

高效液相色谱法测定生长抑素中4种特定杂质

杨欣茹, 李铁健, 刘超, 张贵民*

国家手性制药工程技术研究中心, 鲁南制药集团股份有限公司, 山东 临沂

收稿日期: 2021年12月3日; 录用日期: 2021年12月30日; 发布日期: 2022年1月6日

摘要

目的: 本文建立高效液相色谱法测定生长抑素特定杂质的方法。方法: 采用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Agilent ZORBAX SB-C18, 4.6 mm × 250 mm, 3.5 μm); 以乙腈为流动相A, 以0.05 mol·L⁻¹六氟磷酸钾, 0.02 mol·L⁻¹磷酸氢二铵水溶液(磷酸调pH3.5)为流动相B, 梯度洗脱; 流速为每分钟1.0 mL; 检测波长为220 nm; 柱温为30℃; 进样体积15 μL。结果: 生长抑素与相邻杂质峰(Di-Gly2-生长抑素、Des-Gly2-生长抑素)的分离良好; 生长抑素氧化杂质1、生长抑素氧化杂质2、Di-Gly2-生长抑素和Des-Gly2-生长抑素在浓度范围内呈现良好的线性关系(相关系数 ≥ 0.9996); 各杂质回收率均在80%~120%范围内, RSD ≤ 3.22%。结论: 本法可用于生长抑素中特定杂质的检测。

关键词

生长抑素, 高效液相色谱法(HPLC), 特定杂质, 梯度洗脱

Determination of the Four Specified Impurities of Somatostatin by HPLC

Xinru Yang, Tiejian Li, Chao Liu, Guimin Zhang*

National Engineering and Technology Research Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi Shandong

Received: Dec. 3rd, 2021; accepted: Dec. 30th, 2021; published: Jan. 6th, 2022

Abstract

Objective: To develop an HPLC method for the determination the known impurities of Somatostatin. **Methods:** The analysis was conducted on octadecylsilane-bonded silica gel (Agilent ZORBAX SB-C18, 4.6 mm × 250 mm, 3.5 μm); The mobile phase A: Acetonitrile; The mobile phase B: phos-

*通讯作者。

phate buffer (0.05 mol·L⁻¹ potassium hexafluorophosphate and 0.02 mol·L⁻¹ diammonium hydrogen phosphate, adjust the pH to 3.5 with phosphoric acid) with elution at the flow rate of 1.0 mL·min⁻¹; The column temperature was 30°C, the detection wavelength was 220 nm and the injection volume was 15 μL. Results: The known impurities (Di-Gly2-somatostatin and Des-Gly2-somatostatin) were completely separated from somatostatin. The results showed that there was a good linear relationship (correlation coefficient ≥ 0.9996) in the concentration range of somatostatin oxidation impurity 1, somatostatin oxidation impurity 2, Di-Gly2-somatostatin and Des-Gly2-somatostatin in the concentration range (correlation coefficient ≥ 0.9996); the recovery of each impurity was in the range of 80%~120%, RSD ≤ 3.22%. Conclusion: The established method is suitable for the determination of the known impurities of somatostatin.

