

# 莫匹罗星软膏中聚乙二醇含量测定方法的建立

常祎卓, 吴承芷, 王立新, 宁保明, 崇小萌\* (中国食品药品检定研究院, 北京 102629)

**摘要:**目的 建立莫匹罗星软膏中辅料聚乙二醇(PEG)的含量测定方法。方法 色谱柱为 TSKgel G2000SW<sub>XL</sub> (7.8 mm × 30 cm, 5 μm), 流动相为 0.1 mol · L<sup>-1</sup> 硝酸钠溶液(用磷酸调节 pH 值为 3.0)-乙腈(95:5), 示差折光检测器, 检测器温度为 35 °C, 柱温为 35 °C, 流速为 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, 进样体积为 20 μL。结果 建立了 3 种不同 PEG 的含量测定方法, 并对不同厂家莫匹罗星软膏中 PEG 的种类及含量进行了测定。此方法中, PEG400、PEG3350 及 PEG4000 的检测限均为 0.01 mg · mL<sup>-1</sup>, 定量限均为 0.02 mg · mL<sup>-1</sup>, 线性范围均为 0.2 ~ 5.0 mg · mL<sup>-1</sup>, 平均回收率分别为 99.3%、99.8% 和 100.2% (n=9)。结论 所建立的 PEG 含量测定方法高效、快速、准确、灵敏, 可对莫匹罗星软膏中不同种类 PEG 的含量进行控制。

**关键词:**莫匹罗星软膏; 聚乙二醇; 含量测定; 示差折光检测器

doi:10.11669/cpj.2024.19.010 中图分类号:R917 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)19-1861-07

## Establishment of Content Determination Method of Polyethylene Glycol in Mupirocin Ointment

CHANG Yizhuo, WU Chengzhi, WANG Lixin, NING Baoming, Chong Xiaomeng\* (National Institutes for Food and Drug Control, Beijing 102629, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To establish content determination method of polyethylene glycol (PEG) in mupirocin ointment. **METHODS** The content determination method of PEG was performed on TSKgel G2000SW<sub>XL</sub> column at 35 °C using refractive index detector at 35 °C, 0.1 mol · L<sup>-1</sup> NaNO<sub>3</sub> (pH 3.0) was used as mobile phase and the flow rate was 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, and the injection volume was 20 μL. **RESULTS** The content determination method of three different PEG in mupirocin ointment was established. The type and content of PEG in mupirocin ointment from different manufacturers were determined. In this method, the limits of detection (LOD) for PEG400, PEG3350, and PEG4000 were all 0.01 mg · mL<sup>-1</sup>. The limits of quantitation (LOQ) were all 0.02 mg · mL<sup>-1</sup>, and the ranges of linearity were all 0.2 to 5.0 mg · mL<sup>-1</sup>. The average recoveries were 99.3%, 99.8% and 100.2%, respectively (n=3). **CONCLUSION** The established method is efficient, rapid, accurate and sensitive, which can be used as the content determination method of PEG in mupirocin ointment.

**KEY WORDS:** mupirocin ointment; polyethylene glycol; content determination; refractive index detector

莫匹罗星软膏为莫匹罗星按 2% 配以聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 基质制成的水溶性软膏, 为局部外用抗生素, 通过抑制细菌蛋白和 RNA 的合成发挥抑菌作用<sup>[1]</sup>, 临床上主要用于治疗革兰阳性球菌引起的原发性皮肤感染及湿疹合并感染<sup>[2-3]</sup>。莫匹罗星软膏中的辅料为不同比例的 PEG, 用以调节软膏剂黏度。目前市售莫匹罗星软膏的辅料分别为 PEG400 和 PEG3350 或 PEG400 和 PEG4000 按照一定比例混合。

莫匹罗星软膏中不同种类 PEG 的含量以及比例不仅影响样品的性状、黏度以及稳定性, 还会对药物释放以及经皮渗透产生较大影响, 故有必要对不同厂家制剂中 PEG 含量及比例进行考

