口服吸收促进剂 SNAC 中卤代烷烃类杂质的 GC-MS 法检测

郝贵周[1,2]，郝泽华[3]，苏　萍[1,2]，李付庭[1,2]，刘　静[1,2]，卢红华[1,2*]

（1. 鲁南新时代生物技术有限公司，山东省蛋白类药物工程实验室，山东临沂 273400；2. 鲁南制药股份有限公司，国家手性制药工程技术研究中心，山东临沂 273400；3. 大邱加图立大学，韩国庆尚北道庆山 38430）

摘要：采用气相色谱 - 质谱联用法，测定司美格鲁肽口服制剂中的吸收促进剂 8-（2- 羟基苯甲酰胺基）辛酸钠（SNAC）可能含有的卤代烷烃类杂质 1,6- 二溴己烷（**2**）、8- 溴辛酸乙酯（**3**）与 2-（6- 溴己基）丙二酸二乙酯（**4**）。这 3 种卤代烷烃杂质带有警示结构，存在潜在的致癌风险。该研究选用 DB-5ms 毛细管柱，采用选择离子监测模式进行定量分析。结果显示，**2** 在 20 ～ 120 ng/mL、**3** 在 20 ～ 120 ng/mL、**4** 在 22 ～ 130 ng/mL 与峰面积线性关系良好。**2**、**3**、**4** 的定量限分别为 1.003、3.296 和 0.544 ng/mL；平均回收率为 98.2%～ 102.2%。在 3 批 SNAC 样品中，**2** 和 **4** 均未检出，**3** 的检测结果低于限度（5×10^{-6}）。

关键词：司美格鲁肽；口服吸收促进剂；气相色谱 - 质谱法；8-（2- 羟基苯甲酰胺基）辛酸钠；1,6- 二溴己烷；8- 溴辛酸乙酯；2-（6- 溴己基）丙二酸二乙酯

中图分类号：R917；O657.7^{+}1　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1001-8255（2026）02-0211-04

引用：郝贵周, 郝泽华, 苏　萍, 等. 口服吸收促进剂SNAC中卤代烷烃类杂质的GC-MS法检测[J]. 中国医药工业杂志, 2026, **57**(2): 211-214. DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2026.02.011

Determination of Halogenated Alkane Impurities in the Oral Absorption Enhancer SNAC by GC-MS Method

HAO Guizhou[1,2], HAO Zehua[3], SU Ping[1,2], LI Futing[1,2], LIU Jing[1,2], LU Honghua[1,2*]

(*1. Engineering Lab. of Protein Drug in Shandong Province, Lunan New Time Bio-tech Co., Ltd., Linyi 273400; 2. National Engineering and Technology Reaseach Center of Chirality Pharmaceutical, Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 273400; 3. Daegu Catholic University, Gyeongsan City, North Gyeongsang Province, the Republic of Korea 38430*)

ABSTRACT: A GC-MS method was established for the determination of 1,6-dibromohexane (**2**), ethyl 8-bromooctanoate (**3**), and diethyl 2-(6-bromohexyl) malonate (**4**) in sodium 8-(2-hydroxybenzamido) octanoate (SNAC), an absorption enhancer in oral semaglutide formulations. These three haloalkanes contain alerting structures and pose potential carcinogenic risks. A DB-5ms capillary column was used, and selected ion monitoring mode (SIM) was adopted for quantitative analysis. The results showed good linear relationships between peak area and mass concentration in the ranges of 20 − 120 ng/mL for impurity **2**, 20 − 120 ng/mL for impurity **3**, and 22 − 130 ng/mL for impurity **4**. The limits of quantification were 1.003 ng/mL for **2**, 3.296 ng/mL for **3** and 0.544 ng/mL for **4**. And their average recoveries ranged from 98.2% to 102.2% . Among three batches of SNAC samples, impurities **2** and **4** were not detected, and the level of impurity **3** was below the limit (5×10^{-6}).

