

HILIC B柱-HPLC法测定注射用门冬氨酸鸟氨酸的有关物质[△]

胡兵^{1*}, 单晓芸¹, 陈蔚江² (1. 武汉药品医疗器械检验所, 武汉 430075; 2. 武汉启瑞药业有限公司, 武汉 430200)

中图分类号 R927.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)19-2626-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.19.08

摘要 目的: 建立测定注射用门冬氨酸鸟氨酸中有关物质的方法。方法: 采用亲水作用色谱B柱-高效液相色谱(HILIC B柱-HPLC)法测定3批注射用门冬氨酸鸟氨酸的有关物质。色谱柱为ACE HILIC B, 流动相为0.02 mol/L磷酸二氢钾缓冲液(pH 5.0)-乙腈(40:60, V/V), 检测波长为205 nm, 流速为1.3 mL/min, 柱温为30 ℃。对样品进行酸、碱、光、热、氧化破坏性试验, 并将建立的方法与2015年版《中国药典》方法比较。结果: 除光照破坏样品外, 其余各条件破坏后样品与未破坏样品比较主峰面积均有所下降、杂质增多, 各杂质间及与主成分峰间分离度均大于1.5; 5个杂质马来酸、精氨酸、富马酸、门冬氨酸缩合物、3-氨基-2-哌啶酮及主成分门冬氨酸鸟氨酸的检测质量浓度线性范围分别为0.077 2~7.72、0.464~9.28、0.087 6~8.76、0.403~10.075、0.082 4~8.24、1.613~80.7 μg/mL ($r=0.999 7\sim 0.999 9$), 检测限分别为0.058、19、2.5、17、0.35、24 ng, 定量限分别为0.19、63、8.3、56、1.2、80 ng。5个杂质的平均加样回收率为96.3%~102.1% (RSD=0.4%~2.0%, $n=9$)。3批样品中上述5个杂质的平均含量分别为0 (未检出)、0、0.026%、0.011%、0.019%, 与《中国药典》方法比较, 测定结果相似, 但后者进行2次系统适用性试验时各峰出峰顺序不一致。结论: 建立的HILIC B柱-HPLC法简便、准确, 耐用性和重现性优于《中国药典》方法, 可以用于控制注射用门冬氨酸鸟氨酸的有关物质。

关键词 HILIC B柱-HPLC法; 注射用门冬氨酸鸟氨酸; 有关物质; 破坏性试验

Determination of Related Substances in Ornithine Aspartate for Injection by HILIC B Column-HPLC

HU Bing¹, SHAN Xiaoyun¹, CHEN Weijiang² (1. Wuhan Institute for Drug and Medical Device Control, Wuhan 430075, China; 2. Wuhan Qirui Pharmaceutical Company Limited, Wuhan 430200, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish the method for the determination of related substances in Ornithine aspartate for injection. METHODS: A HILIC B column-HPLC method was used for the determination of related substances in 3 batches of Ornithine aspartate for injection. The determination was performed on ACE HILIC B column with mobile phase consisted of 0.02 mol/L monopotassium phosphate buffer solution (pH 5.0)-acetonitrile (40 : 60, V/V) at the flow rate of 1.3 mL/min. The detection wavelength was set at 205 nm, and column temperature was 30 ℃. Acid, alkali, light, heat, oxidation forced degradation tests were carried out; established method was compared with the method stated in *Chinese Pharmacopeia* of 2015 edition. RESULTS: Except for light-destroyed samples, compared with undestroyed samples, main peak area of samples destroyed by other conditions was decreased certainly; the impurity was increased; the separation of impurities with main component peaks was higher than 1.5. The linear range of 5 impurities that maleic acid, arginine, fumaric acid, aspartic acid condensate, 3-amino-2-piperidone and main component ornithine aspartate were 0.077 2-7.72, 0.464-9.28, 0.087 6-8.76, 0.403- 10.075, 0.082 4-8.24, 1.613-80.7 μg/mL ($r=0.999 7-0.999 9$), respectively. The limits of detection were 0.058, 19, 2.5, 17, 0.35 and 24 ng, respectively; the limits of quantitation were 0.19, 63, 8.3, 56, 1.2, 80 ng, respectively. The average recoveries of 5 impurities were 96.3%-102.1% (RSD=0.4%-2.0%, $n=9$). Average contents of 5 impurities in 3 batches of samples were 0 (not detected), 0, 0.026%, 0.011%, 0.019%, respectively. Compared with the method of *Chinese Pharmacopeia*, established method obtained similar results, but the peak order of each peak was not consistent in 2 times of system suitability tests. CONCLUSIONS: Established HILIC B column-HPLC method is simple and accurate. It is better than the method stated in *Chinese Pharmacopeia* in durability and reproducibility. It can be used for controlling relevant substance in Ornithine aspartate for injection.

