

## 标准研讨

## 贮藏温度对注射用特利加压素关键质量属性影响分析\*

王培, 鲁鑫\*\*, 马冰, 段玺玉, 覃婷婷, 韩晓捷, 白海娇\*\*

(天津市药品检验研究院, 天津 300070)

**摘要** 目的: 欧洲药典“Room temperature”与《中华人民共和国药典》“室温”概念不同, 贮藏温度与长期稳定性试验设计、说明书撰写密切相关, 本文探讨贮藏温度差异对注射用特利加压素关键质量属性的影响, 以期引起仿制药企业对此问题的关注。**方法:** 基于不同厂家说明书贮藏温度不一致的问题, 追溯原研药长期稳定性试验及贮藏温度, 采用经过验证的有关物质和聚合物检查方法评价温度差异对产品关键质量属性的影响。**结果:** 放置于 30 °C 的样品, 有关物质增长幅度显著高于放置于 15 °C 的样品。一家企业的样品于 30 °C 放置仅 5 个月, 聚合物就已超限。企业分歧源自部分企业忽视中欧药典差异, 将原研药说明书“Room temperature”简单直译为“室温”。**结论:** 贮藏温度对注射用特利加压素的有关物质和聚合物影响显著, 应将说明书中贮藏温度要求收窄至“不超过 25 °C”。

**关键词:** 中欧药典室温差异; 贮藏温度; 有关物质; 聚合物; 特利加压素

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2025)05-0907-08

doi: 10.16155/j.0254-1793.2024-1064

## Analysis of the impact of storage temperature on the critical quality attributes of terlipressin for injection\*

WANG Pei, LU Xin\*\*, MA Bing, DUAN Xi-yu,  
QIN Ting-ting, HAN Xiao-jie, BAI Hai-jiao\*\*

(Tianjin Institute of Drug Control, Tianjin 300070, China)

**Abstract Objective:** To clarify the differences between the “Room temperature” definitions in the European Pharmacopoeia and the Chinese Pharmacopoeia, to emphasize that storage temperature was closely related to the design of long-term stability studies and product labeling, and to investigate the effects of storage temperature variations on the critical quality attributes (CQAs) of terlipressin for injection, so as to raise awareness among generic drug manufacturers regarding this critical issue. **Methods:** Given the discrepancies in storage temperature recommendations across different manufacturers’ product inserts, the original drug’s long-term stability studies and storage conditions were traced. Validated methods for related substances and polymer content were employed to assess

\* 2023 年国家药品抽检项目(国药监药管〔2023〕2号)

\*\* 通信作者 鲁鑫 Tel:(022)23374073; E-mail: luxin\_boom@126.com

白海娇 Tel:(022)23374073; E-mail: bhjdx@163.com

第一作者 Tel:(022)23374073; E-mail: ritaw\_81@163.com

the impact of temperature differences on the product's CQAs. **Results:** Samples stored at 30 °C exhibited a significantly higher increase in related substances compared to those stored at 15 °C. In one manufacturer's product, polymer levels exceeded specification limits within just five months of storage at 30 °C. The divergence among manufacturers stems from some companies misinterpreting the original drug's labeling by directly translating without considering the differences between Chinese and European Pharmacopoeias. **Conclusion:** Storage temperature has a significant impact on the levels of related substances and polymer content in terlipressin for injection. To ensure product quality, the storage temperature in the labeling should be restricted to "not exceeding 25 °C."

**Keywords:** differences in "Room temperature" between Chinese and European Pharmacopoeias; storage temperature; related substances; polymers; terlipressin

“Room temperature”与“室温”直译完全对应,但在中欧药典中,二者代表不同概念。《欧洲药典》(EP)的“Room temperature”为15~25 °C,《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)“室温”为10~30 °C。部分仿制药企业对该差异认识不足,简单与原研药长期稳定性试验或说明书中的“Room temperature”保持“一致”,相当于放宽原研贮藏条件,给产品质量带来隐患。后期弥补此类错误代价极大,重新开展长期稳定性试验耗时久、周期长,变更说明书贮藏温度需补充申请重大变更。充分认知各国药典“室温”差异,是保障仿制药稳定性研究、效期、贮藏条件科学合理的重要前提。本文以注射用特利加压素为例,阐述该问题对产品关键质量属性的影响。

注射用特利加压素国外原研品种依照EP“Room temperature”,长期稳定性试验在25 °C开展,说明书贮藏温度为15~25 °C。考察5家国内仿制药企业,其中4家将原研“Room temperature”错误理解为“室

温”,导致2个重大后果:①说明书贮藏温度标示为“室温”。调研走访多家医院药剂科,均表示贮藏温度要求“不超过25 °C”应存放于阴凉库(库内温度通常为15 °C左右),贮藏温度要求为室温则无特殊处理。②贮藏温度上限与稳定性研究温度不一致。各企业稳定性研究均参照原研药企业在25 °C进行,而贮藏温度上限为30 °C,长期稳定性试验能否反映实际贮藏条件下的稳定性存疑。

