·综述·

门冬氨酸原料药有关物质控制的研究进展

程天贵，杨晓楠

湖北省八峰药化股份有限公司（湖北鹤峰 445800）

【摘要】门冬氨酸作为氨基酸原料药已广泛应用于各类制剂药品中，尤其是在氨基酸注射液中得到普遍应用，故应加强对其质量的控制。目前国内外药典均有门冬氨酸含量和有关物质检测方法的收载。近年来，随着制剂药品一致性评价的推进，制剂药品中有关物质的控制成为其重要评价指标之一。门冬氨酸原料药及其衍生物原料在其制剂药品中使用，特别是在注射剂中的使用，其有关物质更受关注。本文结合药典、文献及企业研究情况，对其有关物质进行综述，以期为门冬氨酸原料药质量的综合控制提供依据。

【关键词】门冬氨酸；原料药；有关物质；高效液相色谱法；富马酸；马来酸；苹果酸；琥珀酸

【中图分类号】R927.2 【文献标识码】A

Research progress on the related substance control of aspartic acid active pharmaceutical ingredient

CHENG Tiangui, YANG Xiaonan

Hubei Bafeng Pharmaceutical Co., Ltd, Hefeng 445800, Hubei Province, China

Corresponding author: CHENG Tiangui, Email: ctg1968@163.com

【Abstract】Aspartic acid, as an amino acid active pharmaceutical ingredient (API), has been widely used in various pharmaceutical preparations, especially in amino acid injection. Therefore, quality control of aspartic acid should be strengthened. Currently, both domestic and foreign pharmacopoeias have records of aspartic acid content and related substance detection methods. In recent years, with the advancement of consistency evaluation of formulated drugs, the control of relevant substances in pharmaceutical preparations has become one of the important evaluation indicators. The use of aspartic acid API and their derivative in pharmaceutical preparations, especially in injections, has attracted more attention for its related substances. This article reviews the relevant substances of aspartic acid API based on pharmacopoeia, literature, and enterprise research, in order to provide a basis for comprehensive quality control of aspartic acid API.

【Keywords】Aspartic acid; Active pharmaceutical ingredient; Related substances; High performance liquid chromatography; Fumaric acid; Maleic acid; Malic acid; Succinic acid

门冬氨酸又称 L–门冬氨酸、天门冬氨酸、天冬氨酸，是一种 α–氨基酸，为 20 种蛋白质氨基酸之一，由法国化学家于 1806 年在芦笋中首次发现。其作为氨基酸原料药已经收载于《中国药典（2020 年版）》二部[1]，属于氨基酸类药。门冬氨酸的化学名称为氨基丁二酸，分子式为 $C_4H_7NO_4$，分子量为 133.1，CAS 号为 56–84–8。其外观为白色或类白色结晶或结晶性粉末，无臭；

DOI: 10.12173/j.issn.2097-4922.202410077

基金项目：武汉市对口科技支援项目（2023070413010703）

通信作者：程天贵，教授级高级工程师，Emia：ctg1968@163.com

在水中微溶，在乙醇中不溶，在稀盐酸或氢氧化钠溶液中溶解；加热至 270℃分解，等电点为 2.77，$[\alpha]_D^{20}$ ：+24.0~+26.0。门冬氨酸可用于治疗心脏病、肝脏病、高血压病，以及与多种氨基酸一起制成氨基酸注射液，用作氨解毒剂、肝功能促进剂和疲劳恢复剂。门冬氨酸作为原料药广泛用于氨基酸注射液、氨基酸口服制剂，以及门冬氨酸成盐和衍生物原料药，如门冬氨酸钾、门冬氨酸镁、门冬氨酸钙、门冬氨酸洛美沙星、门冬氨酸鸟氨酸等。

近年来，随着药品制剂一致性评价及国家药品监管机构对药品质量要求的提升，门冬氨酸原料药下游生产企业对起始物料门冬氨酸原料的质量控制指标提出更高的要求。故相关生产企业开始关注门冬氨酸原料药的质量控制关键指标—有关物质，并在实际生产中予以高度重视。本文将对门冬氨酸原料药有关物质的控制进行探讨，为产品的质量控制提供参考。

1 门冬氨酸原料药生产来源

门冬氨酸生产始于 20 世纪 60 年代，日本田边制药公司利用反丁烯二酸发酵技术率先实现了由富马酸转化为门冬氨酸的工业化生产，转化率达 99%[2]。1973 年，Chibata 等 [3] 从大肠杆菌中提取门冬氨酸酶，包埋在交联聚丙烯酰胺中制成固定化酶，催化富马酸和氨合成门冬氨酸。

20 世纪 80 年代初，我国开始研制生产门冬氨酸。随着市场竞争的日趋激烈，2000 年，王雪根等 [4] 研制出游离整体细胞法替代固定化细胞法工业化生产门冬氨酸，简化了工艺流程，降低了生产成本，而且减少了对环境的污染。

