

## 高效液相色谱法测定利格列汀原料药和制剂中三氟乙酸残留

赖兴龙,周心怡,折志刚,杨海龙

(赣南医科大学赣南创新与转化医学研究院 重大疾病新药靶发现及新药创制全国重点实验室,江西 赣州 341000)

**摘要:**目的:建立高效液相色谱法测定利格列汀原料药及其制剂中三氟乙酸残留量的方法。方法:采用 Thermo Fisher Acclaim Mixed-Mode WAX-1 色谱柱(250 mm×4.6 mm×5 μm);以 pH=5.2 的 50 mmol·L<sup>-1</sup> 磷酸二氢钠溶液:乙腈(50:50)为流动相;流速:1.0 mL·min<sup>-1</sup>;柱温:30℃;检测波长:200 nm;进样量:20 μL。结果:三氟乙酸在 5.020~100.4 μg·mL<sup>-1</sup> 的浓度范围内线性关系良好( $r=0.9999$ );定量限为 5.020 μg·mL<sup>-1</sup>;检测限为 2.510 μg·mL<sup>-1</sup>。平均加标回收率为 99.7%(RSD=3.94%, $n=9$ )。专属性、精密度及耐用性试验结果均符合方法学验证要求。在实际样品中未检出三氟乙酸残留。结论:本研究建立的方法准确、快速、简便,成功解决了三氟乙酸在常规色谱柱上保留弱、峰形差的问题,适用于利格列汀原料药与制剂中三氟乙酸残留的质控检测。

**关键词:**高效液相色谱;利格列汀;三氟乙酸;测定

中图分类号:R917 文献标志码:A 文章编号:2097-7174(2025)11-1033-06

DOI:10.3969/j.issn.2097-7174.2025.11.002

## Determination of trifluoroacetic acid (TFA) residues in Linagliptin APIs and formulations by HPLC

LAI Xing-long, ZHOU Xin-yi, SHE Zhi-gang, YANG Hai-long

(State Key Laboratory of New Targets Discovery and Drug Development for Major Disease, Gannan Innovation and Translational Medicine Research Institute, Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

**Abstract: Objective:** To establish a high performance liquid chromatographic method for the determination of trifluoroacetic acid residues in Linagliptin APIs and formulations. **Methods:** Using Thermo Fisher Acclaim Mixed-Mode WAX-1 column (250 mm × 4.6 mm × 5 μm); Mobile phase: 50 mmol·L<sup>-1</sup> sodium dihydrogen phosphate solution (pH adjusted to 5.2 with 0.5 mol·L<sup>-1</sup> sodium hydroxide solution) mixed with acetonitrile at a ratio of 50:50; Flow rate: 1.0 mL·min<sup>-1</sup>; Column temperature: 30℃; Detection wavelength: 200 nm; Injection volume: 20 μL. **Results:** The calibration curve showed good linearity for trifluoroacetic acid in the range of 5.020 μg·mL<sup>-1</sup> to 100.4 μg·mL<sup>-1</sup> ( $r=0.9999$ ). The limit of quantification was 5.020 μg·mL<sup>-1</sup>, and the limit of detection was 2.510 μg·mL<sup>-1</sup>. The average recovery rate was 99.7% (RSD=3.94%,  $n=9$ ). The results of specificity, precision and durability tests all comply with the requirements for method validation. TFA was not detected in the samples. **Conclusion:** This method is accurate, rapid, and convenient, successfully resolving the issues of weak retention and poor peak shape of trifluoroacetic acid on conventional chromatographic columns. It is suitable for quality control testing of trifluoroacetic acid residues in both the active pharmaceutical ingredient (API) and formulation of Linagliptin.

