

# LC-MS 同时测定醋酸卡泊芬净中的 3 种杂质

张拥军<sup>1</sup>, 梁紫琦<sup>2</sup>, 郭拥政<sup>1</sup>, 朱勇华<sup>1</sup>, 周文武<sup>1</sup>, 王书芳<sup>2,3\*</sup> (1.浙江野风药业股份有限公司, 浙江 东阳 322100; 2.浙江大学金华研究院转化药创制中心, 浙江 金华 321016; 3.浙江大学药学院, 杭州 310058)

**摘要:** 目的 建立同时测定醋酸卡泊芬净中杂质 A、C 和 D 的 LC-MS 方法。方法 色谱柱为 Waters CORTECS® C<sub>18</sub><sup>+</sup> (4.6 mm×150 mm, 2.7 μm) 色谱柱; 流动相 A 为 0.1% 甲酸-水溶液, 流动相 B 为 0.1% 甲酸-乙腈; 用电喷雾离子化单四极杆质谱, 以选择离子检测方式对杂质 A 和 C 进行正离子检测, 对杂质 D 进行负离子检测。结果 杂质 A、C 和 D 在线性范围内线性系数  $r \geq 0.999 3$ ; 平均回收率分别为 100.5%, 104.1% 和 105.2%,  $RSD < 4\% (n=6)$ ; 按  $S/N=10$  计算, 杂质 A、C 和 D 的定量限分别为 31.8, 6.99, 15.5 ng·mL<sup>-1</sup>。3 批样品中杂质 A、C 和 D 的含量均低于限度值。结论 该方法简单、灵敏度高、适用性强, 可用于醋酸卡泊芬净中杂质 A、C 和 D 的同时定量检测, 并可为醋酸卡泊芬净中其他杂质检测提供参考。

**关键词:** 醋酸卡泊芬净; 杂质; 液相色谱-质谱联用

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)24-3418-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231194

引用本文: 张拥军, 梁紫琦, 郭拥政, 等. LC-MS 同时测定醋酸卡泊芬净中的 3 种杂质[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(24): 3418-3422.

## Simultaneous Determination of Three Impurities in Caspofungin Acetate by LC-MS

ZHANG Yongjun<sup>1</sup>, LIANG Ziqi<sup>2</sup>, GUO Yongzheng<sup>1</sup>, ZHU Yonghua<sup>1</sup>, ZHOU Wenwu<sup>1</sup>, WANG Shufang<sup>2,3\*</sup> (1.Zhejiang Wild Wind Pharmaceutical Co., Ltd., Dongyang 322100, China; 2.Innovation Center of Translational Pharmacy, Jinhua Institute of Zhejiang University, Jinhua 321016, China; 3.College of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To develop LC-MS method for the simultaneous determination of impurities A, C, and D of caspofungin acetate. **METHODS** Waters CORTECS® C<sub>18</sub><sup>+</sup> (4.6 mm×150 mm, 2.7 μm) was used as the chromatography column. Mobile phase A and B were 0.1% formic acid-H<sub>2</sub>O and 0.1% formic acid-CH<sub>3</sub>CN, respectively. Electrospray ion source-single quadrupole mass spectrometry was used to detect impurities A and C in positive ion mode and impurity D in negative ion mode. **RESULTS** The correlation coefficient  $r$  was  $\geq 0.999 3$  in linearity ranges of impurities A, C and D. The average recoveries were 100.5%, 104.1% and 105.2%, respectively, with  $RSD < 4\% (n=6)$ . The LOQs ( $S/N=10$ ) of impurities A, C and D were 31.8, 6.99 and 15.5 ng·mL<sup>-1</sup> respectively. The contents of impurities A, C and D in the three samples were all below the limits. **CONCLUSION** The developed LC-MS method is simple, sensitive, and applicable, which can be used to simultaneously determine impurities A, C and D in caspofungin acetate and can also provide a reference for the detection of other impurities in caspofungin acetate.