Key Words: semaglutide; oral absorption enhancer; gas chromatography-mass spectrometry; sodium 8-(2-hydroxybenzamido) octanoate; 1,6-dibromohexane; ethyl 8-bromooctanoate; diethyl 2-(6-bromohexyl) malonate

收稿日期：2025-05-01
基金项目：泰山产业领军人才项目（tscx202312103）
作者简介：郝贵周，正高级工程师，从事新药的研究与开发。
通信作者：卢红华，高级工程师，从事药物质量分析工作。

司美格鲁肽（semaglutide），又称索玛鲁肽，是丹麦诺和诺德（Novo Nordisk）公司开发的长效胰高血糖素样肽（glucagon-like peptide-1，GLP-1）受体激动药，亲水性和渗透性较低，影响了在人体中

的吸收[1-2]。吸收促进剂8-(2-羟基苯甲酰胺基)-辛酸钠[sodium 8-(2-hydroxybenzamido)octanoate，SNAC，**1**]能改善司美格鲁肽的溶解性和渗透性，提高药物的口服生物利用度，是制备司美格鲁肽口服制剂的关键性辅料[3]。在SNAC的合成工艺中，用到了具有卤代烷警示结构的8-溴辛酸乙酯(**3**)[4-5]，而该原料的合成过程中又可能引入卤代烷烃类化合物1,6-二溴己烷(**2**)与2-(6-溴己基)丙二酸二乙酯(**4**)[6]。因未检索到**2**、**3**、**4**的毒理学数据，根据司美格鲁肽中SNAC的最大日用量(300 mg)，基于ICH指导原则M7《评估和控制药物中的DNA活性(致突变)杂质以限制潜在的致癌风险》中的毒理学关注阈值(threshold of toxicological concern，TTC)法，按1.5 μg/d计算，**2**、**3**、**4**的限度为5×10^{-6}。

本研究根据**1**水溶性较好，且与**2**、**3**、**4**的溶解性差异，建立了采用萃取法分离脂溶性较好、气相色谱-质谱联用法测定的方法，期望为**1**的质量控制提供可靠的分析手段，确保药物的安全性和有效性。

1　仪器与试药

7890B-7000D型气相色谱-质谱仪(美国Agilent公司)；XS205DU型电子天平(瑞士Mettler Toledo公司)。

1(山东新时代药业有限公司，含量>98.0%，批号241001、241002、241003)；**2**对照品(含量99.05%，批号F2327314)和**3**对照品(含量98.1%，批号C2212385)(上海阿拉丁试剂有限公司)；**4**对照品(山东沃德森生物科技有限公司，含量98.54%，批号X153435)；正己烷(德国Merck公司，含量99.9%，批号K54776491240)；水为纯化水。

2　方法与结果

2.1　色谱及质谱条件

色谱条件：色谱柱DB-5ms毛细管柱(以5%苯基-95%甲基硅氧烷为固定液，0.25 mm×30 m×0.25 μm)；载气氦气；碰撞气氮气；柱流速1.0 mL/min；进样口温度280 ℃；分流比5∶1；柱温起始温度为60 ℃，以20 ℃/min的速率升至300 ℃，维持5 min；进样量1 μL。

质谱条件：离子源电子轰击离子源；离子源温度250 ℃；离子源电压70 eV；接口温度250 ℃；采集模式选择离子监测(selected ion monitoring，SIM)；采集离子*m*/*z* 83(**2**)、*m*/*z* 88(**3**)、*m*/*z* 159.9(**4**)；溶剂延迟5.5 min。

2.2　溶液配制

空白溶剂：正己烷。

对照品贮备液：精密称取**2**、**3**、**4**对照品各20 mg，分别置20 mL量瓶中，用正己烷定容，摇匀；各精密量取适量，分别用正己烷稀释制成1 μg/mL的溶液，作为各组分对照品的贮备液。

对照品溶液：分别精密量取**2**、**3**、**4**对照品贮备液适量，用正己烷稀释制成0.1 μg/mL的混合溶液。

供试品溶液：取**1**约100 mg，精密称定，精密加入水5 mL使溶解，再精密加入正己烷5 mL，涡旋1 min，静置，取上清液，即得。

线性系列标准溶液：分别精密量取**2**、**3**、**4**对照品贮备液0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6 mL，各置5 mL量瓶中，用正己烷定容，摇匀，依次作为20%～120%限度浓度线性标准溶液。