KEYWORDS HILIC B column-HPLC method; Ornithine aspartate for injection; Related substance; Destructive test

门冬氨酸鸟氨酸是国内首个用于临床的具有护肝、解毒、能量补充的三效合一的新药, 于2006年8月在国内上市, 上市制剂名称为注射用门冬氨酸鸟氨酸, 其他剂型还有颗粒、干混悬剂, 临床用于急、慢性肝病的治疗, 包括肝硬化、脂肪肝及肝炎引起的血氨升高, 对肝性脑病也有一定疗效^[1-3]。

△基金项目: 国家“重大新药创制”科技重大专项(No.2011ZX09401-302-5-4); 武汉市科技计划项目(No.2014060905090385)

*主任药师, 硕士。研究方向: 药物分析。电话: 027-65395533。
E-mail: 1269640572@qq.com

目前, 测定门冬氨酸鸟氨酸及其制剂的含量和有关物质的检测方法, 文献报道多为高效液相色谱(HPLC)

法,采用的色谱柱主要为碳十八柱和氨基柱。其中,含量测定时主要采用碳十八柱(直接分离测定主成分^[4-6]或衍生化后分离测定主成分^[7-9]),进行有关物质检查时则采用氨基柱^[10-13](同时也可测定含量)。在2015年版《中国药典》(二部)中,门冬氨酸鸟氨酸原料药有关物质检查方法^[14]是由我所(武汉药品医疗器械检验所)制订的,而注射用门冬氨酸鸟氨酸有关物质检查方法也由我所制订,与原料药检查方法一致,但后者尚未收入《中国药典》中。在此方法中,采用氨基柱分离测定5个已知杂质和其他未知杂质,但是笔者及厂家质检人员在试验中均发现采用氨基柱时存在耐用性和重现性不好的缺点:每次制备流动相时必须保持各条件和操作高度一致,否则在不同时间、由不同检验人员试验得到的图谱中,各峰的保留时间相差较大,甚至可致富马酸峰、精氨酸峰与主峰之间的分离度达不到要求,富马酸和精氨酸的出峰顺序也会发生变化。为此,笔者采用亲水作用色谱(HILIC)B柱为分析柱分离测定各杂质,以克服氨基柱耐用性和重现性差的缺点,以改进门冬氨酸鸟氨酸原料药及制剂中有关物质的检测方法。现将试验内容报道如下。

1 材料

1.1 仪器

UltiMate 3000、Agilent1100 HPLC 仪(美国戴安公司、美国 Agilent 公司);ACE HILIC B 柱(英国 ACE 公司,多点氨基键合的碱性基质亲水作用色谱柱,200 mm×4.6 mm,5 μm);AEL-200 电子天平(瑞士 Mettler-Toledo 公司)。

1.2 药品与试剂

注射用门冬氨酸鸟氨酸(武汉启瑞药业有限公司,批号:B171136、B171137、B171138,规格:2.5 g/支);门冬氨酸鸟氨酸对照品(批号:A150401,纯度:99.8%)、门冬氨酸缩合物对照品(批号:170201,纯度:98.2%)、3-氨基-2-哌啶酮对照品(批号:D004-16001,纯度:99.8%)均由武汉某药厂提供;马来酸对照品(批号:1910015-201302,纯度:99.7%)、富马酸对照品(批号:111541-201101,纯度:99.4%)、精氨酸对照品(批号:140685-201506,纯度:99.9%)均购自中国食品药品检定研究院;乙腈为色谱纯,磷酸二氢钾、磷酸均为分析纯,水为纯化水。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:ACE HILIC B;流动相:0.02 mol/L 磷酸二氢钾缓冲液(取磷酸二氢钾 2.72 g,加水 500 mL 溶解后,加入浓氨溶液 5 mL,用水稀释至 1 000 mL,混合后用磷酸调节 pH 值至 5.0±0.05)-乙腈(40:60, V/V);检测波长:205 nm;流速:1.3 mL/min;柱温:30 ℃;进样量:50 μL。

