

HPLC 法测定盐酸西那卡塞原料药有关物质

杨浩天, 马银玲, 宋浩静, 吴茵, 董占军*

(河北省人民医院药学部, 石家庄 050051)

摘要 目的: 建立高效液相色谱法测定盐酸西那卡塞原料药的有关物质。**方法:** 采用 Venusil XBP-C₁₈ 色谱柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm), 以含 0.5% 三乙胺的 30 mmol · L⁻¹ 磷酸二氢钾水溶液 (磷酸调 pH 2.5) - 甲醇 - 乙腈 - 异丙醇 (60:15:15:10) 为流动相等度洗脱, 流速为 1.3 mL · min⁻¹, 柱温为 35 °C, 检测波长为 220 nm。**结果:** 盐酸西那卡塞与各杂质峰之间的分离度良好, 10 个已知杂质在各自的线性范围内线性关系良好 ($r^2 > 0.999$, $n=6$); 3 批盐酸西那卡塞样品测定结果显示, 已知杂质及最大未知单杂均小于 0.1%, 杂质总含量小于 0.5%。**结论:** 经方法学验证, 本法灵敏度高, 专属性好, 可用于盐酸西那卡塞原料药有关物质的测定。

关键词: 盐酸西那卡塞; 杂质测定; 高效液相色谱法; 校正因子; 质量控制

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2018)05-0844-07

doi: 10.16155/j.0254-1793.2018.05.16

Determination of related substances in cinacalcet hydrochlorid raw material by HPLC

YANG Hao-tian, MA Yin-ling, SONG Hao-jing, WU Yin, DONG Zhan-jun*

(Department of Pharmacy, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China)

Abstract Objective: To establish an HPLC method for the determination of related substances in cinacalcet hydrochlorid raw material. **Methods:** HPLC was adopted on a Venusil XBP-C₁₈ column (4.6 mm × 150 mm, 5 μm) with the mobile phase of 30 mmol · L⁻¹ potassium dihydrogen phosphate solution containing 0.5% triethylamine (pH was adjusted to 2.5 with phosphate acid) - methanol - acetonitrile - isopropanol (60:15:15:10). The flow rate was 1.3 mL · min⁻¹, and the column temperature was maintained at 35 °C, the detection wavelength was set at 220 nm. **Results:** The resolutions between cinacalcet hydrochlorid and known impurities were greater than those of the requirements. The calibration curves of 10 known impurities were linear in the self-concentration range ($r^2 > 0.999$, $n=6$). The determination results of the three batches of cinacalcet hydrochlorid samples showed that the known impurities were less than 0.1%, the maximum single unknown impurity was less than 0.1%, and the total impurities were less than 0.5%. **Conclusion:** The method showed good sensitivity and specificity, and it is suitable for the quality control of cinacalcet hydrochlorid.

Keywords: cinacalcet hydrochlorid; impurity assay; HPLC; correction factor; quality control

* 通信作者 Tel: (0311) 85988640; E-mail: yanghaotian0917@163.com

第一作者 Tel: 18033733730; E-mail: yanghaotian0917@163.com

盐酸西那卡塞 (cinacalcet hydrochloride), 化学名为 *N*-[(1*R*)-1-(1-萘基)乙基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙-1-胺盐酸盐 (化学结构式见图 1), 分子式: $C_{22}H_{22}F_3N$, 相对分子质量: 357.412, 是可作用于 G-蛋白耦联型钙受体的二代拟钙剂^[1-2], 临床上主要用于治疗慢性肾脏病透析患者的继发性甲状旁腺功能亢进以及甲状旁腺癌患者的高钙血症。盐酸西那卡塞最早由美国 NPS Pharmaceuticals 公司研发, 2004 年 3 月 FDA 批准 Amgen 公司生产的西那卡塞片剂上市, 商品名 Sensipar。2007 年 10 月麒麟制药公司生产的西那卡塞片剂在日本上市, 2014 年 6 月 CFDA 批准其在中国上市^[3]。