Keywords

Somatostatin, HPLC, The Specified Impurities, Gradient Elution

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

生长抑素又称生长激素释放抑制激素,是一种人体内自然合成的、由 14 个氨基酸组成的环状肽类化合物[1] [2]。生长抑素具有广泛的生物学活性,生长抑素及其类似物已被证明能在静脉曲张出血中诱导止血[3] [4] [5],联合用药治疗重症急性胰腺炎[6]-[13]。生长抑素抑制血管舒张激素(如胰高血糖素)的释放,间接导致内脏血管收缩和门静脉血流减少。它的半衰期很短,在注射后几分钟内消失。生长抑素对多种胃肠功能有着显著的抑制作用,包括胃酸、胃泌素和胃蛋白酶的分泌。目前,《中国药典》收录的生长抑素有关物质的检测方法是磷酸溶液(取磷酸 11 mL,加水 800 mL,用三乙胺调节 pH 值至 2.3,用水稀释至 1000 mL)为流动相 A,以乙腈为流动相 B 的梯度洗脱[14]。该方法未对生长抑素的特定杂质有效地分离。关于生长抑素含量、醋酸、有关物质检测的文献很多,但未见生长抑素氧化杂质及 Di-Gly2-生长抑素、Des-Gly2-生长抑素检测的方法[15]-[20]。生长抑素强制降解实验中,经双氧水氧化得到的杂质为氧化杂质,分别为氧化杂质 1 (序列: Ala-Gly-Cys(SO₃H)-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH)、氧化杂质 2 (序列: Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys(SO₃H)-OH); Di-Gly2-生长抑素(序列: Ala-Gly-Gly-c(Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys)-OH)为起始物料保护甘氨酸引入的杂质,Des-Gly2-生长抑素(序列: Ala-c(Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys)-OH)为工艺杂质。为了更好地测定生长抑素中 A、B、C、D,建立了 HPLC 测定生长抑素中以上 4 种特定杂质的新方法。该方法对比了外标法和自身对照法测定 4 种特定杂质,结果自身对照法与外标法无显著性差异,自身对照法操作简单、专属性强、灵敏度高,可满足生长抑素中氧化杂质 1、氧化杂质 2、Di-Gly2-生长抑素、Des-Gly2-生长抑素 4 种特定杂质的测定要求。

2. 仪器与试剂

2.1. 仪器

Thermo 高效液相色谱仪(Ultimate 3000); Mettler Toledo 电子天平(十万分之一, MS205DU)。

2.2. 试药

生长抑素对照品(批号: 140711-202006; 质量分数: 86.25%; 中国食品药品检定研究院); 注射用生长抑素(原研对照药, 思他宁, Merck Serono SA Succursaled'Aubonne); 生长抑素氧化杂质 1 对照品(批号 200301; 质量分数 97.99%; 山东新时代药业有限公司); 生长抑素氧化杂质 2 对照品(批号 200301; 质量分数 82.97%; 山东新时代药业有限公司); Di-Gly2-生长抑素对照品(批号 200301; 质量分数 95.53%; 山东新时代药业有限公司); Des-Gly2-生长抑素对照品: (批号 200401; 质量分数 92.18%; 山东新时代药业有限公司); 生长抑素(批号 200601; 质量分数 99.8%; 山东新时代药业有限公司); 乙腈(色谱纯, Merck); 六氟磷酸钾(分析纯, TCI); 磷酸氢二铵(分析纯, 西陇科学); 磷酸(分析纯, 国药集团); 水(纯化水, 自制)。

3. 方法与结果

3.1. 色谱条件

用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂(Agilent ZORBAX SB-C18, 4.6 mm × 250 mm, 3.5 μm); 以乙腈为流动相 A, 以 0.05 mol·L⁻¹ 六氟磷酸钾, 0.02 mol·L⁻¹ 磷酸氢二铵水溶液(pH3.5)为流动相 B; 流速为 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长为 220 nm; 柱温为 30℃; 进样体积 15 μL; 按下表 1 进行梯度洗脱。

Table 1. Gradient elution procedure

表 1. 梯度洗脱表

时间(分钟)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	35	65
40	50	50
52	50	50
53	35	65
60	35	65

3.2. 方法学考察

3.2.1. 专属性试验

分别称取各杂质对照品适量, 用水溶解并稀释制成每 1 mL 分别含生长抑素氧化破坏杂质 1、生长抑素氧化破坏杂质 2、Des-Gly2-生长抑素各 5 μg、Di-Gly2-生长抑素 2 μg 的溶液, 作为定位溶液。取生长抑素原料药适量, 精密称定, 加水溶解并稀释制成每 1 mL 中约含 1 mg 的溶液, 作为供试品溶液。称取生长抑素原料药及各杂质对照品适量, 加水溶解并稀释制成每 1 mL 中含生长抑素 1 mg, 生长抑素氧化破坏杂质 1、生长抑素氧化破坏杂质 2、Des-Gly2-生长抑素各 5 μg、Di-Gly2-生长抑素 2 μg 的溶液, 作为混合溶液。分别取空白溶剂、各杂质定位溶液、供试品溶液及混合溶液, 进样, 记录色谱图。空白溶剂对生长抑素 4 种杂质测定无干扰, 专属性良好。见图 1。

