·基础研究·

高效液相色谱-质谱联用法测定氘代新药X107的氘代率及氘同位素杂质的含量

王 媛[1,2],刘妮妮[2],张 青[2],王嗣岑[1*]

1.西安交通大学药学院,西安 710061;2.西安新通药物研究股份有限公司,西安 710077

摘要:目的 测定氘代新药X107中氘同位素杂质(包括非氘代杂质和不完全氘代杂质)的含量,计算样品中氘原子的百分比,即氘代率。**方法** 采用Agilent InfinityLab Poroshell 120 CS-C_{18}色谱柱(100 mm×3.0 mm,2.7 μm)进行样品分离;以体积分数0.1%甲酸水溶液(A)-甲醇(B)为流动相,进行梯度洗脱;流速为0.3 mL·min^{-1};进样量为1 μL;检测方式采用电喷雾电离(electrospray ionization,ESI)正离子模式,通过选择离子监测(selected ion monitoring,SIR)模式测定各氘同位素杂质及氘代药物的色谱峰面积。结合ChemDraw软件拟合的天然同位素分布规律对峰面积进行校正,消除^{13}C、^{37}Cl等天然同位素对检测的干扰,基于校正后的峰面积计算各氘代杂质的相对含量,最终得到药物的氘代率。**结果** D_0组分中各天然同位素化合物相对丰度的实测值与理论值的相对偏差均<2%;D_0与D_6色谱峰的信号响应因子基本一致,且二者在对应质量浓度范围内的线性关系良好(r=0.999 9);方法的定量限为2 ng·mL^{-1},相当于供试品质量浓度的0.2%,重复性相对标准偏差(relative standard deviation,RSD)<2%,平均回收率为111.15%~118.45%,样品溶液在30 h内稳定性良好。**结论** 该检测方法的灵敏度高、准确度佳、重复性良好,可用于氘代新药X107氘代率和氘代杂质的定量检测。

关键词:氘代新药;X107;高效液相色谱-质谱法;氘代率;同位素杂质;含量测定

DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2026.05.006

CSTR:32412.14.2026.05.006

中图分类号:R917 **文献标志码:**A **文章编号:**1004-2407(2026)05-0040-08

Determination of the deuteration rate of the new drug X107 using LC-MS combined with natural isotope abundance correction

WANG Yuan[1,2], LIU Nini[2], ZHANG Qing[2], WANG Sicen[1*]

1. School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. Xi'an Xintong Pharmaceutical Research Co., Ltd., Xi'an 710077, China

Abstract: Objective To determine the content of deuterium isotope impurities (including non-deuterated and incompletely deuterated impurities) in the new drug X107, and calculate the percentage of deuterium atoms, i.e the deuteration rate. **Methods** Separation was carried out using an Agilent InfinityLab Poroshell 120 CS-C_{18} chromatographic column (100 mm×3.0 mm, 2.7 μm); the mobile phase A was 0.1% formic acid aqueous solution, and the mobile phase B was methanol; gradient elution was performed; the flow rate was 0.3 mL·min^{-1}, and the injection volume was 1 μL; The electrospray ionization (ESI) source was used in positive ion mode; the selected ion recording (SIR) mode was used to measure the peak areas of each deuterium isotope impurity, and the deuterated drug peak area and the peak areas were corrected according to the natural isotope distribution given by ChemDraw software to eliminate the interference of natural isotopes such as ^{13}C and ^{37}Cl. The relative content of each deuterium isotope impurity was calculated based on the corrected peak areas, and then the deuterium content of the drug was calculated. **Results** The relative standard deviations (RSDs) of the measured values of each natural isotope compound relative to the theoretical values were all <2%. The chromatographic peak signal response factors of D_0 and D_6 were basically the same, and the linear relationship was good within their respective concentration ranges (r=0.999 9). The limit of quantification was 2 ng·mL^{-1}, equivalent to 0.2% of the test sample concentration. The repeatability RSD value was <2%, and the average recovery rate was 111.15%-118.45%. The solution stability remained unchanged within 30 hours. **Conclusion** This method is sensitive and accurate, and showes good repeatability, making the method be suitable for the detection of deuterium content and deuterium impurities in X107.