**KEYWORDS:** caspofungin acetate; impurity; LC-MS

醋酸卡泊芬净是一种抗真菌药物, 用于治疗发热性中性粒细胞减少症患者真菌感染, 以及其他药物治疗无效或耐受性差的侵袭性曲霉菌感染<sup>[1-4]</sup>。该药是 2009 年美国感染病学会指南推荐的侵袭性念珠菌病经验性治疗或初始治疗时的一线用药。醋酸卡泊芬净是由真菌发酵产物半合成得到的环六肽类化合物, 合成的起始原料为丝状真菌 *Glarea lozoyensis* 发酵产生的 Pneumocandin B<sub>0</sub>。醋酸卡泊芬净在合成过程中会产生杂质, 另外, 其结构稳定性差, 也易受环境因素影响而降解产生杂质<sup>[5-6]</sup>, 如

合成工艺中生成的杂质 A 和杂质 C, 降解产生的杂质 D。文献中醋酸卡泊芬净杂质存在同物异名现象, 本研究检测的杂质 A、C 和 D 的结构见图 1。目前, 有采用 LC-MS 对醋酸卡泊芬净或血浆样品中醋酸卡泊芬净进行分析的研究报道<sup>[7-11]</sup>, 关于其杂质含量测定方法的报道较少<sup>[12-13]</sup>, 且文献中均以氯化钠和高氯酸配制成的水溶液作为流动相 A 对醋酸卡泊芬净中的相关杂质进行 HPLC 分离分析, 考虑到高氯酸的强腐蚀性和强氧化性, 有必要对醋酸卡泊芬净相关杂质分析方法进行改进。因此, 本研究采

作者简介: 张拥军, 男, 高级工程师 E-mail: zywinner@163.com

\*通信作者: 王书芳, 女, 博士, 副教授 E-mail: wangsf@zju.edu.cn

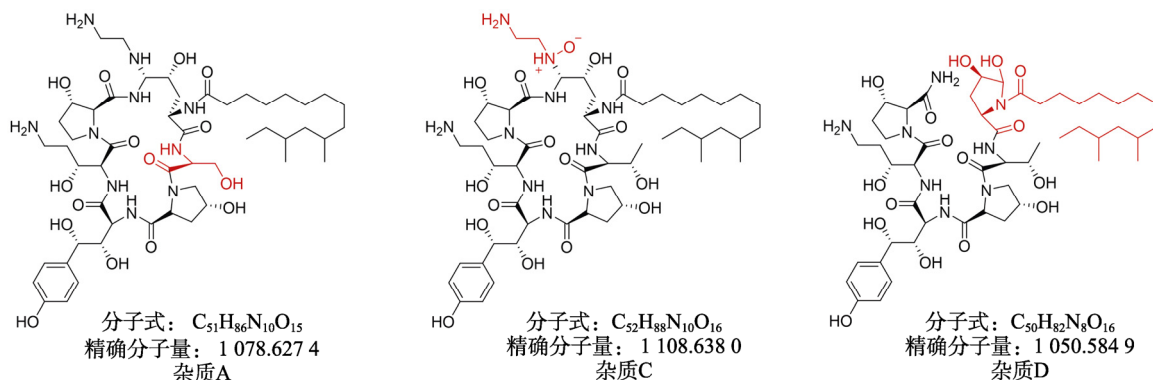


图1 杂质A、C和D结构

Fig. 1 Structures of impurity A, C and D

用LC-MS对醋酸卡泊芬净中杂质A、C和D进行同时定量方法研究, 以期对醋酸卡泊芬净的质量检测提供一个简单、灵敏、适用性更好的分析方法。

## 1 仪器与试剂

Agilent LC/MSD IQ 液质联用仪, 配有 1260 Infinity II 液相色谱和单四极杆质谱(美国 Agilent 公司); Qunitix65-1 CN 型分析精密天平(Sartorius 公司); Synergy UV Milli-Q 超纯水处理系统(Merck Millipore 公司)。

