

HPLC法测定瑞戈非尼原料药中的有关物质

滕文荃*(莒县中医医院, 山东 莒县 276599)

中图分类号 R927 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)24-3431-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.24.37

摘要 目的:建立测定瑞戈非尼原料药中有关物质的方法。方法:采用高效液相色谱法。色谱柱为 Waters Atlantis T₃ C₁₈, 流动相为 0.1% 三氟乙酸-乙腈(梯度洗脱), 流速为 1.0 ml/min, 检测波长为 232 nm, 柱温为 35 ℃, 进样量为 10 μl。结果:AFP-PMA 脲(杂质 A)、FP-二甲基吡啶甲酰胺(杂质 B)、3,4-双-CTF-氨基甲酰基-PMA(杂质 C)与主成分瑞戈非尼及其他未知杂质均能达到很好的分离;杂质 A、B、C 和瑞戈非尼检测质量浓度线性范围分别为 0.511~5.108 μg/ml($r=0.999\ 9$)、0.287~2.869 μg/ml($r=0.999\ 5$)、0.360~3.604 μg/ml($r=0.999\ 9$)和 1.444~14.442 μg/ml($r=0.999\ 8$);检测限分别为 0.052、0.022、0.084 和 0.071 μg/ml;精密密度、稳定性、重复性试验的 RSD<3%;杂质 A、B、C 加样回收率分别为 102.7%~106.3%、98.2%~102.9%、98.6%~104.3%, RSD 分别为 1.09%、1.83%、1.57%($n=9$)。结论:该方法灵敏、快速、准确、可靠,可用于瑞戈非尼原料药中有关物质的测定。

关键词 瑞戈非尼;高效液相色谱法;有关物质

Determination of Related Substances in Regorafenib by HPLC

TENG Wenquan(Chinese Medicine Hospital In Juxian, Shandong Juxian 276599, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the determination of related substances in regorafenib. METHODS: Gradient elution HPLC was performed on the column of Waters Atlantis T₃ C₁₈ with mobile phase A of 0.1% Trifluoroacetic acid solution and B of acetonitrile (gradient elution) at a flow rate of 1.0 ml/min, the detection wavelength was 232 nm and column temperature was 35 ℃, injection volume was 10 μl. RESULTS: AFP-PMA urease (impurity A), FP- dimethyl pyridine carboxamide (impurity B), 3,4-bis-CTF-aminoformamido-PMA (impurity C), regorafenib and other impurities were well separated; the linear range was 0.511-5.108 μg/ml for impurity A($r=0.999\ 9$), 0.287-2.869 μg/ml for impurity B($r=0.999\ 5$), 0.360-3.604 μg/ml for impurity C ($r=0.999\ 9$) and 1.444-14.442 μg/ml for regorafenib ($r=0.999\ 8$); the detection limit were 0.052, 0.022, 0.084 and 0.071 μg/ml, respectively; RSDs of precision, stability and reproducibility tests were lower than 3%; recoveries of impurity A, B and C were 102.7%-106.3% (RSD=1.09%, $n=9$), 98.2%-102.9% (RSD=1.83%, $n=9$) and 98.6%-104.3% (RSD=1.57%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is sensitive, rapid, accurate and reliable, and can be used for the determination of related substances in regorafenib.

KEYWORDS Regorafenib; HPLC; Related substance

瑞戈非尼(Regorafenib), 化学名为 4-[4-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基}氨基)-3-氟苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺一水合物, 商品名为 Stivarga, 是由拜耳公司研制开发的一种多激酶抑制剂(MKI)^[1-3]。该药于 2013 年 2 月 25 日通过美国食品与药品管理局(FDA)批准用于治疗先前接受过伊马替尼和舒尼替尼治疗的局部晚期、不能手术切除或转移性胃肠道间质瘤(GIST)患者^[4-6]。目前,瑞戈非尼原料药中的有关物质测定未见报道。笔者根据瑞戈非尼合成工艺路线及结构确证结果,确定瑞戈非尼原料药终产品中可能存在反应副产物 AFP-PMA 脲(杂质 A)、FP-二甲基吡啶甲酰胺(杂质 B)和 3,4-双-CTF-氨基甲酰基-PMA(杂质 C)。为更好地控制瑞戈非尼原料药的质量,本试验中笔者采用高效液相色谱(HPLC)法对其中的有关物质进行了测定。

