

HPLC-MS 法测定奈玛特韦原料药 3 个非对映异构体

金云^{1,2}, 张显华², 王俊², 李金霞², 吴耀莉², 沈梦洁³, 赵龙山^{1*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 沈阳 110016; 2. 浙江华海药业股份有限公司, 临海 317024;

3. 安捷伦科技(中国)有限公司, 北京 100102)

摘要 目的: 建立 HPLC-MS 法检测奈玛特韦原料药 3 个非对映异构体。**方法:** 采用 InfinityLab Poroshell SB-C₁₈ (150 mm × 3.0 mm, 2.7 μm) 色谱柱, 2 根串联使用, 以缓冲液 (0.1% 甲酸溶液) (A) - 乙腈 (B) 为流动相, 以水 - 乙腈 - 甲醇 (61 : 19.5 : 19.5) 为稀释液, 进行梯度洗脱, 柱温 80 °C, 进样量 2 μL, 样品温度 5 °C, 以电喷雾离子 (ESI⁺) 作为离子源, SIM 模式扫描。**结果:** 奈玛特韦与 3 个非对映异构体能够完全分离 (分离度 > 1.5), 供试品溶液在 3 d 内稳定性良好; 非对映异构体 1 的定量限为 0.04%, 非对映异构体 2 的定量限为 0.04%, 非对映异构体 3 的定量限为 0.05%; 非对映异构体 3 线性相关系数 > 0.99, 范围为杂质定量限浓度 ~150% 指标浓度; 非对映异构体 3 平均回收率 (n=9) 为 97.2%, RSD 为 3.1%; 重复性和中间精密度符合规定。经检测, 3 批奈玛特韦原料药 24 个月长期稳定性 3 个非对映异构体结果均符合质量标准。**结论:** 该方法简便快速, 灵敏度高, 专属性强, 可用于奈玛特韦原料药 3 个非对映异构体的测定。**关键词:** 奈玛特韦; 奈玛特韦原料药; 非对映异构体; 高效液相色谱联合质谱法; 质量控制; 分析方法开发; 分离

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793 (2025) 01-175-06

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-0155

Determination of three diastereoisomers in nirmatrelvir API by HPLC-MS

JIN Yun^{1,2}, ZHANG Xian-hua², WANG Jun², LI Jin-xia², WU Yao-li², SHEN Meng-jie³, ZHAO Long-shan^{1*}

(1. College of Pharmaceutical Sciences, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Zhejiang Huahai Pharmaceuticals Co., Ltd., Linhai 317024, China; 3. Agilent Technologies (China) Ltd., Inc., Beijing 100102, China)

Abstract Objective: To establish an HPLC-MS method for determination of three diastereoisomers in nirmatrelvir API. **Methods:** The analytical column was an InfinityLab Poroshell SB-C₁₈ (150 mm × 3.0 mm, 2.7 μm), the two columns connected in series in series. The mobile phase was buffer (0.1% formic acid) (A) - acetonitrile (B), the diluent was water-acetonitrile-methanol (61 : 19.5 : 19.5). The whole run carried out by gradient elution. The column temperature was 80 °C, the injection volume was 2 μL, and the sample temperature was 5 °C. **Results:** Nirmatrelvir was separated completely from three diastereoisomers (the resolution > 1.5). The test solution was stable for at least 3 d. The LOQ of diastereoisomer 1 was 0.04%, the LOQ of diastereoisomer 2 was 0.04%, the LOQ of

* 通信作者 Tel: 15802456191; E-mail: longshanzhao@163.com

第一作者 Tel: 13958554867; E-mail: 845978280@qq.com

diastereoisomer 3 was 0.05%. The linear correlation coefficient of diastereoisomer 3 was > 0.99. The linear range was LOQ–150% of specification. The average recovery ($n=9$) of diastereoisomer 3 was 97.2%, RSD = 3.1%. The repeatability and intermediate precision completely met the requirements. The three diastereoisomers contents in three batches of nirmatrelvir API 24 months long-term stability test were all completely met the requirements, respectively. **Conclusion:** This method is simple, rapid, sensitive and specific to be used for the determination of three diastereoisomers in nirmatrelvir API.

