SAR 预测结果为阳性的有关物质, 开展 Ames 试验进一步验证。结果 杂质 6(CAS: 1032903-50-6)、杂质 7(CAS: 1032903-62-0)和杂质 13(CAS: 1032903-63-1)的 Derek 预测结果均为阳性, 依据 ICH M7 指导原则的分类为第 3 类。在 Ames 试验中, 在加代谢活化系统 S9 和不加 S9 的情况下, 3 个杂质(每皿 22~1 800  $\mu\text{g}$ )回复突变的菌落数小于溶剂对照组的 2 倍, 由此判定 Ames 试验提示的致突变性为阴性。结论 杂质 6、杂质 7 和杂质 13 的致突变性均为阴性, 可推翻基于结构的疑虑, 依据 ICH M7 中的第 5 类即非突变性杂质进行控制。**关键词:** 色瑞替尼; 遗传毒性杂质; 致突变性; (定量)构效关系; Ames 试验

中图分类号: R965.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2021)24-3082-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2021.24.005

引用本文: 陈莉, 祝清芬, 季文君, 等. 色瑞替尼有关物质遗传毒性(Q)SAR 评价及 Ames 试验研究[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(24): 3082-3086.

## Study on (Q)SAR Evaluation and Ames Test of Mutagenicity of Impurities in Ceritinib

CHEN Li<sup>1</sup>, ZHU Qingfen<sup>2</sup>, JI Wenjun<sup>1</sup>, GU Xiaohong<sup>1</sup>, YANG Yuan<sup>1</sup>, HUANG Yiwen<sup>1\*</sup> (1.Suzhou Institute for Drug Control, Suzhou 215104, China; 2.Shandong Institute for Food and Drug Control, NMPA Key Lab for Research and Evaluation of Generic Drugs, Jinan 250101, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the genotoxicity(mutagenicity) of potential process impurities with warning structure in the synthetic process of ceritinib, so as to provide guidance and basis for the classification and control of related substances of ceritinib. **METHODS** Two complementary(quantitative) structure-activity relationships[(Q)SAR] evaluation systems(Derek and Sarah) based on expert knowledge rules and statistics were used to predict and classify the impurities in ceritinib. Ames test was then used to further verify the (Q)SAR positive impurities. **RESULTS** Derek prediction results for impurity 6(CAS: 1032903-50-6), impurity 7(CAS: 1032903-62-0) and impurity 13(CAS: 1032903-63-1) were all positive, and were classified into Class 3 according to the ICH M7 guidelines. In Ames test, the number of revertant colonies of three impurity in the presence or absence of metabolic activation system S9 in the range of 22~1 800  $\mu\text{g}$  per plate of test substance was less than 2 times of that in the solvent control group, and the test result was negative. **CONCLUSION** The bacterial mutation test results of impurity 6, impurity 7 and impurity 13 are all negative, which can overturn the doubts based on the structure, and these impurities can be controlled as Class 5 in ICH M7, which namely non mutagenic impurity.

**KEYWORDS:** ceritinib; genotoxic impurity; mutagenicity; (quantitative)structure activity relationship; Ames test

色瑞替尼为第二代间变性淋巴瘤激酶受体抑制剂, 是临床治疗间变性淋巴瘤激酶突变阳性或不能耐受克唑替尼的转移性非小细胞肺癌的一线药物, 2014 年经 FDA 批准上市, 2018 年在中国批准上市<sup>[1-3]</sup>。

色瑞替尼合成路线较多, 其代表性合成路线见图 1, 由中间体 4-(4-氨基-5-异丙氧基-2-甲基苯基)-1-哌啶羧酸叔丁酯(13)与中间体 2,5-二氯-N-[2-(异丙基磺酰基)苯基]嘧啶-4-胺(4)发生偶联