察, 作为莫匹罗星软膏剂质控指标之一, 也可用以评价各厂家制剂处方的合理性。PEG 因不含共轭结构, 在紫外光区无吸收, 因此无法采用紫外检测器进行测定。目前对 PEG 的检测通常采用示差折光检测器 (RID)<sup>[4-6]</sup> 以及蒸发光散射检测器 (ELSD)<sup>[7-8]</sup>。使用 ELSD 时, 要求流动相中不含有非挥发性缓冲盐, 且待测物浓度和峰面积需分别取自然对数后成线性<sup>[9]</sup>, 定量较为复杂, 因此本研究采用高效分子排阻色谱法结合示差折光检测器, 建立了莫匹罗星软膏中 PEG 的含量测定方法并进行了方法学验证, 在此基础上, 对不同厂家莫匹罗星软膏中的 PEG 进行了定性及定量分析。

作者简介: 常祎卓, 女, 硕士, 主管药师 研究方向: 抗生素质量研究  
Tel: (010)53851538

\* 通讯作者: 崇小萌, 女, 硕士, 主任药师 研究方向: 抗生素质量

## 1 仪器与试剂

Waters e2695 高效液相色谱仪(美国 Waters 公司),配备 2414 RI Detector, Empower 3 工作站; Sartorius MSA225S-1CE-DI 电子天平(德国 Sartorius); Milli-Q 超纯水仪(美国 Millipore 公司); TSKgel G2000SW<sub>XL</sub> (7.8 mm × 300 mm, 5 μm, 日本东曹株式会社)。

莫匹罗星原料药(国内厂家 1); 莫匹罗星软膏: 9 厂家共 27 批, 其中国内厂家 8 家, 共 24 批, 参比制剂 1 家, 共 3 批。PEG400(国内厂家 1); PEG3350(国内厂家 2); PEG4000(国内厂家 1); 甲醇、乙腈(色谱纯); 磷酸、硝酸钠(分析纯)。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱系统

流动相为 0.1 mol · L<sup>-1</sup> 硝酸钠(磷酸调节 pH

值至 3.0): 乙腈(95:5), 示差折光检测器, 检测器温度为 35 °C, 柱温为 35 °C, 流速为 1.0 mL · min<sup>-1</sup>, 进样体积为 20 μL。

### 2.2 溶液配制

供试品溶液: 取莫匹罗星软膏约 50 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度。

定位溶液: 分别取 PEG400、PEG3350、PEG4000、莫匹罗星原料药约 50 mg, 置于 25 mL 量瓶中, 用流动相溶解并稀释至刻度。

### 2.3 方法验证

**2.3.1 专属性** 取两个不同厂家生产的莫匹罗星软膏按照“2.2”项下配制供试品溶液及定位溶液, 按照“2.1”项下色谱条件进样, 结果汇总表 1。

表 1 国内不同厂家莫匹罗星软膏的色谱峰保留时间及分离度汇总

Tab. 1 Summary of retention time and resolution of different chromatographic peaks of mupirocin ointment from different domestic manufacturer

Sample	Peak	t <sub>R</sub> /min	Theoretical plates	Tailing factor	Resolution
Peak identification	PEG4000	8.713	2 398	1.134	-
	PEG3350	8.889	2 421	1.124	-
	PEG400	10.893	5 043	1.126	-
	Mupirocin	12.700	30 820	1.073	-
Mupirocin ointment from manufacturer 8	PEG4000	8.626	2 610	1.091	-
	PEG400	10.877	5 143	1.069	3.178
	Mupirocin	12.711	32 039	1.085	4.086
Mupirocin ointment from manufacturer 5	PEG3350	8.824	2 468	1.142	-
	PEG400	10.896	5 128	1.084	3.155
	Mupirocin	12.712	26 717	1.061	4.002