特利加压素(结构式见图1)是由12个氨基酸缩合而成的多肽类药物,N端未进行乙酰化,存在2个伯氨基,碱性较强。7/8/12位存在3个末端酰胺,碱性条件下易水解。特利加压素临床用于治疗食管静脉曲张出血,是首个获得FDA批准用于治疗成人肝肾综合征(HRS)的药物<sup>[1]</sup>。近年来,特利加压素联合用药治疗脓毒症休克、肝硬化并发食管胃静脉曲张出血、乙型肝炎并发急性肾损伤等的疗效研究多有文献报道<sup>[2-9]</sup>。

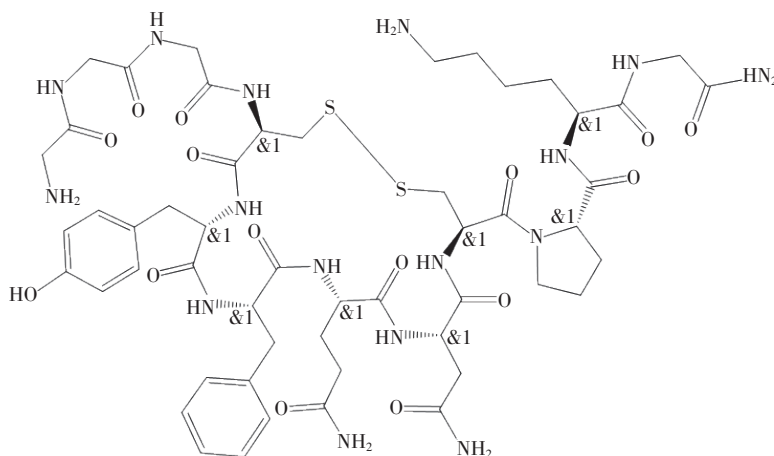


图1 特利加压素结构式

Fig. 1 Terlipressin structural formula

高温会引发多肽的降解和杂质的形成<sup>[10]</sup>,包括:①酰胺键水解,生成断裂肽和游离氨基酸。②色氨酸、酪氨酸等氨基酸残基被氧化,改变多肽的生物活性和稳定性。③天冬酰胺、谷氨酰胺发生脱酰胺反应,生成相应酸性基团,影响多肽的溶解性和功能。④部分氨基酸残基发生顺反异构化或肽链的构象变化,影响多肽的生物活性和结构特性。⑤多肽侧链发生脱水反应,导致环状化合物形成,具有不同的生物活性或毒性。⑥多肽链间的交联、聚合反应,生成的聚合物影响药物的溶解性、生物利用度和稳定性。⑦赖氨酸等氨基酸残基与糖类发生美拉德反应,影响多肽的外观和生物活性。

模拟实际储存情况,课题组将样品分别在 30、15 °C 放置 5 个月,参照国家药品监督管理局药品注册标准,对关键质量属性有关物质和聚合物进行测定<sup>[11]</sup>。结果 30 °C 放置仅 5 个月的样品有关物质明显增加,一家企业的聚合物超出限度要求,30 °C 放置显著影响药物质量。

## 1 仪器与试剂

Waters e2695 型高效液相色谱仪(沃特世公司),MS-205 十万分之一电子天平(梅特勒-托利多公司),Milli-Q IQ7000 型超纯水仪(默克密理博公司),LHH-150GSD 稳定性试验箱(上海-恒科学仪器有限公司)。

乙腈、三氟乙酸为色谱纯,其他试剂为分析纯,水为超纯水。注射用特利加压素样品来源于企业 A、B、C、D,各 1 批,规格均为 1 mg(相当于 0.86 mg 特利加压素)。对照品醋酸特利加压素(批号 150701-202002,含量 86.4%),中国食品药品检定研究院;[Asp<sup>8</sup>, Gly<sup>12</sup>-OH] 特利加压素(杂质 1,批号 C-HY017-IML-20171103,含量 97.97%)、[Glu<sup>7</sup>, Gly<sup>12</sup>-OH] 特利加压素(杂质 2,批号 C-HY017-IMK-20171215,含量 97.81%)、[Gly<sup>12</sup>-OH] 特利加压素(杂质 4,批号 C-HY017-IM-09-20180524,含量 96.42%)、[Ac-Gly<sup>1</sup>] 特利加压素(杂质 5,批号 C-HY017-IMK-20171108,含量 97.32%)、[Asp<sup>8</sup>] 特利加压素(杂质 6,批号 C-HY017-IMH-20191010,含量 99.38%)、[Glu<sup>7</sup>] 特利加压素(杂质 7,批号 C-HY017-IMF-20180524,含量 98.30%)、add-Gly<sup>12</sup> 特利加压素(杂质 9,批号 20191010,含量 98.87%)、des-Gly<sup>1</sup>, Gly<sup>2</sup> 特利加压素(杂质 10,批号 C-HY017-IMB-20170718,含量 97.02%)均来自深圳翰宇药业股份有限公司;[β-Asp<sup>8</sup>] 特利加压素

(杂质 3,批号 CT-11-01157,含量 91.0%)、add-Gly<sup>1</sup> 特利加压素(杂质 8,批号 CU-02-00315,含量 97.5%)均来自中肽生化有限公司;(4,9'),(4',9)-双二硫键特利加压素二聚体(批号 C-HY017-IM-43-20180718,含量 98.42%,相对分子质量 2 455.1)、(1',12)-脱氨特利加压素二聚体(批号 20191010,含量 98.42%,相对分子质量 2 438)均来自深圳翰宇药业股份有限公司,杂质结构信息引自各企业注册标准。