Keywords: nirmatrelvir; nirmatrelvir API; diastereoisomer; HPLC–MS; quality control; methodology; resolution

奈玛特韦,一种抗病毒成分,可用于新冠病毒感染治疗。奈玛特韦是新冠病毒治疗药物奈玛特韦片/利托那韦片组合包装(Paxlovid)的组成成分之一^[1-9]。

目前《中华人民共和国药典》、USP、EP尚无奈玛特韦原料药的质量控制方法。采用高效液相色谱联合质谱法测定奈玛特韦已有文献报道,但并未有方法能够检测3个非对映异构体^[10-14]。基于产品

质量控制的需求,迫切需要开发非对映异构体检测方法。

质量研究中涉及的物质有活性成分奈玛特韦,工艺杂质非对映异构体1、非对映异构体2、非对映异构体3。杂质信息见表1。

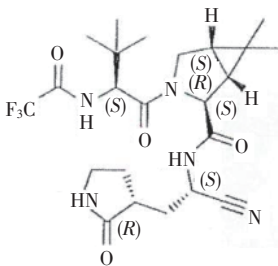
非对映异构体1、非对映异构体2、非对映异构体3的含量均≤0.15%。指标制定的依据来源于ICH Q3A^[15],界定阈值≤0.15%,鉴定阈值≤0.10%。

表1 奈玛特韦原料药及非对映异构体信息

Tab. 1 The informations of nirmatrelvir API and diastereoisomers

化合物 (compound)	分子式 (molecular formula)	结构 (chemical structure)	类型 (type)
奈玛特韦 (nirmatrelvir)	C ₂₃ H ₃₂ F ₃ N ₅ O ₄		活性成分 (active ingredient)
非对映异构体 1 (diastereoisomer 1)	C ₂₃ H ₃₂ F ₃ N ₅ O ₄		工艺杂质 (process impurity)
非对映异构体 2 (diastereoisomer 2)	C ₂₃ H ₃₂ F ₃ N ₅ O ₄		工艺杂质 (process impurity)

表 1 (续)

化合物 (compound)	分子式 (molecular formula)	结构 (chemical structure)	类型 (type)
非对映异构体 3 (diastereoisomer 3)	C ₂₃ H ₃₂ F ₃ N ₅ O ₄		工艺杂质 (process impurity)

非对映异构体 1、非对映异构体 2 在工艺中去除效果较好,不定为已知杂质,进行限度验证,验证内容包括专属性、定量限、检测限;非对映异构体 3 在工艺中容易残留,定为已知杂质,进行全套方法学验证。

本文建立了奈玛特韦原料药 3 个非对映异构体的高效液相色谱联合质谱法,该方法重复性好,分离效率高,通过方法学验证,可用于原料药奈玛特韦的质量控制。

1 仪器与试剂

Agilent 1260/G6125C (Agilent 公司); XPE105 十万分之一电子天平 (Mettler Toledo 公司); 色谱柱 InfinityLab Poroshell SB-C₁₈ (150 mm × 3.0 mm, 2.7 μm); 甲酸 (色谱纯, 阿拉丁); 乙腈 (色谱纯, Sigma-Aldrich 公司); 甲醇 (色谱纯, MERCK 公司); 超纯水 (MiLLi-Q 纯水仪制备)。

对照品奈玛特韦、非对映异构体 1、非对映异构体 2、非对映异构体 3 (以上 4 个对照品均来自浙江华海药业股份有限公司,批号分别为 2022-2177、2023-5065、2023-5064、2023-5171,含量分别为 99.5%、95.2%、6.5%、99.1%)。