3.2.2. 系统适用性试验

分别取生长抑素原料药及 Di-Gly2-生长抑素对照品和 Des-Gly2-生长抑素对照品各适量, 加水溶解并稀释制成每 1 mL 中约含生长抑素 1 mg、Di-Gly2-生长抑素 2 μg 和 Des-Gly2-生长抑素 5 μg 的溶液, 作为系统适用性溶液。取系统适用性溶液, 连续进样 6 次, 记录色谱图。Di-Gly2-生长抑素、生长抑素、Des-Gly2-

生长抑素色谱峰保留时间的 RSD 分别为 0.12%、0.12%、0.11%，Di-Gly2-生长抑素、生长抑素、Des-Gly2-生长抑素色谱峰面积的 RSD 分别为 0.39%、0.25%、0.37%，生长抑素与 Di-Gly2-生长抑素、Des-Gly2-生长抑素的分离度分别为 1.68、2.52，分离度良好，系统适用性符合要求。

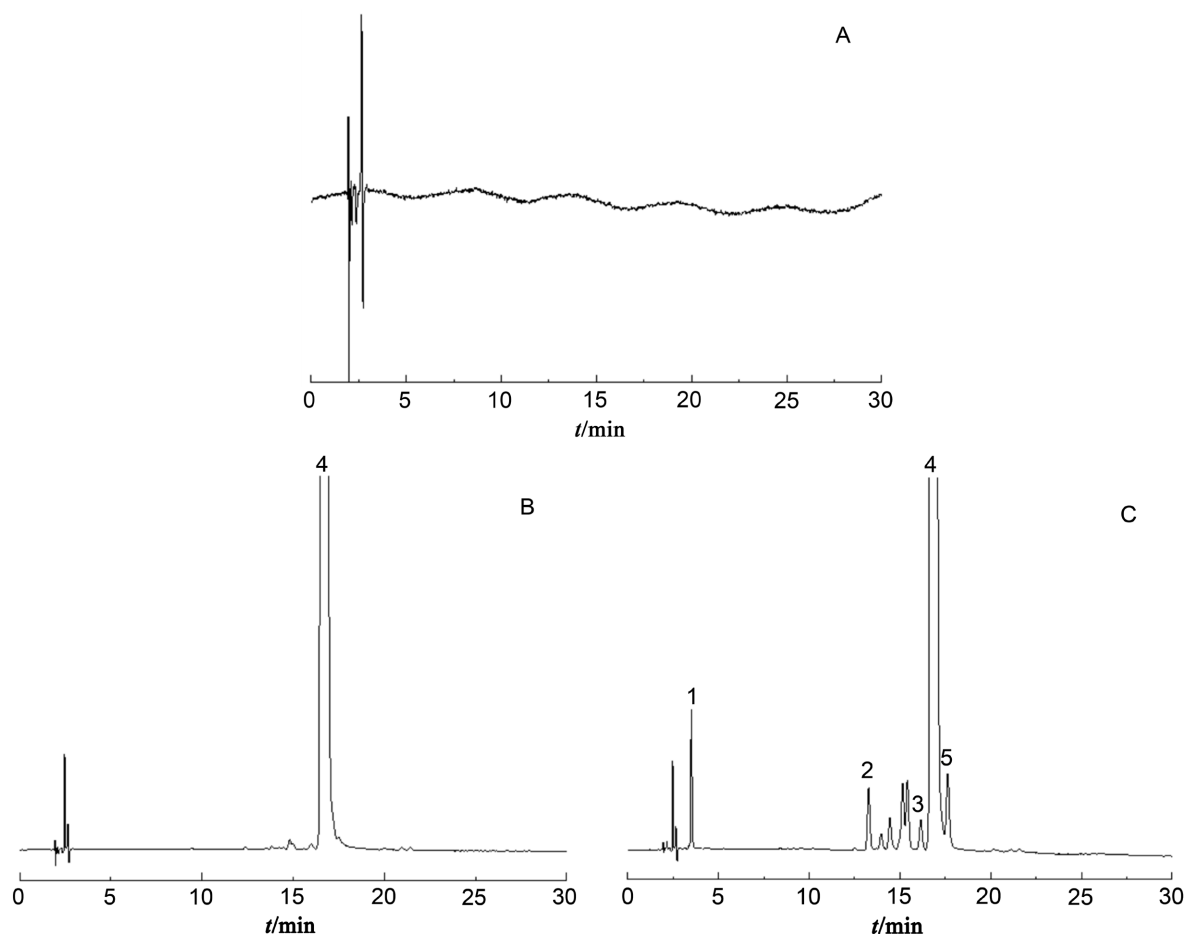


Figure 1. HPLC chromatograms. A. blank solution; B. sample solution; C. mixed reference substance solution; 1. Oxidation destroys impurity 1; 2. Oxidation destroys impurity 2; 3. Di-Gly2-somatostatin; 4. Somatostatin; 5. Des-Gly2-somatostatin

图 1. HPLC 图谱。A. 空白溶液；B. 供试品溶液；C. 混合对照品溶液；1. 氧化杂质 1；2. 氧化杂质 2；3. Di-Gly2-生长抑素；4. 生长抑素；5. Des-Gly2-生长抑素

3.2.3. 精密度试验

1) 外标法