Key words: deuterated new drug; X107; high-performance liquid chromatography-mass spectrometry; deuterium content; isotopic impurity; content determination

收稿日期:2026-03-25

*通信作者:王嗣岑,教授。E-mail:wangsc@mail.xjtu.edu.cn

氘代药物基于氘动力学同位素效应，通过氘原子选择性替换药物分子中的氢原子制备而成，属于新型小分子创新药物。该类药物可在基本不改变药物靶点亲和力与核心药理活性的基础上，增强药物的分子代谢稳定性、改善机体药代动力学特征、降低毒性代谢产物的生成风险，是当前上市药物结构优化与创新药源头设计的重要研究策略[1-4]。自2017年美国食品药品监督管理局（food and drug administration，FDA）批准全球首个氘代药物氘代丁苯那嗪上市以来，氘代药物的研发与应用快速发展，现已广泛布局于神经精神疾病、肿瘤、自身免疫性疾病、罕见病等多种疾病治疗领域，多款候选药物已成功上市或进入临床后期研究阶段[5-6]。

目前药物分子的氘原子引入方式主要分为化学合成法和生物酶催化法[7-8]。其中，氘代丁苯那嗪通过氘代甲醇与药物中间体的取代反应靶向引入氘原子；多纳非尼以氘代甲胺为核心原料构建分子氘代结构；氘可来昔替尼则通过胺酯交换反应实现特定位点的氘代修饰。现有研究证实，氘同位素杂质（又称氘代杂质，包括非氘代杂质和不完全氘代杂质）的含量和药物分子氘原子取代百分比（氘代率）的精准定量与严格控制，直接决定氘代药物的代谢稳定性、疗效一致性与用药安全性，是氘代药物研发、工艺优化及工业化生产的关键环节[9]。

X107是西安新通药物研究股份有限公司自主研发的1类创新氘代药物，药物分子含2个氘代基团，生产过程中易产生含0～5个氘原子的系列同位素杂质，主要包括非氘代杂质D_0和不完全氘代杂质D_1、D_2、D_3、D_4、D_5。该类同位素杂质与主成分化学结构、原子键合方式高度一致，无法通过常规色谱手段实现分离，且可与药物靶向蛋白发生结合，存在影响药物疗效和引发潜在毒性和不良反应的发生风险，因此亟需建立精准、可靠的检测方法对其含量进行严格控制。

目前用于检测药物同位素纯度及氘代率的主流技术包括高分辨质谱法（high resolution-mass spectrometry，HR-MS）、定量核磁共振法（quantitative nuclear magnetic resonance，qNMR）、分子旋转共振光谱法（molecular rotational resonance，MRR）、液质联用法（liquid chromatography-mass spectrometry，LC-MS）等[10-12]。黄逸文等[13]同时建立LC-MS天然同位素校正法和^{1}H NMR相对定量法用于药物氘代率测定，其中LC-MS通过选择离子监测（selected ion monitoring，SIM）模式结合ChemDraw天然同位素分布校正，有效消除^{13}C、^{37}Cl等同位素干扰，^{1}H NMR法通过优化混合溶剂体系与定量特征峰，实现精准定量检测，两种方法经验证准确度和稳定性均良好，3批商业化样品氘代率测定结果一致（≥99.0%）。Kumar S等[14]联合使用HR-MS和NMR，分别完成药物氘代率、同位素杂质含量定量及氘代修饰位点确证，保障了氘代药物结构与纯度检测的准确性。Bi C等[15]开发了LC-MS检测方法，结合天然同位素校正算法与色谱、质谱参数优化，实现氘可利西替尼及其原料d_3-甲基胺盐酸盐中D_0、D_1、D_2等同位素杂质的精准定量，并通过衍生化策略拓展了原料杂质d_3-甲基胺盐酸盐的检测适用范围。高敏等[16]采用自动元素分析仪检测氘代有机物中氘、氢的含量，通过经验公式校正检测基线偏离，解决了检测器无法区分H_2O与D_2O的技术难题，为氘代物含量的检测提供了新的技术参考。

现有检测技术可基本满足常规氘代药物的纯度检测需求，但针对新型氘代化合物的结构特异性与工业化规模化质量控制的需求，仍需开发专属、灵敏、重复性良好且适用性强的定量检测方法。基于此，本研究建立LC-MS检测方法用于X107氘代率及氘同位素杂质的同步测定，通过选择性离子扫描模式采集各氘代组分的色谱峰面积，结合天然同位素校正公式扣除同位素基线干扰，同时完成专属性、线性、灵敏度、精密度、准确度等系统方法学验证，旨在建立一套专属可靠、可用于常态化质控的检测技术，为X107工业化生产的杂质管控与质量标准建立提供科学依据与技术支撑。

1　仪器与试药

1.1　仪器

Waters I-class Plus型超高效液相色谱系统串联XEVO TQ-XS型三重四极杆质谱仪（美国Waters公司）、Agilent 1290 Infinity Ⅲ型高效液相色谱系统串联6495D型三重四极杆质谱仪（美国安捷伦科技公司）；XPR225DR型分析天平（瑞士梅特勒-托利多公司）。