醋酸卡泊芬净原料药(批号: DC5306, C53-20200501 和 C53-20200601)、杂质 A(批号: 210301; 含量: 96.6%)、杂质 C(批号: 200301; 含量: 95.9%)、杂质 D(批号: 200301; 含量: 96.6%)对照品均由浙江野风药业股份有限公司提供, 其中批号为 DC5306 的醋酸卡泊芬净原料药用于方法学考察。甲酸、冰乙酸均为色谱纯, 购自 Aladdin 科技有限公司; 乙腈(色谱纯, 德国 Merck 公司); 超纯水由实验室超纯水仪制备。

## 2 方法

### 2.1 溶液的制备

**2.1.1 对照品储备液** 分别精密称取杂质 A、C 和 D 对照品适量, 用稀释剂(含 0.2% 乙酸和 30% 乙腈的水溶液)配制成质量浓度分别为 1.10, 1.01 和 1.03  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的对照品储备液。

**2.1.2 混合对照品储备液及线性溶液** 精密量取杂质 A、C 和 D 对照品储备液适量, 用稀释剂配制成质量浓度分别为 130, 20.0 和 99.9  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的混合对照品储备液。精密量取混合对照品储备液适量, 用稀释剂稀释成杂质 A 浓度为 0.064 9~7.79  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 杂质 C 浓度为 0.010 0~1.20  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  和杂质 D 浓度为 0.050 0~6.00  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的系列混合对照品溶液作为线性溶液。

**2.1.3 供试品溶液** 精密称取醋酸卡泊芬净适量, 用稀释剂配制成标示浓度为 1  $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  的供试品储备液。再用稀释剂将供试品储备液配制成标示浓度分别为 500  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (测定杂质 C 和 D)和 50  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ (测定杂质 A)的供试品溶液。

### 2.2 LC-MS 方法

**2.2.1 色谱条件** 采用 Waters CORTECS<sup>®</sup> C<sub>18</sub><sup>+</sup> (4.6 mm×150 mm, 2.7  $\mu\text{m}$ ) 色谱柱; 流动相 A 为 0.1% 甲酸-水溶液, 流动相 B 为 0.1% 甲酸-乙腈; 流速为 0.5  $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$ , 柱温为 40  $^{\circ}\text{C}$ ; 进样体积为 3  $\mu\text{L}$ ; 洗脱梯度(0~8 min, 25%→50%B; 8~10 min, 50%→60%B; 10~12 min, 60%B; 12~13 min, 60%→100%B; 13~20 min, 100%B)。

**2.2.2 质谱条件** 离子源为 ESI 源, 采用选择离子检测方式(杂质 A 和 C 为正离子模式, 杂质 D 为负离子模式), 干燥气温度为 300  $^{\circ}\text{C}$ , 干燥气流量为 9  $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ , 雾化气压力为 25 psi, 毛细管电压为 3 500 V, 碎裂电压为 135 V, 质谱采集时间为 3~20 min, 其中 3~9 min 为正离子采集模式, 9~20 min 为负离子采集模式。

## 3 结果

### 3.1 专属性试验

取空白溶剂(即稀释剂)、混合对照品溶液和供试品溶液按“2.2”项下条件进样分析, 其 LC-MS 提取离子流(extract ion current, EIC)色谱图见图 2。空白溶剂中未发现干扰峰, 表明空白溶剂不干扰杂质 A、C、D 的检测; 供试品溶液各 EIC 色谱图中共存色谱峰均能与杂质 A、C、D 达到基线分离。因此, 方法专属性良好。