**2.3.2 线性、检测限(LOD)及定量限(LOQ)** 分别精密称取 PEG400、PEG3350、PEG4000 各适量, 制备 50 mg · mL<sup>-1</sup> 的溶液为储备液。精密量取储备液, 稀释至不同质量浓度(分别为 0.2、0.5、1.0、2.0、3.0、5.0 mg · mL<sup>-1</sup>) 的线性溶液进样, 以质量浓度(mg · mL<sup>-1</sup>) 为横坐标, 以峰面积为纵坐标进行线性回归。按照信噪比(S/N)分别为 10 和 3 确定方法的定量限和检测限。PEG400 线性方程的相关系数为 0.999 7, 定量限浓度为 0.02 mg · mL<sup>-1</sup>, 检测限浓度为 0.01 mg · mL<sup>-1</sup>; PEG3350 线性方程的相关系数为 0.999 7, 定量限浓度为 0.02 mg · mL<sup>-1</sup>, 检测限浓度为 0.01 mg · mL<sup>-1</sup>; PEG4000 线性方程的相关系数为 1.000 0, 定量限浓度为 0.02 mg · mL<sup>-1</sup>, 检测限浓度为 0.01 mg · mL<sup>-1</sup>。

**2.3.3 准确度** 取市售莫匹罗星软膏(国内厂家 1) 适量, 加入 PEG3350、PEG400 对照品溶液, 配制成低、中、高 3 个浓度的加标供试品溶液, 每个浓度平行配制 3 份; 取市售莫匹罗星软膏(国内厂家 6) 适量, 加入 PEG4000 对照品溶液, 配制成低、中、高 3 个浓度的加标供试品溶液, 每个浓度平行配制 3 份。按照“2.1”项下色谱条件进行测定, 计算回收率, 结果见表 2~4。

**2.3.4 精密度试验** 进样精密度: 取 PEG400、PEG3350、PEG4000 对照品溶液连续进样 6 次, 计算峰面积的相对标准偏差(RSD) 分别为 0.3%、0.2% 和 0.2%, 均小于 1%。

重复性: 取两个厂家生产的莫匹罗星软膏按照“2.2”项下分别平行配制 6 份供试品溶液, 测定其中 PEG 的含量(% , PEG 的量占处方百分比)。

表2 莫匹罗星软膏中聚乙二醇400(PEG400)准确度实验结果

Tab. 2 Accuracy test results of PEG400 in mupirocin ointment

No.	$\rho(\text{Original})$ /mg · mL <sup>-1</sup>	$\rho(\text{Added})$ /mg · mL <sup>-1</sup>	$\rho(\text{Measured})$ /mg · mL <sup>-1</sup>	Recovery /%	Average recovery /%	RSD /%	Average accuracy /%
1	0.929	1.630	2.538	98.65	100.1	1.2	99.3
2	1.184	1.630	2.829	100.94			
3	1.149	1.630	2.789	100.63			
4	1.279	2.038	3.286	98.48	98.5	0.1	
5	1.287	2.038	3.292	98.37			
6	1.157	2.038	3.167	98.64			
7	1.216	2.446	3.640	99.13	99.4	0.3	
8	1.041	2.446	3.470	99.34			
9	1.382	2.446	3.823	99.79			

表3 莫匹罗星软膏中PEG3350准确度实验结果

Tab. 3 Accuracy test results of PEG3350 in mupirocin ointment

No.	$\rho(\text{Original})$ /mg · mL <sup>-1</sup>	$\rho(\text{Added})$ /mg · mL <sup>-1</sup>	$\rho(\text{Measured})$ /mg · mL <sup>-1</sup>	Recovery /%	Average recovery /%	RSD /%	Average accuracy /%
1	0.624	1.616	2.249	100.57	99.9	0.8	99.8
2	0.795	1.616	2.411	100.00			
3	0.771	1.616	2.372	99.05			
4	0.859	2.020	2.868	99.50	99.1	0.3	
5	0.864	2.020	2.861	98.87			
6	0.777	2.020	2.776	98.97			
7	0.817	2.424	3.246	100.22	100.4	1.0	
8	0.699	2.424	3.110	99.50			
9	0.928	2.424	3.386	101.41			