腺功能亢进以及甲状旁腺癌患者的高钙血症。盐酸西那卡塞最早由美国 NPS Pharmaceuticals 公司研发, 2004 年 3 月 FDA 批准 Amgen 公司生产的西那卡塞片剂上市, 商品名 Sensipar。2007 年 10 月麒麟制药公司生产的西那卡塞片剂在日本上市, 2014 年 6 月 CFDA 批准其在中国上市^[3]。

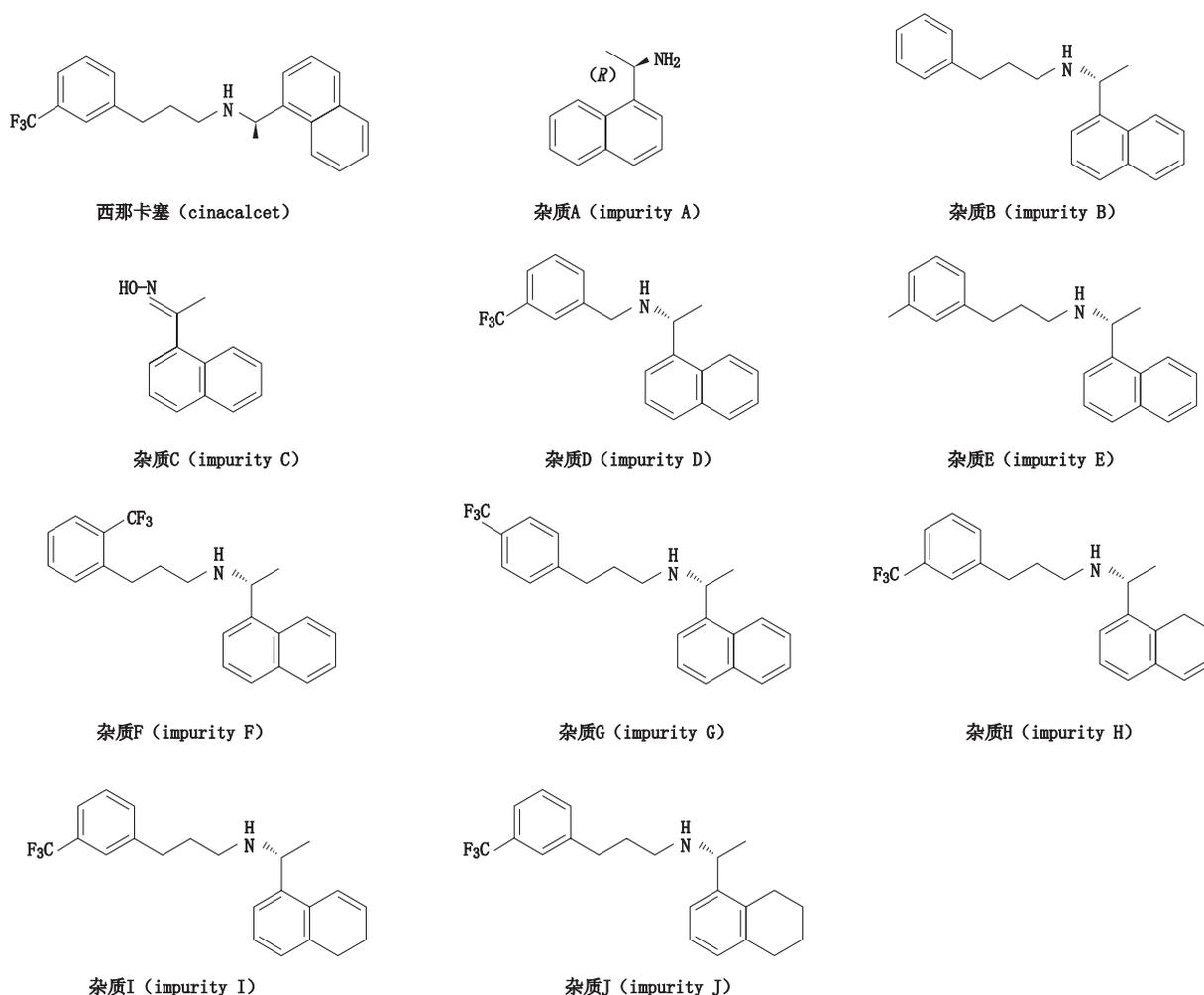


图 1 西那卡塞及其各杂质成分的化学结构式
Fig. 1 Structures of cinacalcet and its impurities

盐酸西那卡塞在片剂和血浆中的定量研究已有较多文献报道^[4-7]。为了保证药品质量和临床用药的安全有效, 有必要建立一个全面、准确、高效的分析方法, 对其主成分及有关物质进行测定。本研究建立了盐酸西那卡塞原料药含量及杂质限量测定的 HPLC 方法, 并结合合成工艺^[8-12]及已知杂质对照品, 分析研究包括起始原料、合成中间体、副产物及降解产物在内的 10 种有关物质。本试验依据相关指导原则进行了方法学验证^[13-16], 有效地控制了盐酸西那卡塞原料药

的质量, 也为其制剂的工艺优化提供参考依据。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

岛津 LC-2010AHT 高效液相色谱仪, LC solution 色谱工作站 (日本岛津公司); BP211D 型分析天平 (北京赛多利斯仪器有限公司); Elmasonic S150 实验室应用型超声波清洗器 (德国 Elma 公司)。

1.2 试剂

盐酸西那卡塞原料药 (批号: C130509-1、C130509-2、