回收率试验溶液：取**1**(批号241001)100 mg，精密称定，置适当容器中，精密加入水5 mL使溶解，精密加入100%限度浓度线性标准溶液5 mL，涡旋1 min，静置，取上清液，作为100%回收率试验溶液。同法配制80%、120%回收率试验溶液，每个浓度制备3份。

定量限与检测限溶液：取**2**、**3**、**4**对照品贮备液，逐级稀释，将信噪比*S*/*N*≈10时的溶液作为定量限溶液，*S*/*N*≈3时的溶液作为检测限溶液。

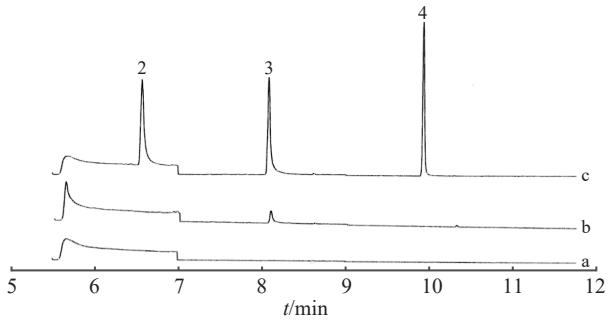
2.3　方法学验证

2.3.1　专属性试验

取空白溶剂、对照品溶液与供试品溶液，照“**2.1**”项下条件测定，所得色谱图如图1所示。结果显示，空白溶剂不干扰待测组分测定，方法专属性良好。

2.3.2　精密度试验

取对照品溶液，重复测定6次。结果显示，**2**、**3**和**4**保留时间的RSD分别为0.006 2%、0.006 4%和0.005 2%，峰面积的RSD分别为0.92%、0.49%和1.33%，提示方法精密度良好。



a—空白溶剂；b—供试品溶液；c—对照品溶液。
2—**2**；3—**3**；4—**4**。

图 1 典型色谱图

Fig.1 Typical Chromatograms

2.3.3 重复性试验

按“**2.2**”项下“回收率试验溶液”配制方法，平行配制 6 份，照“**2.1**”项下条件测定。结果表明，**2**、**3**、**4** 测得含量的 RSD（n=6）分别为 1.65%、0.81% 与 1.12%，说明方法重复性良好。

2.3.4 线性与范围试验

取 20% ～ 120% 限度浓度线性标准溶液，照“**2.1**”项下条件测定。以待测组分的质量浓度 c 为横坐标、峰面积 A 为纵坐标进行线性回归，所得标准曲线方程为 A=2 782c－15 436，R=0.999 2（**2**）；A=2 941.6c－17 080，R=0.999 3（**3**）；A=3 259.8c－18 992，R=0.999 3（**4**）。结果表明，**2** 在 20 ～ 120 ng/mL、**3** 在 20 ～ 120 ng/mL、**4** 在 22 ～ 130 ng/mL 与峰面积呈现良好的线性关系。

2.3.5 回收率试验

分别取回收率试验溶液、对照品溶液与供试品溶液（作为空白校正溶液，批号 241001），照“**2.1**”项下条件测定，记录待测组分峰面积。扣除空白校正溶液中待测成分的峰面积，计算回收率，结果 **2**、**3**、**4** 的平均回收率（n=9）分别为 98.21%、101.16% 与 102.24%，RSD 分别为 2.81%、3.16% 与 3.36%，提示方法准确度较高。

2.3.6 稳定性试验

取对照品溶液与供试品溶液（批号为 241001），室温放置，每 2 h 取样测定。结果显示，12 h 内 **2**、**3**、**4** 峰面积较 0 h 的变化率均小于 20%，保留时间的 RSD 均小于 2%，提示对照品溶液与供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.3.7 定量限与检测限

取定量限溶液、检测限溶液，照“**2.1**”项下条件测定；其中，定量限溶液重复测定 6 次。结果显示，**2** 峰面积的 RSD 为 2.90%，定量限与检测限分别为 1.003、0.341 ng/mL；**3** 峰面积的 RSD 为 3.30%，定量限与检测限分别为 3.296、1.121 ng/mL；**4** 峰面积的 RSD 为 3.03%，定量限与检测限分别为 0.544、0.185 ng/mL。定量限与检测限结果提示，本法可满足检测要求。