工业化生产门冬氨酸的方法主要方法包括传统发酵法、化学合成法、生物酶催化转化法。

1.1 传统发酵法

传统发酵法以葡萄糖为碳源，利用微生物发酵生产门冬氨酸，主要有单菌种发酵和双菌种发酵两种方法，其主要利用某些微生物在一定条件下分解，发酵生成门冬氨酸 [5]。常见的微生物前身包括大肠杆菌、酵母菌、丝状青霉菌、枯草杆菌和副球菌等。传统发酵法是早期工业合成门冬氨酸的主要方法，但在大多数情况下，这些菌只会合成少量的门冬氨酸，且生长周期较长。因此，对于生产高效率的门冬氨酸需要有效地提升产量。

1.2 化学合成法

以马来酸酐为原料，在过渡金属催化剂和 pH 1.0 左右的强酸性条件下转化成富马酸，然后分离纯化获得富马酸，通过氨在门冬氨酸裂解酶的催化下转化生成门冬氨酸，再用硫酸中和过量的氨，分离纯化得到门冬氨酸 [6]。该方法具有利用率高、操作流程简单等优点，但也存在一定缺点，如细胞半衰期较短、固定化操作较复杂、对设备要求高、易造成环境污染等。门冬氨酸化学合成法的反应机理见图 1。

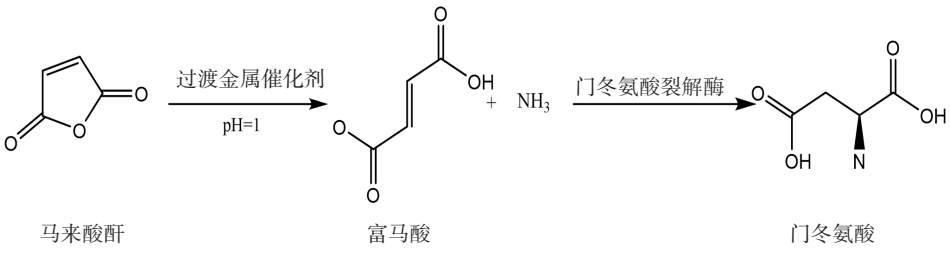

图1 化学合成转换为门冬氨酸的反应机理

Figure 1. Reaction mechanism of chemical synthesis to aspartic acid

1.3 生物酶催化转化法

生物酶催化转化法是利用产生门冬氨酸酶的菌种，将富马酸和氨转换生产门冬氨酸。相比较而言，生物酶催化转化法具有专一性强、转化率高、产品纯度高、工艺简洁、环境污染小等优点，因此生物酶催化转化法具有较强的市场竞争力。近年来，有关生物酶催化转化生产门冬氨酸的研究也越来越多 [7-8]。门冬氨酸生物酶催化转化法的反应机理见图 2。

2 门冬氨酸原料药有关物质的药典控制情况

门冬氨酸在生产过程中可能会产生表 1 所示的有关物质，其有关物质含量的多少直接影响门冬氨酸及其衍生物的纯度，也可能会引起药物不良反应。《中国药典》和《日本药典》中门冬氨

酸有关物质检查方法均只采用 TLC 法进行限度检查，无法具体定量有关物质的含量。由于不同国家在氨基酸领域的发展历程不同，对有关物质的要求目前也存在一定差异，未来趋势将会接近一致。对企业而言，各国药典中门冬氨酸的有关物质控制具有一定参考价值。

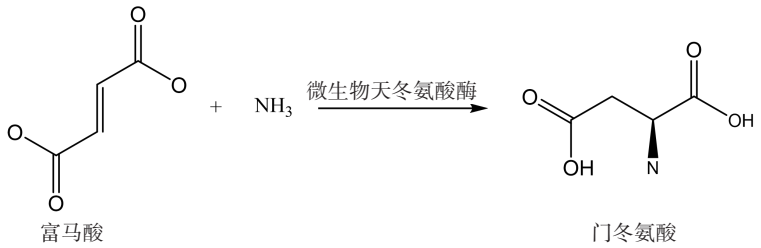

图2 生物酶催化转化为门冬氨酸的反应机理

Figure 2. Reaction mechanism of enzyme-catalyzed conversion to aspartic acid

表1 四大药典的门冬氨酸有关物质控制情况

Table 1. The control situation of aspartic acid related substances in the four major pharmacopoeias