## 2 方法与结果

### 2.1 有关物质

**2.1.1** 对照品溶液的制备 精密称取醋酸特利加压素对照品适量,用 0.9% 氯化钠溶液溶解并稀释制成含特利加压素 8.6 μg · mL<sup>-1</sup> 的溶液。

**2.1.2** 供试品溶液的制备 取本品 1 瓶,加 0.9% 氯化钠溶液 1 mL 溶解,制成含特利加压素 8.6 mg · mL<sup>-1</sup> 的溶液。

**2.1.3** 色谱条件 采用 Waters Symmetry C<sub>18</sub> (4.6 mm × 250 mm, 5 μm) 色谱柱,以磷酸二氢钾缓冲液(取磷酸二氢钾 6.8 g,庚烷磺酸钠 2 g,调节 pH 至 4.1,加水至 1 000 mL)-乙腈(90:10)为流动相 A,磷酸二氢钾缓冲液-乙腈(60:40)为流动相 B,梯度洗脱(0~60 min, 16%B → 24%B; 60~85 min, 24%B → 60%B; 85~86 min, 60%B → 16%B; 86~95 min, 16%B),流速 0.7 mL · min<sup>-1</sup>,检测波长 210 nm,进样量 20 μL,柱温 35 °C。

**2.1.4** 样品测定 准确量取对照品溶液、供试品溶液分别进样,调节流动相比比例,使主成分特利加压素保留时间约为 65 min,记录色谱图,按主成分对照品外标法计算杂质含量,结果见表 1。采用杂质对照品定位,杂质 2 和 3、5 和 6、8 和 9、9 和特利加压素、特利加压素和 10 分离度分别为 1.0、1.4、1.6、1.3、2.9,见图 2。

**2.1.5** 有关物质含量测定结果 取 A~D 企业样品,分别在 30 °C (60%RH)、15 °C (60%RH) 放置 5 个月后进行比较。放置于 30 °C 的样品杂质增长幅度显著高于放置于 15 °C 的样品,特别是杂质 [Gly<sup>12</sup>-OH] 特利加压素和 [Glu<sup>7</sup>] 特利加压素,二者均为水解杂质。各企业样品在 30 °C 下的总杂质质量均高于 15 °C 下的,其中企业 B 差异最大,达到 0.57%,但各企业总杂质均未超限度(限度为 5.0%)。见图 2。

### 2.2 聚合物

**2.2.1** 系统适用性溶液的制备 精密称取醋酸特利加

表 1 30 °C 与 15 °C 放置 5 个月样品有关物质含量 (%) 测定结果

Tab. 1 Results of related substance content (%) of samples palced at 30 °C and 15 °C for 5months

序号 (No.)	杂质名称 (impurity name)	属性 (property)	类别 (category)	企业 A (company A)		企业 B (company B)		企业 C (company C)		企业 D (company D)	
				30 °C	15 °C	30 °C	15 °C	30 °C	15 °C	30 °C	15 °C
1	[Asp <sup>8</sup> , Gly <sup>12</sup> -OH] 特利加压素 ( [Asp <sup>8</sup> , Gly <sup>12</sup> -OH] terlipressin )	水解肽 ( hydrolyzed peptide )	降解杂质 ( degradation impurity )	0.022	0.018	0.059	0.074	0.005	0.003	0.074	0.062
2	[Glu <sup>7</sup> , Gly <sup>12</sup> -OH] 特利加压素 ( [Glu <sup>7</sup> , Gly <sup>12</sup> -OH] terlipressin )	水解肽 ( hydrolyzed peptide )	降解杂质 ( degradation impurity )	0.062	0.045	0.138	0.189	0.012	0.006	0.144	0.119
3	[β-Asp <sup>8</sup> ] 特利加压素 ( [β-Asp <sup>8</sup> ] terlipressin )	环化肽 ( cyclic peptide )	降解杂质 ( degradation impurity )	0.004	ND	0.014	0.012	ND	ND	0.010	0.007
4	[Gly <sup>12</sup> -OH] 特利加压素 ( [Gly <sup>12</sup> -OH] terlipressin )	水解肽 ( hydrolyzed peptide )	降解杂质 ( degradation impurity )	0.433	0.339	1.318	0.855	0.140	0.103	1.246	1.252
5	[Ac-Gly <sup>1</sup> ] 特利加压素 ( [Ac-Gly <sup>1</sup> ] terlipressin )	乙酰化肽 ( acetylated peptide )	降解杂质 ( degradation impurity )	0.125	0.139	0.181	0.188	0.056	0.052	0.159	0.154
6	[Asp <sup>8</sup> ] 特利加压素 ( [Asp <sup>8</sup> ] terlipressin )	水解肽 ( hydrolyzed peptide )	降解杂质 ( degradation impurity )	0.064	0.052	0.188	0.140	0.028	0.021	0.259	0.253
7	[Glu <sup>7</sup> ] 特利加压素 ( [Glu <sup>7</sup> ] terlipressin )	水解肽 ( hydrolyzed peptide )	降解杂质 ( degradation impurity )	0.174	0.140	0.475	0.334	0.084	0.061	0.567	0.546
8	add-Gly <sup>1</sup> 特利加压素 ( add-Gly <sup>1</sup> terlipressin )	插入肽 ( insertion peptide )	工艺杂质 ( process-related impurity )	0.031	0.031	0.037	0.053	0.020	0.019	0.042	0.043
9	add-Gly <sup>12</sup> 特利加压素 ( add-Gly <sup>12</sup> terlipressin )	插入肽 ( insertion peptide )	工艺杂质 ( process-related impurity )	0.033	0.036	0.056	0.056	0.022	0.022	0.038	0.037
10	des-Gly <sup>1</sup> , Gly <sup>2</sup> 特利加压素 ( des-Gly <sup>1</sup> , Gly <sup>2</sup> terlipressin )	断裂肽 ( cleaved peptide )	降解杂质 ( degradation impurity )	0.051	0.050	0.069	0.059	0.033	0.030	0.131	0.126
总杂 ( total impurities )				0.998	0.850	2.535	1.961	0.400	0.317	2.671	2.600
最大单杂 ( maximum single impurity )				0.433	0.339	1.318	0.855	0.140	0.103	1.246	1.252