C130509-3)、盐酸西那卡塞对照品(由原料药精制而得,经紫外、红外、质谱和核磁共振分析确证,批号D130509,纯度为99.7%)以及杂质对照品(杂质A、B、C、D、E、F、G、H、I、J)由高端耀业(北京)科技有限公司提供,各杂质对照品纯度均大于99.0%,化学结构见图1。乙腈、异丙醇为色谱纯,三乙胺、磷酸二氢钾、磷酸为分析纯,水为自制超纯水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱: Venusil XBP-C₁₈ 柱(4.6 mm × 150 mm, 5 μm);流动相: 含0.5%三乙胺的30 mmol · L⁻¹磷酸二氢钾水溶液(磷酸调节pH 2.5)-甲醇-乙腈-异丙醇(60:15:15:10),等度洗脱;流速1.3 mL · min⁻¹;进样量10 μL;检测波长为220 nm;柱温35 °C。

2.2 溶液的制备

2.2.1 供试品溶液 取样品适量,精密称定,用流动相制成每1 mL中含盐酸西那卡塞1 mg的溶液,作为供试品溶液。

2.2.2 对照品溶液 取盐酸西那卡塞对照品适量,精密称定,用流动相制成每1 mL中含盐酸西那卡塞1 mg的溶液,作为对照品溶液。

2.2.3 杂质储备液 取各杂质对照品适量,精密称定,用流动相制成每1 mL中含各杂质0.1 mg的溶液,作为杂质储备液。

2.3 系统适用性试验

取供试品溶液和杂质A~J的杂质储备液适量,用流动相制成每1 mL中含盐酸西那卡塞0.5 mg、含各杂质5 μg的混合溶液,取10 μL注入液相色谱仪,记录色谱图,结果见表1及图2。本试验实现了本品与10种杂质的基线分离。其中杂质F是主成分盐酸西那卡塞的同分异构体,化学结构相似,较难分离,因此,将杂质F与主峰的分度度作为系统适用性试验指标(分离度大于1.5)。