反应得到 4-[4-[[5-氯-4-[[2(异丙基磺酰基)苯基]氨基]嘧啶-2-基]氨基]-5-异丙氧基-2-甲基苯基]-1-哌啶羧酸叔丁酯(14), 14 再在三氟乙酸的作用下脱去 Boc 保护基, 得终产品色瑞替尼(1)<sup>[4]</sup>。其中中间体 4 由 2-(异丙基磺酰基)苯胺(2)和 2,4,5-三氯嘧啶(3)反应合成, 中间体 13 由吡啶-4-硼酸(5)和 1-氯-5-异丙氧基-2-甲基-4-硝基苯(6)经 Suzuki 偶联得中间体 4-(5-异丙氧基-2-甲基-4-硝基苯基)吡啶(7), 7 经还原后直接与 Boc 酸酐反应所得<sup>[4]</sup>。

基金项目: 苏州市科技计划项目(SYS2019117)

作者简介: 陈莉, 女, 博士, 副主任药师 Tel: (0512)67079925  
管药师 Tel: (0512)67079940 E-mail: cpuyhw2010@163.com

E-mail: chenli7710@126.com \*通信作者: 黄逸文, 男, 硕士, 主

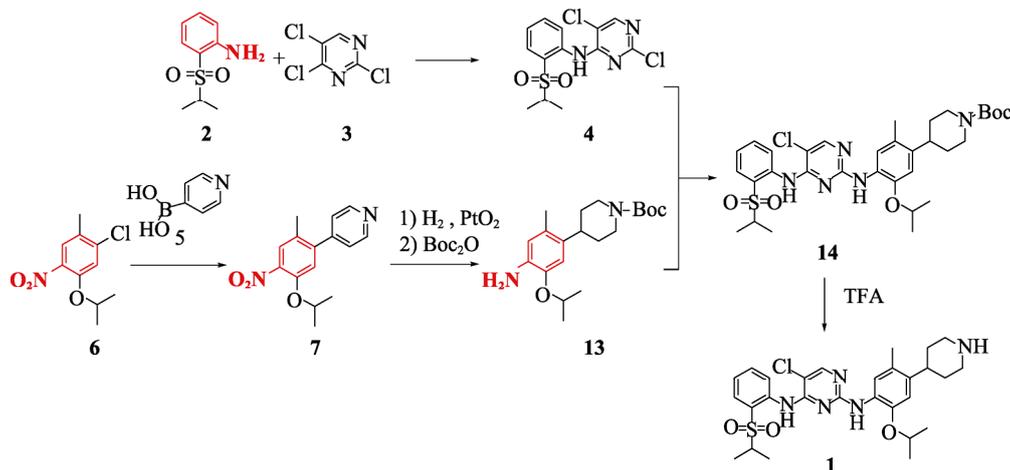


图1 色瑞替尼合成路线

Fig. 1 Synthetic route of ceritinib

其中起始原料 **2** 和 **6** 及中间体 **7** 和 **13** 作为工艺杂质可能残留在终产品中。杂质 **2** 和 **13** 结构中含有苯胺类警示结构，杂质 **6** 和 **7** 含有硝基苯类警示结构，均为潜在遗传毒性杂质<sup>[5-6]</sup>。根据 ICH M7 指南<sup>[7]</sup>，对于含有警示结构的潜在遗传毒性杂质，可参考第 2 类即遗传毒性杂质，建立灵敏度满足拟定限度要求的分析检测方法，并通过合适的控制策略将杂质含量控制在可接受的限度内，或可开展进一步的遗传毒性(致突变性)评价研究，包括依据专家规则和统计方式 2 种相互补充的(定量)构效关系[(Q)SAR]预测方法和细菌回复突变试验(Ames)。

由于遗传毒性杂质较普通杂质有较高的致癌风险，通常可接受限度低，对合成工艺和生产水平均提出了较高要求，对分析方法尤其是灵敏度也提出了很大挑战。因此有必要对色瑞替尼中含警示结构的潜在工艺杂质展开进一步的遗传毒性(致突变性)评价研究，为色瑞替尼中有关物质的分类分级控制提供指导和依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 遗传毒性(Q)SAR 评价模型