1 材料

1.1 仪器

Waters 2695 型 HPLC 仪,包括 2489 紫外-可见光检测器、Empower 色谱工作站(美国 Waters 公司);XS105 型电子天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司);

1.2 药品与试剂

3-氟-4-硝基苯酚对照品(起始原料 SM1,批号:20140913,

纯度:98.1%)、N-甲基-4-氯-2-吡啶甲酰胺对照品(起始原料 SM2,批号:20140914,纯度:98.6%)、3-氟-4-氨基苯酚对照品(中间体 RG01,批号:RG01-0803,纯度:98.4%)、4-(4-氨基-3-氟苯氧基)-N-甲基吡啶-2-甲酰胺对照品(中间体 RG02,批号:RG02-0805,纯度:98.8%)、杂质 A 对照品(批号:01-0705,纯度:98.8%)、杂质 B 对照品(批号:01-0706,纯度:97.8%)、杂质 C 对照品(批号:01-0707,纯度:99.0%)、瑞戈非尼对照品(批号: DZ140908,纯度:99.94%)、瑞戈非尼原料药(批号:141001、141002、141003,纯度:99.85%、99.76%、99.83%)均由临沂莱博医药技术有限公司提供;乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Waters Atlantis T₃ C₁₈(150 mm×4.6 mm, 3 μm); 流动相: 0.1% 三氟乙酸(A)-乙腈(B), 梯度洗脱(洗脱程序见表 1); 流速: 1.0 ml/min; 检测波长: 232 nm; 柱温: 35 ℃; 进样量: 10 μl。

2.2 溶液的制备

2.2.1 供试品溶液 取样品适量,精密称定,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)溶解并稀释制成每 1 ml 中约含瑞戈非尼 0.7 mg 的溶液,摇匀,即得。

2.2.2 系统适用性溶液 取瑞戈非尼合成工艺路线中的各起始原料、各中间体、杂质 A、杂质 B、杂质 C 和瑞戈非尼对照品

* 主管药师。研究方向:医院药学。电话:0633-6891102。E-mail:pharm_2012@126.com

各适量,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)制成一定质量浓度的混合溶液,即得。

表1 梯度洗脱程序

Tab 1 Gradient elution program

时间, min	A, %	B, %
0	100	0
3	100	0
10	55	45
15	55	45
25	50	50
30	25	75
45	25	75

2.2.3 杂质混合对照品贮备液 分别精密称取杂质A对照品6.72 mg、杂质B对照品4.30 mg、杂质C对照品4.56 mg,各置于10 ml量瓶中,分别用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)溶解并定容,摇匀,分别精密量取上述3种溶液各1 ml,置于同一50 ml量瓶中,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)定容,摇匀,即得。

2.2.4 瑞戈非尼对照品贮备液 精密称取瑞戈非尼对照品18.78 mg,置于25 ml量瓶中,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)溶解并定容,摇匀,精密量取5 ml,置于100 ml量瓶中,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)定容,即得。

2.3 系统适用性与强制降解试验

2.3.1 系统适用性试验 取“2.2”项下供试品溶液、系统适用性溶液各适量,分别按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。结果表明,各起始原料、各中间体、杂质A、杂质B、杂质C与主成分瑞戈非尼峰均有较好的分离,相邻成分峰的分度均>1.5,理论板数以瑞戈非尼峰计>4 000。

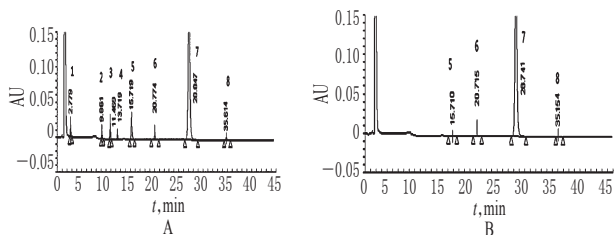


图1 系统适用性试验高效液相色谱图

A.系统适用性溶液;B.供试品溶液;1.中间体RG01;2.起始原料SM2;3.中间体RG02;4.起始原料SM1;5.杂质A;6.杂质B;7.瑞戈非尼;8.杂质C