1.2　试药

X107原料药（批号241101、240801、241102）、X107对照品（批号H2101-D241102）、D_0对照品（批号H2100-X-241086），均购自西安新通药物研究股份有限公司。甲酸（批号D712714，质谱纯，上海安谱实验科技股份有限公司）；甲醇（批号F24OBQ203，质谱纯，美国赛默飞世尔科技公司）。

2　方法

2.1　色谱、质谱条件

色谱条件：采用Agilent InfinityLab Poroshell

120 CS-C_{18}色谱柱(100 mm×3.0 mm,2.7 μm);以体积分数0.1%甲酸水溶液(A)-甲醇(B)为流动相,进行梯度洗脱,梯度洗脱程序:0~11 min,60% B→95% B;11~17 min,95% B;17.1 min,60% B);柱温为40 ℃;样品温度为8 ℃;流速为0.3 mL·min^{-1};进样量为1 μL。

质谱条件:电喷雾电离(electrospray ionization,ESI),正离子电离模式;离子源温度为150 ℃;毛细管电压为3 kV;锥孔电压为70 V;脱溶剂气温度为250 ℃;雾化气压力为7 bar;采用选择离子监测(selected ion monitoring,SIR)模式,监测离子质荷比(m/z)分别为456.1、457.1、458.1、459.1、460.1、461.1、462.1。

2.2 灵敏度检测溶液的制备

取D_0对照品适量,精密称定,加甲醇溶解并稀释定容,配制得到质量浓度为2 ng·mL^{-1}的灵敏度检测溶液。

2.3 供试品溶液的制备

取X107原料药样品约20 mg,精密称定,置于100 mL量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀;精密吸取上述溶液0.25 mL,置于50 mL量瓶中,用甲醇稀释至刻度,摇匀,制得质量浓度为1 μg·mL^{-1}的供试品溶液。

2.4 氘代率的计算方法

采用SIR扫描模式采集供试品溶液中各氘代杂质(D_0、D_1、D_2、D_3、D_4、D_5)及目标氘代药物(D_6)的[M+H^+]色谱峰,记录各组分实测峰面积,依次标记为A_0、A_1、A_2、A_3、A_4、A_5、A_6。

天然同位素的存在,使各组分实测峰面积存在不同程度的基线干扰,直接计算会导致检测结果出现偏差。本研究依托ChemDraw软件拟合得到D_0~D_5各组分的天然同位素理论相对丰度,通过校正公式对实测峰面积进行解卷积校正,扣除天然同位素干扰,得到各组分校正后的峰面积(CA_0~CA_6),具体校正公式如下:

$CA_0=A_0$;

$CA_1=A_1-21.64\%CA_0$;

$CA_2=A_2-21.64\%CA_1-67.05\%CA_0$;

$CA_3=A_3-21.64\%CA_2-67.05\%CA_1-14.17\%CA_0$;

$CA_4=A_4-21.64\%CA_3-67.05\%CA_2-14.17\%CA_1-12.22\%CA_0$;

$CA_5=A_5-21.64\%CA_4-67.05\%CA_3-14.17\%CA_2-12.22\%CA_1-2.42\%CA_0$;

$CA_6=A_6-21.64\%CA_5-67.05\%CA_4-14.17\%CA_3-12.22\%CA_2-2.42\%CA_1$。

基于校正后的峰面积,计算各氘代组分的摩尔百分含量X_n(n=0,1,2,3,4,5,6),其中X_6为药物氘代率,X_0~X_5为各氘代同位素杂质的相对含量。计算公式为$X_n=[CA_n/(CA_0+CA_1+CA_2+CA_3+CA_4+CA_5+CA_6)]\times 100\%$

3 结果

3.1 峰面积校正参数的验证

自然界中碳、氯、氧等元素存在固定比例的天然同位素(^{13}C、^{37}Cl、^{18}O等),质谱测定过程中会形成M、M+1、M+2等同位素峰簇,对氘代组分的特征离子峰产生叠加干扰,直接采用实测峰面积计算会导致氘代率结果失真。本研究通过峰面积解卷积校正方法,扣除天然同位素带来的非氘代同位素丰度干扰,获得各氘代组分的真实峰面积,保障定量结果的准确性。

