

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2023.02.018

枸橼酸莫沙必利片杂质研究*

刘阿利^{1,2,3}, 王雪^{1,2,3}, 张贵民^{2,3△}

(1. 鲁南贝特制药有限公司, 山东 临沂 276006; 2. 国家手性制药工程技术研究中心, 山东 临沂 276006; 3. 药物新制剂研发山东省工程研究中心, 山东 临沂 276006)

摘要:目的 建立测定枸橼酸莫沙必利片有关物质检测条件下特定杂质莫沙必利柠檬酰胺 2 个色谱峰的超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)法。方法 HPLC 条件, 色谱柱为 Agilent C₁₈ 柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为枸橼酸盐溶液-乙腈(梯度洗脱), 流速为 1.0 mL/min, 检测波长为 274 nm, 柱温为 30 ℃, 进样量为 10 μL; UPLC-Q-TOF-MS 条件, 色谱柱为 YMC-Triant C₁₈ 柱(150 mm×2.1 mm, 1.9 μm), 检测器为 DAD 检测器, 流动相为含 0.1% 甲酸的 10 mmol/L 乙酸铵(A)-乙腈(B)、梯度洗脱, 流速为 0.5 mL/min, 检测波长为 274 nm, 柱温为 40 ℃, 进样量为 0.5 μL。电喷雾离子源正离子扫描模式(ESI⁺), 二级质谱碰撞能量 30 eV, 毛细管电压 4 kV, 锥孔电压 45 V, 碎裂电压 60 V, 干燥气流速 8 mL/min, 干燥气温度 300 ℃, 雾化气压力 35 psi, 扫描模式 MS/MS; 扫描范围 *m/z* 50~700; 按不加校正因子的主成分自身对照法计算杂质莫沙必利柠檬酰胺含量。结果 莫沙必利柠檬酰胺出现双峰, 且与其他杂质的分离良好; 莫沙必利柠檬酰胺质量浓度在 0.35~7.00 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好(*r*=0.9997); 检测限为 0.70 ng, 定量限为 2.8 ng; 精密度试验结果的 RSD 小于 4.00%; 流动相中枸橼酸盐溶液 pH 在 3.8~4.2 时所建方法耐用性良好。通过 UPLC-Q-TOF-MS 推测, 莫沙必利柠檬酰胺的 2 个色谱峰为其在液相色谱条件下生成羧酸钠盐后不完全解离成的 2 种型式。结论 所建方法适合枸橼酸莫沙必利片中特定杂质莫沙必利柠檬酰胺的检测, 该研究可为制剂后续质量控制研究提供参考。

关键词: 枸橼酸莫沙必利片; 杂质; 莫沙必利柠檬酰胺; 高效液相色谱法; 超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱法

中图分类号: R917; R927; R975 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2023)02-0078-05

Impurities in Mosapride Citrate Tablets

LIU Ali^{1,2,3}, WANG Xue^{1,2,3}, ZHANG Guimin^{2,3}

(1. Lunan BeiTe Pharmaceutical Co., Ltd., Linyi, Shandong, China 276006; 2. National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Linyi, Shandong, China 276006; 3. Shandong Engineering Research Center for Development of New Pharmaceutical Preparations, Linyi, Shandong, China 276006)

Abstract: Objective To establish an ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole tandem time-of-flight mass spectrometry (UPLC-Q-TOF-MS) method for the detection of two chromatographic peaks of specific impurities (mosapride citric amide) under the detection conditions of related substances in Mosapride Citrate Tablets. **Methods** High-performance liquid chromatography (HPLC) conditions were as follows: the chromatographic column was Agilent C₁₈ column (150 mm×4.6 mm, 5 μm), the mobile phase was citrate solution-acetonitrile with gradient elution, the flow rate was 1.0 mL/min, the detection wavelength was 274 nm, the column temperature was 30 ℃, and the injection volume was 10 μL. UPLC-Q-TOF-MS conditions were as follows: the chromatographic column was YMC-Triant C₁₈ column (150 mm×2.1 mm, 1.9 μm), the detector was diode array detector (DAD), the mobile phase was 10 mmol/L ammonium acetate containing 0.1% formic acid (A)-acetonitrile (B) with gradient elution, the flow rate was 0.5 mL/min, the detection wavelength was 274 nm, the column temperature was 40 ℃, and the injection volume was 0.5 μL. Electron spray ionization (ESI⁺) with positive ion scanning mode was adopted, the collision energy of the secondary mass spectrometry was 30 eV, the capillary voltage was 4 kV, the taper hole voltage was 45 V, the fragmentation

