

UPLC 测定注射用醋酸西曲瑞克中有关物质的含量

薛巧如, 刘冰滢, 陈华*, 邓锋(广东省药品检验所, 国家药品监督管理局血液制品质量控制重点实验室, 广东省药品监督管理局血液制品质量控制重点实验室, 广州 510663)

摘要: 目的 建立 UPLC 测定注射用醋酸西曲瑞克的有关物质含量的方法。方法 采用色谱柱 ACQUITY UPLC CSHTM C₁₈ (2.1 mm×150 mm, 1.7 μm), 流动相 A 为 0.05 mol·L⁻¹ 高氯酸钠溶液(磷酸调节 pH 值至 2.0), 流动相 B 为 0.05 mol·L⁻¹ 高氯酸钠溶液-乙腈(30:70)(磷酸调节 pH 值至 2.0), 梯度洗脱, 流速为 0.2 mL·min⁻¹, 检测波长为 226 nm, 进样量为 1 μL。结果 杂质 A、B、C、D、E、F 的检测浓度范围分别为 0.127 8~6.390 4, 0.124 4~6.221 3, 0.126 8~6.340 8, 0.120 5~6.025 6, 0.120 9~6.047 3, 0.127 7~6.389 4 μg·mL⁻¹, 各杂质检出限约为 0.04 ng, 杂质 B、D、E 定量限约为 0.12 ng, 杂质 A、C、F 定量限约为 0.13 ng, 平均加样回收率分别为 97.4%, 95.2%, 101.5%, 105.3%, 100.7%, 97.4%, RSD 分别为 1.7%, 3.0%, 3.8%, 2.4%, 0.8%, 2.8%(n=9)。结论 本方法快速、简便、准确、专属性强, 可用于注射用醋酸西曲瑞克中有关物质的定量研究。

关键词: 超高效液相色谱法; 醋酸西曲瑞克; 有关物质

中图分类号: R917.101 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)02-0203-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.02.011

引用本文: 薛巧如, 刘冰滢, 陈华, 等. UPLC 测定注射用醋酸西曲瑞克中有关物质的含量[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(2): 203-207.

Determination of Related Substances of Cetrorelix Acetate Injection by UPLC

XUE Qiaoru, LIU Bingying, CHEN Hua*, DENG Feng(*Guangdong Institute for Drug Control, NMPA Key Laboratory of Quality Control of Blood Products, Guangdong Drug Administration Key Laboratory of Quality Control and Research of Blood Products, Guangzhou 510663, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish an UPLC method for determination of related substances of Cetrorelix Acetate injection. **METHODS** The separation was performed on ACQUITY UPLC CSHTMC₁₈ column(2.1 mm×150 mm, 1.7 μm), 0.05 mol·L⁻¹ sodium perchlorate solution(adjust the pH with phosphoric acid to 2.0) was used as mobile phase A, and 0.05 mol·L⁻¹ sodium perchlorate solution-acetonitrile(30:70)(adjust the pH with phosphoric acid to 2.0) was used as mobile phase B, with a gradient elution. Flow rate was 0.2 mL·min⁻¹, the detection wavelength was 226 nm and sample volume was 1 μL. **RESULTS** The linear ranges of impurity A, B, C, D, E and F were 0.127 8~6.390 4, 0.124 4~6.221 3, 0.126 8~6.340 8, 0.120 5~6.025 6, 0.120 9~6.047 3, 0.127 7~6.389 4 μg·mL⁻¹, respectively. The limits of detection of each impurities was about 0.04 ng. The limits of quantitation of impurity B, D, E were about 0.12 ng, that of impurity A, C, F were about 0.13 ng. The average recoveries were 97.4%, 95.2%, 101.5%, 105.3%, 100.7%, 97.4%, respectively. RSDs were 1.7%, 3.0%, 3.8%, 2.4%, 0.8%, 2.8%(n=9), respectively. **CONCLUSION** The method is rapid, simple, accurate and specific and can be used for the quantitative study on related substances in Cetrorelix Acetate for injection.