奈玛特韦原料药 (浙江华海药业股份有限公司,批号 D5448-22-001、D5448-22-002、D5448-22-003)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用 InfinityLab Poroshell SB-C₁₈ (150 mm × 3.0 mm, 2.7 μm) 色谱柱, 2 根串联使用, 以缓冲液 (0.1% 甲酸溶液) (A) - 乙腈 (B) 为流动相, 以水 - 乙腈 - 甲醇 (61 : 19.5 : 19.5) 为稀释液, 按表 2 的条件进行梯度洗脱, 柱温 80 °C, 进样量 2 μL, 样品温度 5 °C。以电喷雾离子 (ESI⁺) 作为离子源, SIM 模式扫描。

2.2 溶液的配制

2.2.1 杂质储备液 精密称取非对映异构体 1 对照

表 2 梯度洗脱程序

Tab. 2 Gradient elution program

t/min	流动相比例 (ratio of mobile phase) / %		流速 (flow rate) / (mL · min ⁻¹)
	流动相 (mobile phase) A	流动相 (mobile phase) B	
0~30	70	30	0.6
30~35	70 → 20	30 → 80	0.6
35~35.01	20	80	0.6 → 1.0
35.01~38	20	80	1.0
38~38.01	20 → 70	80 → 30	1.0 → 0.6
38.01~45	70	30	0.6

品 7.5 mg 置 10 mL 量瓶中, 加稀释液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 再精密量取 1 mL 该溶液置 20 mL 量瓶中, 加稀释液稀释至刻度, 摇匀, 再精密量取 1 mL 该溶液置 25 mL 量瓶中, 加稀释液稀释至刻度, 摇匀, 制成每 1 mL 含 1.5 μL 非对映异构体 1 的杂质储备液; 同法可制非对映异构体 3 的杂质储备液; 精密称取非对映异构体 2 对照品 5.7 mg 置 10 mL 量瓶中, 加稀释液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 再精密量取 1 mL 该溶液置 25 mL 量瓶中, 加稀释液稀释至刻度, 摇匀, 制成每 1 mL 含 1.5 μg 非对映异构体 2 的杂质储备液即得。

2.2.2 奈玛特韦对照品储备液 精密称取奈玛特韦对照品 20 mg 置 20 mL 量瓶中, 加稀释液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 制成每 1 mL 含 1 mg 奈玛特韦的溶液即得。

2.2.3 对照品溶液 精密量取奈玛特韦对照品储备液 1 mL 置 20 mL 量瓶中, 加稀释液稀释至刻度, 摇匀, 再精密量取 1 mL 该溶液置 100 mL 量瓶中, 加稀释液稀释至刻度, 摇匀, 再精密量取 3 mL 该溶液置 20 mL 量瓶中, 加稀释液稀释至刻度, 摇匀, 制成每 1 mL 含 75 ng 奈玛特韦的溶液即得。

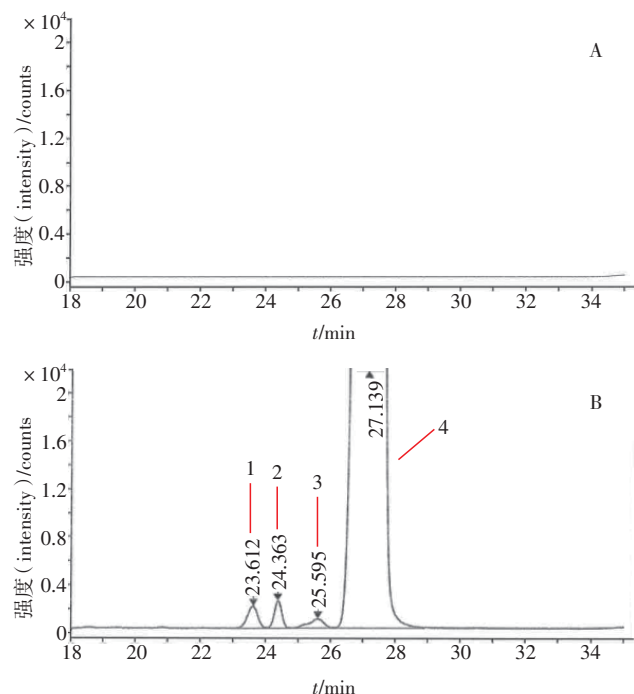
2.2.4 供试品溶液 精密称取奈玛特韦原料药 20 mg 置 20 mL 量瓶中, 加稀释液溶解并稀释至刻度, 再精密量取 1 mL 该溶液置 20 mL 量瓶中, 加稀释液稀释