表4 莫匹罗星软膏中PEG4000准确度实验结果

Tab. 4 Accuracy test results of PEG4000 in mupirocin ointment

No.	$\rho(\text{Original})$ /mg · mL <sup>-1</sup>	$\rho(\text{Added})$ /mg · mL <sup>-1</sup>	$\rho(\text{Measured})$ /mg · mL <sup>-1</sup>	Recovery /%	Average recovery /%	RSD /%	Average accuracy /%
1	0.547	1.615	2.171	100.55	100.5	0.1	100.2
2	0.561	1.615	2.185	100.57			
3	0.562	1.615	2.182	100.30			
4	0.533	2.019	2.548	99.84	99.9	0.3	
5	0.566	2.019	2.580	99.73			
6	0.560	2.019	2.584	100.27			
7	0.537	2.423	2.959	99.96	100.1	0.2	
8	0.508	2.423	2.937	100.24			
9	0.541	2.423	2.963	99.96			

国内厂家5的莫匹罗星软膏中PEG400含量RSD为0.3%,PEG3350含量RSD为0.7%;国内厂家8生产的莫匹罗星软膏中PEG400含量RSD为0.4%,PEG4000含量RSD为0.8%。

中间精密度:更换实验人员,于不同实验日期取两个厂家生产的莫匹罗星软膏按照“2.2”项

下分别平行配制6份供试品溶液,测定其中PEG的含量。国内厂家5的莫匹罗星软膏中PEG400含量RSD为0.5%,PEG3350含量RSD为0.6%;国内厂家8生产的莫匹罗星软膏中PEG400含量RSD为0.6%,PEG4000含量RSD为0.8%。

表5 莫匹罗星软膏中 PEG 含量测定结果

Tab. 5 Determination results of PEG content in mupirocin ointment

Manufacturer	Batch No.	PEG400/%	PEG3350/%	PEG4000/%	PEG400/PEG3350 or PEG400/PEG4000	Average
1	1	77.3	18.1	-	4.27	4.3
	2	77.1	17.9	-	4.31	
	3	77.1	18.1	-	4.26	
2	1	77.1	17.8	-	4.33	4.2
	2	76.6	18.5	-	4.14	
	3	76.7	18.3	-	4.19	
3	1	70.8	25.6	-	2.77	2.8
	2	70.1	25.2	-	2.78	
	3	70.5	25.3	-	2.79	
4	1	68.9	27.3	-	2.52	2.5
	2	69.2	26.7	-	2.59	
	3	68.9	27.4	-	2.51	
5	1	57.3	38.2	-	1.50	1.5
	2	57.2	38.9	-	1.47	
	3	57.5	39.0	-	1.47	
Reference preparation	1	57.5	38.1	-	1.51	1.5
	2	58.2	38.0	-	1.53	
	3	58.3	38.1	-	1.53	
6	1	76.8	-	19.4	3.96	4.0
	2	77.0	-	19.5	3.95	
	3	76.6	-	19.2	3.99	
7	1	75.4	-	20.3	3.71	3.7
	2	74.6	-	20.4	3.66	
	3	74.9	-	20.4	3.67	
8	1	68.0	-	27.6	2.46	2.5
	2	68.2	-	28.0	2.44	
	3	68.9	-	27.6	2.50	

注: - - 莫匹罗星软膏中不含该类 PEG。

Note: - - This type of PEG is not contained in mupirocin ointment.