KEYWORDS: UPLC; cetrorelix acetate; related substances

注射用醋酸西曲瑞克的主成分为醋酸西曲瑞克, 为 10 个氨基酸组成的合成多肽, 化学名为 *N*-乙酰-3-(2-萘)-*D*-丙氨酰-*p*-氯-苯丙氨酰-3-(3-吡啶基)-*D*-丙氨酰-*L*-丝氨酰-*L*-酪氨酰-*N*⁵-氨甲酰-*D*-鸟氨酰-*L*-亮氨酰-*L*-精氨酰-*L*-脯氨酰-*D*-丙氨酰胺醋酸盐。醋酸西曲瑞克是人工合成的一种新型促性腺激素释放激素拮抗剂, 多用于接受控制性超排卵辅助生殖治疗的妇女, 防止过早出现的促黄体生成激素峰及控制随后的排卵, 以及治疗子宫内

膜异位症, 临床上安全性较高^[1-3]。也有报道研究西曲瑞克对化疗后卵巢损伤的保护作用^[4]。

目前各国药典未见收载醋酸西曲瑞克的质量标准, 关于其质量研究报道较少。醋酸西曲瑞克的制备采用固相合成法, 因此存在一定错失肽和缺失肽杂质的可能, 会有多个可能存在的微量杂质, 对于合成多肽来讲, 杂质控制是质量控制的重点。这类杂质结构类似, 对色谱分离条件的要求较高。现行注册标准 YBH03392018 中采用

作者简介: 薛巧如, 女, 硕士, 副主任药师
gdchenhua@sina.com

E-mail: 12236008@qq.com

*通信作者: 陈华, 女, 硕士, 主任药师

E-mail:

HPLC 测定醋酸西曲瑞克中 6 个已知杂质(杂质 A~F, 见表 1)^[5], 经笔者所在课题组验证后发现, 该法分析时间长达 130 min, 各杂质不易完全分离。因此笔者建立 UPLC 对注射用醋酸西曲瑞克中的 6 种已知杂质进行考察, 以期控制该制剂的杂质, 也为该制剂中有关物质的检测提供新的方法, 并考察进口制剂与国内制剂的杂质水平。

表 1 注射用醋酸西曲瑞克中的 6 种杂质的信息
Tab. 1 Information of 6 impurities in cetorelix acetate for injection

杂质简称	杂质肽序	杂质名称
杂质 A	Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Orn-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH ₂	Cit6 脱酰胺西曲瑞克
杂质 B	Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH ₂	Tyr5 缺失肽西曲瑞克
杂质 C	Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-D-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH ₂	Ser4 消旋体西曲瑞克
杂质 D	Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-OH	脱酰胺西曲瑞克
杂质 E	Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser(Ac)-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH ₂	Ser4 乙酰化西曲瑞克
杂质 F	Ac-D-Nal-D-Cpa-D-Pal-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-Pro-D-Ala-NH ₂	双 Pro 杂质

1 材料

1.1 仪器

ThermoVanquish Pump H 超高效液相色谱仪(美国 Thermo Scientific 公司); Waters e2695 型高效液相色谱仪/2489 紫外检测器(美国 Waters 公司); MS205DU 十万分之一电子天平(瑞士梅特勒-托利多仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

对照品: 西曲瑞克(批号: RSCY-23300003; 含量: 88.7%)、杂质 A(批号: RSCY-23401001; 含量: 87.6%)、杂质 B(批号: RSCY-23402001; 含量: 85.4%)、杂质 C(批号: RSCY-23403001; 含量: 87.1%)、杂质 D(批号: RSCY-23404001; 含量: 89.6%)、杂质 E(批号: RSCY-23405001; 含量: 88.8%)和杂质 F(批号: RSCY-23406001; 含量: 82.0%)均为深圳瀚宇药业自制, 提供分析报告单; 注射用醋酸西曲瑞克制剂 1(深圳瀚宇药业, 批号: 1131200204), 制剂 2(批号: P00372A)、制剂 3(批号: P00377A)和制剂 4(批号: P00378A)来自法国 Pierre Fabre Medicament Production, Aquitaine Pharm International, 制剂 1~4 的规格均为每瓶 0.25 mg(以西曲瑞克计); 乙腈为色谱纯; 高氯酸、冰醋酸为分析纯; 水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