分别称取 Des-Gly2-生长抑素 10.51 mg、生长抑素氧化破坏杂质 1 10.04 mg、生长抑素氧化破坏杂质 2 10.15 mg、Di-Gly2-生长抑素 10.38 mg，分别置 50 mL 的量瓶中，加水溶解并稀释至刻度，摇匀，作为对照品储备液；分别量取 Des-Gly2-生长抑素、生长抑素氧化破坏杂质 1、生长抑素氧化破坏杂质 2 储备液各 0.5 mL，Di-Gly2-生长抑素储备液 0.2 mL 置 10 mL 量瓶中，加稀释液溶解并稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液；

取生长抑素(批号 504200601) 10 mg，精密称定，置 10 mL 量瓶中，分别量取 Des-Gly2-生长抑素、生长抑素氧化破坏杂质 1、生长抑素氧化破坏杂质 2 储备液各 0.5 mL，Di-Gly2-生长抑素储备液 0.2 mL，加稀释液稀释至刻度，摇匀，作为加标重复性溶液，平行配制 6 份，取加标供试品溶液和对照溶液，按

照 3.1 项下色谱条件测定, 记录色谱图, 以外标法计算氧化破坏杂质 1、氧化破坏杂质 2、Di-Gly2-生长抑素、Des-Gly2-生长抑素的含量, 并计算结果的 RSD。结果破坏杂质 1、氧化破坏杂质 2、Di-Gly2-生长抑素、Des-Gly2-生长抑素的 RSD 分别为 0.89%、1.03%、3.36%、0.52%, 表明该方法重复性良好。

不同日期, 由另一名分析员, 使用另一台 HPLC 仪器, 按照重复性试验项下的制备方法, 平行制备加标供试品溶液 6 份, 作为中间精密度溶液, 按照 3.1 项下色谱条件测定, 记录色谱图。取中间精密度和重复性项下 12 份样品中氧化破坏杂质 1、氧化破坏杂质 2、Di-Gly2-生长抑素、Des-Gly2-生长抑素的计算结果, 求此 4 个杂质 12 份结果的 RSD 值, 结果显示氧化破坏杂质 1、氧化破坏杂质 2、Di-Gly2-生长抑素、Des-Gly2-生长抑素的 RSD 分别为 3.69%、2.29%、4.82%、2.48%, 表明该方法精密度良好。