2.3.8 耐用性试验

在“**2.1**”项下条件的基础上，分别依次微调初始柱温［(60±2) ℃］、柱流速［(1.0±0.1) mL/min］、更换不同品牌色谱柱［Phenomenex ZB-5plus 色谱柱 (0.25 mm×30 m×0.25 μm)］，取空白溶剂、对照品溶液与供试品溶液（批号 241001），进样测定。结果（表 1）表明，不同耐用性条件下待测成分的测得含量与标准条件接近，提示方法耐用性好。

表 1 耐用性试验结果

Tab.1 Durability Test Results

耐用性条件	**2**/×10^{-6}	**3**/×10^{-6}	**4**/×10^{-6}
标准条件	5.01	5.80	5.06
初始柱温58 ℃	5.03	5.76	5.07
初始柱温62 ℃	5.04	5.74	5.03
柱流速0.9 mL/min	4.98	5.82	5.00
柱流速1.1 mL/min	5.08	5.83	5.05
ZB-5plus色谱柱	5.09	5.81	5.07

2.4 样品测定

取 3 批 **1**，照“**2.2**”项下方法制备供试品溶液，再照“**2.1**”项下条件测定，每批平行测定 2 份，按外标法以峰面积计算，结果如表 2 所示。可见，3 批 **1** 中均检出 **3**，只是低于定量限；**2**、**4** 则均未检出。

3 讨论

1 水溶性良好，但在有机溶剂中的溶解性较差，而 3 种待测成分则与之相反。预试验表明，3 种待测成分在甲醇、DMSO 中峰形差或不出峰，在乙醇中重复性较差，在其他溶剂（如丙酮、乙酸乙酯、

表 2　样品测定结果（*n*=2）

Tab.2　Sample Determination Results (*n*=2)

1 批号	**2**/×10^{-6}	**3**/×10^{-6}	**4**/×10^{-6}
241001	未检出	0.72	未检出
241002	未检出	0.53	未检出
241003	未检出	0.24	未检出

二氯甲烷）中因样品溶解度低而无法满足检测要求。因此，本研究尝试采用萃取法，先将 **1** 溶解于水中，再用正己烷将待测物 **2**、**3**、**4** 萃取入有机相进行测定。经验证，本法的专属性、重复性、准确度、线性关系、耐用性与稳定性等良好，定量限与检测限可满足分析要求，可用于 **2**、**3**、**4** 的检测。同时，该法还可避免难挥发的 **1** 进入检测系统而产生的污染。相同的样品处理方式在其他研究[7]中也有应用，为溶解性差异较大的样品与待测物成分测定，提供了检测思路。

参考文献：

[1] 陈奕楷, 罗芷祺, 武文姣, 等. 司美格鲁肽的临床应用与研究现状[J/OL]. 今日药学, 1-14[2026-01-13]. https://link.cnki.net/urlid/44.1650.R.20251226.1022.002.

[2] 马　庆, 贾建旗, 何　倩. 司美格鲁肽治疗合并肥胖的心血管疾病研究进展[J]. 世界临床药物, 2024, **45**(10): 1099-1103.

[3] 史琼枝, 谢向阳, 李银科, 等. SNAC用于提高大分子药物口服生物利用度的研究进展[J]. 药学前沿, 2025, **29**(7): 1254-1260.

[4] 王冬冬, 吉　民, 刘海东, 等. 一种8-(2-羟基苯甲酰胺基)辛酸钠的制备方法: 中国, 108689876A [P]. 2018-10-23.

[5] 朱小亮, 张　雷. 一种*N*-(8-[2-羟基苯甲酰基]-氨基)辛酸钠的制备方法: 中国, 116836077A [P]. 2023-10-03.

[6] 顾寿胜, 吕敏杰. 一种8-溴辛酸乙酯的合成方法: 中国, 113087623A [P]. 2021-07-09.

[7] 刘延凤, 卢红华, 孙建合, 等. 气相色谱-质谱法测定西吡氯铵含片中的氯代烷烃类杂质[J]. 山东化工, 2023, **52**(17): 169-170.