Derek 版本: Derek Nexus 6.0.1; 数据库: Derek KB 2018 1.1, 由英国 Lhasa 公司(<http://www.lhasalimited.org/>)研制。本研究所使用的数据库日期为 2017 年 11 月 23 日。Derek 是基于专家知识规则的毒性预测系统, 基本设置如下: 物种设为细菌(bacterium), 预测终点设置为遗传毒性(genotoxicity)项下的致突变性(mutagenicity)。

Sarah 版本: SarahNexus:3.0.0; 模型: Sarah Model

2.0, 由英国 Lhasa 公司(<http://www.lhasalimited.org/>)研制。Sarah 是基于统计学模型的化合物致突变性预测工具, 与 Derek 为互补的 2 种(Q)SAR 预测方法。

Nexus 版本: Nexus:2.2.1, 由英国 Lhasa 公司(<http://www.lhasalimited.org/>)研发, 为软件的整合平台。本研究采用 Nexus 系统中已经固化的 ICH M7 分类模式(ICH M7 batch classification)对杂质遗传毒性进行预测和自动分类。

### 1.2 试剂和药品

1-氯-5-异丙氧基-2-甲基-4-硝基苯(CAS: 1032903-50-6; 批号: 8432)、4-(5-异丙氧基-2-甲基-4-硝基-苯基)-吡啶(CAS: 1032903-62-0; 批号: 8464)、4-(4-氨基-5-异丙氧基-2-甲基苯基)-1-哌啶羧酸叔丁酯(CAS: 1032903-63-1; 批号: 8445)均购自上海诗丹德标准技术服务有限公司; 鼠伤寒沙门菌 TA97a、TA98、TA100、WP2uvrA pKM101、TA1535 均购自北京汇智泰康医药技术有限公司。

Ames 试验中所使用的代谢活化系统 S9 以及敌克松、2-氨基苄、甲基磺酸甲酯、叠氮化钠和 2-氨基蒽阳性对照试剂等均来自 Ames 试剂盒(北京汇智泰康医药技术有限公司, 批号: 20200710); DMSO(国药集团化学试剂有限公司, 批号: 20190821)。

### 1.3 (Q)SAR 评价方法

药物及有关物质的化学结构图采用 Chemdraw 12.0 绘制, 分别为色瑞替尼及其 4 个具有警示结构的潜在工艺杂质(杂质 **2**, **6**, **7**, **13**), 输入 Nexus 2.1.1, 采用 ICH 分类模式进行预测, 结果见表 1。

## 1.4 Ames 试验

Ames 试验依据 GB/T 21786-2008《化学品细菌回复突变试验方法》设计,采用平板掺入法试验。将冷冻保存的 TA97a、TA98、TA100、WP2uvrA pKM101 和 TA1535 试验菌株培养物分别接种于 10 mL 营养肉汤培养基,以每分钟 100 次振荡,37 °C 恒温培养 10 h。将 2.0 mL 顶层培养基(含 0.5 mmol·L<sup>-1</sup> 组氨酸-0.5 mmol·L<sup>-1</sup> 生物素)分装于试管中灭菌,(46±2)°C 水浴中保温保持融化状态,然后每管依次加入试验菌株增菌液 0.1 mL,混匀后再分别加入 0.1 mL 受试化合物(样品)或阳性对照物(阳性对照:敌克松、2-氨基苄、甲基磺酸甲酯、叠氮化钠和 2-氨基蒽)、0.1 mL 溶媒(溶剂对照:DMSO)、加或不加 0.5 mL S9 混合物作为顶层培养基,随后倒置放入培养箱,37 °C 培养 48~72 h。每测试浓度在活化和非活化条件下各做 3 个平皿。试验结束时计数回复突变的菌落数。若受试化合物的回复突变菌落数等于或大于溶剂组的 2 倍以