2) 自身对照法

分别精密量取 2.2.3 外标法中重复性溶液和中间精密度溶液中的加标供试品溶液 1.0 mL 至 50 mL 量瓶中, 加水稀释定容至刻度, 平行制备 6 份重复性-2%自身对照溶液和 6 份中间精密度-2%自身对照溶液, 按“3.1”项下色谱条件进样测定; 按“3.1”项下色谱条件进样测定; 计算中间精密度与重复性共 12 针的自身对照法 RSD。结果显示氧化破坏杂质 1、氧化破坏杂质 2、Di-Gly2-生长抑素、Des-Gly2-生长抑素的 RSD 分别为 3.73%、3.64%、4.44%、3.32%, 表明该方法精密度良好。外标法及自身对照法结果对比见表 2。

Table 2. Comparison table of results of external standard method and self-compare method of precision test
表 2. 精密度试验外标法及自身对照法结果对比表

	外标法(%)				自身对照法(%)			
	氧化破坏杂质 1	氧化破坏杂质 2	Di-Gly2-生长抑素	Des-Gly2-生长抑素	氧化破坏杂质 1	氧化破坏杂质 2	Di-Gly2-生长抑素	Des-Gly2-生长抑素
重复性溶液-1	0.92	0.80	0.23	1.06	0.87	0.69	0.23	1.05
重复性溶液-2	0.93	0.80	0.24	1.07	0.90	0.70	0.24	1.08
重复性溶液-3	0.92	0.80	0.24	1.07	0.90	0.70	0.25	1.09
重复性溶液-4	0.93	0.79	0.25	1.06	0.92	0.70	0.23	1.09
重复性溶液-5	0.91	0.79	0.25	1.06	0.90	0.69	0.23	1.08
重复性溶液-6	0.93	0.78	0.25	1.07	0.91	0.69	0.24	1.09
中间精密度溶液 1	0.99	0.84	0.25	1.02	0.83	0.66	0.24	1.00
中间精密度溶液 2	0.99	0.83	0.26	1.01	0.91	0.72	0.25	1.08
中间精密度溶液 3	0.99	0.83	0.26	1.02	0.94	0.75	0.25	1.13
中间精密度溶液 4	0.99	0.82	0.26	1.02	0.96	0.75	0.26	1.14
中间精密度溶液 5	0.99	0.81	0.27	1.02	0.93	0.72	0.26	1.11
中间精密度溶液 6	0.99	0.81	0.27	1.01	0.93	0.71	0.25	1.09
平均值	0.96	0.81	0.25	1.04	0.91	0.71	0.24	1.09
SD	0.04	0.02	0.01	0.03	0.03	0.03	0.01	0.04
RSD(%)	3.69	2.29	4.82	2.48	3.73	3.64	4.44	3.32

由结果可知, 外标法与自身对照法测定结果无显著性差异。

3.2.4. 定量限(LOQ)与检测限(LOD)

精密称取生长抑素对照品及各杂质对照品适量, 采用逐步稀释法, 以 $S/N \approx 10$ 时的浓度作为定量限浓度; 以 $S/N \approx 3$ 时的浓度作为检测限浓度。结果见表 3。

3.2.5. 线性与范围

在预先设定的定量限浓度~杂质限度的 200% 浓度范围内, 分别配制 8 份不同浓度的线性系列溶液, 记录色谱图。以浓度($X, \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)为横坐标, 峰面积(Y, AU)为纵坐标, 绘制标准曲线。各杂质及生长抑素主成分在浓度范围内呈显著的线性关系。结果见表 3。