2.2 溶液的制备

2.2.1 供试品溶液 取注射用门冬氨酸鸟氨酸(约相当于门冬氨酸鸟氨酸 400 mg)适量,精密称定,置于 100 mL 量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

2.2.2 混合对照品溶液(系统适用性溶液) 取马来酸、精氨酸、富马酸、门冬氨酸缩合物、3-氨基-2-哌啶酮对照品各 10 mg,精密称定,置于同一 100 mL 量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,作为杂质对照品贮备溶液;精密称取门冬氨酸鸟氨酸对照品 200 mg,置于 50 mL 量瓶中,精密加入杂质对照品贮备溶液 2 mL,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为混合对照品溶液。

2.2.3 自身对照溶液 精密量取供试品溶液适量,用流动相定量稀释,制成每 1 mL 中约含 4 μg 门冬氨酸鸟氨酸的溶液,作为自身对照溶液。

2.3 系统适用性和专属性试验

2.3.1 系统适用性试验 精密量取“2.2.2”项下混合对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果表明,主成分峰与各杂质峰之间分离良好(因本品中没有辅料,仅冻干前用氢氧化钠溶液调节 pH 值,故未进行辅料干扰试验)。系统适用性色谱图见图 1。

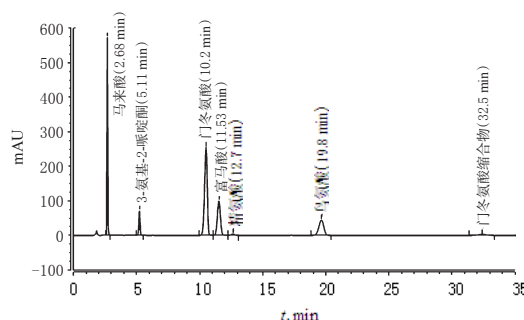


图 1 系统适用性试验色谱图

Fig 1 Chromatograms of system suitability test

2.3.2 专属性试验 取本品(批号:B171136)适量,约相当于门冬氨酸鸟氨酸 40 mg,置于 10 mL 量瓶中,共 6 份,1 份为未破坏样品,另 5 份按以下条件进行破坏。(1)高温破坏:加流动相 5 mL,振摇使溶解,水浴加热 30 min,放冷,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为高温破坏样品。(2)酸破坏:加 6 mol/L 盐酸溶液 1 mL,振摇使溶解,放置 1 h,加 1 mol/L 氢氧化钠溶液 6 mL,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为酸破坏样品。(3)碱破坏:加 1 mol/L 氢氧化钠溶液 1 mL,振摇使溶解,放置 2 h,加 6 mol/L 盐酸溶液 0.16 mL,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为碱破坏样品。(4)光破坏:置于 4 000 Lx 灯管下放置 24 h,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,作为光破坏样品。(5)氧化破坏:加 30% 双氧水 1 mL,振摇使溶解,放置 1 h,水浴加热 10 min,放冷,用流动相稀释至刻度,摇匀,作为氧化破坏样品。取上述 6 种样品各 50 μL,注入色谱仪,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱图。结果,各破坏后的样品与未破坏样品比较,除光照破坏样品外(对光照较