上,或呈剂量-反应关系,或某一测试点有可重复的阳性结果,则判断受试样品诱变试验阳性<sup>[8-9]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 (Q)SAR 评价结果

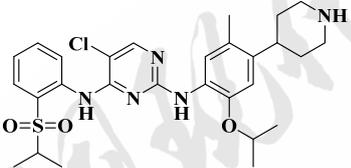
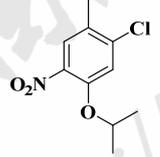
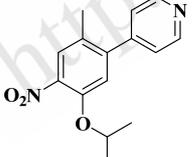
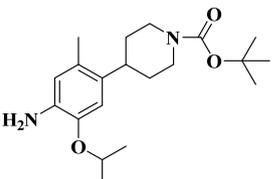
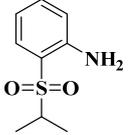
杂质 6, 7, 13 的预测结果显示, Derek 均为貌似可信(Plausible), Sarah 分别为阴性(Negative)、模棱两可(Equivocal)和阴性(Negative),由于警示结构不存在于色瑞替尼中,故分类为 3 类。结果见表 1。

### 2.2 Ames 试验结果

在抑菌作用预试验中,3 种杂质在每皿 5 000, 2 500, 1 250 μg 剂量组中都显示出一定的毒性作用,因此在正式试验中,选择的浓度为每皿 1 800, 600, 200, 67, 22 μg,其中高剂量为对细菌出现毒性作用的较低浓度,剂量间隔为 3。结果显示,在加与不加代谢活化系统的情况下,溶剂对照组各试验菌株的回复突变菌落数均在正常范围内,不同阳性对照组各试验菌株的回复突变菌落数均

表 1 (Q)SAR 的杂质基因毒性的预测结果

Tab. 1 (Q)SAR prediction summary for genotoxicity of impurities

化合物(CAS)	结构	Derek 预测	Sarah 预测	警示	ICH M7 分级
色瑞替尼 (1032900-25-6)		/	/	/	/
杂质 6 (1032903-50-6)		+++ 貌似可信 (Plausible)	■□□□ 阴性 (Negative)	329-芳香族硝基 化合物	第 3 类
杂质 7 (1032903-62-0)		+++ 貌似可信 (Plausible)	□□□□ 模棱两可 (Equivocal)	329-芳香族硝基 化合物	第 3 类
杂质 13 (1032903-63-1)		+++ 貌似可信 (Plausible)	■□□□ 阴性 (Negative)	352-芳香胺或酰 胺	第 3 类
杂质 2 (76697-50-2)		■□□□ 非活性 (Inactive)	■□□□ 阴性 (Negative)	/	第 5 类

超过溶媒对照组 2 倍, 色瑞替尼杂质 6、杂质 7 和杂质 13 在每皿 1 800, 600, 200, 67, 22  $\mu\text{g}$  剂量时, 对 TA97a、TA98、TA100、WP2uvrA pKM101 和 TA1535 诱导的回复突变菌落数与溶剂对照组相比, 差异均无统计学意义, 也未呈现浓度依赖性增加, 说明在本试验条件下, 受试物对鼠伤寒沙门氏菌为致突变阴性。结果见表 2~4。