* 基金项目: 山东省临沂市兰山区科技发展计划项目[1935]。

第一作者: 刘阿利, 女, 硕士研究生, 高级工程师, 研究方向为化学药物制剂研发与注册, (电子信箱)liuali0208@163.com。

△通信作者: 张贵民, 男, 硕士研究生, 工程技术研究员, 研究方向为药物研发及工程化研究, (电话)0539-5030319。

- 及验证[J]. 中国生物制品学杂志, 2021, 34(9): 1105-1110.
- [11] 陈蓉, 马冬阳, 郭彬, 等. HPLC-CAD法结合化学计量学同时测定甘草中多种糖类[J]. 中国药师, 2021, 24(10): 1932-1937.
- [12] 张伟, 张慧, 李晶, 等. HPLC-CAD法测定注射用生长抑素中甘露醇的含量[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(12): 1126-1131.
- [13] 陈伟珠, 晋文慧, 张怡评, 等. 离子色谱法测定海带中甘露醇的含量[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(3): 914-918.
- [14] 王莹, 刘莞汐, 岳洪水, 等. 电喷雾式检测器与蒸发光散射检测器用于注射用益气复脉中糖成分测定比较及方法准确性探讨[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(22): 5511-5517.
- [15] 冯鑫, 程睿, 王珮玥, 等. 电喷雾检测器、蒸发光散射检测器与示差折光检测器测定食品中5种糖成分的方法比较[J]. 食品安全质量检测学报, 2021, 12(4): 1513-1518.
- [16] 李心怡, 蒋运斌, 马逾英. 电喷雾检测器在药物HPLC分析中的优势及应用进展[J]. 中国药房, 2017, 28(15): 2152-2156.

(收稿日期: 2022-03-11; 修回日期: 2022-07-13)

voltage was 60 V, the flow rate of drying air was 8 mL/min, the temperature of drying gas was 300 °C, the pressure of atomizing gas was 35 psi, the scanning mode was MS/MS, and the scanning range was m/z 50 - 700. The content of impurity mosapride citric amide was calculated by the main component self-contrast method without calibration factor. **Results** Mosapride citric amide showed double peaks and was well separated from impurities. The linear range of mosapride citric amide was 0.35 - 7.00 $\mu\text{g/mL}$ ($r = 0.9997$). The limit of detection (LOD) was 0.70 ng and the limit of quantification (LOQ) was 2.8 ng. The RSD of the precision test was less than 4.00%. The mobile phase of citrate solution had good durability with pH of 3.8 - 4.2. According to UPLC-Q-TOF-MS, the two chromatographic peaks were conjectured to be the incomplete dissociation of mosapride citric amide into two forms after the formation of carboxylic acid sodium salt under liquid chromatography conditions by UPLC-Q-TOF-MS. **Conclusion** The established method is suitable for the detection of the specific impurity mosapride citric amide in Mosapride Citrate Tablets, and the study can provide a reference for the follow-up quality control of the preparation.