**Key words:** HPLC; Linagliptin; Trifluoroacetic acid; Determination

三氟乙酸(Trifluoroacetic acid, TFA), 俗称三氟醋酸, 是一种无色、具有刺激性气味的发烟液体, 被广泛应用于药物合成等领域<sup>[1-2]</sup>。利格列汀作为目前临床上常用于治疗 2 型糖尿病的药物<sup>[3-5]</sup>, 是

二肽基肽酶-4 的选择性抑制剂<sup>[6]</sup>, 其生产仍需通过人工合成实现, 且合成过程需要使用三氟乙酸<sup>[7]</sup>。

根据《中国药典》(2020 年版)<sup>[8]</sup> 与国际人用药品注册技术协调会 Q3C 指导原则<sup>[9]</sup>, 三氟乙酸被列为

基金项目:江西省国际科技合作项目(编号:20232BBH80011)

通信作者:杨海龙,男,博士,教授,硕士生导师,研究方向:代谢性疾病相关的靶向小分子药物研发。E-mail:yanghl@gmu.edu.cn

第四类溶剂,暂无具体限量要求,但要求企业在使用时提供该类溶剂在制剂中残留水平的合理性论证报告,另结合目前利格列汀的合成工艺水平,参照第三类溶剂限度,以0.5%限度研究并控制原料药中的三氟乙酸。

现有检测方法中,离子色谱法机械强度不足,在实际应用中受限;毛细管电泳法迁移时间的重现性较差,且检测灵敏度相对较低;气相色谱法同样受限,三氟乙酸在气相色谱-FID检测器上的响应值较低,且溶剂峰和药物中杂质峰对三氟乙酸的测定干扰较大。高效液相法具有色谱系统精密度好、重复性高、耐用性强以及分析时间短的特点,但三氟乙酸在常规C18色谱柱中保留时间短,出峰快,峰形不理想,溶剂峰易干扰三氟乙酸的检测。新型混合模式色谱柱(Thermo Fisher Acclaim Mixed-Mode WAX-1),具有两种或多种功能基团,能够同时发挥反相色谱与弱阴离子交换的双重功能,显著增强对有机酸及中性化合物的保留效果<sup>[10]</sup>。因此,采用高效液相色谱法检测,选用新型混合模式色谱柱,能有效避免三氟乙酸对色谱柱的伤害,也解决三氟乙酸出峰过早的问题,可满足对药物中三氟乙酸残留的测定。本研究旨在建立可靠、稳定测定利格列汀及其制剂中三氟乙酸残留量的液相分析方法。

## 1 仪器与试剂

**1.1 仪器** Agilent 1260 II型液相色谱仪带四元梯度泵、脱气机、自动进样器、柱温箱、DAD检测器;色谱工作站:Agilent Data Acquisition 色谱工作站;舜宇恒平精密分析天平(FB224);Kylin-Bell vortex-5涡旋混合仪。

**1.2 试剂** HPLC级乙腈购自上海星可高纯试剂有限公司,实验室用水由Merck-Millipore Direct-Q8UV. R超纯水系统制备(电阻率=18.2 M $\Omega$ );三氟乙酸(批号:C16142126,纯度:99.5%,购自上海麦克林生化科技股份有限公司);利格列汀原料药(批号 Y16M9C55875,纯度:99%,购自上海源叶生物科技有限公司);利格列汀片剂(批号:662231002,净含量:5 mg/片,购自石药集团有限公司;批号:AC0446A, AB9252A,净含量:5 mg/片,购自勃林格殷格翰);其余试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱选用Thermo Fisher Acclaim Mixed-Mode WAX-1,规格:250 mm  $\times$  4.6 mm  $\times$  5  $\mu$ m;流动相:pH=5.2的磷酸二氢钠溶液:乙腈(50:50);检测波长:200 nm;流速:1.0 mL $\cdot$ min<sup>-1</sup>;柱温:30 $^{\circ}$ C;进样量:20  $\mu$ L。

### 2.2 溶液配制

**2.2.1 稀释剂(pH=5.2的磷酸二氢钠溶液)** 精密称取磷酸二氢钠6.004 1 g,置于500 mL烧杯中,加入适量超纯水搅拌至完全溶解,待冷却至室温,将溶液和洗涤液转移至1 000 mL量瓶,定容至刻度,摇匀后取出,用0.5 mol $\cdot$ L<sup>-1</sup>的氢氧化钠溶液调节溶液pH至5.2,过滤,超声脱气,即得。

**2.2.2 流动相** 量取稀释剂和乙腈各1 000 mL,混合均匀,超声脱气,即得。

**2.2.3 萃取剂(0.1 mol $\cdot$ L<sup>-1</sup>磷酸氢二钠溶液)** 精密称取十二水合磷酸氢二钠3.603 7 g,置于50 mL烧杯中,加入适量超纯水搅拌至完全溶解,待冷却至室温,将溶液和洗涤液转移至100 mL量瓶,定容至刻度,摇匀,即得。