## 2.4 样品中 PEG 含量的测定及比较

采用建立的方法对 9 个厂家 27 批莫匹罗星软膏中不同 PEG 含量进行测定,结果见表 5。

## 3 讨论

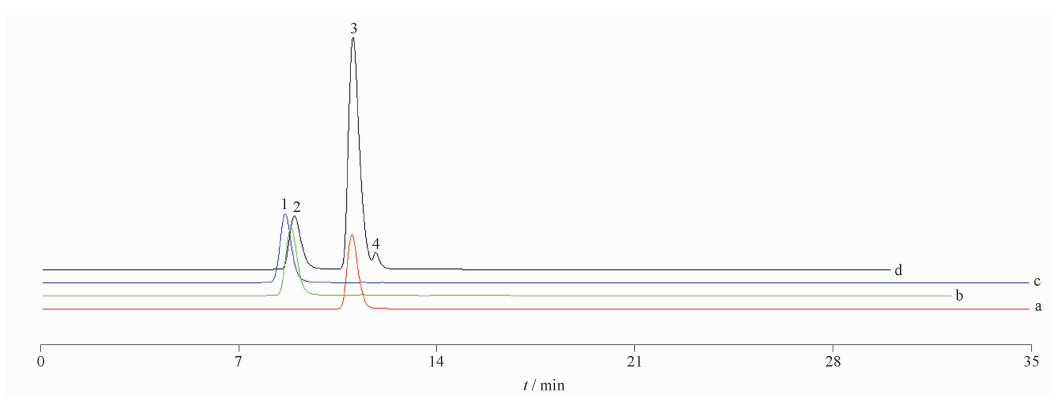
### 3.1 PEG 含量测定方法的建立

以《中国药典》2020 年版四部 PEG400 相对分子质量及其分布测定法项下色谱条件<sup>[10]</sup>为基础,流动相为 0.1 mol · L<sup>-1</sup>的硝酸钠(含 0.02% 抑菌剂,测得其 pH 为 5.7),示差折光检测器;检测器温度为 35 °C,柱温为 35 °C,流速为 1.0 mL · min<sup>-1</sup>,进样量为 20 μL,对该方法(以下简称 PEG400 方法)进行优化。

取“2.2”项下溶液,按照 PEG400 方法的色谱条件分别进样,结果见图 1。

由图 1 可知,PEG3350 与 PEG4000 色谱峰部分重叠,PEG400 与莫匹罗星色谱峰(相对分子质量 500.62)部分重叠。所使用色谱柱 TSK G2000SW<sub>XL</sub>其分离机制为反相液相色谱及分子排阻色谱相结合<sup>[11]</sup>,相对分子质量接近的化合物保留时间较为接近,故 PEG3350 与 PEG4000 在此色谱系统中无法达到基线分离,但莫匹罗星软膏中 PEG3350 与 PEG4000 不会同时使用,仅包含两者中的一种,两者不同时测定,不会产生相互干扰。

以 PEG400 与莫匹罗星色谱峰的分离度为指标对色谱条件进行优化,包括流速、柱温、流动相中有机相比例以及流动相 pH 值等。结果见图 2~4 以及表 6。由图 2 可知,调节流速或柱温后,分离效果并无明显改善,分离效果与原条件基本一致,因此



a - PEG400; b - PEG3350; c - PEG4000; d - 莫匹罗星软膏; 1 - PEG4000; 2 - PEG3350; 3 - PEG400; 4 - 莫匹罗星。

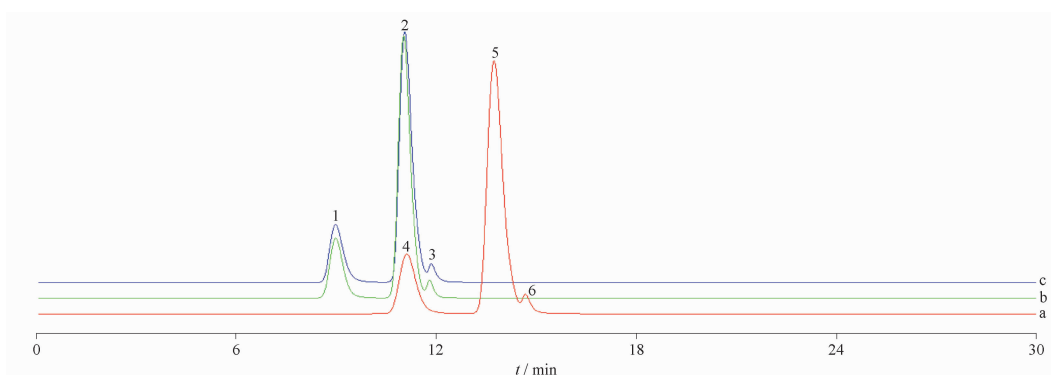
a - PEG400; b - PEG3350; c - PEG4000; d - mupirocin ointment; 1 - PEG4000; 2 - PEG3350; 3 - PEG400; 4 - mupirocin.