注 ( note ): ND. 未检出 ( not detected )

压素、(4, 9'), (4', 9)- 双二硫键特利加压素二聚体、(1', 12)- 脱氨特利加压素二聚体对照品适量, 用水溶解并稀释成含醋酸特利加压素 0.86 mg · mL<sup>-1</sup>、(4, 9'), (4', 9)- 双二硫键特利加压素二聚体 10 μg · mL<sup>-1</sup>、(1', 12)- 脱氨特利加压素二聚体 10 μg · mL<sup>-1</sup> 的混合溶液。

**2.2.2 供试品溶液的制备** 取本品 1 瓶, 加水 1 mL 溶解, 摇匀, 即得。

**2.2.3 色谱条件** 采用 TSK GEL G2000SW<sub>XL</sub> (7.8 mm × 300 mm, 5 μm) 色谱柱, 以三氟乙酸-乙腈-水 (0.5 : 500 : 500) 为流动相, 流速 0.7 mL · min<sup>-1</sup>, 进样体积 20 μL, 检测波长 220 nm, 柱温 35 °C。

**2.2.4 样品测定** 准确量取系统适用性溶液、供试品溶液进样, 记录色谱图 (图 3、4), (4, 9'), (4', 9)- 双二硫键特利加压素二聚体与 (1', 12)- 脱氨特利加

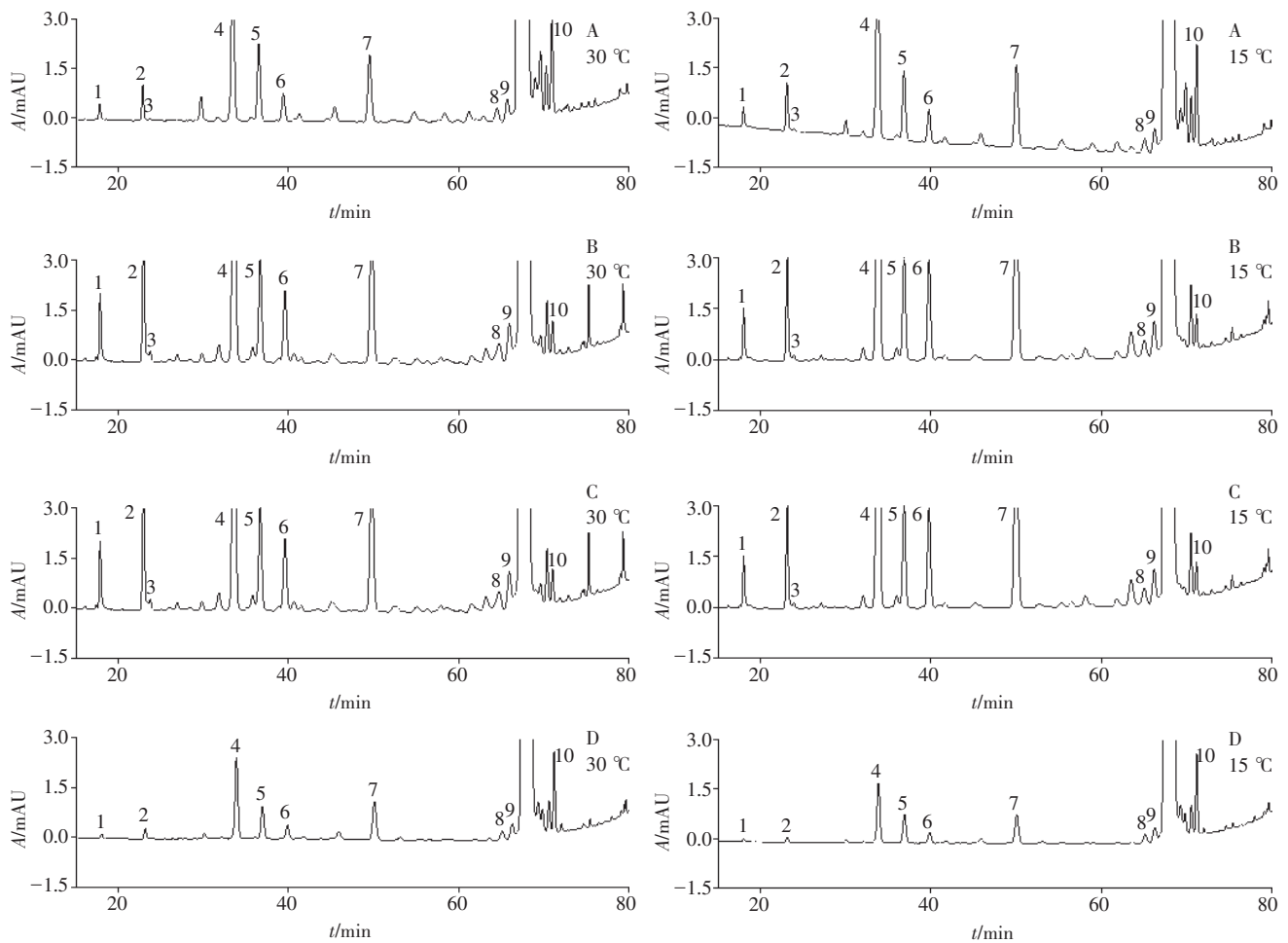
压素二聚体的分离度为 1.5, (1', 12)- 脱氨特利加压素二聚体与特利加压素的分离度为 3.5。按归一化法计算聚合物含量, 结果见表 2。