Fig 2 HPLC chromatograms of system suitability test

A.system suitability solution; B. test sample solution; 1.intermediate 01; 2.starting material SM2; 3.intermediate 02; 4.starting material SM1; 5. impurity A; 6. impurity B; 7. regorafenib; 8. impurity C

2.3.2 强制降解试验 (1)酸破坏试验:取样品7.69 mg,置于10 ml量瓶中,加乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)5 ml使溶解,加2 mol/L 盐酸溶液0.5 ml,置于70 °C水浴中放置48 h,取出冷却至室温,加入2 mol/L的氢氧化钠溶液0.5 ml调溶液至中性,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)定容,摇匀。(2)碱破坏试验:取样品7.38 mg,置于10 ml量瓶中,加乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)5 ml使溶解,加2 mol/L 氢氧化钠溶液0.5 ml,置于70 °C水浴中放置24 h,取出冷却至室温,加入2 mol/L的盐酸溶液0.5 ml调节溶液至中性,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)定容,摇匀。(3)氧化破坏试验:取样品7.58 mg,置于10 ml量瓶中,加乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)5 ml使溶解,加30%双氧水溶液0.5 ml,置于70 °C水浴中放置3 h,取出冷却至室温,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)定容,摇匀。(4)光照破坏试验:取样品7.25 mg,置于10 ml量瓶中,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)溶解并定容,摇

匀,置于可见光灯(光照强度约为4 500 lx)下照射40 h。(5)高温破坏试验:取样品7.93 mg,置于130 °C烘箱中加热2 h,取出放至室温,加乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)适量溶解,转移至10 ml量瓶中,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)定容,摇匀。分别取上述5种破坏试验溶液各10 μl注入HPLC仪,记录色谱,详见图2。结果表明,样品在酸、碱、氧化、光照、高温破坏下均有降解产物产生;杂质A在各破坏条件下均出峰,而杂质B和杂质C在有的破坏条件下未出峰;杂质A、杂质B、杂质C峰与降解产物峰和主峰均能达到较好的分离。

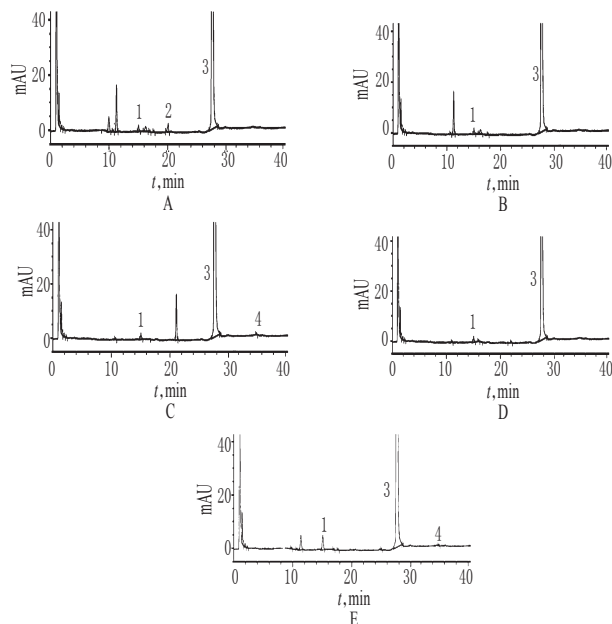


图2 强制降解试验高效液相色谱图

A.酸破坏的样品;B.碱破坏的样品;C.氧化破坏的样品;D.光照破坏的样品;E.高温破坏的样品;1.杂质A;2.杂质B;3.瑞戈非尼;4.杂质C

Fig 2 HPLC chromatograms of stress test

A.sample destroyed by acid; B.sample destroyed by alkali; C.sample destroyed by oxidation; D.sample destroyed by light; E.sample destroyed by high temperature; 1. impurity A; 2. impurity B; 3. regorafenib; 4. impurity C