**2.2.4 对照品储备液(1 mg $\cdot$ mL<sup>-1</sup>三氟乙酸)** 精密称取三氟乙酸对照品0.100 9 g,置于50 mL装有适量稀释剂的烧杯中,待冷却至室温,将溶液和洗涤液转移至100 mL量瓶,定容至刻度,摇匀,即得。

**2.2.5 对照品溶液(50  $\mu$ g $\cdot$ mL<sup>-1</sup>三氟乙酸)** 精密移取对照品储备液1.00 mL,置于20 mL量瓶中,加入稀释剂定容至刻度,摇匀,即得。

### 2.2.6 供试品储备液

**2.2.6.1 供试品储备液 1(20 mg $\cdot$ mL<sup>-1</sup>利格列汀)** 精密称取利格列汀原料药0.201 0 g,置50 mL烧杯中,加入适量二氯甲烷搅拌至完全溶解,待冷却至室温,将溶液和洗涤液转移至10 mL量瓶,定容至刻度,摇匀,即得。

**2.2.6.2 供试品储备液 2(2 mg $\cdot$ mL<sup>-1</sup>按利格列汀含量)** 将三个批号利格列汀片剂求取平均片重后研磨成细粉,各称取0.385 4 g、0.378 2 g、0.369 3 g,分别置于15 mL离心管中,加入适量二氯甲烷振摇一段时间后,续加二氯甲烷使其总加入量为5.00 mL,涡旋30 s,静置10 min后取上层液体,过滤即得。

### 2.2.7 供试品溶液

**2.2.7.1 供试品溶液 1(10 mg $\cdot$ mL<sup>-1</sup>利格列汀)** 精密移取供试品储备液 1 1.00 mL和二氯甲烷1.00 mL至5 mL离心管中,加入2.00 mL萃取剂进

行萃取,涡旋 30 s,静置 30 min 分层后取上层清液。

2.2.7.2 供试品溶液 2 ( $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  按利格列汀含量) 精密移取供试品储备液 2 2.00 mL 至于 5 mL 离心管中,加入 2.00 mL 萃取剂进行萃取,涡旋 30 s,静置 30 min 分层后取上层清液。

2.2.8 回收率供试品储备液

2.2.8.1 回收率供试品储备液 1 精密称取三氟

乙酸对照品 0.1011 g,置 50 mL 烧杯中,加入适量二氯甲烷搅拌至完全溶解,待冷却至室温,将溶液和洗涤液转移至 100 mL 量瓶,定容至刻度,摇匀,即得。

2.2.8.2 回收率供试品储备液 2 准确移取回收率供试品储备液 1 一定量,加二氯甲烷稀释,分别配制成 200%、100%、50% 水平的回收率供试品储备液 2,并做好编号。具体配制见表 1。

表 1 回收率供试品储备液 2 的配制

编号	定容体积/mL	回收率供试品储备液 1 体积/mL	稀释剂	三氟乙酸浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$
A-50%-STD	20	1.00		50.30
A-100%-STD	20	2.00	二氯甲烷	100.6
A-200%-STD	10	2.00		201.2

2.2.9 回收率供试品溶液 以 A-100% 为例,用移液管加入供试品储备液 1 1.00 mL 于 5 mL 离心管中,加入 A-100%-STD 1.00 mL,加入 2.00 mL 萃取剂

进行萃取,涡旋 30 s 后,静置 30 min 分层后取上层清液。具体配置见表 2。

表 2 回收率供试品溶液的配制

编号	份数	供试品储备液 1 体积/mL	回收率供试品储备液 2 的编号及体积/mL	萃取剂体积/mL	三氟乙酸浓度/ $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$
A-50%	3	1.00	A-50%-STD; 1.00	2.00	25.15
A-100%	3	1.00	A-100%-STD; 1.00	2.00	50.30
A-200%	3	1.00	A-200%-STD; 1.00	2.00	100.6

### 2.3 方法学验证

2.3.1 专属性试验 取 2.2 项下流动相、对照品溶液、供试品溶液、100% 加标供试品溶液,按 2.1 项下色谱条件进行测定,记录色谱图,结果见图 1 至图 4。