表 2 杂质 6 的 Ames 试验结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab. 2 Results of Ames test for impurity 6( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	S9	菌落数				
		TA97a	TA98	TA100	WP2uvrA pKM101	TA1535
溶剂	-	149±2	40±6	147±5	126±5	15±3
对照	+	181±7	39±3	160±4	141±6	18±3
阳性	-	6 062±67 <sup>1)</sup>	3 099±43 <sup>1)</sup>	1 321±24 <sup>3)</sup>	2 049±64 <sup>3)</sup>	1 941±61 <sup>4)</sup>
对照	+	2 631±48 <sup>2)</sup>	3 751±114 <sup>2)</sup>	2 839±77 <sup>2)</sup>	683±10 <sup>2)</sup>	757±38 <sup>5)</sup>
杂质 6	-	139±2	35±1	89±3	90±5	9±4
(1 800 $\mu\text{g}$ )	+	148±4	34±4	88±4	94±2	9±1
杂质 6	-	139±3	31±3	94±3	109±5	8±2
(600 $\mu\text{g}$ )	+	157±4	41±9	103±3	155±6	14±4
杂质 6	-	154±6	31±6	127±5	122±7	9±2
(200 $\mu\text{g}$ )	+	191±4	50±3	128±3	154±5	13±2
杂质 6	-	153±4	33±4	161±6	134±4	14±1
(67 $\mu\text{g}$ )	+	198±6	42±3	192±3	142±3	14±3
杂质 6	-	171±2	35±1	136±5	137±4	16±2
(22 $\mu\text{g}$ )	+	198±8	43±6	188±3	138±5	18±4

注: <sup>1)</sup>敌克松, 每皿 50  $\mu\text{g}$ ; <sup>2)</sup>2-氨基苄, 每皿 20  $\mu\text{g}$ ; <sup>3)</sup>甲基磺酸甲酯, 每皿 1  $\mu\text{g}$ ; <sup>4)</sup>叠氮化钠, 每皿 1.5  $\mu\text{g}$ ; <sup>5)</sup>2-氨基蒽, 每皿 2  $\mu\text{g}$ 。

Note: <sup>1)</sup>dixone, 50  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>2)</sup>2-aminofluorene, 20  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>3)</sup>methyl methanesulfonate, 1  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>4)</sup>sodium azide, 1.5  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>5)</sup>2-aminoanthracene, 2  $\mu\text{g}$  per plate.

表 3 杂质 7 的 Ames 试验结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab. 3 Results of Ames test for impurity 7( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	S9	菌落数				
		TA97a	TA98	TA100	WP2uvrA pKM101	TA1535
溶剂	-	146±4	31±1	175±7	112±2	19±4
对照	+	148±6	42±5	155±2	121±3	23±2
阳性	-	6 352±99 <sup>1)</sup>	2 512±49 <sup>1)</sup>	1 370±106 <sup>3)</sup>	2 399±64 <sup>3)</sup>	2 015±165 <sup>4)</sup>
对照	+	2 631±48 <sup>2)</sup>	3 815±46 <sup>2)</sup>	2 310±43 <sup>2)</sup>	690±14 <sup>2)</sup>	706±13 <sup>5)</sup>
杂质 7	-	95±3	47±6	75±4	101±5	11±2
(1 800 $\mu\text{g}$ )	+	112±6	49±4	138±4	104±3	11±3
杂质 7	-	114±1	40±1	99±7	109±2	12±2
(600 $\mu\text{g}$ )	+	147±6	50±4	171±5	132±3	12±1
杂质 7	-	156±3	38±3	168±6	112±3	13±3
(200 $\mu\text{g}$ )	+	179±4	40±6	175±8	131±5	17±2
杂质 7	-	153±8	35±3	173±4	115±5	12±2
(67 $\mu\text{g}$ )	+	159±4	42±5	174±5	121±2	15±4
杂质 7	-	134±9	34±3	163±5	117±3	16±1
(22 $\mu\text{g}$ )	+	179±4	39±5	173±8	127±5	16±2

注: <sup>1)</sup>敌克松, 每皿 50  $\mu\text{g}$ ; <sup>2)</sup>2-氨基苄, 每皿 20  $\mu\text{g}$ ; <sup>3)</sup>甲基磺酸甲酯, 每皿 1  $\mu\text{g}$ ; <sup>4)</sup>叠氮化钠, 每皿 1.5  $\mu\text{g}$ ; <sup>5)</sup>2-氨基蒽, 每皿 2  $\mu\text{g}$ 。

Note: <sup>1)</sup>dixone, 50  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>2)</sup>2-aminofluorene, 20  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>3)</sup>methyl methanesulfonate, 1  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>4)</sup>sodium azide, 1.5  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>5)</sup>2-aminoanthracene, 2  $\mu\text{g}$  per plate.