药典版本	检测方法	特定杂质控制	杂质限度要求
《中国药典（2020年版）》二部[1]	TLC法	无	无
《欧洲药典》（EP10.0）[9]	氨基酸分析仪法	苹果酸、富马酸、谷氨酸、丙氨酸、琥珀酸、L-谷氨酰胺、门冬酰胺、马来酸、D-门冬氨酸	谷氨酸、丙氨酸、门冬酰胺≤0.2%，其他单一杂质≤0.1%，总杂质≤1.0%
《美国药典》（USP43）[10]	HPLC法	马来酸、富马酸、苹果酸	马来酸≤0.05%，苹果酸≤0.20%，富马酸≤0.10%，单一未知杂质≤0.05%，未知杂质总量≤0.1%
《日本药典》（JP18）[11]	TLC法	无	无

3 门冬氨酸原料药有关物质研究情况

由于氨基酸的极性特点，游离氨基酸的分析需要使用灵敏度较高的检测技术。目前主要检测方法有 HPLC 法[12-13]、GC 法[14] 和氨基酸分析（amino-acid-analysers，AAA）法[15] 等。AAA 法是近年来测定氨基酸应用较为普遍的一种分析方法，其通过柱后衍生法可以检测氨基酸或含胺结构的物质，具有操作简便、稳定性好、重复性好等优点[16]。但柱后衍生法的反应条件要求高，流动相配置复杂，成本昂贵，故氨基酸的测定也可以采用 HPLC 柱前衍生法。该方法相比于柱后衍生法，具有分析方法快、对仪器要求低的特点，被视为经典氨基酸分析技术的替代方法[17]。但由于大多数氨基酸一般均具有较弱的发色团，经过衍生化反应可能会产生副产物，干扰色谱分离，影响结果的重复性[18]，故目前氨基酸的有关物质分析主要通过与各种检测器（如 UV[19]、电喷雾[20]、质谱[21] 等）耦合的 HPLC 法进行检测。

谭畅等[22] 建立门冬氨酸中羟基丁二酸、丁二酸和富马酸等有关物质的 HPLC 检查方法。该方法采用 AQ C_{18} 色谱柱，流动相为 0.01 mol/L 磷酸二氢钾水溶液（磷酸调 pH 至 3），检测波长为 200 nm。在该条件下主峰与杂质峰可完全分离（图3）。通过方法学考察说明该方法专属性好、灵敏度高，可用于门冬氨酸中有关物质的检测。而在样品的色谱图中，主峰后有 1 个相邻的杂质峰，该峰的保留时间与酒石酸一致，推测该组分可能是酒石酸，其归属还有待进一步研究。

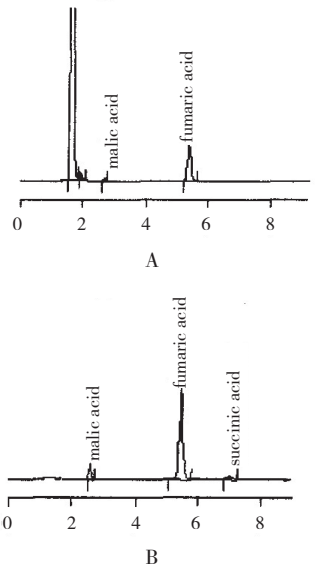

图3 天门冬氨酸有关物质的HPLC色谱图[22]

Figure 3. HPLC chromatogram of aspartic acid related substances[22]

注：A. 供试品溶液；B. 对照品溶液。

由于门冬氨酸鸟氨酸 UV 吸收较弱，覃婷婷等[23]建立了柱后衍生、梯度洗脱的方法测定门冬氨酸鸟氨酸的有关物质（图 4）。该方法不仅可以提高响应值，且柱后衍生反应时间较短，消除了衍生试剂的干扰，具有灵敏度高、重现性好等优点，适用于测定门冬氨酸鸟氨酸颗粒剂中的有关物质及含量。但柱后衍生法中衍生速度及衍生剂种类的选择对有关物质分析有一定影响，也限制了该方法的应用。

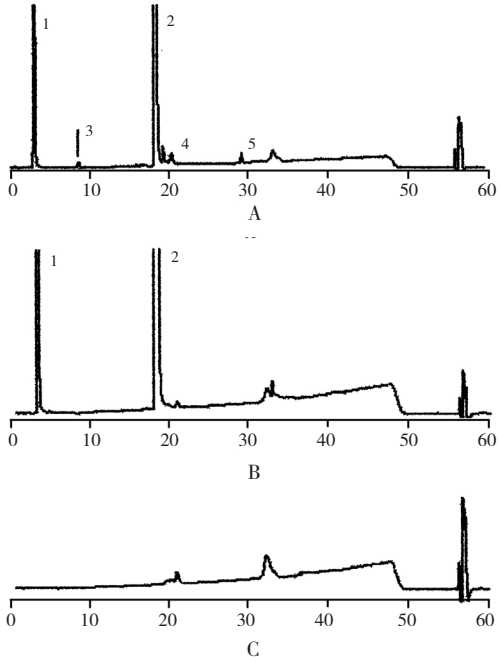

图4 柱后衍生HPLC色谱图[23]