2.4 线性关系考察

分别精密量取“2.2.3”项下杂质混合对照品贮备液1.0、2.0、3.0、5.0、10.0 ml和“2.2.4”项下瑞戈非尼对照品贮备液1.0、2.0、5.0、7.0、10.0 ml,一一对应置于同一25 ml量瓶中,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)定容,摇匀,作为系列线性工作溶液(1#~5#),分别精密量取10 μl注入HPLC仪,记录峰面积。以待测成分质量浓度(x, μg/ml)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,得回归方程与线性范围,详见表2。

表2 回归方程与线性范围

Tab 2 Regression equations and linear ranges

待测成分	回归方程	r	线性范围, μg/ml	校正因子
杂质A	$y=33\ 976x-396.12$	0.9999	0.511~5.108	0.67
杂质B	$y=40\ 504x+94.495$	0.9995	0.287~2.869	0.56
杂质C	$y=20\ 849x-1\ 737.9$	0.9999	0.360~3.604	1.10
瑞戈非尼	$y=22\ 869x+1\ 685.6$	0.9998	1.444~14.442	1.00

2.5 检测限

取“2.2”项下杂质混合对照品贮备液和瑞戈非尼对照品贮备液各适量,逐级稀释,制备系列质量浓度的混合溶液,分别按“2.1”项下色谱条件进样测定,当信噪比为3时测得检测限。结果,杂质A、B、C和瑞戈非尼的检测限分别为0.052、

0.022、0.084 和 0.071 $\mu\text{g/ml}$ 。

2.6 精密度试验

取杂质 A、B、C 对照品各适量,置于同一量瓶中,制成质量浓度均约为 7 $\mu\text{g/ml}$ 的混合对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定 6 次,记录峰面积。结果,杂质 A、B、C 峰面积的 RSD 分别为 0.97%、0.57%、0.62% ($n=6$),说明仪器精密度良好。

2.7 稳定性试验

精密称取样品(批号:141001)17.76 mg,置于 25 ml 量瓶中,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)溶解并定容,摇匀,作为供试品溶液,分别于室温下放置 0、2、4、6、8、10、12、16、24 h 时按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,杂质 A、B、C 和瑞戈非尼峰面积的 RSD 分别为 2.66%、0.35%、0.58% 和 0.83% ($n=9$),说明供试品溶液室温放置 24 h 内基本稳定。

2.8 重复性试验

取同一批样品(批号:141001)适量,共 6 份,分别按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,杂质 A、B、C 和瑞戈非尼峰面积的 RSD 分别为 0.93%、1.02%、0.89% 和 0.86% ($n=6$),说明本方法重复性良好。

2.9 加样回收率试验

精密量取“2.2.3”项下杂质混合对照品贮备液 1 ml,置于 10 ml 量瓶中,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)定容,摇匀,分别精密量取 2.0、3.0、4.0 ml,各 3 份,分别置于含样品(批号:141003)17.32、17.15、17.87、18.00、17.15、17.39、17.52、17.92、18.23 mg 的 25 ml 量瓶中,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)溶解并定容,摇匀,作为低、中、高质量浓度的杂质加样回收率试验溶液,精密量取各 10 μl ,分别注入 HPLC 仪,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表 3。

2.10 样品中有关物质测定

取 3 批样品各适量,分别按“2.2.1”项下方法制备供试品溶液;并精密量取上述各批供试品溶液 1 ml,分别置于 100 ml 量瓶中,用乙腈-无水甲酸(90:10, V/V)定容,摇匀,作为对照溶液。取上述两种溶液各适量,分别按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,以自身对照法计算各有关物质的含量,结果见表 4。

3 讨论

3.1 检测波长的选择

根据合成工艺中各起始原料、各中间体、杂质 A、杂质 B、杂质 C、瑞戈非尼的紫外扫描图谱以及样品强制降解试验中的降解产物的二极管阵列检测器扫描图谱,发现使用 232 nm 波长进行检测时,可将各杂质成分有效检出,分离度较好。故最终选择 232 nm 为本试验检测波长。

3.2 流动相的选择

本试验参考相关文献[7-10],选择流动相 A 为 0.1% 三氟乙酸溶液、流动相 B 为乙腈,并对流动相系统的洗脱方式进行了考察。在等度洗脱条件下主峰相邻杂质分离度不理想,个别杂质出峰较晚;而采用表 1 所示梯度洗脱程序时,主成分与各杂质均能达到有效分离,且各峰纯度都达 100%。故本试验最终选择该流动相系统和梯度洗脱程序进行洗脱。