表 4 杂质 13 的 Ames 试验结果( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

Tab. 4 Results of Ames test for impurity 13( $\bar{x} \pm s, n=3$ )

组别	S9	菌落数				
		TA97a	TA98	TA100	WP2uvrA pKM101	TA1535
溶剂	-	149±2	40±6	147±5	126±5	15±3
对照	+	181±7	39±3	160±4	141±6	18±3
阳性	-	6 062±67 <sup>1)</sup>	3 099±43 <sup>1)</sup>	1 321±24 <sup>3)</sup>	2 049±64 <sup>3)</sup>	1 941±61 <sup>4)</sup>
对照	+	2 631±48 <sup>2)</sup>	3 751±114 <sup>2)</sup>	2 839±77 <sup>2)</sup>	683±10 <sup>2)</sup>	757±38 <sup>5)</sup>
杂质 13	-	133±4	30±2	64±9	89±2	11±1
(1 800 $\mu\text{g}$ )	+	148±3	39±5	78±5	100±6	10±2
杂质 13	-	127±7	32±3	74±5	126±6	13±2
(600 $\mu\text{g}$ )	+	137±5	36±6	92±7	143±5	13±2
杂质 13	-	145±6	31±5	128±7	149±2	13±4
(200 $\mu\text{g}$ )	+	165±9	45±3	153±5	157±3	11±3
杂质 13	-	137±6	35±2	140±2	142±1	13±3
(67 $\mu\text{g}$ )	+	151±4	45±6	160±7	163±4	16±2
杂质 13	-	127±1	35±3	158±7	144±3	15±2
(22 $\mu\text{g}$ )	+	162±6	45±2	179±6	156±7	15±3

注: <sup>1)</sup>敌克松, 每皿 50  $\mu\text{g}$ ; <sup>2)</sup>2-氨基苄, 每皿 20  $\mu\text{g}$ ; <sup>3)</sup>甲基磺酸甲酯, 每皿 1  $\mu\text{g}$ ; <sup>4)</sup>叠氮化钠, 每皿 1.5  $\mu\text{g}$ ; <sup>5)</sup>2-氨基蒽, 每皿 2  $\mu\text{g}$ 。

Note: <sup>1)</sup>dixone, 50  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>2)</sup>2-aminofluorene, 20  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>3)</sup>methyl methanesulfonate, 1  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>4)</sup>sodium azide, 1.5  $\mu\text{g}$  per plate; <sup>5)</sup>2-aminoanthracene, 2  $\mu\text{g}$  per plate.

### 3 讨论

目前杂质基因毒性的评估方法主要是通过文献检索或(Q)SAR 等计算机评估方法<sup>[10-12]</sup>, 再结合各项遗传毒性试验结果, 然后参考 ICH M7 指导原则等分类方法, 根据致突变和致癌风险危害程度将杂质进行分类。根据分类结果, 1~3 类需按照遗传毒性杂质进行严格控制, 4~5 类则可按照普通杂质控制。

本研究首先采用 Sarah 和 Derek 对色瑞替尼的有关物质进行了(Q)SAR 评价, 所使用的 Sarah 是基于统计学模型的化合物致突变性预测工具, 所使用的 Derek 是基于专家知识规则的毒性预测系统, 满足 ICH M7 指导原则中需要采用 2 种互补的、原理不同的(Q)SAR 方法进行计算机模拟毒性评估的要求<sup>[8]</sup>。根据(Q)SAR 的评价结果, 色瑞替尼的有关物质中有 3 个有关物质杂质为 3 类遗传毒性杂质, 应根据 ICH M7 指导原则的要求进行严格控制或进一步实验研究, 提供充分的实验数据。