**2.2.5 聚合物含量测定结果** 样品分别在 30 °C (60%RH)、15 °C (60%RH) 下放置 5 个月后, 进行比较, 放置于 30 °C 样品聚合物增长幅度显著高于放置于 15 °C 样品。特别是 (1', 12)- 脱氨特利加压素二聚体差异较为明显, 其中企业 A 样品 30 °C 下聚合物总量达到 0.62%, 超出了限度要求 (限度为 0.5%)。

### 3 讨论

#### 3.1 贮藏温度建议

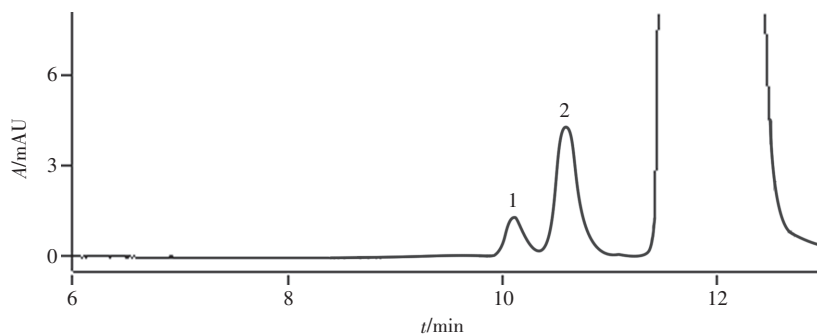
各企业长期稳定性试验均在 25 °C 下展开, 而贮藏温度从原研药 “Room temperature” 直译为 “室温”, 企业 A 样品在 “室温” 上限 30 °C 下储存仅 5 个月, 聚合物即超限, 而本品有效期为 2 年, 可见长期稳定



1~10. 同表 1 (same as Tab. 1)

图 2 有关物质供试品溶液(企业 A~D) 色谱图

Fig. 2 HPLC chromatograms of related substance test sample solution (company A~D)



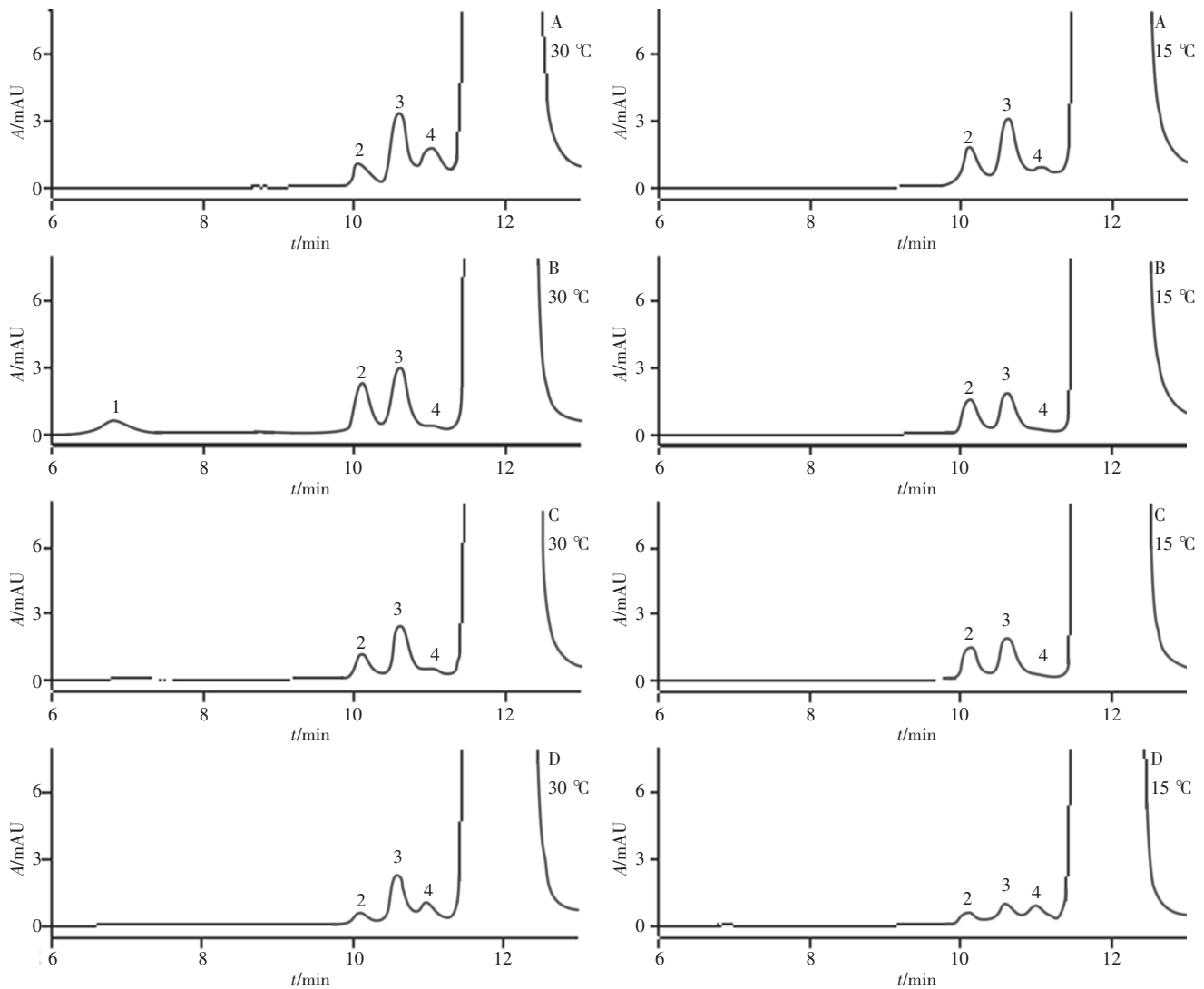
1. (4, 9'), (4', 9)– 双二硫键特利加压素二聚体 [(4, 9'), (4', 9)–disulfide terlipressin dimer] 2. (1', 12)– 脱氨特利加压素二聚体 [(1', 12)–desotelipressin dimer]