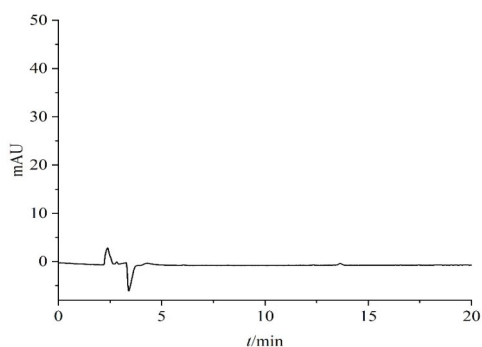


图 1 流动相色谱图

实验结果表明,在检测三氟乙酸时,流动相(空白)与供试品溶液无明显干扰。对照品溶液与 100% 加标供试品溶液的保留时间一致,相邻峰之间分离度良好,本方法专属性良好。

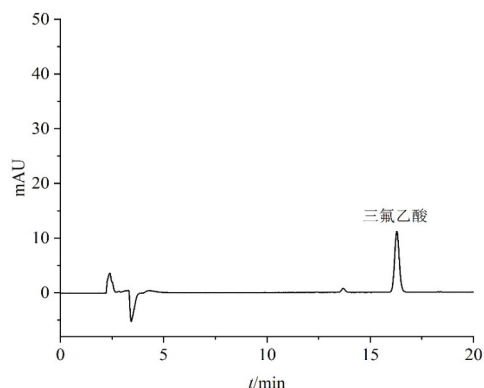


图 2 对照品溶液色谱图

2.3.2 检测限、定量限 取对照品溶液,加稀释剂逐级稀释成不同浓度,分别进样,记录三氟乙酸峰信噪比(S/N)。在 S/N 约为 10 时,测得三氟乙酸定量限为  $5.020 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;在 S/N 约为 3 时,测得三氟乙酸检测限为  $2.510 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.3.3 线性关系考察 精密移取三氟乙酸对照品储备液一定体积,加稀释剂制成系列浓度依次为 100、75、50、25、10、5  $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的三氟乙酸溶液,作为

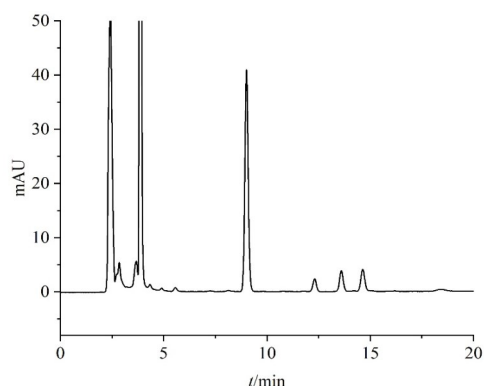


图3 供试品溶液色谱图

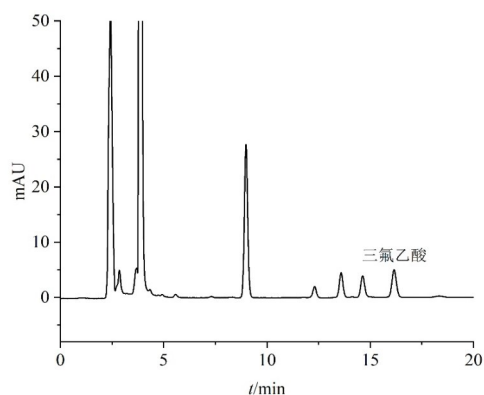


图4 100%加标供试品溶液色谱图

不同浓度水平线性溶液,每个浓度点进样一次,记录三氟乙酸峰面积。以浓度( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )为横坐标,峰面积为纵坐标,进行线性回归。在该色谱条件下,三氟乙酸浓度在 $5\sim 100\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内,浓度与峰面

积呈现良好的线性关系,线性回归方程为 $Y=1.7412X-0.0440$ , $r=0.9999$ ( $\geq 0.999$ )。

#### 2.3.4 精密度试验

**2.3.4.1 重复性** 由同一操作人员,按2.2项下溶液配制方法平行配制6份100%加标供试品溶液,并使用同一份供试品储备液1配制1份供试品溶液进样,扣除同一贮备液样品本底值后,计算6次三氟乙酸峰面积RSD值。计算得三氟乙酸峰RSD为3.0%,本方法重复性良好。