随后本研究采用 Ames 试验对杂质的遗传毒性进行进一步验证。在抑菌作用的预试验中, 3 个杂质在较高浓度的菌落数均低于溶剂对照组和空白对照组, 显示出了一定的细菌毒性, 因此在后

续的正式试验中选用的高剂量为无显著毒性作用的剂量(每皿 1 800  $\mu\text{g}$ )。结果显示, 色瑞替尼杂质 6、杂质 7 和杂质 13 在每皿 22~1 800  $\mu\text{g}$  内, 在 S9 存在或不存在的条件下, 结果均为阴性。

遗传毒性除了点突变外, 还包括染色体畸变, 如染色体丢失、断裂等。根据 ICH M7 指南, 本研究只关注有关物质杂质的点突变性, 通过细菌诱变测试试验如 Ames 试验进行体外评估。结果杂质 6、杂质 7 和杂质 13 细菌诱变测试结果均为阴性, 可以推翻基于警示结构的对于杂质遗传毒性的疑虑, 按照第 5 类即普通杂质进行控制, 为色瑞替尼中杂质的分类分级控制提供了指导, 降低了分析检测成本及生产中杂质控制成本。

## REFERENCES

- [1] GE D D, GONG P. Ceritinib[J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2014, 24(5): 420.
- [2] CHEN J, JIANG C, WANG S. LDK378: a promising anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor[J]. J Med Chem, 2013, 56(14): 5673-5674.
- [3] US FDA. FDA broadens ceritinib indication to previously untreated ALK-positive metastatic NSCLC[EB/OL]. [2017-07-25]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-broadens-ceritinib-indication-previously-untreated-alk-positive-metastatic-nsclc>.
- [4] NIE X, CAI J G, ZHAI N, et al. Improved synthetic process of Ceritinib[J]. Chin J Pharm(中国医药工业杂志), 2017, 48(12): 1716-1720.
- [5] REDDY A V B, JAAFAR J, UMAR K, et al. Identification, control strategies, and analytical approaches for the determination of potential genotoxic impurities in pharmaceuticals: A comprehensive review[J]. J Sep Sci, 2015, 38(5): 764-779.
- [6] DAI S F, CHEN S, ZHANG S. Determination of anilines genotoxic impurity in brimonidine tartrate by LC-MS/MS[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(12): 1479-1483.
- [7] ICH M7(R1). Assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk[EB/OL]. 2014. [2020-02-22]. [www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m7r1-assessment-and-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/m7r1-assessment-and-control-dna-reactive-mutagenic-impurities-pharmaceuticals-limit-potential).
- [8] QU J S, ZHANG J, GENG X, et al. Assessment of mutagenicity of impurities in nifedipine by (Q)SAR and Ames test[J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2020, 36(9): 1289-1292.
- [9] ZHU Q F, WEI X, WANG W J, et al. Assessment of 5-hydroxymethylfurfural as an impurity in drugs based on its genotoxicity[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2018, 38(3): 485-489.
- [10] SUTTER A, AMBERG A, BOYER S, et al. Use of in silico systems and expert knowledge for structure-based assessment of potentially mutagenic impurities[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2013, 67(1): 39-52.
- [11] GREENE N, DOBO K L, KENYON M O, et al. A practical application of two in silico systems for identification of potentially mutagenic impurities[J]. Regul Toxicol Pharmacol, 2015, 72(2): 335-349.
- [12] FENG X L, ZHU H M. (Quantitative) structure-activity relationships to predict the genotoxicity of rivaroxaban organic impurities[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2021, 38(11): 1289-1293.

收稿日期: 2021-02-23  
(本文责编: 沈倩)