图1 莫匹罗星软膏在 PEG 400 方法下的典型色谱图

Fig. 1 Typical chromatograms of mupirocin ointment by PEG400 determination method

流速与柱温在分子排阻色谱法中并非影响分离效果的关键因素。由图 3 可知,在流动相中加入不同比例的甲醇或乙腈后,分离效果均较 PEG400 方法更差。PEG400 方法中含有 0.02% 的抑菌剂,因抑菌剂对于人体具有明确的毒性,考虑向流动相中加入一定比例的有机相替代抑菌剂发挥抑菌作用。同时 TSK 柱能耐受的有机相比比例通常小于 20%,因此向流动相中加入 5% 的乙腈,继续调整其他因素以改善分离效果。由图 4 可知,在将硝酸钠溶液的 pH 值由 5.7 用磷酸调节为 3.0 并与乙腈按照 95:5 的比例混合作为流动相时取得良

好的分离效果,因此流动相的 pH 值为影响分离的关键因素,随着 pH 值降低,莫匹罗星的保留时间变长,PEG 的保留时间基本不变,从而莫匹罗星与 PEG400 的分离度逐渐增大。由于 TSK 柱耐受的流动相 pH 范围一般不低于 2.5,因此确定硝酸钠溶液的 pH 值为 3.0。最终确定的色谱条件如下:流动相为 0.1 mol · L<sup>-1</sup> 硝酸钠 (pH 值 3.0)-乙腈 (95:5),示差折光检测器,检测器温度为 35 °C,柱温为 35 °C,流速为 1.0 mL · min<sup>-1</sup>,进样体积 20 μL。不同色谱条件优化结果对比见表 6。



a - 流速 0.8 mL · min<sup>-1</sup>; b - 柱温 45 °C; c - PEG400 色谱条件; 1,4 - PEG3350; 2,5 - PEG400; 3,6 - 莫匹罗星。

a - flow rate 0.8 mL · min<sup>-1</sup>; b - column temperature 45 °C; c - PEG400 method; 1,4 - PEG3350; 2,5 - PEG400; 3,6 - mupirocin.

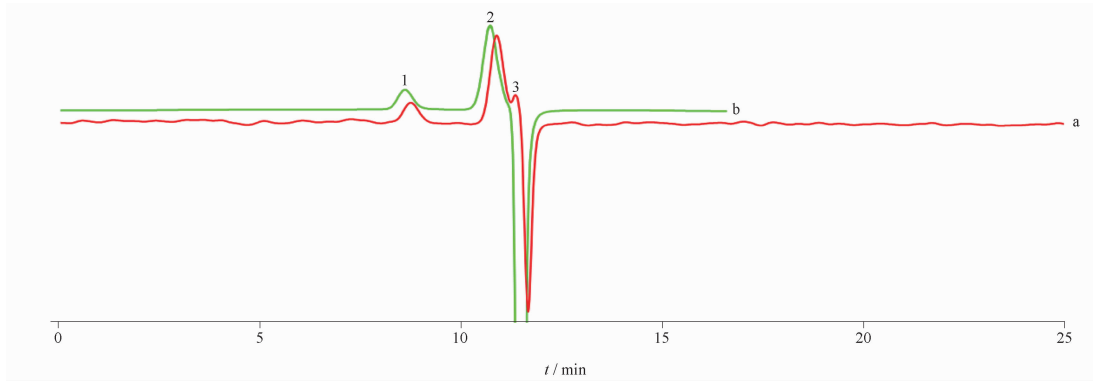
图2 PEG400 方法调节流速和柱温后的莫匹罗星软膏色谱图

Fig. 2 Chromatograms of mupirocin ointment by optimized PEG400 determination method