WATERS ACQUITY UPLC CSHTM C₁₈ 色谱

柱(2.1 mm×150 mm, 1.7 μm); 0.05 mol·L⁻¹高氯酸钠溶液(用磷酸调节 pH 值至 2.0)为流动相 A, 0.05 mol·L⁻¹高氯酸钠溶液-乙腈(30:70)(用磷酸调节 pH 值至 2.0)为流动相 B, 梯度洗脱 60 min, 洗脱程序见表 2; 流速为 0.2 mL·min⁻¹, 进样量为 1 μL, 检测波长为 226 nm, 柱温为 60 °C, 柱前加热器温度为 60 °C。

表 2 梯度洗脱条件
Tab. 2 Condition of gradient elution

t/min	流动相 A/%	流动相 B/%
0	70	30
5	62	38
33	58	42
43	0	100
55	0	100
55.1	70	30
60	70	30

2.2 溶液的制备

2.2.1 系统适用性溶液的制备 取杂质 A、杂质 B、杂质 C、杂质 D、杂质 E、杂质 F 对照品与醋酸西曲瑞克对照品适量, 加 30%冰醋酸溶液制成每 1 mL 中含各杂质 1.25 μg 与西曲瑞克 0.25 mg 的混合溶液, 摇匀, 即得。

2.2.2 混合对照品溶液的制备 精密称取醋酸西曲瑞克、杂质 A~F 对照品约 14 mg, 用 30%冰醋酸溶液定容至 100 mL, 摇匀, 作为混合对照品母液; 精密量取 1.0 mL, 用 30%氯化钠溶液定容至 100 mL, 即得混合对照品溶液。

2.2.3 供试品溶液的制备 取制剂 1~4 样品 10 支, 每支分别精密加入 30%冰醋酸溶液 1 mL 使溶解, 混匀, 作为供试品溶液。

2.3 系统适用性试验

取“2.2.1”项下系统适用性溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样分析, 记录色谱图。系统适用性图谱中, 各相邻峰间的分离度好, 杂质 B 峰与西曲瑞克峰的分度为 1.7, 西曲瑞克及各杂质理论板数均>5 000, 系统适用性图谱见图 1。

2.4 专属性试验

2.4.1 辅料干扰试验 取甘露醇 5.08 g, 加水 400 mL 混匀, 加稀盐酸调节 pH 值至 3.51, 然后加水稀释至 500 mL, 摇匀, 即得空白辅料溶液。精密量取 1 μL 空白辅料溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样分析, 记录色谱图。结果显示, 注射用醋酸西曲瑞克的辅料及溶剂无干扰, 结果见图 1。

2.4.2 破坏性试验 取 1 支注射用醋酸西曲瑞克制剂 1, 加入 1 mL 30%冰醋酸溶液, 混匀, 作为未破坏样品溶液。另取 5 支, 按以下条件进行破坏。①酸破坏: 取 1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 0.5 mL, 加入样品中, 放置 1 h, 然后加 1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液 0.5 mL, 滤过, 即得酸破坏溶液; ②碱破坏: 取 1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液 0.5 mL, 加入样品中, 放置 1 h, 然后加 1 mol·L⁻¹ 盐酸溶液 0.5 mL, 滤过, 即得碱破坏溶液; ③高温破坏: 取样品 1 支, 置 60 °C 烘箱 3 h, 加 30%醋酸溶液 1 mL, 滤过, 即得高温破坏溶液; ④光破坏: 取样品 1 支, 置光照箱 24 h, 加 30%醋酸溶液 1 mL 溶解, 滤过, 即得光破坏溶液; ⑤氧化破坏溶液: 取样品 1 支, 加过氧化氢 0.1 mL, 加 30%醋酸溶液 0.9 mL, 放置 1 h 后滤过, 即得氧化破坏溶液。结果显示, 在不同破坏条件下, 西曲瑞克峰与降解产物峰均能有效分离, 其中碱破坏、氧化破坏条件下西曲瑞克的杂质明显增多, 但在酸、光照、高温破坏条件下具有较好的稳定性。未破坏样品溶液见图 1。