至刻度,摇匀,制成每 1 mL 含 50 μg 奈玛特韦的溶液即得。

2.3 方法学考察

2.3.1 专属性 精密量取“2.2.1”项下非对映异构体 1、非对映异构体 2 的杂质储备液各 1 mL,及“2.2.2”项下奈玛特韦对照品储备液 1 mL,置于同一 20 mL 量瓶中,加稀释液稀释至刻度,摇匀,制成每 1 mL 含奈玛特韦 50 μg 、非对映异构体 1 75 ng、非对映异构体 2 75 ng 的专属性溶液。因奈玛特韦对照品中已含有非对映异构体 3,可不用额外加入。

在“2.1”项色谱条件下,精密量取专属性溶液 2 μL 注入高效液相色谱联合质谱仪,记录色谱图。奈玛特韦与各杂质分离度均 > 1.5 。空白溶液、专属性溶液图谱见图 1。



1. 非对映异构体 1 (diastereoisomer 1) 2. 非对映异构体 2 (diastereoisomer 2) 3. 非对映异构体 3 (diastereoisomer 3) 4. 奈玛特韦 (nirmatrelvir)

图 1 空白溶液 (A)、专属性溶液 (B) 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms of blank (A), specialized solution (B)

2.3.2 检测限和定量限 精密量取“2.2.1”项下杂质储备液适量,并进行逐级稀释,初始配制浓度为 0.05%,以 0.04%、0.03%、0.02%、0.01% 浓度往下稀释,最小不低于 0.01%。按“2.1”项下色谱条件进样,以信噪比约为 10 时,各杂质的浓度作为定量限;以信噪比约为 3 时,各杂质的浓度作为检测限。测定结果见表 3。

表 3 各杂质定量限 (LOQ) 和检测限 (LOD) 结果

Tab. 3 Limit of quantitation (LOQ) and limit of detection (LOD)

化合物 (compound)	LOQ/%	LOD/%
非对映异构体 1 (diastereoisomer 1)	0.04	0.01
非对映异构体 2 (diastereoisomer 2)	0.04	0.01
非对映异构体 3 (diastereoisomer 3)	0.05	0.02

2.3.3 线性关系考察 精密量取“2.2.1”项下非对映异构体 3 储备液 10 mL,置 20 mL 量瓶中,用稀释液稀释至刻度,摇匀,即得母液。精密量取母液 1 mL,置于 20 mL 量瓶中,用稀释液稀释至刻度,摇匀,即得 50% 指标浓度线性溶液;精密量取母液 2 mL,置于 25 mL 量瓶中,用稀释液稀释至刻度,摇匀,即得 80% 指标浓度线性溶液;精密量取母液 2 mL,置于 20 mL 量瓶中,用稀释液稀释至刻度,摇匀,即得 100% 指标浓度线性溶液;精密量取母液 3 mL,置于 25 mL 量瓶中,用稀释液稀释至刻度,摇匀,即得 120% 指标浓度线性溶液;精密量取母液 3 mL,置于 20 mL 量瓶中,用稀释液稀释至刻度,摇匀,即得 150% 指标浓度线性溶液;精密量取 100% 指标浓度线性溶液 3 mL,置于 10 mL 量瓶中,用稀释液稀释至刻度,摇匀,即得杂质定量限浓度线性溶液。