Table 3. The linearity, ranges, regression equations and LOQ、LOD result

表 3. 线性与范围、回归方程和定量限、检测限结果

名称		1	2	3	4	5	6	7	8	定量限 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	检测限 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)
生长抑素氧化破坏杂质 1	浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	0.06	1.01	2.52	4.04	5.05	6.06	7.57	10.09	0.060	0.030
	峰面积	0.016	0.323	0.830	1.318	1.624	1.967	2.466	3.385		
	线性方程	$Y = 0.3326X - 0.0220, r = 0.9996$									
生长抑素氧化破坏杂质 2	浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	0.13	0.88	2.21	3.54	4.42	5.31	6.63	8.84	0.127	0.051
	峰面积	0.032	0.279	0.708	1.125	1.382	1.680	2.100	2.731		
	线性方程	$Y = 0.3113X + 0.0108, r = 0.9998$									
Di-Gly2-生长抑素	浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	0.12	0.41	1.02	1.63	2.03	2.44	3.05	4.07	0.118	0.058
	峰面积	0.024	0.136	0.343	0.539	0.684	0.824	1.011	1.359		
	线性方程	$Y = 0.3360X - 0.0053, r = 0.9998$									
Des-Gly2-生长抑素	浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	0.15	0.98	2.45	3.92	4.90	5.88	7.35	9.80	0.141	0.050
	峰面积	0.035	0.356	0.913	1.431	1.778	2.158	2.758	3.583		
	线性方程	$Y = 0.3693X - 0.0090, r = 0.9998$									
生长抑素	浓度 ($\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)	0.11	1.00	2.51	4.02	5.02	6.02	7.53	10.04	0.113	-
	峰面积	0.035	0.406	1.036	1.647	2.038	2.474	3.093	4.060		
	线性方程	$Y = 0.4068X + 0.0053, r = 0.9999$									

3.2.6. 回收率试验

取生长抑素原料药, 分别加入 3 个不同浓度的各杂质对照品溶液, 每个浓度平行配制 3 份, 依法测定, 计算各杂质回收率。回收率具体结果见表 4。

Table 4. The results of recovery test (n = 9)**表 4.** 回收率试验结果(n = 9)

杂质	水平	本底量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
氧化破坏杂质 1	80%	0	0.1618	0.1494	92.34	94.29	2.65
		0	0.1618	0.1505	93.02		
		0	0.1618	0.1498	92.58		
	100%	0	0.2023	0.1976	97.68		
		0	0.2023	0.1974	97.58		
		0	0.2023	0.1974	97.58		
	120%	0	0.2427	0.2248	92.62		
		0	0.2427	0.2242	92.38		
		0	0.2427	0.2254	92.87		
氧化破坏杂质 2	80%	0	0.1391	0.1363	97.99	96.35	1.64
		0	0.1391	0.1363	97.99		
		0	0.1391	0.1343	96.55		
	100%	0	0.1739	0.1702	97.87		
		0	0.1739	0.1688	97.07		
		0	0.1739	0.1676	96.38		
	120%	0	0.2087	0.1982	94.97		
		0	0.2087	0.1970	94.39		
		0	0.2087	0.1960	93.91		
Di-Gly2-生长抑素	80%	0.008804	0.03075	0.04176	107.17	112.75	3.22
		0.008792	0.03075	0.04248	109.55		
		0.008784	0.03075	0.04288	110.88		
	100%	0.008788	0.03844	0.05146	111.01		
		0.008818	0.03844	0.05196	112.23		
		0.008835	0.03844	0.05281	114.40		
	120%	0.008839	0.04613	0.06140	113.94		
		0.008830	0.04613	0.06274	116.87		
		0.008864	0.04613	0.06364	118.74		
Des-Gly2-生长抑素	80%	0.02010	0.1569	0.1733	97.64	99.16	1.23
		0.02007	0.1569	0.1738	97.98		
		0.02005	0.1569	0.1735	97.80		
	100%	0.02006	0.1962	0.2176	100.68		
		0.02012	0.1962	0.2174	100.55		
		0.02016	0.1962	0.2175	100.58		

Continued

Des-Gly2		0.02017	0.2354	0.2530	98.91
-生长抑素	120%	0.02015	0.2354	0.2534	99.09
		0.02023	0.2354	0.2537	99.18

