

反相/阳离子混合模式色谱柱测定氨甲环酸注射液中有物质

王璐, 郭志渊, 刘峰*

[四川省药品检验研究院(四川省医疗器械检测中心) 药物制剂体内外相关性技术研究重点实验室, 成都 611731]

摘要 **目的:**通过对新型填料色谱柱及流动相的筛选,建立高效液相色谱法检测氨甲环酸注射液中的有关物质,避免现行方法中离子对试剂的使用并降低盐的浓度。**方法:**采用 Thermo Mixed-mode WCX 色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm),以 10 mmol·L⁻¹磷酸二氢钠溶液(用氢氧化钠溶液调 pH 至 5.2±0.05)-水-乙腈(50:5:45)为流动相,等度洗脱,流速 1.0 mL·min⁻¹,柱温 25℃,检测波长 210 nm,进样量 20 μL。**结果:**氨甲环酸与 4 个已知杂质的色谱峰均能良好分离。氨甲环酸、杂质 B、杂质 C、杂质 D 和杂质 E 在一定浓度范围内与相应的峰面积呈良好的线性关系($r \geq 0.999$);检测限分别为 0.34、0.50、0.005 6、0.002 1、0.12 μg·mL⁻¹;4 个已知杂质的平均加样回收率($n=9$)分别为 97.4%、100.5%、98.4% 和 96.6%,RSD 分别为 3.9%、0.24%、0.52% 和 1.4%;供试品溶液和对照品溶液在 22 h 内均稳定。5 批样品中其他单杂检出个数及杂质总量均优于 2020 年版《中华人民共和国药典》方法。**结论:**本方法专属性强,灵敏度高,仅添加低浓度盐即实现氨甲环酸与 4 个已知杂质的良好分离,适用于氨甲环酸注射液中有物质的测定。

关键词:氨甲环酸;有关物质;反相/阳离子混合模式色谱柱;质量控制;高效液相色谱法;色谱方法优化

中图分类号: R 917

文献标识码: A

文章编号: 0254-1793(2024)08-1430-07

doi: 10.16155/j.0254-1793.2023-0290

Determination of related substances in tranexamic acid injection by reversed-phase and weak cation-exchange mixed-mode column

WANG Lu, GUO Zhi-yuan, LIU Feng*

[Sichuan Institute for Drug Control(Sichuan Testing Center of Medical Devices), NMPA Key Laboratory for Technical Research on Drug Products *in vitro* and *in vivo* Correlation, Chengdu 611731, China]

Abstract Objective: To establish a new HPLC method for the determination of the related substances in tranexamic acid injection by screening new type of HPLC columns, which can avoid the use of ion pair reagents in current methods and reduce salt concentration. **Methods:** The method was carried out using a Thermo Mixed-mode WCX column (150 mm×4.6 mm, 5 μm), the mobile phase consisted of 10 mmol·L⁻¹ sodium dihydrogen phosphate solution (adjust the pH value to 5.2±0.05 with sodium hydroxide solution)-water-acetonitrile (50:5:45), the flow rate was 1.0 mL·min⁻¹, the column temperature was 25℃, the detection wavelength was 210 nm and the injection volume was 20 μL. **Results:** The chromatographic peaks of tranexamic acid and its four impurities B, C, D and E were all separated. Good linear relationship was shown between the concentration of all the five compounds and their corresponding peak areas ($r \geq 0.999$). The LODs were 0.34, 0.50, 0.005 6,

* 通信作者 Tel:(028)87877147;E-mail:52986758@qq.com

第一作者 Tel:(028)87877145;E-mail:14817963@qq.com

0.002 1, 0.12 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$. The average recoveries ($n = 9$) were 97.4%, 100.5%, 98.4% and 96.6% with RSDs of 3.9%, 0.24%, 0.52% and 1.4%, respectively. The test solution and standard solution were all stable within 22 h. The detection results of 5 batches of tranexamic acid injection showed that the number of unspecified impurities and the total impurities content by using the new method were better than the current ChP method.

Conclusion: The established method is specified and sensitive. Good separation can be achieved with low concentration of phosphate. Its applicable to the determination of related substances in tranexamic acid injection.