2.4 专属性试验

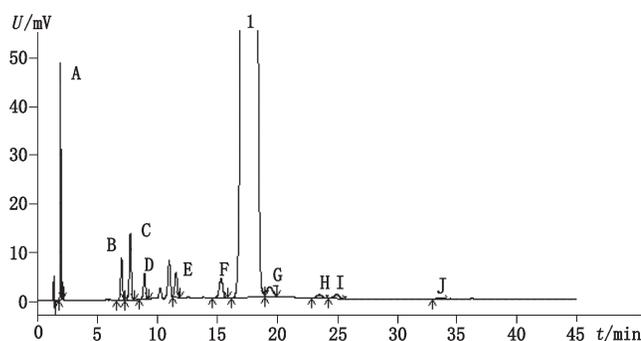
2.4.1 溶剂干扰的考察 取供试品约10 mg,置于10 mL量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,制成供试品溶液,按有关物质方法检查。取等体积流动相,注入液相色谱仪,进样分析,记录色谱图。结果显示溶剂峰较小,且出峰在1.5 min之前,不影响有关物质的测定。

2.4.2 破坏性试验 高温破坏: 取供试品约10 mg,100 °C高温破坏24 h后,置10 mL量瓶中,用流动相溶解并稀释至刻度,摇匀。

表1 系统适用性试验结果

Tab. 1 Results of specificity and system suitability test

成分(component)	t _R /min	分离度(resolution)
杂质A(impurity A)	1.92	—
杂质B(impurity B)	7.03	25.13
杂质C(impurity C)	7.76	2.55
杂质D(impurity D)	8.95	3.74
杂质E(impurity E)	11.58	6.90
杂质F(impurity F)	15.34	7.73
盐酸西那卡塞(cinacalcet hydrochloride)	17.22	2.10
杂质G(impurity G)	19.42	1.97
杂质H(impurity H)	23.55	4.37
杂质I(impurity I)	24.99	1.61
杂质J(impurity J)	33.70	8.43



1. 盐酸西那卡塞(cinacalcet hydrochlorid)

A-J. 杂质(impurities)

图2 系统适用性色谱图

Fig. 2 Chromatogram of system suitability

碱破坏: 取本品约10 mg,置10 mL量瓶中,加3 mol · L⁻¹氢氧化钠溶液1 mL,静置10 h后,加入相应浓度的盐酸溶液中和呈中性,用流动相稀释至刻度,摇匀。

酸破坏: 取本品约10 mg,置10 mL量瓶中,加入3 mol · L⁻¹的盐酸溶液1 mL,放置4 h后,加入相应浓度的氢氧化钠溶液中和呈中性,用流动相稀释至刻度,摇匀。

氧化破坏: 取本品约10 mg,置10 mL量瓶中,加30%的过氧化氢溶液1 mL,于100 °C水浴加热2 h后,用流动相稀释至刻度,摇匀。

光照破坏: 取光照试验10 d的样品约10 mg,置10 mL量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀。

湿破坏: 取高湿试验10 d的样品约10 mg,置10

mL 量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀。

精密量取上述溶液 10 μL,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。经氧化破坏后,主要降解产物为杂质 A;经高温、碱破坏、酸破坏、光照破坏和湿破坏后相对稳定。强制降解试验后各杂质与主成分的分

度均符合要求,表明该色谱方法专属性高。同时,对样品进行物料平衡的计算,经计算(以未经破坏样品的主峰为 100%),各种破坏后样品的主峰与杂质峰面积总和均在 95%~105% 范围内,物料基本守恒。试验数据见表 2。

表 2 物料守恒数据

Tab. 2 Material conservation data

试验条件 (condition of experiment)	主峰面积 (principal peak area)	杂质峰面积 (impurities peak area)	样品 (sample)/mg	比值 (percentage)/%
未破坏(undamaged)	702 412 72	801 70	9.88	—
高温(high-temperature)	749 960 79	912 34	10.49	100.57
碱化(alkalization)	710 367 19	859 33	9.93	100.63
酸化(acidification)	728 691 77	996 17	10.24	100.12
氧化(oxidation)	717 224 82	603 478	10.06	101.01
光照(photodamage)	732 391 05	899 67	10.26	100.41
高湿(high-humidity)	744 728 22	850 21	10.42	100.53