3.3 杂质 A、B、C 的定量

本试验中将杂质 A、B、C 作为已知杂质进行研究,杂质 A、B 的校正因子均不在 0.9~1.1 范围内,对其按照加校正因子的自身对照法定量,杂质 C 及未知杂质按照不加校正因子的自身对照法定量。

表 3 加样回收率试验结果 ($n=9$)

杂质成分	样品含量, mg	加入量, mg	测得量, mg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %			
杂质 A	0.000 72	0.027 1	0.029 2	105.1	104.5	1.09			
	0.000 71	0.026 9	0.029 3	106.3					
	0.000 74	0.027 3	0.029 2	104.2					
	0.000 75	0.040 1	0.042 1	103.1					
	0.000 71	0.040 3	0.042 1	102.7					
	0.000 72	0.038 8	0.041 3	104.6					
	0.000 73	0.054 4	0.058 1	105.5					
	0.000 74	0.054 3	0.057 3	104.2					
	0.000 76	0.054 1	0.057 7	105.2					
	杂质 B	0.000 41	0.016 7	0.017 5			102.3	101.0	1.83
		0.000 42	0.017 3	0.017 4			98.2		
		0.000 44	0.017 2	0.017 5			99.2		
0.000 45		0.025 6	0.026 3	101.0					
0.000 43		0.025 5	0.026 3	101.5					
0.000 42		0.026 2	0.026 3	98.8					
0.000 41		0.034 3	0.035 7	102.9					
0.000 44		0.034 2	0.035 6	102.8					
0.000 46		0.034 1	0.035 4	102.5					
杂质 C		0.000 25	0.018 3	0.018 3	98.6	102.5	1.57		
		0.000 27	0.017 8	0.018 4	101.9				
		0.000 24	0.017 6	0.018 3	102.6				
	0.000 28	0.026 8	0.027 7	102.3					
	0.000 21	0.027 1	0.028 1	102.9					
	0.000 23	0.026 8	0.027 8	102.9					
	0.000 25	0.036 2	0.037 7	103.5					
	0.000 26	0.035 8	0.037 6	104.3					
	0.000 24	0.036 3	0.037 8	103.5					

表 4 样品有关物质测定结果 ($n=3$, %)

样品批号	杂质 A	杂质 B	杂质 C	最大未知杂质	总杂质
141001	0.03	0.04	0.05	0.04	0.18
141002	0.02	0.02	0.03	0.05	0.16
141003	0.05	0.03	0.01	0.02	0.13

综上所述,本方法灵敏、快速、准确、可靠,可用于瑞戈非尼原料药中有关物质的测定。

参考文献

- [1] 李进. 新型口服多激酶抑制剂瑞戈非尼治疗癌症的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2014, 5(19): 386.
- [2] Grothey A, Sobrero AF, Siena S, *et al.* Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(Suppl 4): 255.
- [3] EMEA. *Regorafenib*[EB/OL]. (2007-03-26) [2015-04-26]. <http://www.ema.europa.eu/ema/>.
- [4] U.S. Food and Drug Administration. *Regorafenib*[EB/OL]. (2006-06-28) [2015-03-27]. <http://www.fda.gov/>.
- [5] Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, *et al.* Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9863): 303.

高效分子排阻色谱法测定丙二醇头孢曲嗪原料药中聚合物的含量

李喆宇^{1*}, 张静霞¹, 王宇驰¹, 张春然¹, 徐明琴¹, 王瑛瑛¹, 董宏波¹, 王婷², 唐克慧^{1#}(1.成都大学四川抗菌素工业研究所/成都抗生素创制工程技术研究中心, 成都 610052; 2.滇虹药业集团股份有限公司, 昆明 650106)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)24-3434-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.24.38