### 3.2 仪器精密度试验

精密量取混合对照品储备液适量, 配制成杂质 A、C 和 D 质量浓度分别为 0.649, 1.00 和

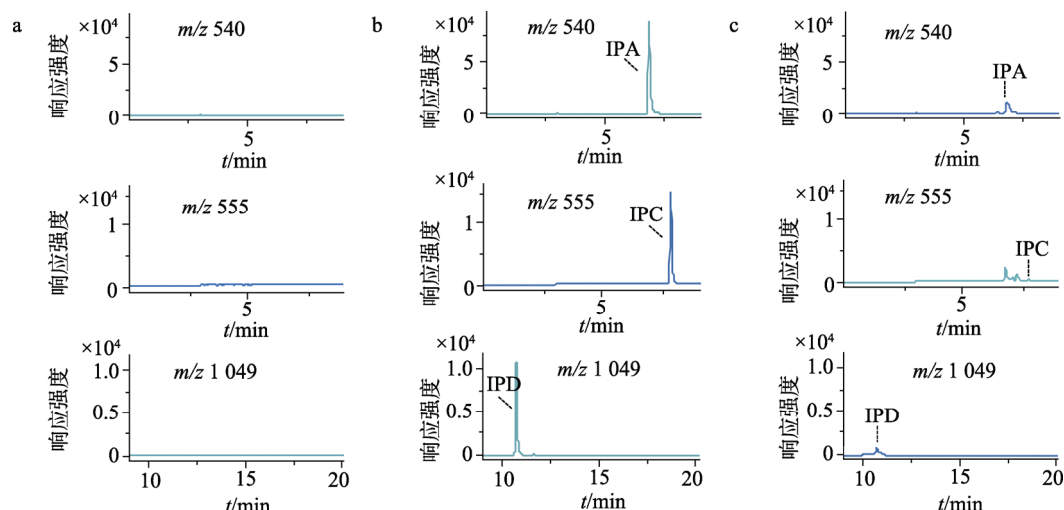


图2 LC-MS提取离子流色谱图

a-空白溶剂; b-混合对照品溶液; c-供试品溶液; IPA-杂质A; IPC-杂质C; IPD-杂质D。

Fig. 2 Extracted ion chromatogram of LC-MS

a-blank solution; b-mixed standards solution; c-test solution; IPA-impurity A; IPC-impurity C; IPD-impurity D.

5.00  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的混合对照品溶液,连续进样6次,杂质A、C和D峰面积RSD分别为1.7%,0.7%和2.7%,表明仪器精密度良好。

### 3.3 线性关系、定量限与检测限

取线性溶液按“2.2”项下色谱条件进样分析,分别以杂质A、C、D的色谱峰峰面积(Y)对其浓度(X,  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )进行线性回归,相关信息及定量限( $S/N=10$ )和检测限( $S/N=3$ )结果见表1。

表1 杂质A、C、D的线性关系、定量限与检测限

Tab. 1 Linear relationship, limits of quantitation and detection of impurity A, C and D

| 名称  | 线性范围/<br>$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 线性方程                   | $r$     | 定量限/<br>$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 检测限/<br>$\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ |
|-----|-------------------------------------------|------------------------|---------|----------------------------------------|----------------------------------------|
| 杂质A | 0.064 9~7.79                              | $Y=103\ 172X+2\ 970.7$ | 0.999 3 | 31.8                                   | 9.53                                   |
| 杂质C | 0.010 0~1.20                              | $Y=100\ 523X+210.4$    | 0.999 6 | 6.99                                   | 2.10                                   |
| 杂质D | 0.050 0~6.00                              | $Y=15\ 957X+322.0$     | 0.999 7 | 15.5                                   | 4.65                                   |

注:定量限按 $S/N=10$ 计算,检测限按 $S/N=3$ 计算。

Note: Limit of quantitation was calculated by  $S/N=10$ , and the limit of detection was calculated by  $S/N=3$ .