Key words: Mosapride Citrate Tablets; impurity; mosapride citric amide; HPLC; UPLC-Q-TOF-MS

枸橼酸莫沙必利为选择性5-羟色胺 $4(5-HT_4)$ 受体激动剂,可增强上消化道的胃排空和蠕动,促进肠道胆碱能神经元释放乙酰胆碱,刺激胃肠道而发挥促动力作用^[1]。其选择性强,不良反应少,耐受性较好,促胃动力作用强,主要用于缓解慢性胃炎伴有的消化系统症状,也可用于胃食管反流性疾病、糖尿病性胃轻瘫及部分胃切除患者的胃功能障碍^[2-5]。该制剂1998年在日本上市,商品名Gasmotin®;2001年在中国上市,中文名加斯清^[6]。目前,中国、欧洲、美国等的药典均未收载,日本药典(JP17版)虽有收载,但也未对特定杂质作明确规定。一致性评价参照日本药典(JP17版)“Mosapride Citrate Tablets”质量标准^[7]及日本IF文件^[8],建立本品有关物质检查方法,主要对5种特定杂质进行研究,结果特定杂质莫沙必利柠檬酰胺在液相色谱图中显示2个色谱峰,但是否均为莫沙必利柠檬酰胺,双峰出现的原因以及是否影响该杂质含量的计算等问题仍需进一步研究。本研究中采用高效液相色谱(HPLC)法和超高效液相色谱-四极杆飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)法对莫沙必利柠檬酰胺在有关物质液相检测条件下显示的2个色谱峰进行研究,为枸橼酸莫沙必利片后续相关质量标准研究提供参考。现报道如下。

1 仪器与试药

1.1 仪器

Waters ACQ-2489型高效液相色谱仪,配备紫外检测器(美国Waters公司);超高效液相色谱-四极杆串联飞行时间质谱联用仪,包括1290型超高压液相色谱系统(配备DAD检测器)、6540BQ-TOF型四极杆串联飞行时间质谱系统(配备电喷雾离子源)、Mass Hunter工作站软件(美国Agilent公司);XS105型电子天平、S210型酸度计(瑞士Mettler Toledo公司)。

1.2 试药

枸橼酸莫沙必利片(自制,批号分别为170701, 170702, 170703);莫沙必利柠檬酰胺对照品(加拿大TRC公司,批号为15-THT-139-2,含量94.54%);甲酸、乙酸铵、乙腈均为色谱纯;其余试剂均为分析纯;

水为超纯水。

2 方法与结果

2.1 检测条件

2.1.1 HPLC 条件

色谱柱:Agilent C₁₈柱(150 mm × 4.6 mm, 5 μm);检测器:紫外检测器;流动相:枸橼酸盐溶液(A,取枸橼酸钠8.82 g,加水800 mL使溶解,用稀盐酸调pH至4.0,加水至1000 mL)-乙腈(B),梯度洗脱(洗脱程序见表1);流速:1.0 mL/min;检测波长:274 nm;柱温:30 °C;进样量:10 μL 。理论板数按莫沙必利峰计应不低于40000。

表1 梯度洗脱程序

Tab. 1 Gradient elution program

时间(min)	A(%)	B(%)	时间(min)	A(%)	B(%)
0	85	15	41	85	15
40	45	55	51	85	15

2.1.2 UPLC-Q-TOF-MS 条件

色谱条件:色谱柱为YMC-Triant C₁₈柱(150 mm × 2.1 mm, 1.9 μm);检测器为DAD检测器;流动相为含0.1%甲酸的10 mmol/L乙酸铵(A)-乙腈(B),梯度洗脱(洗脱程序见表2);流速为0.5 mL/min;检测波长为274 nm;柱温为40 °C;进样量为0.5 μL 。

质谱条件:电喷雾离子源,正离子扫描模式(ESI⁺);二级质谱碰撞能量30 eV;毛细管电压4 kV;锥孔电压45 V;碎裂电压60 V;干燥气流速8 mL/min;干燥气温度300 °C;雾化气压力35 psi;扫描模式MS/MS;扫描范围 m/z 50~700。

2.2 溶液制备

取样品细粉适量,精密称定,加乙腈-水(40:60,

表2 梯度洗脱程序

Tab. 2 Gradient elution program

时间(min)	A(%)	B(%)	时间(min)	A(%)	B(%)
0	90	10	15	40	60
5	90	10	16	90	10
10	70	30	20	90	10