**2.3.4.2 中间精密度** 由不同时间、不同操作人员平行配制6份100%加标供试品溶液和同一份供试品储备液1配制1份供试品溶液,在不同仪器上进样,扣除同一储备液样品本底值后,计算6次三氟乙酸测定的回收率及其RSD值,并将重复性试验项下的6份100%加标供试品溶液结果合并计算12份100%加标供试品溶液的回收率及其RSD值。结果表明,12份100%加标供试品溶液中三氟乙酸回收率在87.0%~98.3%之间,回收率的RSD为3.8%,表明本方法中间精密度良好。

**2.3.5 回收率试验** 采用2.2.9项下回收率供试品溶液进行回收率试验:取供试品储备液1适量,配制1份供试品溶液作为本底溶液,并使用同一份供试品储备液1,加入一定量的回收率供试品储备液2配制成50%、100%、200%水平的回收率供试品溶液(加标供试品溶液),每个浓度水平平行配制3份,每份测定1次,扣除同一储备液样品本底值后,计算三氟乙酸的回收率。结果表明,三氟乙酸加标回收率在94.6%~104.3%之间,本方法的准确度良好。见表3。

表3 回收率试验结果

编号	加入三氟乙酸量 $/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	测定三氟乙酸量 $/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
A-50%-1	25.15	25.95	103.2		
A-50%-2	25.15	24.65	98.0	98.6	4.4
A-50%-3	25.15	23.79	94.6		
A-100%-1	50.30	48.27	96.0		
A-100%-2	50.30	49.17	97.8	96.7	1.0
A-100%-3	50.30	48.45	96.3		
A-200%-1	100.6	103.8	103.1		
A-200%-2	100.6	104.9	104.3	103.9	0.6
A-200%-3	100.6	104.8	104.2		

**2.3.6 溶液稳定性** 取 2.2 项下配制的对照品溶液和 100% 加标供试品溶液,存放于室温下,在 0、2、4、8、12、24、48 h 分别进样。对照品溶液峰面积 RSD 为 0.51%, 100% 加标供试品溶液峰面积 RSD 为 0.40%, 表明本方法对照品溶液和 100% 加标供试品溶液至少在 48 h 内稳定。

**2.3.7 耐用性** 通过改变流速、柱温、流动相 pH、有机相比,配制三氟乙酸对照品溶液、100% 加标供试品溶液,并使用同一份供试品储备液 1 配制 1 份供试品溶液,在各变化条件下进样分析,扣除同一储备液样品本底值后,与标准条件下重复性试验中 100% 加标供试品溶液数据均值,一同计算三氟乙酸的回收率和 RSD 值,考察本法的耐用性。

结果见表 4,各条件下三氟乙酸回收率在 95.4%~100.9% 之间,且 RSD 均小于 3%,说明此方法耐用性良好。

表 4 耐用性试验结果

条件变化	回收率/%	RSD/%
柱温 27℃	96.7	
柱温 30℃	95.4	1.2
柱温 33℃	97.6	
流速 0.8 mL·min <sup>-1</sup>	97.5	
流速 1.0 mL·min <sup>-1</sup>	95.4	1.2
流速 1.2 mL·min <sup>-1</sup>	97.3	
流动相 pH5.0	97.9	
流动相 pH5.2	95.4	2.8
流动相 pH5.4	100.9	
磷酸二氢钠溶液:乙腈=55:45	95.4	
磷酸二氢钠溶液:乙腈=50:50	95.4	0.4
磷酸二氢钠溶液:乙腈=45:55	96.1	

**2.3.8 样品含量测定** 精密称取利格列汀原料药和片剂,按 2.2 项下配制供试品 1、2 溶液,进样测定,三氟乙酸含量均低于 2.510 μg·mL<sup>-1</sup>,按供试品溶液浓度计算,三氟乙酸含量低于 0.13%,符合原料药杂质限度 0.5% 的要求。

## 2.4 方法的建立

**2.4.1 方法的选择** GC 法中常用的氢火焰离子化检测器(Flame ionization detector, FID),其响应信号主要来源于有机化合物在火焰中形成的 CHO<sup>+</sup>离子。因此,化合物的响应值大小主要取决于其单位质量中的含碳数,同时受碳原子离子化效率的影响。与碳原子相连的杂原子(如氟)会显著降低其离子化效率。TFA 因分子中含 3 个强电负性的氟原子,