### 3.4 回收率试验

精密量取供试品储备液和对照品储备液适量,用稀释剂配制成醋酸卡泊芬净浓度为50.15  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 、杂质A的加标浓度为0.649  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的供试品加标溶液,另配制含醋酸卡泊芬净浓度为501.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,杂质C和D的加标浓度分别为1.00  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和5.00  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的供试品加标溶液,均平行6份,按“2.2”色谱条件进样分析,计算杂质A、杂质C和D的回收率,结果见表2。杂质A、C和D的平均回收率分别为100.5%,104.1%和105.2%,回收率RSD分别为2.5%,3.6%和2.2%,

表明方法回收率良好。

表2 杂质A、C、D回收率结果( $n=6$ )

Tab. 2 Recovery result of impurity A, C and D( $n=6$ )

| 名称  | 加入量/<br>$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 原有量/<br>$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 测得量/<br>$\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ | 回收率/<br>% | 平均回收<br>率/% | RSD/% |
|-----|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-----------|-------------|-------|
| 杂质A | 0.649                                    | 0.266                                    | 0.907                                    | 98.8      | 100.5       | 2.5   |
|     | 0.649                                    | 0.266                                    | 0.939                                    | 103.8     |             |       |
|     | 0.649                                    | 0.266                                    | 0.925                                    | 101.7     |             |       |
|     | 0.649                                    | 0.266                                    | 0.928                                    | 102.0     |             |       |
|     | 0.649                                    | 0.266                                    | 0.916                                    | 100.2     |             |       |
|     | 0.649                                    | 0.266                                    | 0.894                                    | 96.8      |             |       |
| 杂质C | 1.00                                     | 0.022 3                                  | 1.09                                     | 107.1     | 104.1       | 3.6   |
|     | 1.00                                     | 0.022 3                                  | 1.06                                     | 103.7     |             |       |
|     | 1.00                                     | 0.022 3                                  | 1.08                                     | 106.1     |             |       |
|     | 1.00                                     | 0.022 3                                  | 1.03                                     | 101.0     |             |       |
|     | 1.00                                     | 0.022 3                                  | 1.05                                     | 102.6     |             |       |
|     | 1.00                                     | 0.022 3                                  | 0.992                                    | 97.0      |             |       |
| 杂质D | 5.00                                     | 0.544                                    | 5.93                                     | 107.7     | 105.2       | 2.2   |
|     | 5.00                                     | 0.544                                    | 5.81                                     | 105.4     |             |       |
|     | 5.00                                     | 0.544                                    | 5.93                                     | 107.8     |             |       |
|     | 5.00                                     | 0.544                                    | 5.72                                     | 103.5     |             |       |
|     | 5.00                                     | 0.544                                    | 5.75                                     | 104.3     |             |       |
|     | 5.00                                     | 0.544                                    | 5.65                                     | 102.3     |             |       |

### 3.5 日内精密度和日间精密度

精密量取供试品储备液和对照品储备液适量,用稀释剂配制成含醋酸卡泊芬净浓度为50.15  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,杂质A的加标浓度为0.649  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的供试品加标溶液,另配制含醋酸卡泊芬净浓度为501.5  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,杂质C和D的加标浓度分别为1.00  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和5.00  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的供试品加标溶液,均平行6份,按“2.2”项下色谱条件进样分析,

计算杂质 A、C 和 D 的浓度, RSD 分别为 1.7%, 3.5% 和 1.9%, 表明方法的日内精密度良好。

精密量取供试品储备液和对照品储备液适量, 用稀释剂配制成含醋酸卡泊芬净浓度为  $50.15 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 杂质 A 的加标浓度为  $0.649 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的供试品加标溶液, 另配制含醋酸卡泊芬净浓度为  $501.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 杂质 C 和 D 的加标浓度分别为  $1.00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  和  $5.00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的供试品加标溶液, 连续 6 d, 按“2.2”项下色谱条件进样分析, 计算杂质 A、C 和 D 的浓度, 其浓度的 RSD 分别为 2.5%, 3.2% 和 3.3%, 表明方法的日间精密度良好。