取D_0对照品适量,加甲醇溶解并稀释制成质量浓度为1 μg·mL^{-1}的D_0对照品溶液(等效于100%供试品质量浓度),按照2.1项下色谱、质谱条件进样检测,记录D_0对照品及各天然同位素对应的峰面积,计算实测相对丰度,并与ChemDraw软件理论丰度值进行对比,计算相对偏差。见表1。D_0各天然同位素化合物相对丰度实测值与理论值的相对偏差均<2%,表明本方法采用的理论丰度校正参数准确可靠,可用于各氘代组分峰面积的校正计算。

表1 D_0对照品的天然同位素丰度比

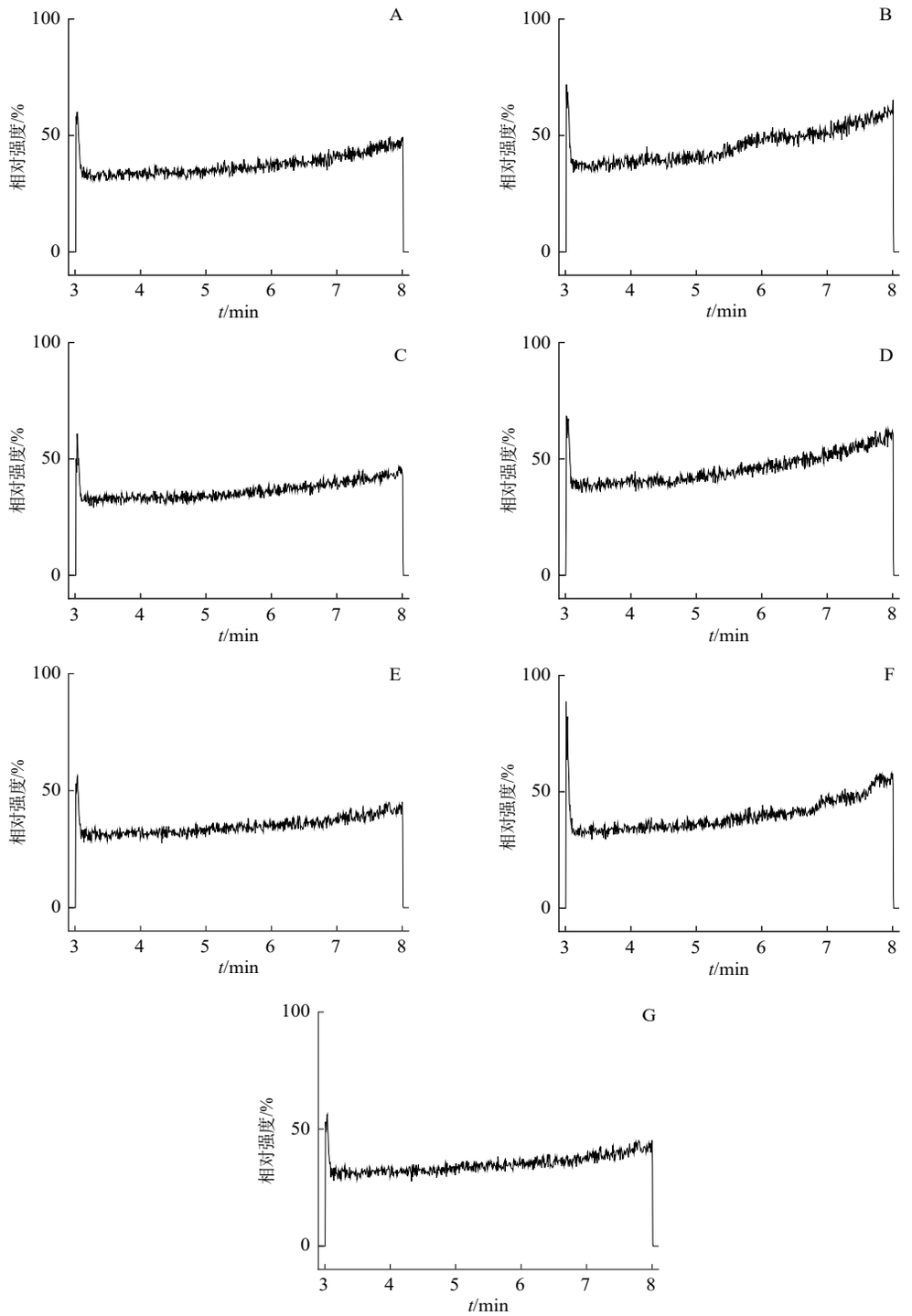
Tab. 1 Natural isotopic abundance ratio of the D_0 reference standard