导致其在 FID 检测器上的理论相对摩尔响应值很低。因此,采用 GC-FID 法测定利格列汀三氟乙酸有一定限制。三氟乙酸有末端吸收,可采用 HPLC 法在 200 nm 波长下检测其含量,且灵敏度优于 GC 法,可准确定量,操作简单快捷,更适用于对三氟乙酸的测定。

**2.4.2 流动相的选择** 甲醇和乙腈的截止波长分别为 205 和 190 nm,为保证方法灵敏度,本试验采用乙腈作为有机相,0.07% 磷酸溶液作为水相。在上述流动相条件下,极性较小的利格列汀很快被洗脱,三氟乙酸的保留时间受流动相的 pH 影响较大,pH 越低,三氟乙酸保留时间越短。为缩短分析时间,同时兼顾分离度,最终采用 pH=5.2 的 50 mmol·L<sup>-1</sup> 的磷酸二氢钠溶液:乙腈(50:50)为流动相进行试验,利格列汀与三氟乙酸分离完全。

**2.4.3 色谱柱的选择** 采用月旭 Ultimate AIK C18 色谱柱测定三氟乙酸,其出峰时间较快,在 200 nm 下峰与溶剂峰重叠,导致测定微量三氟乙酸时准确度不佳。Acclaim Mixed-Mode WAX-1 色谱柱采用新型的混合模式硅胶键合填料,同时具有疏水性烷基链和弱阴离子交换官能团,兼备反相和离子交换的双保留机制,拥有反相、阴离子交换、阳离子排斥等多种模式的分离机制,对三氟乙酸具有较好的保留,能同时分离酸、碱和中性化合物,且不受溶剂峰影响,其选择性与 C18 柱互补。采用新型混合模式色谱柱,获得了三氟乙酸更优的峰形和保留时间,溶剂峰不干扰三氟乙酸的检测,重复性和准确度更高。

## 3 讨论

三氟乙酸含量的测定方法常用毛细管电泳法、离子色谱和高效液相色谱法。STREGE M A 等<sup>[11]</sup>采用毛细管电泳法对天然产物中三氟乙酸进行残留测定,实验面临迁移时间的重现性较差,进样准确性不高,且检测灵敏度相对较低的挑战;周长朋等<sup>[12]</sup>,陈芳等<sup>[13]</sup>,严翠霞等<sup>[14]</sup>采用离子色谱法对药物中三氟乙酸进行残留测定,仍不可避免离子色谱法本身机械强度不足,易受有机物污染的影响。在使用常规 C18 色谱柱进行高效液相色谱法分析时,方法存在明显不足:三氟乙酸在 C18 色谱柱上的保留能力较弱,导致其出峰速度快且峰形不够理想,同时溶剂以及药物辅料的存在容易干扰三氟乙酸的检测,进而影响分析的精确性。

刘智慧等<sup>[15]</sup>采用HPLC法测定双羟萘酸曲普瑞林中残留的三氟乙酸,对三氟乙酸线性浓度范围的测定可再提高;梁中卫等<sup>[16]</sup>使用新型混合模式色谱柱HPLC法测定赖诺普利原料药中的三氟乙酸,方法仅针对原料药中的三氟乙酸残留检测,且供试品检测易受基线波动的影响。本文采用新型的混合模式色谱柱HPLC法测定利格列汀原料药中三氟乙酸残留,检测限为 $2.510\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,相较于药典采用气相色谱法测定三氟乙酸,本法对三氟乙酸检测限更低,信号响应更高,且规避了对色谱柱的腐蚀问题。相较于其他方法,本方法拥有更优的峰形和保留时间,出峰结果不受溶剂峰干扰,重复性和准确性更高;采用液液萃取的样品前处理方法,规避了药用辅料对检测的干扰,更适用于水溶性差的药物中对三氟乙酸的残留检测。本方法专属性、精密度、耐用性等试验结果均符合方法学验证要求,适用于利格列汀原料药和制剂中三氟乙酸残留的检测。