### 3.6 室温稳定性

分别取低浓度(杂质 A、C 和 D 浓度分别为  $0.260$ ,  $0.040$  和  $0.200 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )、中浓度(杂质 A、C 和 D 浓度分别为  $1.30$ ,  $0.200$  和  $0.999 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 和高浓度(杂质 A、C 和 D 浓度分别为  $6.49$ ,  $1.00$  和  $5.00 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的混合对照品溶液, 每隔 0.5 h 按“2.2”项下色谱条件进样分析; 取浓度为  $499.7 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的供试品溶液, 6 h 内按“2.2”项下色谱条件多次进样分析, 考察混合对照品溶液和供试品溶液的室温稳定性, 不同时间下杂质 A、C 和 D 色谱峰峰面积的变化趋势见图 3。混合对照品中杂质 A 和 D 在 5 h 内峰面积无明显波动,

RSD<4%, 表明杂质 A 和 D 在室温放置 5 h 内稳定; 而低浓度的杂质 C 在室温放置 1 h 后, 峰面积即明显下降, RSD 为 6.2%, 中浓度的杂质 C 在室温放置 1.5 h 后峰面积 RSD 为 8.0%, 高浓度的杂质 C 在室温放置 3 h 后峰面积 RSD 为 6.6%。供试品溶液中杂质 A 峰面积在 1 h 内无明显波动, 但杂质 C 峰面积明显下降, 杂质 D 峰面积明显上升, 杂质 A、C 和 D 的峰面积 RSD 分别为 1.2%, 22.9% 和 40.6%。结果表明, 杂质 C 在室温放置时降解较为严重, 而醋酸卡泊芬净室温放置时会降解产生杂质 D。因此, 对杂质 A、C 和 D 同时分析时, 仍需尽量减少样品溶液在室温下的放置时间。

### 3.7 样品测定

取醋酸卡泊芬净原料药样品 3 批, 按“2.1.3”项下方法配制标示浓度为  $50 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的供试品溶液, 平行 3 份, 按“2.2”项下色谱条件进行分析, 计算样品中杂质 A 的含量; 配制标示浓度为  $500 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的供试品溶液, 平行 3 份, 按“2.2”项下色谱条件进行分析, 计算样品中杂质 C 和杂质 D 的含量。3 批样品中杂质 A 的含量均<0.7%, 杂质 C 的含量均<0.007%, 杂质 D 的含量均 $\leq 0.14\%$ , 结果见表 3。表明 3 批次原料药均满足质量标准中对杂质限度的要求。