V/V)溶解并稀释,制成每1 mL中约含枸橼酸莫沙必利1 mg的溶液,滤过,取续滤液,即得供试品溶液。精密量取适量供试品溶液,用乙腈-水(40:60, V/V)定量稀释,制成每1 mL中约含5 μg的溶液,即得对照溶液。取莫沙必利柠檬酰胺对照品约10 mg,精密称定,置20 mL容量瓶中,加乙腈-水(40:60, V/V)溶解并定容,摇匀,即得对照品溶液。

2.3 有关物质检测

精密量取2.2项下对照溶液适量,按2.1.1项下HPLC条件进样,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰的峰高为满量程的10%~20%;再精密量取2.2项下供试品溶液和对照溶液,按2.1.1项下HPLC条件进样测定,记录色谱图,见图1,分别按保留时间定位主峰及各杂质峰。可见,莫沙必利柠檬酰胺峰定位处显示2个明显的色谱峰,保留时间分别为8.434 min和8.665 min。有文献指出,莫沙必利柠檬酰胺为一对对映异构体,在色谱行为上表现为2个峰^[9]。但从莫沙必利柠檬酰胺结构看并非如此(因不含手性中心)。因此,其色谱图中出现双峰的原因仍需进一步研究。

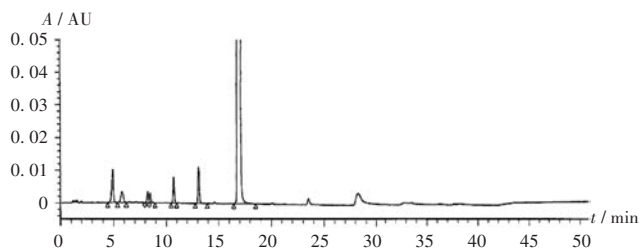


图1 样品有关物质高效液相色谱图

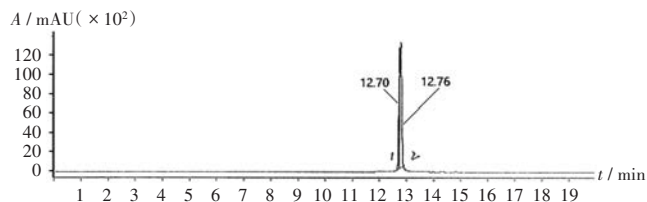
Fig. 1 HPLC chromatograms of related substances in samples

2.4 双峰质谱解析

取2.2项下对照品溶液适量,按2.1.2项下UPLC-Q-TOF-MS条件进样分析,记录液相色谱图及一级(MS1)和二级(MS2)质谱图,见图2和图3。

液相色谱图中在12.70 min和12.76 min处各出现1个峰,分别命名为1号峰和2号峰。2个峰一级质谱分子量均与莫沙必利柠檬酰胺相当,二级质谱主要碎片峰离子丰度相当,峰形相似,分子量均高度一致。初步推断两个色谱峰均为莫沙必利柠檬酰胺。

解析质谱,推断莫沙必利柠檬酰胺可能有多种裂解途径(如图4)。按途径a进行碎裂,失去右侧C₂₀H₂₆ClFN₃O₉基团后生成碎片m/z 109.04,元素组成为C₇H₆F⁺。另外可能按途径b失去左侧C₁₂H₁₇FN₂O基团后生成碎片m/z 372.05,进而继续破裂,生成1个碎片m/z 175.02,元素组成为C₆H₇O₆⁺;另一碎片获得1个氢得到碎片m/z 198.03,元素组成为C₉H₉ClNO₂⁺。莫沙必利柠檬酰胺可能的裂解碎片分子量与质谱图中二级碎片离子分子量一致,吻合度较高,因此进一步确定2个峰均为莫沙必利柠檬酰胺。