2.5 线性关系考察

精密量取“2.2.2”项下杂质对照品母液, 分别用 30%冰醋酸溶液稀释制成每 1 mL 中约含西曲瑞克和杂质 A、B、C、D、E、F 约 0.13, 0.25, 0.6, 1.25, 2.50, 3.8, 6.20 μg 的系列溶液。精密吸取上述系列溶液 1 μL, 按“2.1”项下色谱条件进样分析, 记录峰面积。以西曲瑞克和各杂质质量浓度为横坐标(x), 峰面积为纵坐标(y)进行线性回归, 西曲瑞克及各杂质的浓度线性范围见表 3。

2.6 检测限与定量限考察

取“2.2.2”项下混合对照品溶液适量, 加入 30%冰醋酸溶液逐步稀释, 按“2.1”项下色谱条件进样分析, 记录峰面积。以信噪比为 3 : 1 计算

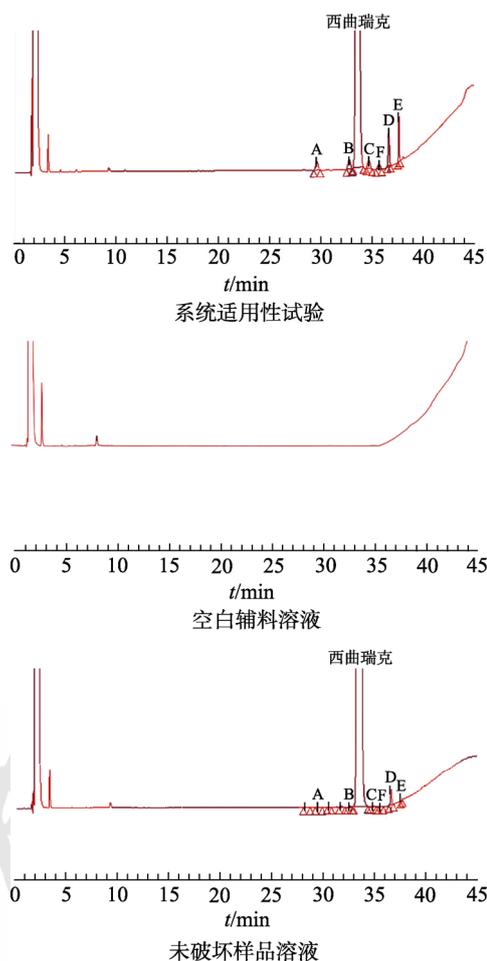


图 1 超高效液相色谱图

A-F-杂质 A-F。

Fig. 1 UPLC chromatograms

A-F-impurity A-F.

检出限, 信噪比 10 : 1 计算定量限。西曲瑞克和杂质 A、B、C、D、E、F 的检出限及定量限见表 3。

2.7 仪器精密度试验

取“2.2.2”项下混合对照品溶液适量, 按“2.1”项下色谱条件连续进样 6 次, 记录峰面积, 结果西曲瑞克和杂质 A、B、C、D、E、F 峰面积的 RSD 为 0.3%~1.5%(n=6), 表明仪器精密度良好。