在三氟乙酸对照品溶液配制过程中,因三氟乙酸极易挥发,常规加入容易造成质量损失,影响后续结果。因此,在称量过程中,量瓶中应先加入适量稀释剂,再加入三氟乙酸后,需塞盖充分振摇,使三氟乙酸充分溶解,最后进行减量法称样比较准确。

利格列汀几乎不溶于水,易溶于甲醇、乙腈、二氯甲烷等有机溶剂。二氯甲烷溶解利格列汀,经水萃取三氟乙酸后,利格列汀及其他有机物仍保留在二氯甲烷层,取上层清液进样测试,可减轻背景对三氟乙酸的检测干扰,且三氟乙酸峰形良好。本研究利格列汀供试品的溶液配制均采用液液萃取方法,该方法同样适用于多种能溶于二氯甲烷的药物,尤其是水溶性差的药物,并且通过液液萃取的方式,能减小进入高效液相色谱仪的药用辅料浓度,一方面能有效避免药用辅料对检测的影响,另一方面也能避免对色谱柱的伤害。

整个试验过程中,流动相pH的略微变动不影响本方法的耐用性。值得注意的是,在配制萃取剂时应该注意水的pH变动是否较大,可在配制前进行水的pH测定,若变动较大容易对萃取结果产生干扰,影响检测结果。此外,色谱系统平衡时间对基线稳定有一定影响,提前平衡系统,以获取较小的基线波动。

## 参考文献:

- [1] 李倩妮,刘斌,张跃兴. 三氟乙酸钨催化吡啶与芳基硼酸偶联反应机理的理论研究[J]. 湖北民族大学学报(自然科学版),2023,41(3):301-307.
- [2] 李高鹏,朵万鹏,王振军,等. 三氟乙酸乙酯的合成工艺优化[J]. 化工管理,2023(4):147-149.
- [3] 王长福,羊文彩,周玉茹. 利格列汀联合常规药物治疗2型糖尿病合并高血压患者的效果[J]. 中国民康医学,2023,35(22):37-39.
- [4] 胡丽,皮银珍,胡韵婷,等. 利格列汀联合二甲双胍治疗初发2型糖尿病患者的临床效果[J]. 临床合理用药,2023,16(31):67-70.
- [5] 何楚哲. 利格列汀治疗初诊2型糖尿病的临床效果[J]. 名医,2024(2):159-161.
- [6] 沈方华,杨敏,李杰. 2型糖尿病患者二肽基肽酶-4抑制剂利格列汀治疗效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(32):54-55.
- [7] 赵飞. 降糖药利格列汀的合成工艺改进[D]. 杭州:浙江理工大学,2019.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2020年版),四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:1088.
- [9] 人用药品技术要求国际协调理事会. 杂质:残留溶剂的指导原则(2024)[M]. 北京:国家药品监督管理局药品评价中心,2024.
- [10] 董雪芳,蔡晓明,沈爱金,等. 混合模式色谱分离材料的研究及其应用进展[J]. 色谱,2013,31(4):297-302.
- [11] STREGE M A, MASCHER W G. Analysis of trifluoroacetic acid in lyophilized natural products by capillary electrophoresis [J]. J Chromatogr B Biomed Sci Appl, 1997,697(1/2):255-257.
- [12] 周长朋,王东武,郑文凤,等. 离子色谱/直接电导法测定利格列汀药物中三氟乙酸残留[J]. 分析测试学报,2015,34(12):1425-1429.
- [13] 陈芳,李润岩,吴春敏. 离子色谱法测定硫酸头孢噻利中三氟乙酸残留[J]. 河北省科学院学报,2015,32(2):66-69.
- [14] 严翠霞,张颖,孙珍,等. 离子色谱法同时测定醋酸阿托西班原料药及其注射液中的三氟乙酸和乙酸[J]. 中国医药工业杂志,2023,54(1):135-140.
- [15] 刘智慧,周庚,郑佳彤,等. HPLC法测定双羟萘酸曲普瑞林中残留的三氟乙酸[J]. 今日药学,2020,30(1):23-26.
- [16] 梁中卫,戴杰,孔凯丽,等. 使用新型混合模式色谱柱HPLC法测定赖诺普利原料药中的三氟乙酸[J]. 山东化工,2021,50(24):125-127.

(收稿:2025-06-04)(修回:2025-11-10)

(责任编辑:李萍)