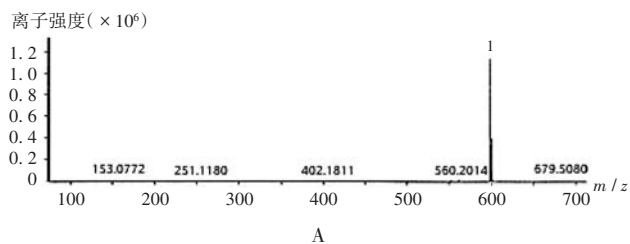


1,2. 莫沙必利柠檬酰胺

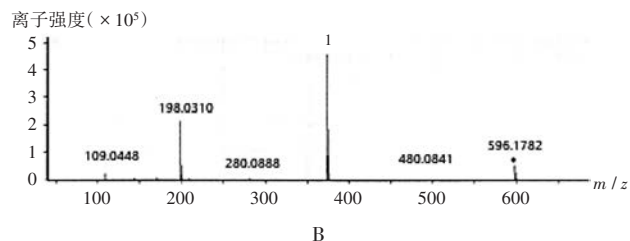
图2 对照品溶液高效液相色谱图

1,2. Mosapride citric amide

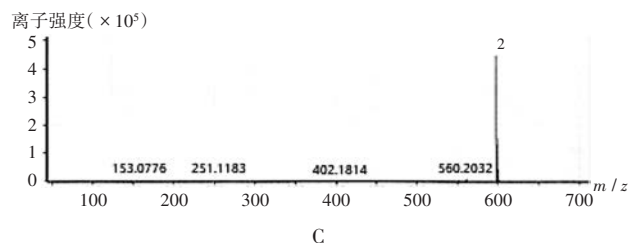
Fig. 2 HPLC chromatogram of reference substance



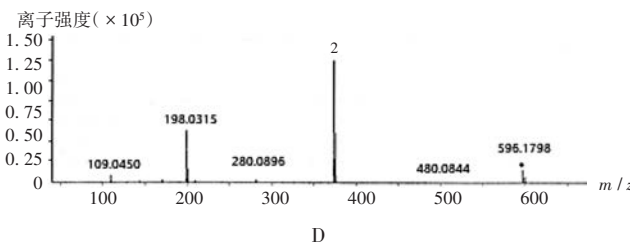
A



B



C



D

1,2. 莫沙必利柠檬酰胺

A, C. MS1 B, D. MS2

图3 对照品溶液质谱图

1,2. Mosapride citric amide

A, C. MS1 B, D. MS2

Fig. 3 Mass spectra of reference substance

2.5 双峰存在型式确认

本研究中所用的莫沙必利柠檬酰胺对照品为莫沙必利柠檬酰胺二钠盐,羧酸钠盐为弱酸强碱盐,溶液状态时存在解离现象,在流动相pH环境中可能有3种存在型式,各型式之间存在解离平衡,见图5。调节流动相A的pH分别为2.5, 3.0, 3.5, 3.8, 4.0, 4.2, 4.5, 5.0,