表 3 线性关系、校正因子、检测限及定量限结果

Tab. 3 Results of linearity test, correction factor, LODs, LOQs

组分	线性范围/μg·mL ⁻¹	回归方程	R ² (n=8)	校正因子	定量限/ng	检出限/ng
杂质 A	0.127 8~6.390 4	y=204.22x+7.092 4	1.000 0	0.99	0.128	0.043
杂质 B	0.124 4~6.221 3	y=212.76x+6.507 4	1.000 0	0.95	0.124	0.041
西曲瑞克	0.126 9~6.346 4	y=201.40x+14.89 0	0.999 9	1.00	0.127	0.042
杂质 C	0.126 8~6.340 8	y=201.56x+3.730 4	0.999 9	1.00	0.127	0.042
杂质 F	0.127 7~6.389 4	y=192.19x+6.271 7	0.999 9	1.05	0.128	0.043
杂质 D	0.120 5~6.025 6	y=204.97x+3.974 3	0.999 8	0.98	0.121	0.040
杂质 E	0.120 9~6.047 3	y=191.16x+3.372 2	1.000 0	1.05	0.121	0.040

2.8 重复性试验

取注射用醋酸西曲瑞克制剂 1, 按“2.2.3”项下供试品溶液制备方法平行制备 6 份, 按“2.1”项下色谱条件进样分析, 记录峰面积, 并计算西曲瑞克和各杂质的含量。结果杂质 A 含量为 0.02%, RSD 为 1.2%, 杂质 B 含量为 0.02%, RSD 为 2.1%, 杂质 C 含量为 0.02%, RSD 为 1.4%, 杂质 F 含量为 0.01%, RSD 为 1.2%, 杂质 D 含量为 0.5%, RSD 为 0.8%, 杂质 E 含量为 0.02%, RSD 为 0.3%。

2.9 回收率试验

精密量取“2.2.2”项下各杂质混合对照品母液(每 1 mL 中约含杂质 A、B、C、D、E、F 0.1 mg) 3, 5, 6 mL, 分别用 30%冰醋酸溶液稀释至 10 mL 量瓶, 摇匀, 作为 60%回收测定用加标溶液 1、100%回收测定用加标溶液 2 和 120%回收测定用加标溶液 3; 取 9 支已知杂质含量的注射用醋酸西曲瑞克制剂 1, 每 3 支分别加入 1 mL 上述回收测定用加标溶液 1~3, 摇匀, 按“2.1”项下色谱条件进样分析。结果见表 4。

2.10 溶液稳定性考察

取注射用醋酸西曲瑞克制剂 1, 按“2.2.3”项下供试品溶液制备方法制备样品, 置 25 °C 室温下放置 12 h, 分别测定 2, 4, 6, 8, 12 h 各已知杂质及未知杂质的含量, 各已知杂质及未知杂质含量的 RSD%(n=5)均<1.5%, 提示本品在 12 h 内溶液较为稳定。

2.11 样品中各杂质含量测定结果

取注射用醋酸西曲瑞克制剂 1~4, 按“2.2.3”项下方法制备供试品溶液, 精密量取供试品溶液和混合对照品混合溶液 1 μL, 按“2.1”项下色谱条件进样分析, 记录峰面积。杂质 A、B、C、D、E、F 含量按外标法计算, 未知杂质以西曲瑞克对照品按外标法计, 结果见表 5。

3 讨论

3.1 杂质来源分析

西曲瑞克属于有活性的多肽类药物, 属于辅助生殖类治疗药物。多肽类药物具有活性强, 不稳定, 易降解的特点。目前多肽类物质的合成采用固相合成法, 以 Rinkamide 树脂为固相载体, 在适当的活化剂和偶联剂的作用下, 偶联进行目的序列肽树脂的合成^[6]。质量控制的项目应重点关注有关物质检查项。多肽药物的有关物质主要分