在研究过程中,将破坏样品进行了 DAD 检测,对主峰的纯度进行考察。结果显示,各破坏条件下的主峰纯度及阈值均大于 0.999 9。样品经破坏后,没有产生与主峰保留时间一致的杂质,此方法可以用于盐酸西那卡塞的有关物质测定。

2.5 线性关系的考察

取盐酸西那卡塞对照品溶液及杂质储备液适

量,用流动相稀释制成 0.5、1.0、3.0、5.0、8.0、10.0 μg · mL⁻¹ 的溶液,取上述溶液 10 μL,分别注入液相色谱仪,记录色谱图,以浓度为横坐标(X),峰面积为纵坐标(Y)绘制标准曲线,并按照斜率法计算各杂质的相对校正因子,试验数据见表 3。结果显示,盐酸西那卡塞及各已知杂质的浓度与峰面积呈良好的线性关系。

表 3 回归方程、线性范围及校正因子

Tab. 3 Linear ranges, regression equations and correction factors

成分 (component)	回归方程 (regression equation)	线性范围 (linear range)/ (μg · mL ⁻¹)	r ²	校正因子 (correction factor)
盐酸西那卡塞(cinacalcet hydrochloride)	Y=7.794 × 10 ⁴ X+4.602 × 10 ³	0.517~10.330	0.999 9	1.00
杂质 A(impurity A)	Y= 1.852 × 10 ⁵ X+5.627 × 10 ³	0.592~11.830	1.000	0.42
杂质 B(impurity B)	Y= 9.389 × 10 ⁴ X+2.521 × 10 ³	0.495~9.890	0.999 9	0.83
杂质 C(impurity C)	Y= 1.374 × 10 ⁵ X+1.665 × 10 ³	0.516~10.320	1.000	0.57
杂质 D(impurity D)	Y= 7.940 × 10 ⁴ X+4.066 × 10 ³	0.492~9.840	1.000	0.98
杂质 E(impurity E)	Y= 8.883 × 10 ⁴ X+4.600 × 10 ³	0.515~10.290	1.000	0.88
杂质 F(impurity F)	Y= 7.580 × 10 ⁴ X+1.198 × 10 ³	0.503~10.060	0.999 9	1.03
杂质 G(impurity G)	Y= 6.008 × 10 ⁴ X+749.9	0.532~10.640	0.999 9	1.30
杂质 H(impurity H)	Y= 2.359 × 10 ⁴ X-428.7	0.508~10.150	1.000	3.30
杂质 I(impurity I)	Y= 2.968 × 10 ⁴ X-1.292 × 10 ³	0.512~10.230	1.000	2.63
杂质 J(impurity J)	Y= 1.069 × 10 ⁴ X-501.3	0.511~10.210	0.999 7	7.29

2.6 检测下限

取盐酸西那卡塞对照品溶液及杂质储备液适量,用流动相溶解并稀释,制成适当浓度的溶液进样分析,以信噪比 $S/N=3$ 为指标,测得盐酸西那卡塞及各杂质的检测下限为 $5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.7 稳定性考察

取供试品溶液,按“2.1”项下的色谱条件,分别于 0、1、2、4、8、12 h 进样 $10 \mu\text{L}$,计算盐酸西那卡塞峰面积的 RSD 为 0.51%,最大未知杂质和总杂质峰面积的 RSD 分别为 0.97% 和 1.5%,说明供试品溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.8 精密度试验

进样精密度:取供试品溶液,按“2.1”项下的色谱条件,连续进样 6 次,按峰面积计算其 RSD。盐酸西那卡塞与杂质 A 峰面积的 RSD 分别为 0.28% 和 0.50%,其他已知杂质均未检出,最大未知杂质和总杂质峰面积的 RSD 分别为 0.85% 和 1.5%,表明本方法重现性良好。