Keywords: tranexamic acid; related substances; reversed-phase and weak cation-exchange mixed-mode column; quality control; high performance liquid chromatography method; optimization of chromatographic methods

氨甲环酸是一种人工合成的赖氨酸类似物,与纤溶酶原或纤溶酶的赖氨酸结合区有高度亲和力,故能竞争性抑制纤维蛋白的赖氨酸与纤溶酶结合,从而抑制纤维蛋白凝块的裂解,产生止血作用^[1]。氨甲环酸主流合成方法以对甲氨基苯甲酸为原料,在催化剂的作用下通过一步催化加氢得到4-氨基环己基-1-甲酸,再通过立体转型即得到目标产物氨甲环酸^[2]。氨甲环酸的临床应用相较于传统止血药,有如下优势:①止血范围广,作用迅速,副作用小;②用途广泛,使用方便^[3]。

目前氨甲环酸国内销售剂型有注射剂、片剂、胶囊剂,其中注射剂为常用剂型,在临床用量较大^[4-6],且为国家基本药物目录品种。氨甲环酸注射液收载于2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)、JP 18、BP 2022及USP 2022,另有多家企业注册标准。氨甲环酸为氨基酸类似物,属小分子极性物质,具有酸碱两性,其主要已知杂质也多为小分子两性极性物质^[7]。氨甲环酸及其4个已知杂质的结构见图1。现行各法定质量标准及查阅的文献中均采用十八烷基硅烷键合硅胶色谱柱,以0.23%十二烷基硫酸钠溶液(含三乙胺、磷酸及约130 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠)-甲醇系统^[7-10]为流动相进行检查,存在色谱系统平衡时间长,基线波动,高浓度盐及离子对损耗仪器及色谱柱的问题。本文旨在通过对新型填料色谱柱及流动相的筛选^[11-13],建立新的有关物质检查方法,以避免离子对试剂及高浓度盐的使用,同时提高检测灵敏度和系统的稳定性。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

Thermo Vanquish Core 高效液相色谱仪(赛默飞世尔公司),XA205DU 十万分之一电子天平(梅特勒

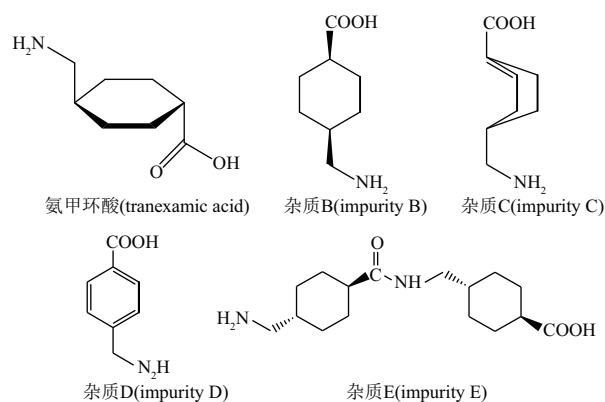


图1 氨甲环酸及其杂质的结构

Fig. 1 Structures of tranexamic acid and its impurities

托利多公司),Seven Compact 酸度计(梅特勒托利多公司),ULUP-IV-20T 超纯水仪(四川优普公司)。

1.2 试剂

氨甲环酸对照品(含量98.8%,批号100174-202105,中国食品药品检定研究院),杂质B对照品(含量99.37%,批号13547,QCS公司),杂质C盐酸盐对照品(含量92.04%,批号14304,QCS公司),杂质D对照品(含量99.8%,批号100921-202103,中国食品药品检定研究院),杂质E对照品(含量100%,批号Y0002149,EP)。氨甲环酸注射液(规格为5 mL:0.25 g,批号08211204、08211006、08211004、08220101、08220103,A企业,为四川省药品检验研究院2022年国家药品抽检样品);磷酸二氢钠、氢氧化钠为分析纯,水为超纯水,乙腈为色谱纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

采用Thermo Mixed-mode WCX(150 mm × 4.6 mm,5 μm)色谱柱,以10 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸二氢钠溶液(用0.1 $\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氢氧化钠溶液调pH至

5.2 ± 0.05) - 水 - 乙腈 (50:5:45) 为流动相, 流速 1 mL · min⁻¹, 检测波长 210 nm, 柱温 25 °C, 进样量 20 μL, 记录至主峰保留时间的 3 倍。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品储备液 精密称取氨甲环酸、杂质 B、杂质 C、杂质 D 及杂质 E 的对照品各约 10 mg, 分别置 10 mL 量瓶中, 加水溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得。

2.2.2 系统适用性溶液 分别精密量取上述各对照品储备液适量, 用水定量稀释制成每 1 mL 含氨甲环酸 0.5 mg、杂质 C 和杂质 D 各 5 μg、杂质 B 10 μg、杂质 E 5 μg 的混合溶液, 即得。