图 3 聚合物系统适用性色谱图

Fig. 3 HPLC chromatogram of polymeric substance system suitability

性试验条件无法体现说明书贮藏条件下的稳定性。因此,应根据长稳试验条件将国内产品贮藏条件设置为“不超过 25 °C 保存”。本研究为 2023 年国家评价

性抽检注射用特利加压素品种,抽样、运输、贮藏环节,均规范记录贮藏条件,可以排除其他因素对试验结果的影响。



1. 聚合物 1 (polymeric substance 1) 2. (4, 9'), (4', 9) - 双二硫键特利加压素二聚体 [(4, 9'), (4', 9) -disulfide terlipressin dimer] 3. (1', 12) - 脱氨特利加压素二聚体 [(1', 12) -desotelipressin dimer] 4. 聚合物 2 (polymeric substance 2)

图 4 聚合物供试品溶液 (含量 A~D) 色谱图

Fig. 4 HPLC chromatograms of polymeric substance test sample solution (company A~D)

表 2 30 °C 与 15 °C 放置 5 个月样品聚合物含量 (%) 测定结果

Tab. 2 Results of polymeric substances in samples palced at 30 °C and 15 °C for 5 months

聚合物 (polymeric impurity)	企业 A (company A)		企业 B (company B)		企业 C (company C)		企业 D (company D)	
	30 °C	15 °C	30 °C	15 °C	30 °C	15 °C	30 °C	15 °C
	聚合物 1 (polymeric 1)	ND	ND	0.08	ND	ND	ND	ND
(4, 9'), (4', 9) - 双二硫键特利加压素二聚体 [(4, 9'), (4', 9) -bis-disulfide terlipressin dimer]	0.16	0.12	0.13	0.09	0.03	0.03	0.09	0.05
(1', 12) - 脱氨特利加压素二聚体 [(1', 12) -deamido terlipressin dimer]	0.28	0.18	0.22	0.15	0.15	0.06	0.18	0.12
聚合物 2 (polymeric 2)	0.18	0.12	ND	ND	0.06	0.05	0.05	0.02
聚合物总量 (total polymeric content)	0.62	0.42	0.43	0.24	0.24	0.14	0.32	0.19

注 (note): ND. 未检出 (not detected)

### 3.2 杂质产生机制

高温酸性条件下,会促进肽键断裂,通过质子化羰基氧,增强亲和试剂(水分子)对羰基碳的攻击,导致肽键断裂生成游离氨基酸或断裂肽;高温碱性条件下,氢氧根离子攻击肽键的羰基碳原子,形成中间体后断裂生成<sup>[12-13]</sup>。注射用特利加压素 N 端未进行乙酰化,存在 2 个伯氨基,是碱性最强的合成多肽类药物之一。为避免酰胺键碱性水解,各企业在冻干前均使用盐酸调节 pH 至 3.0~4.0,注射用特利加压素酸性较强,在温度较高时,发生酸催化水解反应,是导致有关物质水解杂质 [Gly<sup>12</sup>-OH] 特利加压素和 [Glu<sup>7</sup>] 特利加压素含量升高的原因。