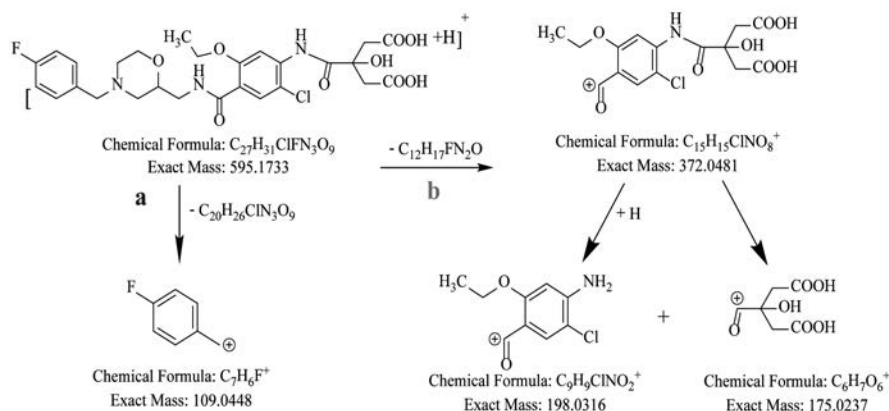


图4 莫沙必利柠檬酰胺可能的裂解途径

Fig. 4 Possible fragmentation pathway of mosapride citric amide

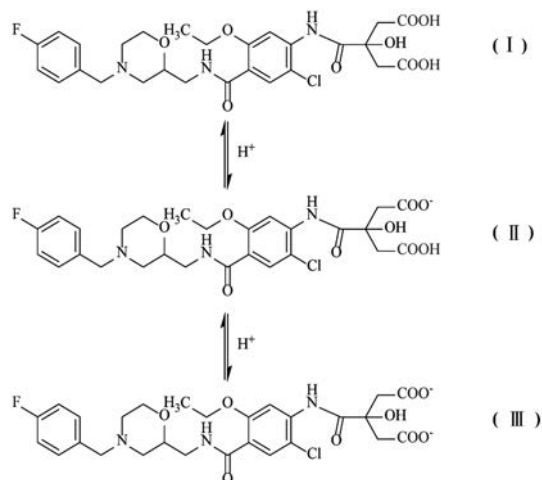


图5 莫沙必利柠檬酰胺对照品溶液可能存在的解离平衡

Fig. 5 Possible dissociation equilibrium of mosapride citric amide reference substance

5.5, 6.5, 取2.2项下对照品溶液,按2.1.1项下HPLC条件进样分析,结果见表3。

根据莫沙必利柠檬酰胺分子结构特征推测,其未解离型式(I)仅在低pH环境中稳定存在。在有关物质色谱项下的pH环境中,主要以II和III两种型式存在。在不同pH环境中,II和III的比例不同,出峰时间略有差异,液相色谱图峰面积比例也发生显著变化。当流动相A的pH在2.5~5.0范围内,液相色谱图中莫沙必利柠檬酰胺始终表现为双峰,即以II和III两种型式存在;随着流动相pH的升高,型式III的峰面积相对增大,而型式II的峰面积相对减小;当流动相A的pH ≥ 5.5时,莫沙必利柠檬酰胺液相色谱图由双峰变成单峰,此时2个羧酸根已完全解离,主要以解离的型式(III)存在。因此,莫沙必利柠檬酰胺在有关物质检查液相色谱条件下(pH 4.0)显示双峰。

2.6 方法学考察

线性关系考察:精密量取2.2项下对照品溶液5 mL,置50 mL容量瓶中,加乙腈-水(40:60, V/V)定容,摇匀,即得对照品贮备液;精密量取0.1, 0.3, 0.6, 0.8,

表3 不同流动相pH下莫沙必利柠檬酰胺对照品溶液峰面积

Tab. 3 The peak area of mosapride citric amide reference substance under different pH values and mobile phases

流动相 pH	峰面积			
	II	III	II : III	II + III
2.5	1 228 683	1 204 068	51:49	2 432 751
3.0	1 242 276	1 224 113	50:50	2 466 389
3.5	1 235 980	1 269 117	49:51	2 505 097
3.8	1 276 793	1 251 693	50:50	2 528 486
4.0	1 285 612	1 260 087	50:50	2 545 699
4.2	1 259 361	1 285 755	50:50	2 545 116
4.5	1 221 660	1 341 099	48:52	2 562 759
5.0	1 238 300	1 417 161	47:53	2 655 461
5.5		2 707 818		2 707 818
6.5		2 739 342		2 739 342