### 3.2 样品中 PEG 含量的测定及比较

由表 5 可知,参比制剂以及国内厂家 1~5 的制剂均采用的是 PEG3350 和 PEG400,但是两种 PEG 比例相差较大,国内厂家 1 和 2 的 PEG400/

PEG3350 约为 4.2,而参比制剂及国内厂家 5 的比例约为 1.5。国内厂家 6~8 采用的是 PEG400 和 PEG400,国内厂家 6 和 7 的 PEG400/PEG4000 均为 4.0 左右,国内厂家 8 为 2.5。此结果说明国内厂家

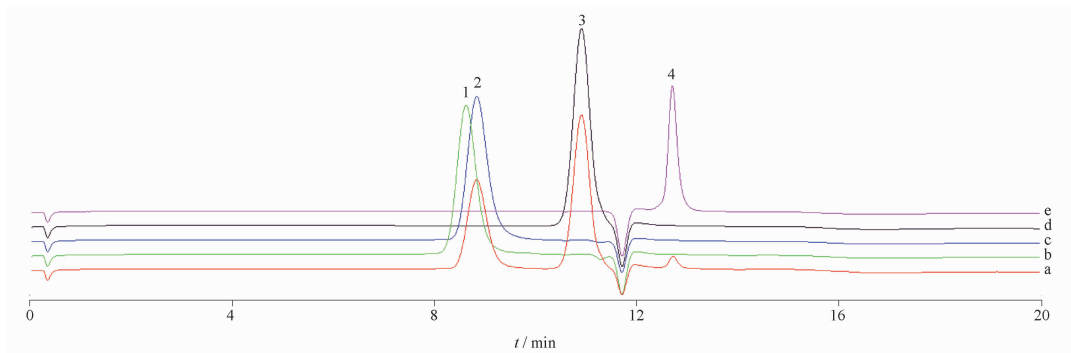


a - 0.1 mol · L<sup>-1</sup> NaNO<sub>3</sub>-甲醇(95:5); b - 0.1 mol · L<sup>-1</sup> NaNO<sub>3</sub>-乙腈(85:15); 1 - PEG3350; 2 - PEG400; 3 - 莫匹罗星。

a - 0.1 mol · L<sup>-1</sup> NaNO<sub>3</sub>-methanol(95:5); b - 0.1 mol · L<sup>-1</sup> NaNO<sub>3</sub>-acetonitrile(85:15); 1 - PEG3350; 2 - PEG400; 3 - mupirocin.

图3 PEG400方法调节有机相比比例后的莫匹罗星软膏色谱图

Fig. 3 Chromatograms of mupirocin ointment by optimized PEG400 determination method at different organic phase ratios



a - 莫匹罗星软膏; b - PEG4000; c - PEG3350; d - PEG400; e - 莫匹罗星对照品; 1 - PEG4000; 2 - PEG3350; 3 - PEG400; 4 - 莫匹罗星。

a - mupirocin ointment; b - PEG4000; c - PEG3350; d - PEG400; e - mupirocin reference; 1 - PEG4000; 2 - PEG3350; 3 - PEG400; 4 - mupirocin.

图4 莫匹罗星软膏及PEG在优化后方法下的色谱图

Fig. 4 Chromatograms of mupirocin ointment and PEG by final established chromatographic condition

表6 不同色谱条件下PEG400与莫匹罗星的分离度

Tab. 6 Resolution between PEG400 and mupirocin of different chromatographic conditions

Condition	$t_R$ (PEG400)/min	$t_R$ (Mupirocin)/min	Resolution
Column temperature/°C			
35	11.061	11.859	1.434
45	11.008	11.780	1.435
Flow velocity/mL · min <sup>-1</sup>			
0.8	13.717	14.655	1.051
1.0	11.061	11.859	1.434
Mobile phase			
0.1 mol · L <sup>-1</sup> NaNO <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> OH(95:15)	10.886	11.350	0.664
0.1 mol · L <sup>-1</sup> NaNO <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> CN(85:15)	10.721	10.721	-
0.1 mol · L <sup>-1</sup> NaNO <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub> CN(95:5)	10.896	12.712	4.086

注: - - PEG400与莫匹罗星重合,无法计算分离度。

Note: - - PEG400 coincides with mupirocin and the separation could not be calculated.