由结果可知, 本法准确度较高。

3.2.7. 耐用性试验

取对照溶液、供试品溶液, 通过改变流速(0.95 mL/min, 1.05 mL/min)、流动相 A 的 pH (pH = 2.2, pH = 2.4)、改变柱温(28°C, 32°C)、更换不同批号的色谱柱, 依法检测, 考察方法的耐用性, 结果见表 5。

Table 5. The results of serviceability test

表 5. 耐用性试验结果

色谱条件	生长抑素氧化破坏杂质 1/%	生长抑素氧化破坏杂质 2/%	Di-Gly2-生长抑素/%	Des-Gly2-生长抑素/%
标准条件	未检出	未检出	0.0520	0.0687
流速 L	未检出	未检出	0.0500	0.0690
流速 H	未检出	未检出	0.0509	0.0712
流动相低 pH	未检出	未检出	0.0419	0.0647
流动相高 pH	未检出	未检出	0.0506	0.0700
柱温 L	未检出	未检出	0.0435	0.0681
柱温 H	未检出	未检出	0.0475	0.0701
更换色谱柱	未检出	未检出	0.0462	0.0625
平均值	未检出	未检出	0.0478	0.0680
SD	-	-	0.0037	0.0029
RSD/%	-	-	7.75	4.30

由结果可知, 当改变柱温、色谱柱、流动相 pH、流速, 测得各杂质的含量的 RSD 均符合要求, 本法耐用性较好。

3.2.8. 样品检测

取生长抑素自制三批样品(批号 504200501、504200601、504200602)及注射用生长抑素(原研对照药, 思他宁, Merck Serono SA Succursaled' Aubonne)三批, 依法检测。按照自身对照法计算, 结果显示, 三批样品检测结果质量优于原研制剂。具体结果见表 6。

Table 6. Determination results of sample

表 6. 样品检测结果

样品编号	氧化破坏杂质 1/%	氧化破坏杂质 2/%	Di-Gly2-生长抑素/%	Des-Gly2-生长抑素/%
504200501	未检出	未检出	0.17	0.085
504200601	未检出	未检出	0.042	0.073

Continued

504200602	未检出	未检出	0.063	0.069
AU027172	未检出	未检出	0.33	0.14
AU027173	未检出	0.017	0.32	0.21
AU027273	未检出	0.022	0.34	0.15

4. 结论

4.1. 色谱条件的优化

本方法以中国药典 2020 版生长抑素有关物质测定方法中的色谱条件为基础, 流动相 A 从磷酸溶液(取磷酸 11 mL, 加水 800 mL, 用三乙胺调节 pH 值至 2.3, 用水稀释至 1000 mL)-乙腈体系调整为 0.05 mol·L⁻¹ 六氟磷酸钾(pH2.3)的流动相体系。该色谱条件下, Des-Gly2-生长抑素与生长抑素峰可完全分离, 但 Di-Gly2-生长抑素与生长抑素峰分离较差。继续将流动相 A 从 0.05 mol·L⁻¹ 六氟磷酸钾(pH2.3)调整为 0.05 mol·L⁻¹ 六氟磷酸钾 + 0.02 mol·L⁻¹ 磷酸氢二铵(pH3.5), 该色谱条件下, Di-Gly2-生长抑素和 Des-Gly2-生长抑素均能与生长抑素峰有良好的分离。

4.2. 外标法与自身对照法对比

本实验中主要采用了外标法对生长抑素 4 种特定杂质进行了方法学验证, 在精密度试验中外标法和自身对照法进行了对比, 从结果可以看出, 外标法和自身对照法均可以较准确地测定生长抑素中各杂质的含量, 外标法和自身对照法测定结果无明显差异。因外标法需用到杂质对照品, 杂质对照品难获得, 而自身对照法采用将供试品溶液稀释成与杂质相当的溶液, 作为对照溶液, 测得的供试品溶液色谱图中各杂质的峰面积与对照溶液主成分的峰面积的比值, 即为杂质的含量, 不需杂质对照品, 操作简单, 因此, 可用自身对照法对生长抑素中 4 种特定杂质进行检测。