### 3.3 温度与杂质产生相关性

分析较高的贮存温度下脱氨二聚体增长的机理<sup>[14-15]</sup>。特利加压素分子结构中,1 位和 9 位含有伯氨基,而 7/8/12 位含有酰胺基,伯氨基分子间亲和进攻酰胺,发生酰胺取代反应,生成脱氨二聚体和氨气(图 5)。该聚合反应的发生需满足一定条件:一方面,发生亲核进攻需要较强的酸性使酰胺键形成质子化羰基,使碳氧双键 π 电子云更倾向于氧端,碳原子亲电能力增强,吸引伯氨基孤对电子能力增强,本制剂中的成盐酸根盐酸已经提供了上述酸性条件;另一方面,虽然该反应的最终产物能级与反应底物相似,且产生气体,熵变为正,动力学判断反应可以进行。但是反应过程中需要跨越能量壁垒,生成质子化加和物,此后该反应才能自发发生,且反应需要打破生成氨气的原有氢键。因此该酰胺交换反应由热力学控制,贮藏温度升高促进了该聚合反应的发生。

### 3.4 小结 欧洲药品管理局(EMA)2007 年颁布的

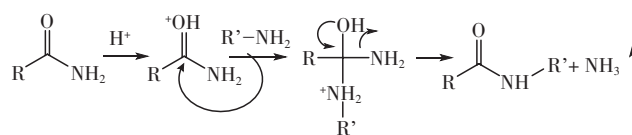


图 5 脱氨二聚体产生机理

Fig. 5 Mechanism of deamination dimer production

《对储存条件的声明的基准指南》,要求药品说明书标识的贮藏条件应参考样品稳定性研究结果。稳定性研究的试验温度与说明书贮藏温度上限一致,是保证药品在贮藏期间质量不受环境因素影响的重要因素之一<sup>[16-18]</sup>。对于贮藏温度的描述依据来源于《中国药典》凡例<sup>[19]</sup>项下“二十、贮藏项下的规定”的要求。查阅 USP<sup>[20]</sup>、JP<sup>[21]</sup> 及 EP<sup>[22]</sup>,贮藏温度设定存在差异(见表 3),其中“室温、冷处、阴凉处”是常见的贮藏温度表述方式,各国药典要求的温度上限及范围均不同。其中,《中国药典》“阴凉处温度 ≤ 20 °C”,温度设定宽泛,实际贮藏可放于阴凉库或冰箱冷藏;“室温”等同于常温,存在阴凉库、不特殊控制温度贮藏 2 种方式。注射用特利加压素的贮藏温度上限与稳定性温度不一致,源于对原研药说明书的英文直译,忽略了不同国家药典温度要求差异造成的。该品种对温度敏感,应严格控制贮藏温度,建议企业更改说明的贮藏温度“室温”为“不超过 25 °C 保存”。同样,《中国药典》与其他药典“阴凉处”的温度差异,字面直译同样会导致贮藏温度放宽,无法保障药物贮藏稳定性。综上所述,贮藏温度应尽量避免“室温”“冷处”等表述,由于含义不明确,不同地方含义也不同。使用明确的温度说明储存条件,如“不超过 25 °C”或“2~8 °C”等,不会产生贮存温度选择歧义,才能保证药品的质量可控。

表 3 温度项目比较

Tab. 3 Comparison of temperature items

贮藏条件 (storage condition)	温度 (temperature) / °C				
	ChP 2020	EP 11	USP 2024-NF 42	JP 18	WHO
室温 (room temperature)	10~30	15~25	20~25	15~25	1~30
冷处 (cold)	2~10	8~15	< 8	1~15	2~8
阴凉处 (cool)	≤ 20	8~15	8~15	—	8~15

#### 参考文献

[1] 耿仕滔,许佑君. 特利加压素[J]. 中国药物化学杂志, 2023, 33(2): 158  
GENG ST, XU YJ. Terlipressin [J]. Chin J Med Chem, 2023, 33

(2): 158  
[2] 刘敏. 去甲肾上腺素联合特利加压素治疗脓毒症休克患者的效果[J]. 中外医学研究, 2024, 22(8): 17  
LIU M. Effect of norepinephrine combined with terlipressin in