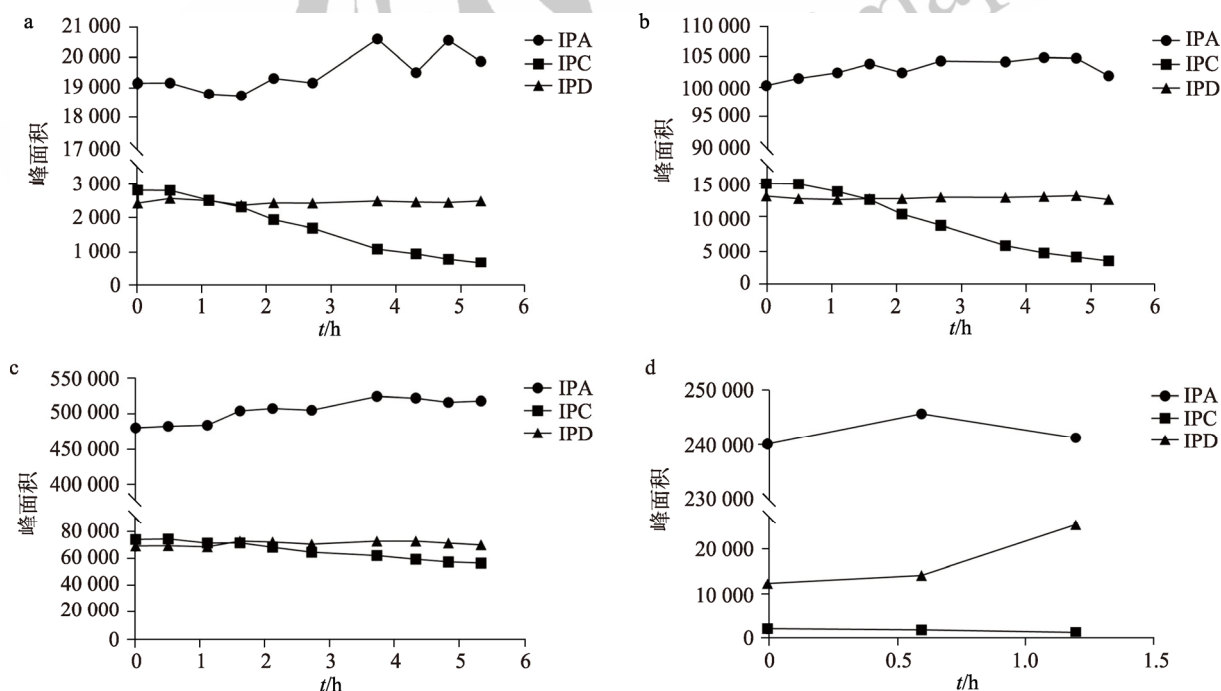


图 3 3 种杂质在不同时间内峰面积变化趋势图

a-低浓度混合对照品溶液; b-中浓度混合对照品溶液; c-高浓度混合对照品溶液; d-供试品溶液; IPA-杂质 A; IPC-杂质 C; IPD-杂质 D。

Fig. 3 Variation trend of the peak area of three impurities at different time

a-low concentration mixed standards solution; b-medium concentration mixed standards solution; c-high concentration mixed standards solution; d-test solution; IPA-impurity A; IPC-impurity C; IPD-impurity D.

表 3 醋酸卡泊芬净样品测定结果

Tab. 3 Determination results of caspofungin acetate sample %

| 样品批号         | 杂质 A |     | 杂质 C    |     | 杂质 D |     |
|--------------|------|-----|---------|-----|------|-----|
|              | 平均含量 | RSD | 平均含量    | RSD | 平均含量 | RSD |
| DC5306       | 0.62 | 3.2 | 0.006 6 | 2.8 | 0.11 | 0.8 |
| C53-20200501 | 0.53 | 0.2 | 0.002 3 | 1.0 | 0.13 | 2.6 |
| C53-20200601 | 0.56 | 2.5 | 0.003 7 | 4.5 | 0.14 | 2.0 |

4 讨论

本研究采用 LC-MS 通过优化色谱条件(柱温、流动相组成、洗脱梯度等)及质谱参数得到醋酸卡泊芬净杂质 A、C 和 D 的同时定量分析方法。

当柱温从 40 °C 升高至 45 °C 时杂质 A 和醋酸卡泊芬净的保留时间缩短,但两者之间分离度降低,综合考虑选择柱温为 40 °C;相对于流动相 A 为 0.05%甲酸-水溶液时,流动相 A 为 0.1%甲酸-水溶液时醋酸卡泊芬净与杂质 A、C、D 的分离度更高;当流动相 B 为纯乙腈时,色谱图基线漂移较为严重,而将流动相 B 换为 0.1%甲酸-乙腈后,色谱图基线漂移情况有明显改善。在最佳色谱条件下,采用 LC-UV,杂质 C、D 与醋酸卡泊芬净能够完全分离,而杂质 A 与醋酸卡泊芬净未能基线分离,但由于杂质 A 与醋酸卡泊芬净的分子量不同,采用 LC-MS 检测时醋酸卡泊芬净不会干扰杂质 A 的定量检测。