稳定),其他破坏条件下主峰面积均有所下降,杂质峰有所增加,主成分峰与各杂质峰之间的分离度均大于1.5,表明本方法专属性良好。专属性试验高效液相色谱图见图2。

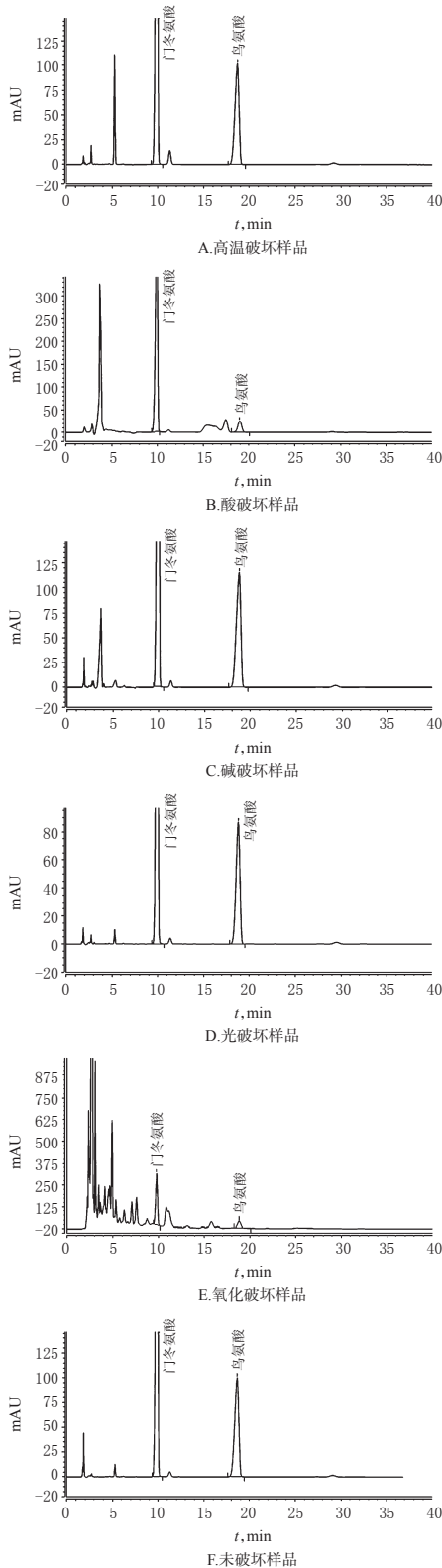


图2 专属性试验高效液相色谱图

Fig 2 HPLC chromatograms of specificity tests

2.4 线性关系考察

取“2.2.2”项下混合对照品溶液,加流动相稀释制成马来酸质量浓度分别为0.077 2、0.154、0.386、0.772、1.54、3.86、5.79、7.72 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液;精氨酸质量浓度分别为0.464、0.928、1.86、4.64、6.96、9.28 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液;富马酸质量浓度分别为0.087 6、0.175、0.438、0.876、1.75、4.38、6.57、8.76 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液;门冬氨酸缩合物质量浓度分别为0.403、0.806、1.61、4.03、6.04、10.0 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液;3-氨基-2-哌啶酮质量浓度分别为0.082 4、0.165、0.412、0.824、1.65、4.12、6.18、8.24 $\mu\text{g/mL}$ 的溶液,分别进样测定,记录峰面积。

另取门冬氨酸鸟氨酸对照品约10 mg,精密称定,置于100 mL量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀;分别精密量取溶液适量,用流动相稀释制成质量浓度为1.61、4.03、8.07、20.2、40.3、80.7 $\mu\text{g/mL}$ 的系列对照品溶液,进样测定,记录峰面积(2个主成分峰面积总和)。以各成分峰面积为纵坐标(A)、质量浓度为横坐标(c , $\mu\text{g/mL}$)进行线性回归,结果见表1。

表1 各成分线性关系结果

Table 1 Linear range of each components

成分	回归方程	r	线性范围, $\mu\text{g/mL}$
富马酸	$A=11.6c+0.087$	0.999 9($n=8$)	0.087 6~8.76
马来酸	$A=9.89c+0.146$	0.999 9($n=8$)	0.077 2~7.72
精氨酸	$A=0.626c+0.008$	0.999 9($n=6$)	0.464~9.28
3-氨基-2-哌啶酮	$A=3.21c+0.009$	0.999 9($n=8$)	0.082 4~8.24
门冬氨酸缩合物	$A=1.33c+0.106$	0.999 7($n=6$)	0.403~10.075
门冬氨酸鸟氨酸	$A=0.065 5c$	0.999 9($n=6$)	1.613~80.7

2.5 稳定性试验

取供试品溶液(批号:B171136),分别于室温下放置0、2、4、6、8 h后进样测定,记录峰面积。结果,各杂质峰面积均未见显著变化,2个主成分峰峰面积的RSD分别为0.5%和0.4% ($n=5$)。表明供试品溶液室温下放置8 h内稳定性良好。