表 4 回收率试验结果

Tab. 4 Results of recovery experiment

杂质	已知量/ μg	加入量/ μg	测得量/ μg	回收率/ %	平均回 收率/%	RSD/ %
杂质 A	0.022 3	0.383 4	0.389 0	92.6	97.4	1.7
	0.022 3	0.383 4	0.391 8	95.0		
	0.022 3	0.383 4	0.390 0	95.3		
	0.022 3	0.639 0	0.662 0	92.8		
	0.022 3	0.639 0	0.647 9	101.0		
	0.022 3	0.639 0	0.657 8	98.9		
	0.022 3	0.766 9	0.757 2	94.0		
	0.022 3	0.766 9	0.766 0	94.2		
	0.022 3	0.766 9	0.775 4	92.9		
杂质 B	0.019 3	0.373 3	0.365 1	92.6	95.2	3.0
	0.019 3	0.373 3	0.373 9	95.0		
	0.019 3	0.373 3	0.375 1	95.3		
	0.019 3	0.622 1	0.596 4	92.8		
	0.019 3	0.622 1	0.647 5	101.0		
	0.019 3	0.622 1	0.634 5	98.9		
	0.019 3	0.746 6	0.721 2	94.0		
	0.019 3	0.746 6	0.722 9	94.2		
	0.019 3	0.746 6	0.713 1	92.9		
杂质 C	0.019 7	0.380 8	0.402 0	100.4	101.5	3.8
	0.019 7	0.380 8	0.393 6	98.2		
	0.019 7	0.380 8	0.387 8	96.7		
	0.019 7	0.634 6	0.682 6	104.5		
	0.019 7	0.634 6	0.690 5	105.7		
	0.019 7	0.634 6	0.671 3	102.7		
	0.019 7	0.761 6	0.839 7	107.7		
	0.019 7	0.761 6	0.761 3	97.4		
	0.019 7	0.761 6	0.780 9	100.0		
杂质 F	0.000 0	0.380 5	0.353 8	93.0	97.4	2.8
	0.000 0	0.380 5	0.383 1	100.7		
	0.000 0	0.380 5	0.368 9	97.0		
	0.000 0	0.634 1	0.594 2	93.7		
	0.000 0	0.634 1	0.610 7	96.3		
	0.000 0	0.634 1	0.628 3	99.1		
	0.000 0	0.760 9	0.750 1	98.6		
	0.000 0	0.760 9	0.763 6	100.3		
	0.000 0	0.760 9	0.742 8	97.6		
杂质 D	0.584 6	0.383 4	0.975 1	101.9	105.3	2.4
	0.584 6	0.383 4	0.983 9	104.2		
	0.584 6	0.383 4	1.004 2	109.4		
	0.584 6	0.638 9	1.244 2	103.2		
	0.584 6	0.638 9	1.249 3	104.0		
	0.584 6	0.638 9	1.256 4	105.1		
	0.584 6	0.766 7	1.386 9	104.6		
	0.584 6	0.766 7	1.395 5	105.8		
	0.584 6	0.766 7	1.422 3	109.3		
杂质 E	0.034 7	0.361 5	0.400 6	101.2	100.7	0.8
	0.034 7	0.361 5	0.402 8	101.8		
	0.034 7	0.361 5	0.395 6	99.8		
	0.034 7	0.602 6	0.646 4	101.5		
	0.034 7	0.602 6	0.641 8	100.8		
	0.034 7	0.602 6	0.631 3	99.0		
	0.034 7	0.723 1	0.763 0	100.7		
	0.034 7	0.723 1	0.761 3	100.5		
	0.034 7	0.723 1	0.764 2	100.9		

表 5 样品中各杂质含量测定结果

Tab. 5 Determination results of related substances in samples %

杂质	制剂 1	制剂 2	制剂 3	制剂 4
杂质 A	0.02	0.07	0.07	0.07
杂质 B	0.02	0.01	0.02	0.01
杂质 C	0.02	NA	NA	NA
杂质 F	NA	0.07	0.06	0.07
杂质 D	0.5	0.2	0.3	0.2
杂质 E	0.02	0.1	0.3	0.1
单杂	0.1	0.1	0.2	0.2
未知总杂质	0.1	0.3	0.3	0.5
总杂质	0.7	0.8	1.0	0.9

为 4 类：工艺杂质如断裂肽、缺失肽和错结肽等；降解杂质如多肽脱酰胺、氧化、还原、二硫键错配等；聚合物如二聚体及多聚体；光学杂质如消旋体、非对映异构体^[7-8]。醋酸西曲瑞克的杂质 A、D、E 为降解杂质，杂质 B、C、F 为工艺杂质。