Figure 4. HPLC chromatogram with procolumn derivatization[23]

注：A. 系统适用性溶液；B. 供试品溶液；C. 阴性样品溶液；1. 门冬氨酸；2. 鸟氨酸；3. 鸟氨酸内酰胺；4. 赖氨酸；5. Ω-二鸟氨酸。

不同于柱前或柱后衍生的方法，肖菁等[24]采用氨基柱和末端吸收条件建立了门冬氨酸钾镁注射液有关物质和含量测定的 HPLC 法，同时采用在线二维脱盐－高分辨飞行时间质谱联用方法，对单个最大杂质富马酸进行定性和定量研究，可用于门冬氨酸钾镁注射液的质量控制（图 5）。该方法在一维色谱柱完成被测组分与最大单个杂质的分离后，对该杂质进行纯化与富集，在二维色谱柱上串联质谱对最大单个杂质进行定性分析。之后流入高分辨质谱仪，从而初步判定最大单个杂质的结构和性质。而通过对 HPLC 色谱中检测波长、流动相、进样量、流速等条件的优化后，主峰与有关物质峰分离度良好，回收率高，具有灵敏度高、选择性好的优点。

一般而言，制剂关注的有关物质主要为贮存过程中产生的降解杂质，而原料药则主要关注合成过程中产生的有关物质，因此需要根据特定的有关物质建立相应的分析方法。马晓黎等[25]建立了 HPLC 法对门冬氨酸鸟氨酸注射液有关物质进行控制的方法。该方法下门冬氨酸、鸟氨酸及其主要杂质 L-鸟氨酸内酰胺和富马酸分离效果好、重现性好、专属性强，能有效监控产品质量。将该研究方法与《中国药典（2020 年版）》二部[1]中门冬氨酸鸟氨酸方法对比（图 6），结果显示本研究建立的方法检出的有关物质数和有关物质量均高于药典方法，系统适用性参数满足有关物质的检查要求，更适合该品种注射液的有关物质检查。

针对门冬氨酸鸟氨酸有关物质研究，胡惠平等[26]公开了一种门冬氨酸鸟氨酸有关物质检测方法。该方法与常规门冬氨酸鸟氨酸有关物质检测方法相比，能够将门冬氨酸鸟氨酸中的各有关物质（马来酸、鸟氨酸内酰胺盐酸盐、富马酸、精氨酸和门冬氨酸缩合物）有效地分离检测出来，且分离度良好、准确度高，为门冬氨酸鸟氨酸有关物质的进一步研究提供了便利。

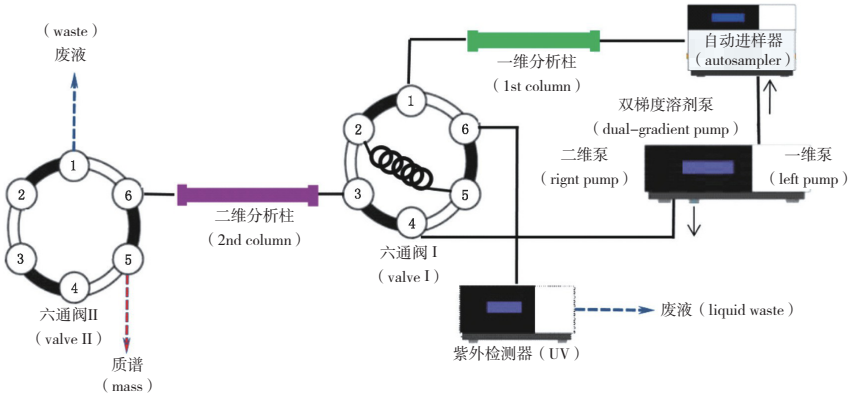

图5 在线二维色谱系统工作原理示意图[24]

Figure 5. Schematic diagram of the working principle of an online two-dimensional chromatography system[24]

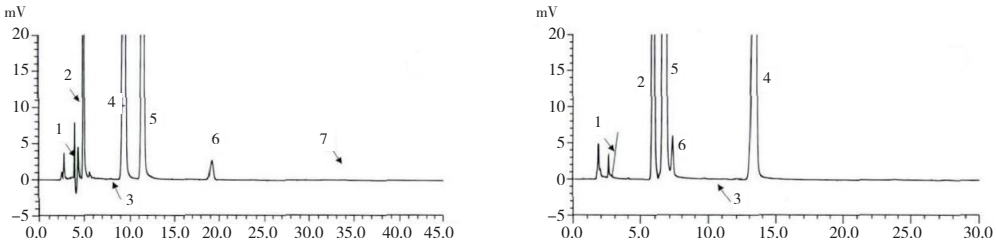

图6 自建方法及药典方法对有关物质检查色谱图

Figure 6. Chromatograms of the related substances checked by self-established method and the pharmacopoeia method