1.0, 1.5, 2.0 mL, 分别置10 mL容量瓶中,加乙腈-水(40:60, V/V)定容,摇匀,制得系列对照品溶液。按2.1.1项下HPLC条件进样分析,以峰面积(A)为纵坐标,莫沙必利柠檬酰胺质量浓度(C, μg/mL)为横坐标进行线性回归,得回归方程 $A = 12\,926.72C - 926.87$ ($r = 0.9997, n = 7$)。结果表明,莫沙必利柠檬酰胺质量浓度在0.35~7.00 μg/mL(相当于供试品溶液0.035%~0.70%)范围内与峰面积线性关系良好。根据线性回归方程中的斜率,计算莫沙必利柠檬酰胺校正因子为1.10,在0.9~1.1范围内,可采用不加校正因子的主成分自身对照法计算该杂质含量。

强制降解试验:称取样品细粉适量(约相当于枸橼酸莫沙必利10 mg),精密称定,置10 mL容量瓶中,平行5份,分别进行热降解(80 °C烘箱下放置48 h,溶剂定容)、酸降解(2 mL溶剂,1 mL 1 mol/L HCl, 90 °C加热30 min,冷却中和,溶剂定容)、氧化降解(2 mL溶剂,2 mL 3% H₂O₂, 90 °C加热5 min,冷却,溶剂定容)、碱降解(2 mL溶剂,1 mL 0.1 mol/L NaOH, 90 °C加热10 min,冷却中和,溶剂定容)、光降解(溶剂定容,4 500 lx光照

箱中照射 64 h) 试验。按 2.1.1 项下 HPLC 条件进样分析, 记录色谱图。结果表明在该色谱条件下主峰与相邻杂质峰之间的分离度符合要求。

定量限和检测限考察: 取 2.2 项下对照品溶液适量, 逐级稀释, 按 2.1.1 项下 HPLC 条件进样分析, 记录峰面积。以信噪比 (S/N) 约为 3 或 10 时待测成分的进样量分别作为检测限与定量限, 结果莫沙必利柠檬酰胺的检测限为 0.70 ng, 定量限为 2.8 ng。

精密度试验: 精密量取 2.6 项下对照品贮备液 0.2, 1.0, 1.5 mL, 分别置 10 mL 容量瓶中, 加乙腈 - 水 (40:60, V/V) 定容, 摇匀, 作为精密度 20%, 100%, 150% 的供试品溶液, 各平行 3 份, 按 2.1.1 项下 HPLC 条件进样分析, 记录峰面积。结果莫沙必利柠檬酰胺峰面积的 RSD 分别为 3.96%、0.07%、0.45% ($n=3$), 表明在 20%~150% 体积分数范围内仪器精密度较好。

耐用性考察: 取 2.2 项下对照品溶液适量, 按 2.1.1 项下 HPLC 条件进样分析。调节流动相 A 的 pH 为 3.8, 4.0, 4.2, 记录莫沙必利柠檬酰胺峰面积之和的变化, 考察方法耐用性。结果, 流动相 A 的 pH 在 3.8~4.2 范围内变化时, 莫沙必利柠檬酰胺双峰总面积的 RSD 为 0.38%, 证明该方法耐用性良好。

2.7 样品含量测定

取 3 批样品适量, 各平行 3 份, 分别按 2.2 项下方法制备供试品溶液, 按 2.1.1 项下 HPLC 条件进样分析, 记录峰面积, 计算含量。结果批号 170701, 170702, 170703 样品中莫沙必利柠檬酰胺含量分别为 0.006%, 0.005%, 0.007%。

3 讨论

3.1 双峰定性

杂质检测是药物质量控制的关键。液质联用技术在杂质谱分析中的应用越来越广泛, 可推测药物中存在的未知杂质结构^[10-12]。本研究中建立的 UPLC-Q-TOF-MS 法可有效地对枸橼酸莫沙必利片有关物质色谱图中莫沙必利柠檬酰胺的 2 个峰进行定性研究, 可推导出两个峰的结构。通过一级质谱图可知, 两个峰的分子量均与莫沙必利柠檬酰胺一致; 进一步推测莫沙必利柠檬酰胺可能的裂解途径, 各裂解碎片离子分子量与二级质谱图中二级碎片离子分子量相当, 确定色谱图中双峰均为莫沙必利柠檬酰胺峰。