中间精密度:分别以不同人员、不同时间、不同仪器按重复性试验项下进样分析,结果显示,盐酸西那卡塞与杂质 A 峰面积的 RSD 均小于 7%,其他已知杂质均未检出,最大未知杂质和总杂质峰面积的 RSD 均小于 5%。表明本方法精密度良好。

2.9 重复性试验

按“2.2”项下的供试品溶液制备方法,平行制备 6 份供试品溶液,并按“2.1”项下的色谱条件进样分析,以峰面积计算其 RSD。杂质 A 峰面积的 RSD 为

3.5%,其他已知杂质均未检出,最大未知杂质和总杂质峰面积的 RSD 分别为 1.9% 和 1.2%,表明本方法重复性良好。

2.10 耐用性考察

取供试品溶液,通过改变“2.1”项下的色谱条件,包括流速、柱温、色谱柱和检测波长,考察对有关物质测定结果的影响。流速为 $(1.3 \pm 0.05) \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,杂质 A、最大未知杂质和总杂质含量的 RSD 分别为 0.28%、6.3% 和 2.0%;柱温为 $(35 \pm 5) \text{ }^\circ\text{C}$ 时,杂质 A、最大未知杂质和总杂质含量的 RSD 分别为 4.4%、4.2% 和 1.3%;在 3 种不同色谱柱条件下,杂质 A、最大未知杂质和总杂质含量的 RSD 分别为 6.4%、2.5% 和 1.2%;波长为 $(220 \pm 2) \text{ nm}$ 时,杂质 A、最大未知杂质和总杂质含量的 RSD 分别为 3.0%、4.2% 和 4.9%。其他杂质均未检出。试验数据表明,色谱条件的变化对测定结果无显著影响,即本方法具有良好的耐用性,能够满足本品有关物质测定的要求。

2.11 样品检测

精密量取供试品溶液适量,用流动相稀释制成每 1 mL 中约含 $1 \mu\text{g}$ 的溶液,作为对照溶液;取对照溶液 $10 \mu\text{L}$ 注入液相色谱仪,调节检测灵敏度,使主成分色谱峰的峰高为满量程的 10%~20%。再精密量取供试品溶液、对照溶液各 $10 \mu\text{L}$,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。结果见表 4。在 3 批试制样品中,杂质 A 含量均小于 0.1%,其他 9 种杂质均未检出,最大未知单杂均小于 0.1%,总杂质小于 0.5%,有关物质检测结果说明本产品的杂质少,终产品质量高。

表 4 样品检验结果

Tab. 4 Results of sample tests

成分 (component)	有关物质含量 (content of related substance) / %		
	C130509-1	C130509-2	C130509-3
杂质 A (impurity A)	0.006 5	0.006 3	0.006 6
杂质 B~J (impurity B~J)	—	—	—
最大未知杂质 (maximum unknown impurity)	0.17	0.17	0.17
总杂质 (total impurities)	0.095	0.092	0.094

3 讨论

3.1 色谱条件的优化

在流动相筛选试验中,分别考察了水-甲醇、水-乙腈,以及在此基础上加入三乙胺并调节不同 pH,发现采用水-甲醇为流动相时,主峰拖尾严重,

而加入 0.5% 的三乙胺后,峰形有较大的改善。此外,还考察了缓冲液对分离的影响,磷酸盐的效果优于有机酸,且离子强度越大,峰形越好。通过调节有机相与水相的比例,可以改变流动相的洗脱能力,但由于 10 种杂质的化学性质相差较大,采用缓冲液-甲

醇-乙腈的三元溶剂系统不能将主峰与杂质 F 基线分离,通过试验发现,异丙醇具有较好的分离效果,最终确定了缓冲液-甲醇-乙腈-异丙醇的四元溶剂系统,以等度洗脱的方式,实现了主成分与 10 种杂质的基线分离,避免了采用梯度洗脱方式带来的梯度峰对杂质检测的影响。方法学验证结果表明:本试验建立的方法分离效果好,快速准确,并具有良好的耐用性,能满足有关物质检测的各项要求。