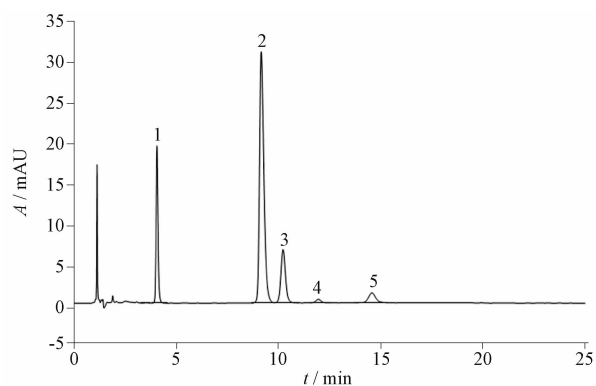
2.2.3 对照品溶液 分别精密量取上述各对照品储备液适量, 用水定量稀释制成每 1 mL 含氨甲环酸 25 μg、杂质 C 和杂质 D 各 5 μg、杂质 B 10 μg、杂质 E 5 μg 的混合溶液, 即得。

2.2.4 供试品溶液 精密量取氨甲环酸注射液适量, 用水定量稀释制成质量浓度约为 5 mg · mL⁻¹ 的供试品溶液。

2.2.5 空白辅料溶液 按 A 企业所提供资料中处方组成配制空白辅料溶液, 主要成分为盐酸和氢氧化钠。

2.3 系统适用性试验

取“2.2.2”项下系统适用性溶液, 按“2.1”项下色谱条件进样测定, 记录色谱图, 结果系统适用性溶液中出峰顺序依次为杂质 D、氨甲环酸、杂质 C、杂质 B 和杂质 E, 氨甲环酸和杂质 C 的分离度 > 2.0, 其他各组分间分离度均符合规定, 见图 2。



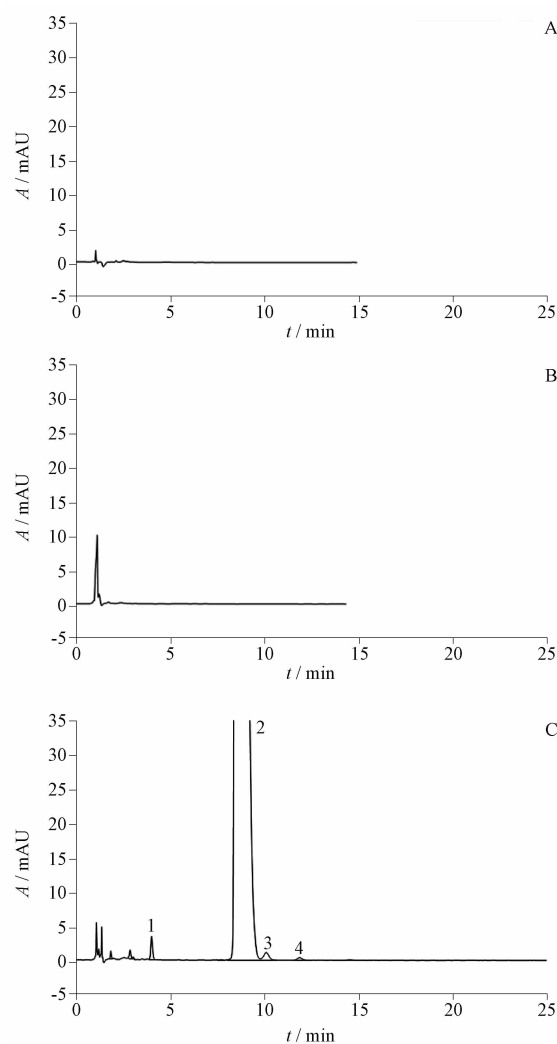
1. 杂质 D (impurity D) 2. 氨甲环酸 (tranexamic acid) 3. 杂质 C (impurity C) 4. 杂质 B (impurity B) 5. 杂质 E (impurity E)

图 2 系统适用性溶液高效液相色谱图

Fig. 2 HPLC chromatogram of system suitability solution

2.4 专属性试验

2.4.1 溶剂及空白辅料干扰 取空白溶剂(水)、空白辅料溶液及供试品溶液注入高效液相色谱仪, 记录色谱图。结果表明, 空白溶剂及空白辅料溶液不干扰样品中有关物质的测定, 供试品溶液中各杂质与主峰间均能有效分离, 专属性良好。详见图 3。



1. 杂质 D (impurity D) 2. 氨甲环酸 (tranexamic acid) 3. 杂质 C (impurity C) 4. 杂质 B (impurity B)

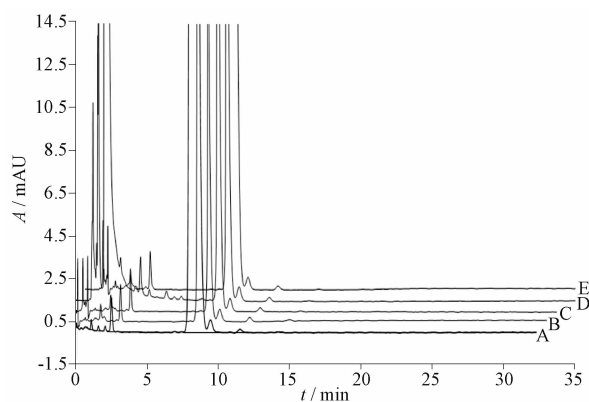
A. 空白溶剂 (solvent) B. 空白辅料 (blank excipient) C. 供试品溶液 (test solution)