注：A. 自建方法[25]；B. 药典方法；1. 马来酸；2. 杂质A；3. 精氨酸；4. 鸟氨酸；5. 门冬氨酸；6. 杂质B；7. 门冬氨酸缩合物。

陈宇堃等[27]改进测定门冬氨酸鸟氨酸原料药中有关物质的方法，以两根氨基色谱柱串联的方式，建立了可同时测定门冬氨酸鸟氨酸原料药中马来酸、3- 氨基 -2- 哌啶酮、琥珀酸、苹果酸、富马酸、β-门冬氨酰门冬氨酸这六种已知有关物质含量的方法（图 7）。与《中国药典（2020 年版）》二部[1]门冬氨酸鸟氨酸原料药标准中有关物质测定方法相比，该研究方法在参考上述色谱方法的基础上，改用两根氨基柱串联后进行试验，结果显示溶剂峰与马来酸峰分离效果良好、分离度符合要求。

针对现有技术存在的不足，刘志华等[28]建立了一种能同时准确地分析检测门冬氨酸原料药中酒石酸、苹果酸、马来酸、琥珀酸、富马酸和门冬氨酸缩合物等有关物质的色谱条件，系统适用性谱图见图 8。该分析条件时长为 40 min，主成分与各有关物质之间均能达到基线分离，具有专属性好、准确度高、重现性好的优点。

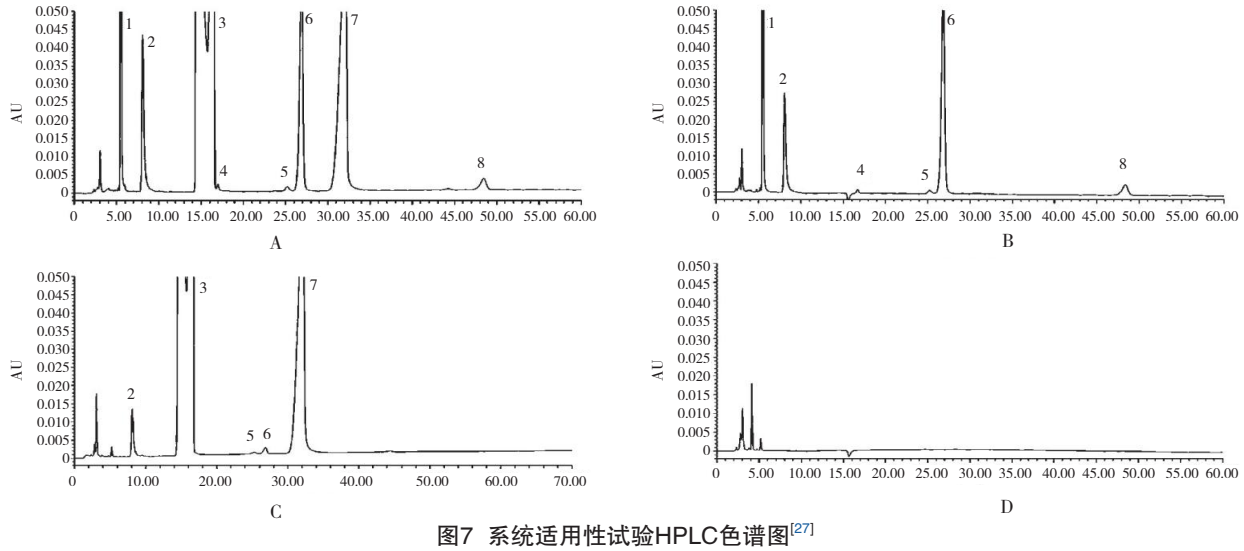

图7 系统适用性试验HPLC色谱图[27]

Figure 7. HPLC chromatograms of system suitability tests[27]

注：A. 系统适用性试验用混合对照品溶液；B. 混合对照品溶液；C. 供试品溶液；D. 阴性对照溶液；1. 马来酸；2. 3-氨基-2-哌啶酮；3. 门冬氨酸；4. 琥珀酸；5. 苹果酸；6. 富马酸；7. 鸟氨酸；8. β-门冬氨酰门冬氨酸。

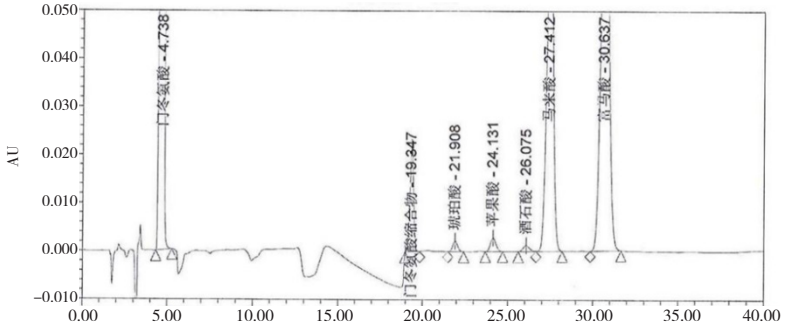

图8 系统适用性溶液的HPLC色谱图[28]