同位素同系物	[D_0+H]$^+$	[D_0+H+1]$^+$	[D_0+H+2]$^+$	[D_0+H+3]$^+$	[D_0+H+4]$^+$	[D_0+H+5]$^+$	[D_0+H+6]$^+$
m/z	456.1	457.1	458.1	459.1	460.1	461.1	462.1
理论丰度比/%	100.00	21.64	67.05	14.17	12.22	2.42	0.33
实测丰度比/%	100.00	22.83	67.96	14.78	13.39	2.79	0.64
相对偏差/%	0	1.19	0.91	0.61	1.17	0.37	0.31

3.2 专属性的考察

取甲醇空白溶液、2.0%加标溶液,按照2.1项下色谱、质谱条件进样测定,分别采集m/z=456.1、457.1、458.1、459.1、460.1、461.1、462.1对应的提取离子色谱图。结果显示,空白溶液各离子通道无明显色谱峰,对各氘代组分检测无干扰;2.0%加标溶液中

目标组分的保留时间为 5.541 min，目标峰的峰形良好，周围无杂质峰干扰，表明该方法的专属性良好，可实现目标组分的专属识别与定量。见图 1、图 2。



注：A. D_0（m/z 456.1）；B. D_1（m/z 457.1）；C. D_2（m/z 458.1）；D. D_3（m/z 459.1）；E. D_4（m/z 460.1）；F. D_5（m/z 461.1）；G. D_6（m/z 462.1）。