之间及与参比制剂之间处方存在较大差异,这就造成了不同厂家软膏剂的黏度相差较大,进而可能导致不同厂家软膏剂流变学特征、释放及经皮渗透的差异,从而影响软膏剂的有效性。

#### 4 结论

本研究采用分子排阻色谱法结合示差折光检测器建立了莫匹罗星软膏剂中3种不同PEG含量测定的方法,经方法学验证表明此方法专属

性、精密度及准确度均较好。采用此方法对 9 个厂家莫匹罗星软膏剂中不同 PEG 进行了检测,结果显示,与参比制剂相比,国内大部分厂家 PEG400 含量均较高,导致国内厂家制剂黏度小于参比制剂,黏度过小,使得软膏剂从包装中挤出会较为容易,但其在皮肤上的黏附性以及在其在储存和运输过程中的稳定性均会降低,进而影响产品的有效性和安全性。故采用适当的方法对软膏剂的辅料组成成份进行测定,可对软膏剂的质量进行控制。

## REFERENCES

- [ 1 ] SONG G M, Analysis on clinical effect of mupirocin in the treatment of skin infection [J]. *Her Med* (医药导报), 1999, 18 (5):350-351.
- [ 2 ] WANG X L, LIANG Y W, ZHONG H M, *et al.* Quality assessment of mupirocin ointment [J]. *Chin J Antibiot* (中国抗生素杂志), 2020, 45 (3): 252-258.
- [ 3 ] WANG H Y, GONG G Q, RONG G D, *et al.* Comparison of *in vitro* activities of mupirocin with four clinic common anti microbial agents [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem* (中国新药与临床杂志), 2002, 21 (8):495-497.
- [ 4 ] ZHANG Z Y, LIU H T, XU K, *et al.* Comparative study on the methods of molecular weight determination of polyethylene glycol 400 [J]. *Chin Pharm Aff* (中国药事), 2018, 32 (8): 1102-1107.
- [ 5 ] LI N, ZIEGEMEIER D, BASS L, *et al.* Quantitation of free polyethylene glycol in PEGylated protein conjugate by size exclusion HPLC with refractive index (RI) detection [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 48 (5):1332-1338.
- [ 6 ] ZHOU X H, PANG W Q, ZHAO X, *et al.* Simultaneous determination of ethylene glycol, diethylene glycol and triethylene glycol in polyethylene glycol by HPLC [J]. *Chin Pharm J* (中国药理学杂志), 2021, 56 (8):682-687.
- [ 7 ] LI Y H, LI X, HAN C M, *et al.* Quantitation of free polyethylene glycol in PEGylated interferon  $\alpha$ -2a injection by HPLC-ELSD [J]. *Pharm Biotechnol* (药物生物技术), 2014, 21 (4): 353-354, 372.
- [ 8 ] LU C Y, XU P, DONG S J, *et al.* Determination of free polyethylene glycol content in PEGylated recombinant human interferon  $\alpha$ 2b injection [J]. *Chin J Biol* (中国生物制品学杂志), 2019, 32 (11):1263-1266.
- [ 9 ] ZHANG Y H, ZHEN H S, CHENG L. The application of introduced evaporative light-scattering detector (ELSD) [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med* (中华中医药学刊), 2007, 25 (4):831-833.
- [ 10 ] *Ch. P* (2020) Vol IV (中国药典 2020 年版. 四部) [S]. 2020: 794-795.
- [ 11 ] CHONG X M, TIAN Y, YAO S C, *et al.* Comparison of different polymer detection methods and analysis of polymer impurities of cefthiamidine for injection [J]. *Chin J New Drugs* (中国新药杂志), 2021, 30 (14):1334-1339.

(收稿日期:2024-04-02)