3.2 检测波长的选择

采用岛津 LC-2010AHT 高效液相色谱仪配置的 UV-VIS 检测器,测得盐酸西那卡塞与其中 6 种杂质在 220 nm 波长处有最大吸收,个别杂质在 248、272 nm 波长处有较强吸收,综合考虑,选用 220 nm 作为盐酸西那卡塞有关物质的检测波长。

3.3 有关物质检查运行时间的选择

通过实际样品的检测,发现在盐酸西那卡塞保留时间的 3 倍以后,没有杂质峰出现,且破坏性试验主要降解产物集中在主峰之前,因此,将有关物质检查的运行时间定为主峰保留时间的 3 倍,保证测定结果的可靠性。

3.4 杂质分析及计算

根据盐酸西那卡塞的化学性质、合成工艺、合成路线及降解途径,并参考强制降解试验结果,确定了本品可能存在的杂质有 10 种,即杂质 A((R)-1-(1-萘基)乙胺)为制备本品的起始原料;杂质 C(α -萘乙酰肟)为主成分的降解物;杂质 B(N-[1-(R)-(1-萘基)乙基]-3-苯基-1-丙胺)、杂质 D(N-[1-(R)-(1-萘基)乙基]-3-三氟甲基苯甲胺)、杂质 E(N-[1-(R)-(1-萘基)乙基]-3-(3-甲基苯基)-1-丙胺)均为合成过程的副产物;杂质 F(N-[1-(R)-(1-萘基)乙基]-3-(2-三氟甲基苯基)-1-丙胺)、杂质 G(N-[1-(R)-(1-萘基)乙基]-3-(4-三氟甲基苯基)-1-丙胺)分别为主成分的邻位和对位异构体,同样为合成过程的副产物;杂质 H(N-[1-(R)-[1-(7,8-二氢萘基)]乙基]-3-(3-三氟甲基苯基)-1-丙胺)、杂质 I(N-[1-(R)-[1-(5,6-二氢萘基)]乙基]-3-(3-三氟甲基苯基)-1-丙胺)、杂质 J(N-[1-(R)-[1-(5,6,7,8-四氢萘基)]乙基]-3-(3-三氟甲基苯基)-1-丙胺)均为合成过程的副产物,由中间体过度氧化还原而产生。各杂质化学结构如图 1 所示。

根据 10 种杂质的校正因子,可将其分为 3 类,并

按以下方式进行控制:

(1)校正因子小于 0.9 的杂质:共 3 种,即杂质 A、B、C,采用自身对照法测定,其杂质控制更加严格,更能保证产品的质量,因此在单一杂质中以自身对照法计算^[17]。

(2)校正因子在 0.9~1.1 之间的杂质:共 3 种,即杂质 D、E、F,可直接按自身对照法计算,不影响测定的准确度。

(3)校正因子大于 1.2 的杂质:共 4 种,即杂质 G、H、I、J,如采用自身对照法测定,其测定结果会低估了杂质含量,但由于这 4 种杂质在实际的样品中含量极低,均为未检出或接近未检出,为简化试验,无需按校正因子计算,在单一杂质中以自身对照法计算即可。

4 结论

本试验建立了一种有效检测盐酸西那卡塞原料药中有关物质的高效液相色谱法,并对方法的有效性和检出能力进行了评价。该方法可以检出 10 种盐酸西那卡塞的杂质并能将其有效分离,结果表明该方法简便、准确,可以用于批量样品的质量检测,为本品的质量控制奠定了基础,也为制剂的质量研究提供参考。