取线性溶液,按“2.1”项下色谱条件进样,记录色谱图。以非对映异构体 3 浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,回归方程为

$$Y=556.34X+1746.09 \quad r=0.9999$$

线性范围为 23.119~115.594 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,结果说明线性关系良好。

2.3.4 重复性与中间精密度试验 精密称取样品 (D5448-22-001) 20 mg,置 20 mL 量瓶中,加稀释液溶解并稀释至刻度,摇匀,即得母液。精密量取母液 1 mL,置 20 mL 量瓶中,用稀释液稀释至刻度,摇匀,制成每 1 mL 含 50 μg 奈玛特韦的溶液,同法配制 6 份,按“2.1”项下色谱条件分别各进样 1 次;结果非对映异构体 3 含量的 RSD ($n=6$) 为 2.9%。更换人员、色谱柱、仪器、实验日期,同法配制中间精密度溶液 6 份,按“2.1”项下色谱条件分别各进样 1 次;结果非对映异构体 3 含量的 RSD ($n=12$) 为 4.9%,表明方法精密度好。

2.3.5 溶液稳定性 取“2.2.3”项下对照品溶液、“2.2.4”项下供试品溶液、“2.3.1”项下专属性溶液,室温下分别于 0、3 d 按“2.1”项下色谱条件进样。结果对照品溶液中奈玛特韦 3 d 与 0 d 的峰面积比值为

1.00, 供试品中非对映异构体 3 的含量无明显变化, 专属性溶液中各峰的分度均 > 1.5, 表明对照品溶液、供试品溶液及专属性溶液在 3 d 内稳定性良好。

2.3.6 准确度试验 精密称取奈玛特韦对照品 30 mg, 置于 20 mL 量瓶中, 加稀释液溶解并稀释至刻度, 摇匀, 精密量取该溶液 1 mL, 置于 20 mL 量瓶中, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 再精密量取该溶液 1 mL, 置于 100 mL 量瓶中, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 即得母液。精密量取母液 1 mL, 置于 20 mL 量瓶中, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 即得 50% 指标浓度准确度溶液; 精密量取母液 2 mL, 置于 20 mL 量瓶中, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 即得 100% 指标浓度准确

度溶液; 精密量取母液 3 mL, 置于 20 mL 量瓶中, 用稀释液稀释至刻度, 摇匀, 即得 150% 指标浓度准确度溶液。上述每个浓度点的溶液同法配制 3 份。按“2.1”项下色谱条件进样测定并记录色谱图, 计算试验结果, 奈玛特韦的平均回收率 ($n=9$) 为 97.2% (RSD=3.1%), 说明方法准确度高。

2.3.7 原料药样品稳定性考察 对不同批次奈玛特韦原料药的长期稳定性样品 (放置条件: $T=25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, $\text{RH}=60\% \pm 5\%$; 放置时间: 0 d、3 月、6 月、9 月、12 月、18 月、24 月), 按照“2.2.4”项下方法制备供试品溶液, 在“2.1”项下色谱条件进行测定。检测结果见表 4, 稳定性样品 3 个非对映异构体结果均未见明显增长。

表 4 稳定性试验结果

Tab. 4 The results of test for stability

化合物 (compound)	含量 (content) /%					
	lot No. D5448-22-001		lot No. D5448-22-002		lot No. D5448-22-003	
	0 d	730 d	0 d	730 d	0 d	730 d
非对映异构体 1 (diastereoisomer1)	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
非对映异构体 2 (diastereoisomer2)	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD	< LOD
非对映异构体 3 (diastereoisomer3)	0.05	0.05	0.05	0.05	0.07	0.07

2.4 原料药样品检测

取不同批次奈玛特韦原料药的样品适量, 按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液, 按“2.1”项下条件进行检测, 结果详见表 5。