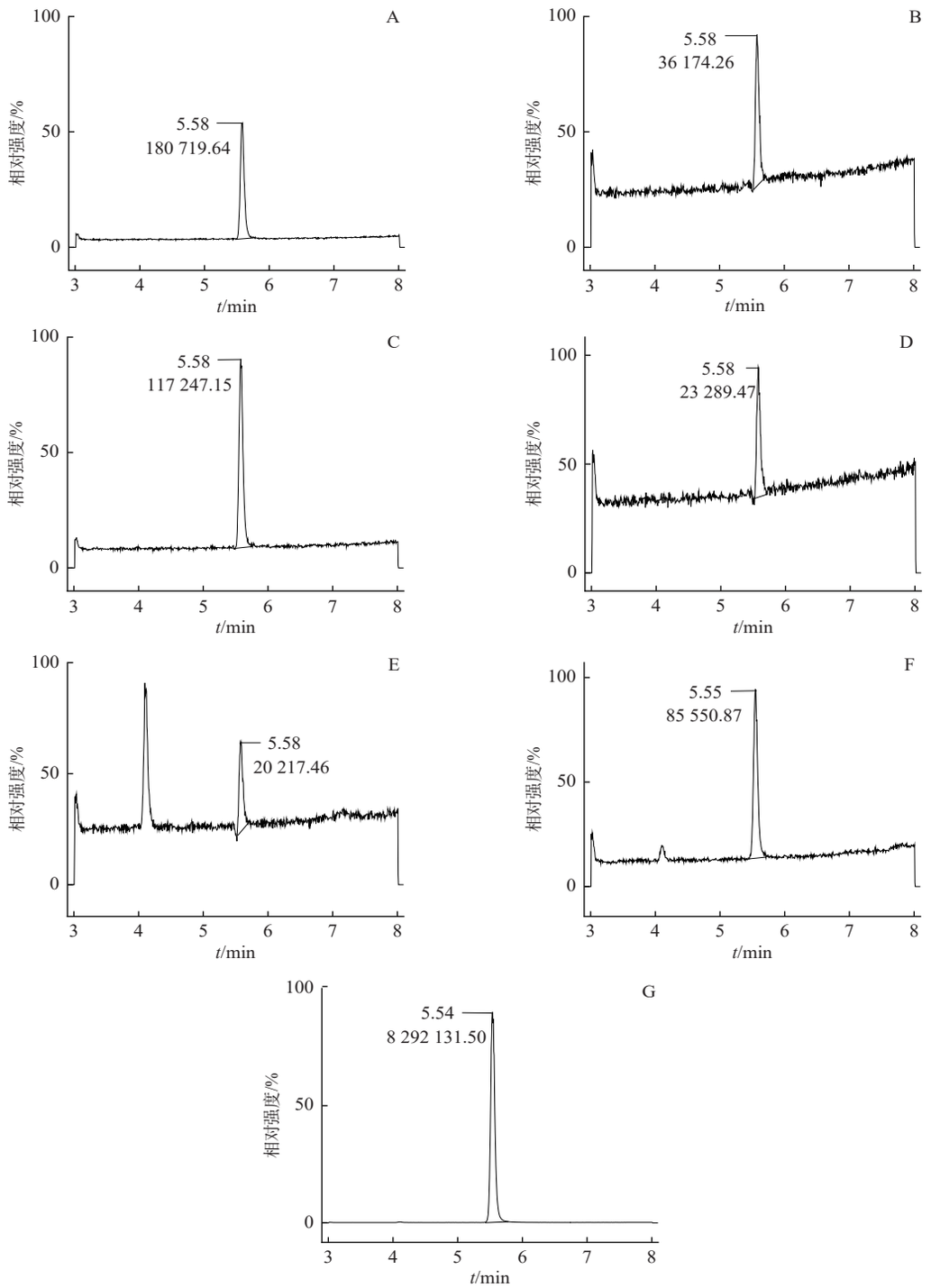
图 1　空白溶液的提取离子流色谱图

Fig. 1 Extract ion chromatograms of the blank solution

3.3　线性关系与检测范围

取 D_0 对照品适量，精密称定，用甲醇溶解稀释，配制成质量浓度分别为 2、10、20、200、500 ng·mL^{-1} 及 1、1.2 μg·mL^{-1} 的系列梯度溶液（分别等效于供试品质量浓度的 0.2%、1%、2%、20%、50%、100%、120%）；另取 D_6 对照品适量，精密成定，用甲醇溶解稀释，配制成质量浓度分别为 2、20、30 ng·mL^{-1} 的系列梯度溶液（分别等效于供试品质量浓度的 0.2%、

2.0%、3.0%)。按照2.1项下色谱、质谱条件,依次进样检测,记录峰面积,以质量浓度为横坐标(x),峰面积为纵坐标(y)进行线性回归分析。D_0、D_6在各自对应质量浓度范围内线性关系良好。见表2。



注:A. D_0(m/z 456.1);B. D_1(m/z 457.1);C. D_2(m/z 458.1);D. D_3(m/z 459.1);E. D_4(m/z 460.1);F. D_5(m/z 461.1);G. D_6(m/z 462.1)。

图2 2.0%加标溶液的提取离子流色谱图

Fig. 2 Extract ion chromatograms of 2.0% spiked solution

3.4 相对响应因子的验证

基于D_0、D_6线性回归方程斜率计算相对响应因子,二者线性方程斜率(K)比值为1.08。表明D_0与D_6的色谱峰信号响应能力基本一致,无显著差异,可直接采用各氘代组分校正后的峰面积计算摩尔百分含量,无须额外校正响应偏差,定量结果可靠。

3.5 定量限的考察

取质量浓度为2 ng·mL^{-1}的灵敏度检测溶液,按

照2.1项下色谱、质谱条件进样测定，记录色谱峰的峰面积。色谱峰信噪比（signal-to-noise ratio，S/N）为10时确定为定量限（limit of quantitation，LOQ）。结果显示，该质量浓度下S/N=10，确定本方法的LOQ为2 ng·mL^{-1}，等效于供试品质量浓度的0.2%，表明该方法灵敏度较高，可满足微量氘代元素杂质定量检测的要求。

表2　回归方程、相关系数及相对响应因子的测定结果

Tab. 2 Results of regression equations, correlation coefficients, and relative correction factors

化合物	回归方程	r	范围	相对响应因子
D_0	y_1=8 375.060 9x_1+32 179.844 4	0.999 9	2 ng·mL^{-1}～1.2 μg·mL^{-1}	1.08
D_6	y_2=9 082.057 4x_2+2 561.186 3	0.999 9	2 ng·mL^{-1}～30 ng·mL^{-1}	

3.6　重复性的考察

取同一批X107供试品，按照2.3项下方法平行制备6份供试品溶液，按照2.1项下色谱、质谱条件进样测定，计算各氘代组分的摩尔百分含量。结果显示，D_0～D_4组分均低于LOQ，未检出；D_5杂质含量为0.939%～0.973%，相对标准偏差（relative standard deviation，RSD）为1.2%；D_6主成分氘代率为99.027%～99.061%，RSD为0.02%。各组分检测结果的RSD均小于2%，表明该方法的重复性与精密度均良好。

3.7　加样回收率的考察

取同一批供试品溶液，分别添加D_0对照品，配制成加标质量浓度分别为2、20、30 ng·mL^{-1}的加样供试品溶液（分别等效于供试品质量浓度的0.2%、2.0%、3.0%），每个质量浓度平行制备3份，按照2.1项下色谱、质谱条件进样测定，计算D_0的加样回收率。见表3。结果显示，各质量浓度组的平均回收率为111.15%～118.45%，RSD为1.1%～6.7%。其中3.0%高质量浓度组的回收率与RSD均高于其他质量浓度组，推测由高质量浓度配制过程中的误差累积、仪器响应轻微偏移所致，但整体回收率均处于药物质量检测可接受的范围内，方法的准确性良好，可满足样品定量检测的需求。