Figure 8. HPLC chromatograms of system suitability tests[28]

4 门冬氨酸原料药有关物质控制指标

门冬氨酸原料药在实际生产过程中，其有关物质的控制指标分为已知杂质与未知杂质，并分别对其做出限定。经比对国内外药典门冬氨酸原料药有关物质控制限度，结合国内门冬氨酸原料药主要生产企业的产品检测结果，特别是湖北省氨基酸原料药重点企业的门冬氨酸原料药多年检测结果，以及门冬氨酸原料药下游使用单位对门冬氨酸原料药有关物质的控制需求，对门冬氨酸原料药的有关物质控制指标提出限定（表 2），以供门冬氨酸原料药产业链中使用企业探讨。

表2 门冬氨酸原料药的有关物质控制指标

Table 2. Control indicators of related substances to aspartic acid active pharmaceutical ingredient

有关物质	限度（%）
已知	
马来酸	≤0.05
苹果酸	≤0.05
富马酸	≤0.05
门冬缩合物	≤0.05
谷氨酸	≤0.05
丙氨酸	≤0.10
D-门冬氨酸	≤0.30
未知	
单个杂质	≤0.05
总杂质	≤0.30

5 结语

5.1 门冬氨酸原料药有关物质种类

原料药的有关物质种类较多，其研究与控制方法及其必要性已被研究者作出浅析[29-30]。本文主要对门冬氨酸有关物质控制进行探讨，尽可能显示门冬氨酸原料药的有关物质种类，为门冬氨酸生产与使用提供借鉴与共勉，共同为门冬氨酸原料药的质量保障做出贡献。

5.2 门冬氨酸原料药有关物质限度

原料药的有关物质限度是一个重要的科研内容[31]，不论国内还是国外的监管机构均从有关物质检查项目与限度以及选择有关物质检查方法加以重点监管。门冬氨酸作为一个广泛使用的原料药，其有关物质限度要求一直是关注焦点，虽然可以根据每日剂量来制订有关物质的限度，但产业链的下游企业对其提出越来越高的要求。

5.3 门冬氨酸原料药有关物质要求

现行版《中国药典》对门冬氨酸原料药有关物质检测和限定的控制方法与国外欧、美、日药典有明显差异，《中国药典》主要是结合国内门冬氨酸生产实际状况来拟定；国内门冬氨酸原料药生产企业与使用企业，尤其是使用企业，试图按照国外药典标准对门冬氨酸的有关物质进行控制，甚至比国外药典要求更严，给门冬氨酸原料药的生产企业提出更高标准的要求，由此给门冬氨酸原料药产业链带来一定影响。

5.4 门冬氨酸原料药生产技术发展

门冬氨酸的生产工艺包括发酵法、酶法和化学合成法等多种方法，目前国内以酶促转化为主，多以富马酸为起始物料，目标产物的纯度既与起始物料和添加剂有关，也与转化酶的种类和酶活有关；随着合成生物学的发展，门冬氨酸的生产技术工艺将会有显著的进步，目标产物的纯度将会得到进一步提升，现阶段关注的有关物质与限度，随着合成生物学发酵技术的进步将可能被化解。

5.5 门冬氨酸原料药有关物质理性控制

目前医药行业之所以要求将有关物质的研究与控制做到尽善尽美，关键是考虑药物的安全性[32-33]，但引起药物不良反应因素很多；氨基酸的有关物质的更多是与治疗无关，因此本文涉及门冬氨酸原料药的有关物质，其限定范围应该处于一个合理状态，不论从监管角度，还是生产、使用角度，在确保安全性的前提下，合理要求有利于生产，也便于产品经济性与使用者的可及性。

参考文献

1 中国药典 2020 年版 . 二部 [S]. 2020: 46-47.

2 李冰 , 李永祥 . 天冬氨酸制备技术的研究进展 [J]. 河北化工 , 2008, 31(3): 25-27. [Li B, Li YX. Progress on the synthesis techhnology mathod of aspartic acid in the word[J]. Hebei Chemical Engineering and Industry, 2008, 31(3): 25-27.] DOI: 10.3969/j.issn.1003-5059.2008.03.010.

3 Chibata I, Tosa T, Sato T, et al. Immobilized aspartase-containing microbial cells: preparation and enzymatic properties[J]. Appl Microbiol, 1974, 27(5): 878-885. DOI: 10.1128/am.27.5.878-885.1974.