参考文献

- [1] IQBAL J, ZAIDI M, SCHNEIDER AE. Cinacalcet hydrochloride (Amgen) [J]. *Drugs*, 2003, 6(6): 587
- [2] BARMAN BJ, SCOTT LJ. Cinacalcet hydrochloride [J]. *Drugs*, 2005, 65(2): 271
- [3] 谭秀艳,张敏敏,李中东,等. 盐酸西那卡塞在治疗甲状旁腺功能亢进中的研究进展 [J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(2): 185
TAN XY, ZHANG MM, LI ZD, *et al.* Research progress in cinacalcet hydrochloride against hyperparathyroidism [J]. *Chin Hosp Pharm J*, 2017, 37(2): 185
- [4] NIROGI R, KANDIKERE V, KOMARNENI P, *et al.* Quantification of cinacalcet by LC-MS/MS using liquid-liquid extraction from 50 μ L of plasma [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2011, 56(2): 373
- [5] YANG F, WANG HY, ZHAO Q, *et al.* Determination of cinacalcet hydrochloride in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2012, 61: 237
- [6] 赵玲,赵春才,陆超,等. HPLC 法测定盐酸西那卡塞片含量 [J]. *中国药房*, 2014, 25(13): 1216
ZHAO L, ZHAO CC, LU C, *et al.* Content determination of cinacalcet hydrochloride tablets by HPLC [J]. *China Pharm*, 2014, 25(13): 1216
- [7] 朱建喜,庄波阳,曾凡湘,等. HPLC 测定盐酸西那卡塞有关物质

- [J]. 中国现代应用药学, 2015, 32(2): 185
- ZHU JX, ZHUANG BY, ZENG FX, *et al.* Determination of the related substances of cinacalcet hydrochloride by HPLC [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2015, 32(2): 185
- [8] THIEL OR, BERNARD C, TORMOS W, *et al.* Practical synthesis of the calcimimetic agent, cinacalcet [J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, 49(1): 13
- [9] 胡键, 董菁, 施小新. 盐酸西那卡塞的合成 [J]. *中国医药工业杂志*, 2010, 41(7): 488
- HU J, DONG J, SHI XX. Synthesis of cinacalcet hydrochloride [J]. *Chin J Pharm*, 2010, 41(7): 488
- [10] 李林玲, 胡雪峰, 杨玉雷, 等. 盐酸西那卡塞的工艺研究 [J]. *中国新药杂志*, 2013, 22(7): 834
- LI LL, HU XF, YANG YL, *et al.* Synthesis process of cinacalcet hydrochloride [J]. *Chin J New Drugs*, 2013, 22(7): 834
- [11] PREDIGER P, SILVA AR, CORREIA CRD. Construction of 3-arylpropylamines using Heck arylations. The total synthesis of cinacalcet hydrochloride, alverine, and tolpropamine [J]. *Tetrahedron*, 2014, 70(20): 3333
- [12] GOODMAN CA, JANJI EM, ONWODI O, *et al.* A two-step, one pot preparation of amines via acyl succinimides. Synthesis of the calcimimetic agents cinacalcet, NPS R-467, and NPS R-568 [J]. *Tetrahedron Lett*, 2015, 56(44): 4468
- [13] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部 [S]. 2015: 374
- ChP 2015. Vol IV [S]. 2015: 374
- [14] Guidance for Industry: Analytical Procedures and Methods Validation for Drugs and Biologics [EB/OL]. 1987 [2015-01-18]. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm386366.pdf>
- [15] Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology [EB/OL]. 2003 [2015-01-18]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf
- [16] 许明哲, 黄宝斌, 杨青云, 等. 分析方法验证、转移和确认概念解析 [J]. *药物分析杂志*, 2015, 35(1): 169
- XU MZ, HUANG BB, YANG QY, *et al.* Elaboration on the concepts of analytical method validation, transfer and verification [J]. *Chin J Pharm Anal*, 2015, 35(1): 169
- [17] 余振喜, 庾莉莉, 黄海伟, 等. 浅谈 HPLC 法测定有关物质时已知杂质的计算方法 [J]. *中国药品标准*, 2010, 11(4): 278
- YU ZX, YU LJ, HUANG HW, *et al.* Discussion on the calculation methods of the known impurities in related substances determined by HPLC [J]. *Drug Stand China*, 2010, 11(4): 278

(本文于 2017 年 9 月 25 日收到)