- patients with septic shock [J]. *Chin Foreign Med Res*, 2024, 22 (8): 17
- [3] 李新力, 秦长江, 尹方方. 特利加压素治疗肝硬化并发食管胃静脉曲张破裂出血患者疗效研究[J]. *实用肝脏病杂志*, 2024, 27 (1): 76  
LI XL, QIN CJ, YIN FF. Study on the efficacy of terlipressin in the treatment of cirrhosis complicated with esophagogastric variceal bleeding [J]. *J Pract Hepatol*, 2024, 27 (1): 76
- [4] 郭莲怡, 王桂君. 生长抑素联合特利加压素治疗肝硬化急性食管静脉曲张破裂出血患者的临床观察[J]. *中国药房*, 2012, 23 (32): 2998  
GUO LY, WANG GJ. Clinical observation of somatostatin combined with terlipressin in the treatment of acute esophageal variceal bleeding in cirrhotic patients [J]. *China Pharm*, 2012, 23 (32): 2998
- [5] 范秤来, 赖京京, 张鹏. 特利加压素联合醋酸奥曲肽及奥美拉唑在肝硬化伴食管胃底静脉曲张破裂出血患者中的疗效观察[J]. *药品评价*, 2023, 20 (10): 1277  
FAN CL, LAI JJ, ZHANG P. Observation on the efficacy of terlipressin combined with octreotide acetate and omeprazole in cirrhotic patients with esophagogastric variceal bleeding [J]. *Drug Eval*, 2023, 20 (10): 1277
- [6] 田文静, 任雪, 廖海明, 等. 多肽类药物质量控制研究进展[J]. *药物分析杂志*, 2013, 33 (7): 1115  
TIAN WJ, REN X, LIAO HM, *et al.* Research progress on quality control of peptide drugs [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2013, 33 (7): 1115
- [7] 徐磊, 曹林, 吴明明, 等. 特利加压素对肝移植术后急性肾损伤的影响[J]. *肝脏*, 2023, 28 (7): 823  
XU L, CAO L, WU MM, *et al.* Effect of terlipressin on acute kidney injury after liver transplantation [J]. *Chin Hepatol*, 2023, 28 (7): 823
- [8] 薛巧如, 袁进焯, 丁刘洋, 等. UPLC 法测定注射用特利加压素中有关物质的含量[J]. *中国药房*, 2020, 31 (9): 1108  
XUE QR, YUAN JY, DING LY, *et al.* Determination of related substances in terlipressin for injection by UPLC [J]. *China Pharm*, 2020, 31 (9): 1108
- [9] 王少戎, 章俊麟, 白玉. 多肽化学仿制药质量研究技术要求及案例浅析[J]. *中国新药杂志*, 2023, 32 (9): 886  
WANG SR, ZHANG JL, BAI Y. Analysis of quality research requirements and cases of peptide generic drugs [J]. *Chin J New Drugs*, 2023, 32 (9): 886
- [10] 姜喜凤, 胡玉玺, 章俊麟. 《化学合成多肽药物药学研究技术指导原则(试行)》解读[J]. *沈阳药科大学学报*, 2023, 40 (9): 1207  
JIANG XF, HU YX, ZHANG JL. Interpretation of “Technical Guidelines for Pharmaceutical Research of Chemically Synthesized Peptide Drugs (Trial)” [J]. *J Shenyang Pharm Univ*, 2023, 40 (9): 1207
- [11] 中华人民共和国药典 2020 年版. 第一增补本 [S]. 2020: 681  
ChP 2020. First Supplement [S]. 2020: 681
- [12] 国家药品监督管理局. 化学合成多肽药物药学研究技术指导原则 [S]. 2023  
National Medical Products Administration. Technical Guidelines for Pharmaceutical Research of Chemically Synthesized Peptide Drugs [S]. 2023
- [13] 胡玉玺, 蒋煜, 韩天娇, 等. 合成多肽药物质控及杂质谱研究[J]. *中国新药杂志*, 2018, 27 (5): 502  
HU YX, JIANG Y, HAN TJ, *et al.* Quality control and impurity profile research of synthetic peptide drugs [J]. *Chin J New Drugs*, 2018, 27 (5): 502
- [14] 中国生化制药工业协会. 多肽药物专家共识 [J]. *药物生物技术*, 2020, 27 (1): 14  
China Biochemical Pharmaceutical Industry Association. Expert consensus on peptide drugs [J]. *Drug Biotechnol*, 2020, 27 (1): 14
- [15] 朱柏儒, 薛慧芳, 刘全礼, 等. 聚乳酸-乙醇酸共聚物降解行为对缓控释制剂药物释放行为影响的研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35 (12): 2496  
ZHU BR, XUE HF, LIU QL, *et al.* Research progress on the influence of degradation behavior of poly (lactic-co-glycolic acid) on drug release in sustained and controlled release formulations [J]. *Mod Drugs Clin*, 2020, 35 (12): 2496
- [16] 周跃华, 宋民宪, 申向荣, 等. 已上市中成药说明书贮藏项现状及相关问题探讨[J]. *中国新药杂志*, 2022, 31 (1): 18  
ZHOU YH, SONG MX, SHEN XR, *et al.* Status quo and related issues of the storage terms in package inserts of marketed traditional Chinese medicine [J]. *Chin J New Drugs*, 2022, 31 (1): 18
- [17] 蔡峥, 尚晨, 何娜, 等. 夏季高温条件下不同贮存装置对医院“互联网+药品”配送温度的影响[J]. *中国药房*, 2024, 35 (6): 758  
CAI Z, SHANG C, HE N, *et al.* Influence of different storage and transportation devices on the temperature of hospital “Internet + drug” distribution under high-temperature conditions in summer [J]. *China Pharm*, 2024, 35 (6): 758.
- [18] 王珏, 江颖, 孙春萌, 等. 蛋白药物中聚山梨酯的降解及潜在风险研究进展[J]. *药物分析杂志*, 2022, 42 (9): 1483  
WANG J, JIANG Y, SUN CM, *et al.* Research progress on the degradation and potential risks of polysorbates in protein drugs [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2022, 42 (9): 1483
- [19] 中华人民共和国药典 2020 年版. 四部 [S]. 2020: 附录 XII  
ChP 2020. Vol IV [S]. 2020: Appendix XII
- [20] USP-NF. 2025 [S]. 2025
- [21] JP 18 [S]. 2021
- [22] EP 11.0 [S]. 2023

(本文于 2024 年 8 月 21 日收到)