摘要 目的:建立测定丙二醇头孢曲嗪原料药中聚合物含量的方法。方法:采用高效分子排阻色谱法。色谱柱为 Sephadex G-10, 流动相A为0.01 mol/L磷酸盐缓冲液[0.01 mol/L磷酸氢二钠溶液-0.01 mol/L磷酸二氢钠溶液(61:39, V/V)](pH7.0), 流动相B为水, 流速为1.0 ml/min, 检测波长为254 nm, 柱温为30 ℃, 进样量为200 μl。结果:丙二醇头孢曲嗪原料药中聚合物的检测质量浓度线性范围为2.07~103.30 μg/ml($r=0.9994$); 定量限为10.4 ng, 检测限为4.1 ng; 精密度、重复性试验的RSD<3%。结论:该方法专属性强、灵敏度高、重复性好, 可用于丙二醇头孢曲嗪原料药中聚合物的含量测定。

关键词 丙二醇头孢曲嗪; 聚合物; 高效分子排阻色谱法

Content Determination of Polymer in Active Pharmaceutical Ingredient Cefatrizine Propylene Glycol by High Performance Size Exclusion Chromatography

LI Zheyu¹, ZHANG Jingxia¹, WANG Yuchi¹, ZHANG Chunran¹, XU Mingqin¹, WANG Yingying¹, DONG Hongbo¹, WANG Ting², TANG Kehui¹(1.Chengdu University Sichuan Industrial Institute of Antibiotics/Chengdu Engineering Research Center of Innovative Antibiotics, Chengdu 610052, China; 2.Dihon Pharmaceutical Group Co., Ltd., Kunming 650106, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of polymer in cefatrizine propylene glycol. METHODS: High performance sephadex gel chromatography was performed on the column of Sephadex G-10 with mobile phase A of 0.01 mol/L phosphate buffer [0.01 mol/L Disodium hydrogen phosphate solution-0.01 mol/L Sodium dihydrogen phosphate solution (61 : 39, V/V)](pH7.0) and mobile phase B of water at a flow rate of 1.0 ml/min, the detection wavelength was 254 nm, column temperature was 30 ℃, and volume injection was 200 μl. RESULTS: The linear range of polymer was 2.07-103.30 mg/ml($r=0.9994$); the limit of quantitation of 10.4 ng, limit of detection was 4.1 ng; RSDs of precision and reproducibility tests were lower than 3%. CONCLUSIONS: The method is specific with high sensitivity and good reproducibility, and can be used for the content determination of polymer in active pharmaceutical ingredient cefatrizine propylene glycol.

KEYWORDS Cefatrizine propylene glycol; Polymer; High performance size exclusion chromatography

丙二醇头孢曲嗪(Cefatrizine propylene glycol)为头孢曲嗪的原料药形式^[1], 是一种β-内酰胺类抗生素, 对β-内酰胺酶具有

很高的稳定性, 对革兰阳性菌、革兰阴性菌具有广谱抗菌活性, 主要用于治疗革兰阳性菌和革兰阴性菌引起的感染^[2-3]。其临床

- [6] Pal D, De T, Baral A, *et al.* Regorafenib(STIVARGA): a new option in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC)[J]. *J Pharm Pharm Sci*, 2013, 5(3):6.
- [7] Ji WP, Zhang QW, Hu LF. Development of a simple LC-MS assay for determination of regorafenib in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study[J]. *Lat Am J Pharm*, 2014, 33(4):607.
- [8] Hafner FT, Werner D, Kaiser M. Determination of regorafenib (BAY 73-4506) and its major human metabolites BAY 75-7495 (M-2) and BAY 81-8752 (M-5) in human

plasma by stable-isotope dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Bioanalysis*, 2014, 6(14): 1923.

- [9] van Erp NP, de Wit D, Guchelaar HJ, *et al.* A validated assay for the simultaneous quantification of six tyrosine kinase inhibitors and two active metabolites in human serum using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2013, 937:33.
- [10] Heinz WJ, Kahle K, Helle-Beyersdorf A, *et al.* High-performance liquid chromatographic method for the determination of sorafenib in human serum and peritoneal fluid [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011, 68(1):239.

(收稿日期:2015-08-31 修回日期:2016-07-13)

(编辑:周 箐)

* 研究实习生, 硕士。研究方向:药物的质量控制和杂质。电话:028-84216044。E-mail:lizheyubm@163.com

通信作者:研究员。研究方向:药物的质量控制和杂质。E-mail:765239091@qq.com