表3　加样回收率的测定结果

Tab. 3 Results of recovery test

溶液名称	加入量/(ng·mL^{-1})	测得量/(ng·mL^{-1})	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
0.2%加标溶液	1.907 2	2.238 2	117.36	118.45	1.1
	1.907 2	2.286 6	119.89		
	1.907 2	2.252 5	118.10		
2.0%加标溶液	19.071 7	22.606 6	118.53	117.10	1.2
	19.071 7	22.074 5	115.74		
	19.071 7	22.319 0	117.03		
3.0%加标溶液	28.607 6	34.267 3	119.78	111.15	6.7
	28.607 6	30.759 5	107.52		
	28.607 6	30.363 5	106.14		

3.8　稳定性的考察

将供试品溶液置于8 ℃条件下避光保存，分别于0、30 h取样，按照2.1项下色谱、质谱条件进样测定，计算各氘代组分的含量及氘代率。结果显示，两个时间点下D_0～D_4组分均未检出，D_5杂质的含量均为0.961%，D_6的氘代率均为99.039%，各指标无明显变化。表明供试品溶液在8 ℃储存条件下，30 h内理化性质稳定，可满足批量样品检测时间的需求。

3.9　耐用性的考察

更换Agilent 1290 Ⅲ+6495D液质联用仪，对241101批次X107样品进行复测，对比两次检测的氘代杂质含量与氘代率结果。结果显示，更换仪器后样品检测结果无显著差异，表明本检测方法对设备的适用性强，耐用性良好。

3.10　实际样品的检测

取3批X107原料药样品，按照2.3项下方法制备供试品溶液，按照2.1项下色谱、质谱条件进样测

定，计算氘代率及各氘代杂质的含量。3批样品氘代率均≥99.0%，主要杂质为不完全氘代杂质D_5，D_0～D_4杂质基本低于定量限，样品整体纯度符合质控标准。见表4。

表4 3批样品氘代率及杂质的检测结果

Tab. 4 Detection results of deuteration rate and impurities for 3 batches of samples

批号	氘代率/%	氘代杂质
240801	99.1	D_0～D_4(<LOQ)、D_5(0.9%)
241101	99.0	D_0～D_4(<LOQ)、D_5(1.0%)
241102	99.2	D_0(0.2%)、D_1～D_4(<LOQ)、D_5(0.6%)

4 讨论

本研究初期尝试采用NMR建立X107氘代杂质的定量方法，但结果显示，在非氘代杂质特征化学位移区间内存在大量未知杂峰干扰，无法有效区分不完全氘代杂质(D_1～D_5)与体系共存杂质。同时，氘代系列杂质对照品存在制备难度大、分离纯化周期长、成本高昂等问题，无法通过逐一对照加标完成方法的专属性确证，难以满足常态化质量控制需求。

相较于NMR法，LC-MS联用技术兼具高效色谱分离能力与质谱高选择性识别优势，可在色谱维度分离基质干扰组分，同时通过特征质荷比实现各氘代同位素组分的专属识别，无须全套氘代杂质对照品即可完成方法学验证与精准定量，更适配氘代药物复杂体系的杂质检测。本研究通过建立天然同位素校正公式，有效消除^{13}C、^{37}Cl等天然同位素的基线叠加干扰，解决了质谱检测中氘代率结果偏高、定量失真的问题，大幅提升了检测准确度。同时，全套方法学验证结果证实，该方法的灵敏度高、重复性好、准确度可靠、设备适用性强、操作简便、检测耗时短，可高效完成X107样品的批量检测。

综上所述，本研究成功建立了基于天然同位素校正的LC-MS检测方法，用于同步测定氘代新药X107的氘代率及氘同位素杂质含量。该方法通过ChemDraw天然同位素分布数据构建校正公式，有效避免天然同位素对质谱检测信号的干扰，解决了传统检测方法定量偏差较大的问题。系统方法学验证结果表明，该方法的专属性强、灵敏度高、精密度与准确度均良好、溶液稳定性佳、耐用性优异，可稳定用于X107原料药的质量检测。3批实际样品检测结果显示，X107原料药氘代率均≥99.0%，杂质以微量不完全氘代杂质D_5为主，整体质量稳定可控，符合氘代药物质控要求。本方法操作简便、适用性广，不仅可满足X107研发及工业化生产中的常态化质量管控需求，也为同类新型氘代药物的氘代率与同位素杂质定量检测提供了可靠的技术参考，具备较高的科研价值与产业化应用前景。

参考文献：

[1] Di Martino R M C, Maxwell B D, Pirali T. Deuterium in drug discovery: Progress, opportunities and challenges[J]. Nat Rev Drug Discov, 2023, 22(7): 562-584.