2.6 精密度试验

取混合对照品溶液,连续进样6次,计算峰面积的RSD值。结果,马来酸、精氨酸、富马酸、门冬氨酸缩合物、3-氨基-2-哌啶酮峰面积的RSD分别为0.22%、0.34%、0.21%、0.64%、0.21% ($n=6$)。6次进样保留时间的RSD分别为0.3%、0.1%、0.1%、0.1%、0.1% ($n=6$)。表明仪器精密度良好。

2.7 检测限与定量限试验

取混合对照品溶液和门冬氨酸鸟氨酸对照品溶液,逐步稀释,分别进行检测,以3倍信噪比计算检测限,以10倍信噪比计算定量限。结果马来酸、精氨酸、富马酸、门冬氨酸缩合物、3-氨基-2-哌啶酮、门冬氨酸鸟氨酸(以后一个峰即鸟氨酸的峰计算,下同)的检测限分别为0.058、19、2.5、17、0.35、24 ng;定量限分别为0.19、63、8.3、56、1.2、80 ng。

2.8 加样回收试验

取本品(批号:B171136)适量,9份,每份各相当于门

冬氨酸鸟氨酸约0.4 g,精密称定,分别置于100 mL量瓶中,3份为1组,按各杂质限度浓度(0.1%)的50%、100%、150%分别精密加入杂质对照品贮备溶液2、4、6 mL,用流动相稀释至刻度,摇匀,进样测定并计算,回收率试验结果见表2。

表2 回收率试验结果

Tab 2 Results of recovery tests

成分	取样量,	样品含量,	加入量,	测得量,	回收率,	平均回收率,	RSD,			
	mg	μg	μg	μg	%	%	%			
马来酸	408.5	0	193	196	101.6	101.5	0.4			
	408.5	0	193	197	102.1					
	408.5	0	193	196	101.6					
	408.5	0	386	389	100.8					
	408.5	0	386	390	101.0					
	408.5	0	386	392	101.6					
	408.5	0	579	586	101.2					
	408.5	0	579	589	101.7					
	408.5	0	579	591	102.1					
	3-氨基-2-哌啶酮	408.5	85.79	206.1	293.0			100.5	102.1	0.9
		408.5	85.79	206.1	297.2			102.6		
		408.5	85.79	206.1	298.6			103.3		
408.5		85.79	412.2	505.1	101.7					
408.5		85.79	412.2	509.8	102.9					
408.5		85.79	412.2	511.3	103.2					
408.5		85.79	618.3	711.7	101.2					
408.5		85.79	618.3	715.8	101.9					
408.5		85.79	618.3	715.4	101.8					
富马酸		408.5	106.2	219.0	328.9	101.7	101.9	0.9		
		408.5	106.2	219.0	325.2	100.0				
		408.5	106.2	219.0	330.1	102.2				
	408.5	106.2	438.0	549.6	101.2					
	408.5	106.2	438.0	552.9	102.0					
	408.5	106.2	438.0	553.7	102.2					
	408.5	106.2	657.0	783.2	103.0					
	408.5	106.2	657.0	775.3	101.8					
	408.5	106.2	657.0	780.4	102.6					
	精氨酸	408.5	0	232.0	228.9	98.7			97.6	2.0
		408.5	0	232.0	221.8	95.6				
		408.5	0	232.0	224.3	96.7				
408.5		0	464.0	457.2	98.5					
408.5		0	464.0	461.9	99.5					
408.5		0	464.0	470.5	101.4					
408.5		0	696.0	671.0	96.4					
408.5		0	696.0	667.3	95.9					
408.5		0	696.0	668.3	96.0					
门冬氨酸缩合物		408.5	44.94	20.2	63.9	93.9	96.3	1.9		
		408.5	44.94	20.2	64.2	95.3				
		408.5	44.94	20.2	63.9	93.9				
	408.5	44.94	40.3	83.5	95.7					
	408.5	44.94	40.3	84.7	98.7					
	408.5	44.94	40.3	84.2	97.4					
	408.5	44.94	60.5	103.5	96.8					
	408.5	44.94	60.5	105.0	99.3					
408.5	44.94	60.5	103.1	96.1						