3.2 色谱系统选择

本课题组前期考察了不同色谱柱 Xtimate UPLC C₁₈(2.1 mm×100 mm, 1.7 μm)、Ultimate UPLC Lp-C₁₈(2.1 mm×100 mm, 1.7 μm)、Acquity UPLC TM BEH C₁₈(2.1 mm×100 mm, 1.7 μm)，发现选择 Acquityuplc CSH C₁₈ 色谱柱，分离效果较为理想，系统适用性溶液能满足要求。

3.3 柱温的选择

前期色谱条件开发中发现，柱温对分离效果影响较大。考察 30, 40, 50, 60, 65 °C 温度下系统适用性溶液的分离效果。结果发现，柱温需达到 60 °C，系统适用性溶液才能满足要求，且仪器必须设置柱前加热。考察不同 UPLC(Waters I-class、Agilent 1290、Thermo vanquish)发现，柱前加热器温度及柱温均需设置为 60 °C，杂质 C 和杂质 F 分离度才可符合要求。

3.4 有关物质含量计算方法的选择

本研究考察比较了不同计算方法(杂质对照品法、自身对照法及面积归一化法)对有关物质结果的影响，3 种方法计算结果基本一致。因此，该类

多肽的有关物质常可用面积归一化法来计算多种已知杂质的含量。

3.5 UPLC 测定注射用醋酸西曲瑞克中有关物质的优点

在国内上市的国内外制剂，杂质类型基本一致，随着样品放置时间的增加，降解杂质增长较快，有必要建立有效的方法用以检测杂质的变化水平。目前进口制剂质量标准中仅控制杂质 D 和杂质 E，色谱条件不能完全分离以上 6 种已知杂质。YBH03392018 质量标准中 HPLC 有关物质检查方法为 130 min，主峰出峰时间为 60~80 min，杂质 B、C 峰与主峰、杂质 C 峰与杂质 F 峰较难分离。分离效果受柱效及流动相影响较大。本试验建立的 UPLC 可较好地解决上述问题，杂质 C 和杂质 F 的分离度达到 1.7，分析时间为 60 min，减少了有机试剂的使用，大大节约了成本，后续可为注射用醋酸西曲瑞克有关物质的检测提供新方法，也可为多肽类药物有关物质方法开发提供参考。

REFERENCES

- [1] ZHANG J, XU X Y, HE Y. Evaluation on non-clinical safety of cetorelix acetate for injection[J]. China Pharm(中国药业), 2015, 24(11): 3-6.
- [2] 姜晶晶, 高姗姗, 张洋, 等. 注射用醋酸西曲瑞克用于辅助生殖 91 例临床评价[J]. 中国药业, 2015, 24(23): 38-40.
- [3] JIANG J, GAO S, XU J. Efficacy and safety of gonadotropin-releasing hormone(GnRH) agonists triptorelin acetate and cetorelix acetate in assisted reproduction[J]. Med Sci Monit, 2018(24): 7996-8000.
- [4] 戴毅君, 许天文. 西曲瑞克对化疗后卵巢损伤的保护研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(S2): 15-16.
- [5] YBH03392018, 国家食品药品监督管理局标准[S]. 2018.
- [6] SHI W H, TIAN S M, XIANG G Y, et al. Solid phase synthesis of cetorelix[J]. Chin J Med Chem(中国药物化学杂志), 2010, 20(1): 40-43.
- [7] WANG K Q, XU H M. Advances in research on polypeptide drugs[J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2015, 39(9): 642-650.
- [8] HU Y X, JIANG Y, HAN T J. Effects of manufacturing process and process control on related substances of synthetic peptide drugs[J]. Chin J New Drugs(中国新药杂志), 2017, 26(18): 2143-2148.

收稿日期: 2021-03-09

(本文责编: 蔡珊珊)