[2] 周晓力，倪雪，许卉，等. 氘代药物的发展现状与优势分析[J]. 中国药学杂志，2025，60(21)：2262-2272.
Zhou Xiaoli, Ni Xue, Xu Hui, et al. Analysis of the development status and advantages of deuterated drugs[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 2025, 60(21): 2262-2272.

[3] Belete T M. Recent updates on the development of deuterium-containing drugs for the treatment of cancer[J]. Drug Des Dev Ther, 2022, 16: 3465-3472.

[4] Kaur S, Gupta M. Deuteration as a tool for optimization of metabolic stability and toxicity of drugs[J]. Glob J Pharm &Pharm Sci, 2017, 1(4): 79-90.

[5] Dean M, Sung V W. Review of deutetrabenazine: A novel treatment for chorea associated with Huntington's disease[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12: 313-319.

[6] Timmins G S. Deuterated drugs: Where are we now?[J]. Expert Opin Ther Pat, 2014, 24(10): 1067-1075.

[7] 李嘉怡，王翰丞，张涵，等. 药物分子氘代修饰方法研究进展[J]. 中国医药工业杂志，2024，55(11)：1449-1466.
Li Jiayi, Wang Hancheng, Zhang Han, et al. Research progress of deuterated modification of drug molecules[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2024, 55(11): 1449-1466.

[8] Chang Y, Yesilcimen A, Cao M, et al. Catalytic deuterium incorporation within metabolically stable β-amino C-H bonds of drug molecules[J]. J Am Chem Soc, 2019, 141(37): 14570-14575.

[9] 孙得洋，刘燕，黄海伟. 氘代药物原料药质量控制要素分析[J]. 中国新药杂志，2024，33(13)：1311-1315.
Sun Deyang, Liu Yan, Huang Haiwei. Analysis on the quality control of active pharmaceutical ingredients of deuterated drugs[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2024, 33(13): 1311-1315.

[10] 黄逸文，李忠，鲁辉，等. 氘代药物氘同位素纯度检测方法研究进展[J]. 药学学报，2024，59(5)：1176-1185.
Huang Yiwen, Li Zhong, Lu Hui, et al. Recent advances in analytical techniques for deuterium isotopic purity of deuterated drugs[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2024, 59(5): 1176-1185.

[11] 李琦，谢逸菲，张丽，等. 氘代药物分析检测技术研究进展[J]. 医药导报，2023，42(7)：989-994.
Li Qi, Xie Yifei, Zhang Li, et al. Research progress on detection methods of deuterated drugs[J]. Herald of

Medicine,2023,42(7):989-994.

[12] 田甜,刘书妤,李双青,等. 高分辨质谱测定氘标记化合物同位素分布与丰度的方法研究[J]. 分析化学,2021,49(4):563-570.
Tian Tian,Liu Shuyu,Li Shuangqing,et al. Determination of isotope distribution and abundance of deuterium labeled compounds by high resolution mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2021, 49(4): 563-570.

[13] 黄逸文,吴杨,程侠菊,等. LC-MS法结合天然同位素校正和^{1}H NMR相对定量法2种方法测定氘代新药甲苯磺酸多纳非尼的氘代率[J]. 药学学报,2023,58(10):3082-3089.
Huang Yiwen, Wu Yang, Cheng Xiaju, et al. Determination of deuterium incorporation of new drug donafenib tosilate by 2 methods of LC-MS with natural isotope abundance correction and ^{1}H NMR relative quantitative method[J]. Acta Pharmaceutica Sinica,2023,58(10):3082-3089.

[14] Kumar S, Gajjela R, Kumar H, et al. A strategy for evaluation of isotopic enrichment and structural integrity of deuterium labelled compounds by using HR-MS and NMR[J]. Anal Methods,2023,15(11):1470-1477.

[15] Bi C,Shi Y,Ding W,et al. Robust liquid chromatography-mass spectrometry determination of deuterium isotopologues for quality control of deucravacitinib using nominal mass instrumentation[J]. Org Process Res Dev,2024,28(12):4380-4391.

[16] 高敏,张剑锋,张冠麟,等. 自动元素分析仪测定氘代有机物中氘和氢的含量[J]. 分析试验室,2025,44(5):762-766.
Gao Min, Zhang Jianfeng, Zhang Guanlin, et al. Microanalysis of deuterium and hydrogen in deuterated organics by automatic elemental analyzer[J]. Chinese Journal of Analysis Laboratory,2025,44(5):762-766.