表 5 原料药样品实验结果

Tab. 5 The results of API

化合物 (compound)	含量 (content) /%		
	lot No. D5448-22-001	lot No. D5448-22-002	lot No. D5448-22-003
	非对映异构体 1 (diastereoisomer 1)	< LOD	< LOD
非对映异构体 2 (diastereoisomer 2)	< LOD	< LOD	< LOD
非对映异构体 3 (diastereoisomer 3)	0.05	0.05	0.07

3 讨论

3.1 奈玛特韦质量研究 3 个非对映异构体分析

由于奈玛特韦结构中存在异构体位点, 故在工艺生产过程中易产生非对映异构体, 3 个非对映异构体及主成分奈玛特韦性质极为相似, 常规液相色谱分离手段无法有效将其分离, 且结构中无强紫外吸收基团, 常规紫外检测器亦无足够响应支持 3 个杂质的检测; 长期稳定性样品检验数据表明奈玛特韦原料药 3 个非对映异构体测定结果均未见明显增长。本品性

质稳定, 杂质限度符合要求。

3.2 色谱条件确定

3.2.1 溶液稳定性考察 采取常温进样盘考察时, 溶液不稳定, 故进样盘采取 5 °C 控温。

3.2.2 色谱柱温的考察 试验中发现高柱温对改善峰形及提高分离度有关键影响, 通过摸索, 最终确定色谱柱温 80 °C。

3.2.3 色谱柱的考察 分别尝试用 Acquity Premier Peptide C₁₈ (150 mm × 2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱和 Acquity UPLC Peptide C₁₈ (150 mm × 2.1 mm, 1.7 μm) 色谱柱, 以及将二者串联, 均无法达到将 3 个杂质与主成分分离的效果; 由于柱温较高, 因此方法中选择能耐受高柱温的 Poroshell SB-C₁₈ 色谱柱, 且将 2 根 Poroshell SB-C₁₈ (150 mm × 3.0 mm, 2.7 μm) 色谱柱串联, 可以将主峰前的 3 个杂质进行完全分离, 且各峰间的分离度 > 1.5。

3.2.4 检测器的考察 由于奈玛特韦与 3 个非对映异构体紫外吸收较弱, 无法用常规高效液相色谱仪配备紫外检测器进行检测, 故选择高效液相色谱联合质谱法进行实验。

4 结论

综合分析, 奈玛特韦原料药与涉及的 3 个非对映

异构体差别较小,常规色谱条件较难将其分离,因此,建立能将3个非对映异构体有效分离的分析方法,是方法开发的关键;通过对不同色谱柱、不同柱温以及梯度洗脱方式等色谱条件的反复摸索,建立了奈玛特韦非对映异构体分析方法,并通过3个非对映异构体的加标实验,验证了该分析方法的专属性,保证了该方法在原料药稳定性样品检测过程中的耐用性;本实验对于奈玛特韦杂质进行了检测能力的确认(定量限、检测限),对于工艺中去除效果较好的非对映异构体1和非对映异构体2进行限度验证,对于指标杂质非对映异构体3进行了定量限、检测限、线性关系、回收率等一系列方法学验证,结果证明该分析方法精密度高,重复性好,稳定无干扰,可用于奈玛特韦原料药的质量控制。