2.9 3批样品中有关物质测定结果

取3批样品,按上述建立的方法测定有关物质。供试品溶液的色谱中如有与马来酸、富马酸、精氨酸、鸟氨酸、门冬氨酸缩合物等与对照品保留时间一致的色谱

峰,按外标法计算;如显未知杂质峰,按自身对照法计算。供试品溶液(批号:B171136)和空白溶剂(流动相)的色谱图见图3,测定结果见表3。

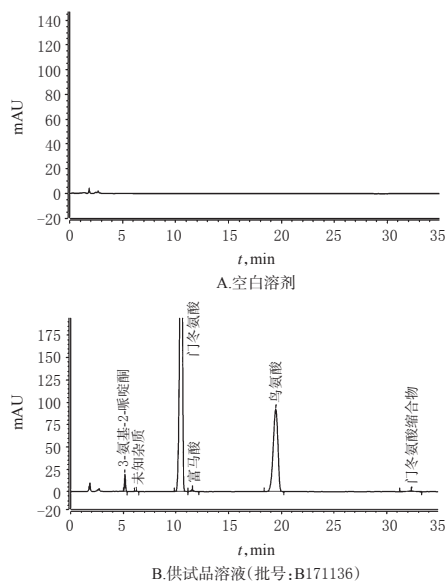


图3 有关物质检查高效液相色谱图

Fig 3 HPLC chromatograms of related substances determination

表3 3批样品中有关物质的测定结果(%)

Tab 3 Determination of related substances in 3 batches of samples(%)

有关物质	批号			均值
	B171136	B171137	B171138	
富马酸	0.026	0.027	0.026	0.026
马来酸	0	0	0	0
精氨酸	0	0	0	0
3-氨基-2-哌啶酮	0.021	0.018	0.019	0.019
门冬氨酸缩合物	0.011	0.011	0.011	0.011
未知杂质	0.08	0.09	0.09	0.087

2.10 与《中国药典》方法比较

采用《中国药典》方法^[14]检查3批样品,结果精氨酸和马来酸均未检出,富马酸含量均为0.03%,3-氨基-2-哌啶酮含量为0.03%~0.04%,门冬氨酸缩合物含量均为0.04%。2种方法比较结果相似,批号为B171136的样品的色谱图见图4A。但采用《中国药典》方法进行2次系统适用性试验时,出现各峰出峰顺序不一致的情况,见图4B与图4C。

3 讨论

3.1 HILIC柱的特点

传统氨基柱是具有正相、反相、弱阴离子交换与亲水作用等多种分离作用模式的色谱柱,分离作用模式多而复杂,但因其作用主要集中于表面固定相,重现性较差。HILIC柱的分离模式为单一的亲水作用模式,原理是硅胶上键合极性基团后在硅胶表面形成水膜,待分离测定的分子或离子在水膜中可与固定相的氨基基发生

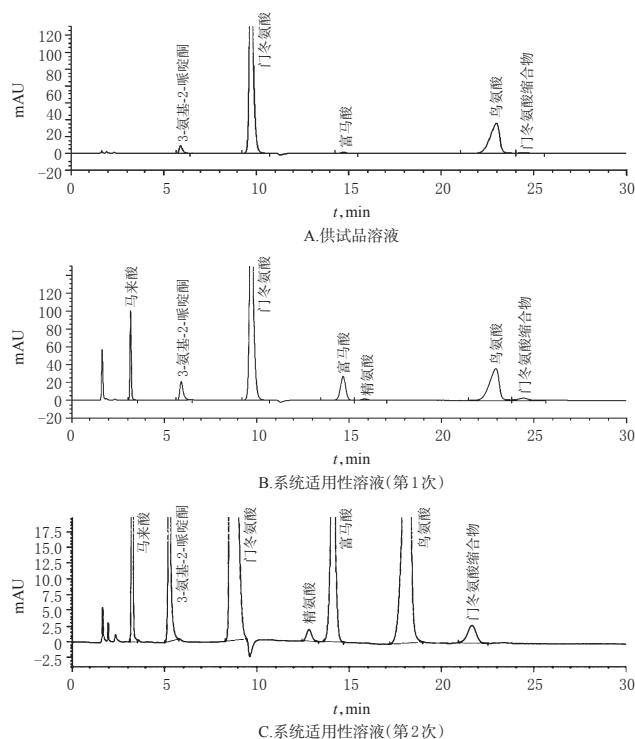


图4 采用《中国药典》方法检查有关物质的高效液相色谱图

Fig 4 HPLC chromatograms of the determination of related substances by the method of *Chinese Pharmacopoeia*