4.3. 小结

本研究建立了自身对照法检测生长抑素中的 4 种特定杂质的方法。本方法简单, 灵敏, 专属, 准确, 适用于生长抑素有关物质的放行检测和稳定性考察。同时为多肽药物杂质谱研究提供了依据。

基金项目

山东省重大科技创新工程项目(2019JZZY010516), 多肽药物的高效绿色合成技术的研发及规模化应用。

参考文献

- [1] 赵洪礼, 吴战军, 谢艳娜. 生长抑素临床应用研究进展[J]. 齐鲁药事, 2009, 28(7): 416-419.
- [2] 刘文斌, 李建生. 生长抑素抗肿瘤机制研究进展[J]. 安徽医药, 2005, 9(1): 7-9.
- [3] 何兴兵, 李强, 刘世祥. 生长抑素联合埃索美拉唑治疗肝硬化合并上消化道出血临床观察[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(4): 90-93.
- [4] 余祖琳, 华德林, 汤藕泓. 生长抑素联合奥美拉唑治疗肝硬化上消化道出血的疗效观察及干预[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(9): 254-255.
- [5] 赵静, 王慧超, 葛相栓. 生长抑素治疗肝硬化并发门静脉血栓的临床研究[J]. 航空航天医学杂志, 2020, 31(2): 142-144.
- [6] 招鹏, 谭学明, 李卫东. 生长抑素联合埃索美拉唑对重症急性胰腺炎的疗效及炎症因子的影响[J]. 西北药学杂志, 2020, 35(4): 565-569.

- [7] 王双养, 周医宾, 唐跃华. 生长抑素注射剂治疗胰腺炎患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(15): 2193-2195.
- [8] 陈霞, 乔江蓉, 孙巍. 生长抑素联合艾司奥美拉唑治疗 SAP 的疗效观察[J]. 西南国防医药, 2019, 29(8): 834-836.
- [9] 卜朝可, 陈佳奇, 李娜. 生长抑素治疗急性淋巴细胞白血病患儿培门冬酶相关性胰腺炎疗效观察[J]. 儿科药学杂志, 2020, 26(1): 18-20.
- [10] 王士浩, 汤小刚, 施新秀. 低分子肝素加用生长抑素治疗高脂性重症胰腺炎效果及其对炎症因子水平影响[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(11): 1898-1900.
- [11] 王良晶, 史肖华. 生长抑素联合加贝酯治疗急性胰腺炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(1): 64-67.
- [12] Planas, R., Quer, J.C., Boix, J., *et al.* (2010) A Prospective Randomized Trial Comparing Somatostatin and Sclerotherapy in the Treatment of Acute Variceal Bleeding. *Hepatology*, **20**, 370-375. <https://doi.org/10.1002/hep.1840200216>
- [13] Denzler, B. and Reubi, J.C. (2015) Expression of Somatostatin Receptors in Peritumoral Veins of Human Tumors. *Cancer*, **85**, 188-198. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990101\)85:1%3C188::AID-CNCR26%3E3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990101)85:1%3C188::AID-CNCR26%3E3.0.CO;2-3)
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(二部 2020 年版) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 278.
- [15] 张伟, 张慧, 李晶. 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.
- [16] 张承军, 王秀梅, 王建良. UPLC 法测定生长抑素原料药的含量[J]. 西部中医药, 2012, 25(10): 37-40.
- [17] 郑虎, 尹海滨. 高效液相色谱法测定生长抑素含量及有关物质[J]. 中国现代应用药学杂志, 2007, 24(5): 388-390
- [18] 高恒莹, 周立春, 高春, 等. 注射用生长抑素中相关肽测定的研究[J]. 首都医药, 2000, 7(10): 30.
- [19] 郭敏亮, Milton, T.W. 多肽和蛋白质的反相高效液相色谱研究——色谱行为的多样性[J]. 分析测试学报, 2000, 19(4): 36-38.
- [20] 李战, 曹芳, 黄海燕, 等. 高效液相色谱法测定生长抑素含量[J]. 中国生化药物杂志, 2004, 25(1): 33-34.