3.2 双峰分析

从莫沙必利柠檬酰胺结构看, 其含有 2 个羧基团, 进入液相后, 与流动相中的钠离子生成羧酸钠盐, 羧酸钠盐为弱酸强碱盐, 在不同 pH 流动相中发生解离, 可能存在保留时间各异的未解离 (I)、部分解离

(II) 及完全解离 (III) 3 种型式。随着 pH 的改变, 各型式之间相互转化, 液相色谱图中各峰面积的比例也发生显著变化^[13]。确定莫沙必利柠檬酰胺双峰现象为其羧酸钠盐的不完全解离所致, 液相谱图中双峰为莫沙必利柠檬酰胺的两种存在型式 (II 和 III), 各型式之间存在解离平衡, 在一定 pH 条件下可相互转化。这在一定程度上可为“色谱图中, 同一物质出现双峰”的研究提供新的思路。

3.3 方法评价

本研究中建立了枸橼酸莫沙必利片有关物质检查的 UPLC-Q-TOF-MS 法, 并以此对特定杂质莫沙必利柠檬酰胺进行研究。采用不加校正因子的主成分自身对照法能快速、有效地检出该杂质。色谱图中双峰均为莫沙必利柠檬酰胺, 定量时以两个峰面积之和计算, 不会影响该杂质校正因子计算和检测结果。因此, 本研究可为枸橼酸莫沙必利片杂质研究及其质量控制提供参考。

参考文献

- [1] UENO N, INUI A, SATOH Y, et al. The effect of mosapride citrate on constipation in patients with diabetes [J]. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 2009, 87(1): 27-32.
- [2] 张子健. 莫沙必利治疗功能性消化不良、胃食管反流性疾病和糖尿病胃轻瘫的系统评价[D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [3] 潘 艳, 严柳媚. 莫沙必利治疗胃食管反流病的临床疗效[J]. *临床合理用药*, 2019, 12(2C): 90-91.
- [4] NAOHIKO, U, AKIO I, YOSHIKO S. The effect of mosapride citrate on constipation in patients with diabetes [J]. *Diabetes Research & Clinical Practice*, 2010, 87(1): 27-32.
- [5] 黄海辉. 埃索美拉唑镁肠溶片联合枸橼酸莫沙必利片治疗胃食管反流病效果评价[J]. *中国医药科学*, 2013, 3(4): 81.
- [6] 张理星, 臧 超, 夏明军, 等. 枸橼酸莫沙必利的合成工艺[J]. *中国医药工业杂志*, 2017, 48(11): 1578-1581.
- [7] *The Japanese Pharmacopoeia. JP17* [M]. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare, 2016: 1277-1278.
- [8] 日本医院药剂师协会. IF 描述指南: 枸橼酸莫沙必利片 [M]. 药品和医疗器械局, 2013: 1.
- [9] 孙亚敏, 栾会妮, 徐勤娟, 等. HPLC 法测定枸橼酸莫沙必利分散片的有关物质 [J]. *山东化工*, 2020, 49(19): 82-86.
- [10] 陈晓雨, 李银峰, 林秀云, 等. LC-MS 技术在化学药杂质分析中的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(6): 696-700.
- [11] 韩 彬, 庞文哲, 高燕霞. 注射用头孢美唑钠高分子杂质鉴定方法研究 [J]. *中国药业*, 2019, 28(24): 31-34.
- [12] 彭耀文, 申兰慧, 王 丽, 等. 液相色谱-四极杆-飞行时间质谱联用技术在药物分析中的应用 [J]. *中南药学*, 2015, 13(9): 962-965.
- [13] 李友银, 石 璞, 任腾菲. 对强碱弱酸盐溶液 pH 与温度关系的研究 [J]. *化学教育*, 2014, 35(23): 63-66.

(收稿日期: 2022-02-11; 修回日期: 2022-07-08)