极性分配及离子交换作用,此原理决定了其具备较好的稳定性。HILIC柱种类较多,各生产厂家生产的HILIC柱有相似之处也有一些不同。其中,本文采用的ACE HILIC B柱,其固定相上键合有碱性(B)基团,对中性分子或酸性物质具有良好的分离性能。HILIC柱产品上市已10多年了,其在食品、药品、化学品领域,对大极性物质的分离测定已有较广泛的应用和报道^[15],推广性较好。在试验中应注意,因HILIC柱特殊的填料性质,平衡时间较一般的碳十八色谱柱长,建议在平衡3h后再进行试验。

3.2 关于未知杂质检测限的计算

门冬氨酸鸟氨酸是由门冬氨酸和鸟氨酸合成的,在水溶液中可分解为门冬氨酸和鸟氨酸,所以在色谱图中显示为2个峰,出峰顺序依次为门冬氨酸和鸟氨酸(经前期试验确定)。由于鸟氨酸峰面积较小,故本试验在计算未知杂质的检测限时以鸟氨酸峰计算。

综上,本文采用HILIC柱为分析柱建立HPLC法,采用此法检查注射用门冬氨酸鸟氨酸的有关物质时,重现性及耐用性好,克服了采用氨基柱为分析柱时耐用性和

重现性差的缺点,且方法准确可靠,可以较好地分离门冬氨酸鸟氨酸原料药或制剂中各种杂质进而控制产品质量。

目前,尚未见有文献报道采用HILIC柱分离门冬氨酸鸟氨酸的方法,因此,本文内容为首次报道。

参考文献

- [1] 成军.门冬氨酸鸟氨酸的肝病临床应用与研究进展[J].中国肝脏病杂志,2016,7(3):49-51.
- [2] 王宏丽.门冬氨酸鸟氨酸联合复方甘草酸苷治疗药物性肝病的疗效分析[J].中国医刊,2014,49(12):60-62.
- [3] 王莹,段雪峰,王敏琴.门冬氨酸鸟氨酸治疗药物性肝病的临床疗效[J].中国伤残医学,2012,21(3):97-98.
- [4] 高培平,张世娇,姜志平.注射用门冬氨酸鸟氨酸和复方氨基酸注射液(3AA)配伍稳定性考察[J].中国医院药学杂志,2017,37(10):984-987.
- [5] 黄震,诸林俏,苏素红,等.注射用门冬氨酸鸟氨酸与果糖注射液配伍的稳定性考察[J].海峡药学,2009,21(5):68-69.
- [6] 缪宁梅,马捷.高效液相色谱法测定门冬氨酸鸟氨酸注射液的含量[J].中国生化药物杂志,2003,24(6):296-297.
- [7] 张莉,黄哲苏,李海生.异硫氰酸苯酯柱前衍生法测定门冬氨酸鸟氨酸注射液含量[J].药物分析杂志,2008,28(7):1174-1176.
- [8] 贾婷婷,韩晓捷,黄哲甦.柱后衍生化高效液相色谱法测定门冬氨酸鸟氨酸颗粒剂的有关物质和含量[J].天津药学,2011,23(5):4-7.
- [9] 段姗姗,董志. HPLC测定门冬氨酸鸟氨酸注射液的含量[J].华西药学杂志,2014,29(4):480-481.
- [10] 任连杰,张伟,武晗燕,等. HPLC法测定注射用门冬氨酸鸟氨酸的含量和摩尔比[J].中国药房,2016,27(3):383-385.
- [11] 王璐璐,郑稳生,陈少华,等.高效液相色谱法测定门冬氨酸鸟氨酸注射液的含量[J].医药导报,2012,31(12):1621-1623.
- [12] 俞瑜,袁浩宇,曾建鹏. HPLC法测定门冬氨酸鸟氨酸的含量[J].药物资讯,2016,5(4):62-66.
- [13] 邓丽平.高效液相色谱(HPLC)法测定门冬氨酸鸟氨酸注射液的有关物质[J].医学信息,2015,28(45):374-375.
- [14] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:43-44.
- [15] ALAN PM. A simple, generally applicable HILIC method development platform based upon selectivity[J]. *Chromatography Today*,2015,8(4):8-12.

(收稿日期:2018-03-14 修回日期:2018-06-21)

(编辑:刘萍)