实验中考察了检测离子(单电荷离子或双电荷离子)、检测模式(正离子或负离子)以及 ESI 源参数和碎裂电压对杂质 A、C 和 D 质谱响应的影响。肽类化合物在 ESI 源内可以产生多电荷离子,但不同离子状态的质谱响应大小不同,研究发现杂质 A 和 C 的双电荷离子质谱响应较好,而杂质 D 的单电荷离子质谱响应较好。一般而言,肽类化合物在正离子模式质谱响应更好,但杂质 D 在负离子模式下响应更高。离子源参数直接影响分析物的离子化状态,碎裂电压与分析物离子的碎裂程度直接相关,从而影响分析物的检测灵敏度。实验中对干燥气温度、干燥气流量、雾化气压力、毛细管电压等离子源参数和碎裂电压进行了优化,综合考虑 3 个化合物的质谱响应选择最佳质谱参数。

研究结果表明,所建立的 LC-MS 分析方法可同时对醋酸卡泊芬净中杂质 A、C 和 D 进行含量测定,方法简单、灵敏度高、适用性强,并可为醋酸卡泊芬净中其他杂质的定量分析提供方法参考。

REFERENCES

[1] 胡赞. 醋酸卡泊芬净治疗侵袭性肺部真菌感染的效果及对患者炎症因子水平的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2022, 15(13): 60-62.

[2] 马丰德. 醋酸卡泊芬净治疗侵袭性肺部真菌感染的临床效果评价[J]. 临床医药文献电子杂志, 2020, 7(10): 140-141.

[3] THOMPSON G R 3rd, SORIANO A, CORNELLY O A, et al. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): A multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial[J]. Lancet, 2023, 401(10370): 49-59.

[4] SHABAN S, PATEL M, AHMAD A. Fungicidal activity of human antimicrobial peptides and their synergistic interaction with common antifungals against multidrug-resistant *Candida auris*[J]. Int Microbiol, 2023, 26(2): 165-177.

[5] YU H, PAN X X, ZHANG B Y, et al. Study on impurity profiles of caspofungin in acetate[J]. Fine Chem Intermed(精细化工中间体), 2020, 50(5): 27-31.

[6] DU M J, ZHOU C F, XU L H, et al. Identification of a rare impurity in the preparation of caspofungin acetate[J]. Anhui Chem Ind(安徽化工), 2019, 45(6): 61-63, 67.

[7] HENRY H, SOBHI H R, SCHEIBNER O, et al. Comparison between a high-resolution single-stage Orbitrap and a triple quadrupole mass spectrometer for quantitative analyses of drugs[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2012, 26(5): 499-509.

[8] CHAVEZ-ENG C M, SCHWARTZ M, CONSTANZER M L, et al. Determination of a cyclic hexapeptide, a novel antifungal agent, in human plasma by high-performance liquid chromatography with ion spray and turbo ion spray tandem mass spectrometric detection[J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1999, 721(2): 229-238.

[9] URIBE B, GONZÁLEZ O, OURLIAC-GARNIER I, et al. Determination of antifungal caspofungin in RPMI-1640 cell culture medium by column-switching HPLC-FLD[J]. J Pharm Biomed Anal, 2020(188): 113366.

[10] HÖSL J, GESSNER A, EL-NAJJAR N. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the quantification of moxifloxacin, ciprofloxacin, daptomycin, caspofungin, and isavuconazole in human plasma[J]. J Pharm Biomed Anal, 2018(157): 92-99.

[11] EGGLE H, TRITTLER R, KÜMMERER K. An advanced double column-switching technique (LC-LC) for liquid chromatography/electrospray ionisation tandem mass spectrometry for fully automated analysis of caspofungin[J]. Rapid Commun Mass Spectrom, 2004, 18(23): 2871-2877.

[12] FU S J, ZHAO Y R. The preparation and quality control of caspofungin acetate for injection[J]. Chem Ind Times(化工时刊), 2018, 32(8): 23-27, 34.

[13] GUO Y L, CHEN F Q. Determination of the related substances in caspofungin acetate for injection by HPLC[J]. China Pharm(中国药师), 2020, 23(5): 990-992.

收稿日期: 2023-04-30

(本文责编: 曹粤锋)