4 王雪根 , 徐虹 , 朱建良 , 等 . 游离整体细胞法工业化生产 L-天冬氨酸 [J]. 工业微生物 , 2000, 30(1) : 32-35. [Wang XG, Xu H, Zhu JL, et al. Industrial production of L-aspartic acid by free whole cells of E.coli[J]. Industrial Microbiology, 2000, 30(1): 32-35.] DOI: 10.3969/j.issn.1001-6678.2000.01.009.

5 胡育骄 , 刘勇 , 程池 . L- 天冬氨酸生产、应用与市场前景 [J]. 食品与发酵工业 , 2013, 39(6): 120-124. [Hu YJ,

Liu H, Cheng C. Production, application and market prospect of L-aspartate[J]. Food and Fermentation Industry, 2013, 39(6): 120-124.] DOI: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.2013.06.009.

6 章燕, 徐虹, 李莎. L-天冬氨酸的清洁提取工艺[J]. 生物加工过程, 2007, 5(4): 65-69. [Zhang Y, Xu H, Li S. A clean process for separating L-aspartic acid[J]. Chinese Journal of Bioprocess Engineering, 2007, 5(4): 65-69.] DOI: 10.3969/j.issn.1672-3678.2007.04.013.

7 Gadomska G, Plucienniczak A, Chmiel A. Recombinant strains of Escherichia coli for L-aspartic acid biosynthesis[J]. Pol J Microbiol, 2007, 56(2): 77-82. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17650676/.

8 Szymańska G, Sobierajski B, Chmiel A. Immobilized cells of recombinant Escherichia coli strain for continuous production of L-aspartic acid[J]. Pol J Microbiol, 2011, 60(2): 105-112. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21905626/.

9 EP 10.0[S]. 2020: 1883-1885.

10 USP 43[S]. 2020

11 JP 18[S]. 2021: 487-488

12 李发田, 李岩, 李先玉, 等. 高效液相色谱法检测食品中17种游离氨基酸[J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(14): 4841-4848. [Li FT, Li Y, Li XY, et al. Determination of 17 free amino acids in food by high performance liquid chromatography[J]. Journal of Food Safety & Quality, 2020, 11(14): 4841-4848.] DOI: 10.19812/j.cnki.jfsq11-5956/ts.2020.14.058.

13 Vakili H, Talebpour Z, Haghighi F. Development, validation, and uncertainty measurement of HPLC-DAD method for determination of some free amino acids in infant formula and medical food products for inbornerrors of metabolism[J]. Food Chem, 2022, 390: 133204. DOI: 10.1016/j.foodchem.2022.133204.

14 李晓庆. 基于气相色谱的柑橘果肉中游离氨基酸检测方法研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2020. DOI: 10.27158/d.cnki.ghzhu.2020.001135.

15 韩悦, 马剑锋, 陈雪昌, 等. 4种养殖河豚鱼肌肉营养成分分析与评价[J]. 食品研究与开发, 2022, 43(8): 28-35. [Han Y, Ma JF, Chen XC, et al. Nutrient components in muscle of four species of cultured puffer fish[J]. Food Research and Development, 2022, 43(8): 28-35.] DOI: 10.12161/j.issn.1005-6521.2022.08.004.

16 张苏平, 邱伟强, 卢祺, 等. 全自动氨基酸分析仪法测定4种贝类肌肉中谷胱甘肽和游离氨基酸含量[J]. 食品科学, 2017, 38(4): 170-176. [Zhang SP, Qiu WQ, Lu Q, et al. Determination of glutathione and free amino acids in muscles of four shellfish species by automatic amino acid analyzer[J]. Food Science, 2017, 38(4): 170-176.] DOI: 10.7506/spkx1002-6630-201704027.

17 徐依琳, 黄冬梅, 汤云瑜, 等. 食品中氨基酸的检测方法研究进展[J]. 农产品质量与安全, 2024, (3): 55-62. [Xu YL, Huang DM, Tang YY, et al. Research progress on the detection technology of amino acids in food[J]. Quality And Safety Of Agro-Products, 2024, (3): 55-62.] DOI: 10.3969/j.issn.1674-8255.2024.03.008.

18 林太凤, 赵梦柯, 王妍鸣, 等. 氨基酸检测技术研究进展[J]. 安徽农业科学, 2015, 43(18): 16-19. [Ling TF, Zhao MK, Wang YM, et al. Research progress on the detection technology of amino acid[J]. Journal of Anhui Agricultural Sciences, 2015, 43(18): 16-19.] DOI: 10.3969/j.issn.0517-6611.2015.18.006.

19 Kühnreich R, Holzgrabe U. Impurity profiling of l-methionine by HPLC on a mixed mode Column[J]. J Pharm Biomed Anal, 2016, 122: 118-125. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.01.057.