参考文献

- [1] YAN G, ZHOU J, ZHU H, *et al.* The feasibility, safety, and efficacy of paxlovid treatment in SARS-CoV-2-infected children aged 6–14 years: a cohort study [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(11): 619
- [2] LEMAITRE F, BUDDE K, VAN GELDER T, *et al.* Therapeutic drug monitoring and dosage adjustments of immuno-suppressive drugs when combined with nirmatrelvir/ritonavir in patients with COVID-19 [J]. *Ther Drug Monit*, 2023, 45(2): 191
- [3] 周洋, 张琳, 魏娟娟, 等. 奈玛特韦片/利托那韦片治疗新型冠状病毒感染的临床应用情况及合理性分析 [J]. *中国医药*, 2023, 18(4): 521
- ZHOU Y, ZHANG L, WEI JJ, *et al.* Clinical application and rationality of nirmatrelvir / ritonavir tablets in the treatment of COVID-19 infection [J]. *China Med*, 2023, 18(4): 521
- [4] SCHUMACHER L, LEINO AD, PARK JM. Tacrolimus inpatient variability in solid organ transplantation: a multiorgan perspective [J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(1): 103
- [5] STAATZ CE, TETT SE. Clinical pharmacokinetics of once-daily tacrolimus in solid-organ transplant patients [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2015, 54(10): 993
- [6] DOPAZO C, BILBAO I, GARCIA S, *et al.* High inpatient variability of tacrolimus exposure associated with poorer outcomes in liver transplantation [J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(6): 1544
- [7] MARZOLINI C, KURITZKES DR, MARRA F. Recommendations for the management of drug-drug interactions between the COVID-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) and comedications [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2022, 112(6): 1191
- [8] 李春苗, 刘会领, 张东, 等. 奈玛特韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎临床观察 [J]. *医学理论与实践*, 2023, 36(3): 377
- LI CM, LIU HL, ZHANG D, *et al.* Clinical observation of nirmatrelvir/ritonavir in the treatment of COVID-19 [J]. *J Med Theory Pract*, 2023, 36(3): 377
- [9] 王钊, 刘鹤松, 王秀云. 奈玛特韦片/利托那韦片药物相互作用与用药指导 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2023, 21(1): 21
- WANG Z, LIU HS, WANG XY. Drug interaction and clinical medication guidance of nirmatrelvir/ritonavir tablets [J]. *Clin Med J*, 2023, 21(1): 21
- [10] 范菁, 唐昊翔, 王银辉, 等. 超高效液相色谱-串联质谱法测定奈玛特韦及利托那韦血药浓度 [J]. *医药导报*, 2024, 43(2): 190
- FAN J, TANG HX, WANG YH, *et al.* Monitoring concentration of nirmatrelvir and ritonavir by ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method [J]. *Her Med*, 2024, 43(2): 190
- [11] 徐宗良, 李盛建, 钱跣, 等. HPLC-MS/MS法测定人血浆中奈玛特韦和利托那韦浓度 [J]. *中国新药与临床杂志*, 2024, 43(1): 57
- XU ZL, LI SJ, QIAN X, *et al.* Determination of nirmatrelvir and ritonavir in human plasma by HPLC-MS/MS method [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem*, 2024, 43(1): 57
- [12] 胡玮琪, 刘秋芬, 丁娅, 等. 奈玛特韦原料药含量的定量核磁共振法测定 [J]. *分析测试学报*, 2023, 42(7): 876
- HU WQ, LIU QF, DING Y, *et al.* Determination of nirmatrelvir by quantitative nuclear magnetic resonance [J]. *J Instrum Anal*, 2023, 42(7): 876
- [13] 熊歆, 应颖秋, 张现化, 等. 液相色谱-质谱联用同时测定人血浆中奈玛特韦、利托那韦及巴瑞替尼的浓度 [J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(11): 1015
- XIONG X, YING YQ, ZHANG XH, *et al.* Simultaneous determination of nirmatrelvir, ritonavir and baricitinib concentrations in human plasma by LC-MS/MS [J]. *Chin Pharm J*, 2023, 58(11): 1015
- [14] 庄玥, 黄艳婷, 蔡霞, 等. 高效液相色谱-串联质谱法同时测定药品中奈玛特韦等5种小分子抗病毒药物 [J]. *分析科学学报*, 2024, 40(1): 65
- ZHUANG Y, HUANG YT, CAI X, *et al.* Simultaneous determination of five small molecule antivirals including nirmatrelvir in pharmaceuticals by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Anal Sci*, 2024, 40(1): 65
- [15] ICH. Impurities in New Drug Substances Q3A (R2) [S/OL]. [2024-03-10]. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>

(本文于2024年3月10日收到)