20 Pawellek R, Schilling K, Holzgrabe U. Impurity profiling of L-aspartic acid and glycine using high-performance liquid chromatography coupled with charged aerosol and ultraviolet detection[J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 183: 113149. DOI: 10.1016/j.jpba.2020.113149.

21 Dimins F, Cinkmanis I, Radenkovs V, et al. Analysis of 18 free amino acids in honeybee and bumblebee honey from eastern and northern europe and central asia using HPLC-ESI-TQ-MS/MS approach bypassing derivatization step[J]. Foods, 2022, 11(18): 2744. DOI: 10.3390/foods11182744.

22 谭畅, 晁若冰. HPLC测定L-天门冬氨酸中的有关物质[J]. 华西药学杂志, 2006, 21(1): 81-83. [Tan C, Chao RB. Determination of the related substances in aspartic acid by HPLC[J]. West China Journal of Pharmaceutical Sciences, 2006, 21(1): 81-83.] DOI: 10.13375/j.cnki.wcjps.2006.01.034.

23 覃婷婷, 韩晓捷, 黄哲甦. 柱后衍生化高效液相色谱法测定门冬氨酸鸟氨酸颗粒剂的有关物质及含量[J]. 天津药学, 2011, 23(5): 4-7. [Tan TT, Han XJ, Huang ZS. Assay for the content and related substances of ornithine aspartate granules by postcolumn derivatization HPLC[J]. Tianjin Pharmacy, 2011, 23(5): 4-7.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-5687.2011.05.002.

24 肖菁, 朱志玲, 王蓉蓉, 等. HPLC法测定门冬氨酸钾镁注射液中门冬氨酸有关物质及含量[J]. 药物分析杂志, 2018, 38(3): 477-484. [Xiao J, Zhu ZL, Wang RR, et al. HPLC determination of aspartate in potassium aspartate and magnesium aspartate injection and its related substances[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2018, 38(3): 477-484.] DOI: 10.16155/j.0254-1793.2018.03.15.

25 马晓黎, 李直, 李波. 门冬氨酸鸟氨酸注射液中的有关物质检查[J]. 中国医药工业杂志, 2018, 49(10): 1440-1445. [Ma XL, Li Z, Li B. Examination of related substances in ornithine aspartate injection[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2018, 49(10): 1440-1445.] DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2018.10.015.

26 胡惠平, 李杰, 杨红英, 等. 门冬氨酸鸟氨酸有关物质检测方法: 中国专利, CN201810879236.5[P]. 2018-09-28.

27 陈宇堃, 陈华, 梁蔚阳. 改进HPLC法测定门冬氨酸鸟氨酸原料药中的有关物质[J]. 中国药房, 2018, 29(18): 2509-2515. [Chen YK, Chen H, Liang WY. Determination of related substances in ornithine aspartate raw material by improved HPLC[J]. China Pharmacy, 2018, 29(18): 2509-2515.] DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.18.15.

28 刘志华, 侯晓辉, 谢树伟, 等. 一种门冬氨酸原料药中有关物质的HPLC分析检测方法: 中国专利, CN201710331368.X[P]. 2021-03-19.

29 李建文. 原料药杂质研究与控制浅析[J]. 当代化工研究, 2020, (14): 98-99. [Li JW. Study and control of impurities in API[J]. Modern Chemical Research, 2020, (14): 98-99.] DOI:

10.3969/j.issn.1672-8114.2020.14.046.

30 郝杰, 张哲峰, 毕小平. 原料药杂质研究与控制浅析[J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(6): 757-763. [Hao J, Zhang ZF, Bi XP. Analysis of method for testing and controlling the impurity of crude drug[J]. Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy, 2015, 32(6): 757-763.] DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.06.031.

31 何伍, 王海学. 浅谈药物杂质限度的制订方法[J]. 中国医药工业杂质, 2009, 40(10): 787-790. [He W, Wang HX. General consideration for validation of impurity limitation in drug development[J]. Chinese Journal of Pharmaceutical, 2009, 40(10): 787-790.] DOI: CNKI:SUN:ZHOU.0.2009-10-029.

32 陈云, 龚玉霞, 吕兴祥, 等. 药物杂质研究综述[J]. 质量与市场, 2020, (6): 40-42. [Chen Y, Gong YX, Lyu XX, et al. Review of drug impurity research[J]. Quality & Market, 2020, (6): 40-42.] https://www.cnki.com.cn/Article/CJFDTotal-ZLSC202006015.htm.

33 李真, 龚培力, 曾繁典. 药物杂质及其对安全性的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2001, 17(6): 451-453. [Li Z, Gong PL, Zeng FD. The effect of the impurity on drug safety[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2001, 17(6): 451-453.] DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2001.06.015.

收稿日期：2024 年 10 月 29 日 修回日期：2025 年 04 月 18 日
本文编辑：钟巧妮 李 阳