图 3 专属性试验典型高效液相色谱图

Fig. 3 Typical HPLC chromatograms of specificity test

2.4.2 破坏试验 进一步考察上述色谱条件下杂质的分离能力, 本研究对氨甲环酸注射液进行了酸 (1 mol · L⁻¹ 盐酸溶液 5 mL 放置过夜)、碱 (1 mol · L⁻¹ 氢氧化钠溶液 5 mL, 放置过夜)、氧化 (30% H₂O₂

5 mL, 60 °C 水浴加热 2 h)、高温(105 °C 加热 4 h)和光照(UV 365 nm 照射 5 d)条件下的破坏试验,按“2.2.4”项下方法制备成供试品溶液后,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,试验结果表明,本品对高温、酸、碱、光照条件均较稳定,仅在较剧烈的氧化破坏条件下易产生杂质。破坏试验中各降解杂质与氨甲环酸色谱峰的分离度均符合要求,无其他杂质峰干扰已知杂质的测定,能有效检出杂质,表明该色谱方法专属性良好,详见图 4。



A. 高温破坏 (high temperature destruction) B. 酸破坏 (acid destruction) C. 碱破坏 (alkaline destruction) D. 氧化破坏 (oxidative destruction) E. 光照破坏 (light destruction)

图 4 破坏试验高效液相色谱图

Fig. 4 HPLC chromatograms of destruction tests

2.5 线性关系及校正因子考察

精密量取“2.2.1”项下各对照品储备液适量,稀释制成系列浓度的混合对照品溶液,以定量限浓度作为线性关系考察的起点,以对照品溶液浓度的 2 倍作为考察终点。按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积,以各组分的质量浓度($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)为横坐标,相应的峰面积为纵坐标,进行线性回归,同时以斜率比值计算校正因子(relative correction factor, RCF),结果见表 1。

2.6 检测限及定量限

精密量取“2.2.1”项下各对照品储备液适量,逐级稀释,以信噪比(S/N)约为 3 时的浓度作为检测限,结果氨甲环酸、杂质 B、杂质 C、杂质 D 和杂质 E 的检测限分别为 0.34、0.50、0.005 6、0.002 1、0.12 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$;以信噪比(S/N)约为 10 时的浓度作为定量限,氨甲环酸、杂质 B、杂质 C、杂质 D 和杂质 E 定量限分别为 0.68、1.00、0.022、0.007 0、0.24 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。

2.7 精密度及重复性试验

精密量取“2.2.3”项下对照品溶液,按“2.1”项下条件,连续进样 6 次,记录色谱图,考察进样精密度,结果氨甲环酸、杂质 B、杂质 C、杂质 D 和杂质 E 峰面积 RSD($n=6$)分别为 0.31%、0.94%、0.11%、0.18%、1.0%,本法进样精密度良好。

表 1 线性关系考察及校正因子测定结果

Tab. 1 Results of linearity test and RCF

化合物 (compound)	范围 (linear range)/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	回归方程 (regression equation)	r	RCF
氨甲环酸(tranexamic acid)	0.68 ~ 54.14	$Y=0.0148X+0.0082$	0.9997	不适用(indicates not applicable)
杂质 B(impurity B)	1.00 ~ 20.01	$Y=0.012X+0.0083$	0.9990	1.24
杂质 C(impurity C)	0.022 ~ 8.95	$Y=0.956X-0.0018$	1.000	0.016
杂质 D(impurity D)	0.007 0 ~ 11.27	$Y=0.942X+0.0076$	1.000	0.016
杂质 E(impurity E)	0.24 ~ 9.65	$Y=0.106X+0.0028$	0.9999	0.14

另取氨甲环酸注射液样品(批号 08211201),按“2.2.4”项下方法平行制备 6 份供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,计算各杂质含量,考察结果见表 2,6 份样品各杂质含量极差均 $\leq 0.01\%$,本法重复性良好。

2.8 回收率试验

分别精密量取杂质 B、杂质 C、杂质 D 及杂质 E

对照品储备液 1、0.5、0.5、0.5 mL,置同一 10 mL 量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀,作为混合对照品储备液。精密量取氨甲环酸注射液样品(批号 08211201) 1 mL,置 10 mL 量瓶中,共 9 份,分别精密加入混合对照品储备液 0.5、1.0、1.5 mL,用水稀释至刻度,摇匀,作为低、中、高 3 个浓度的准确度考察供试品溶液,按“2.1”项下条件进样,记录色谱图,采用外标法

表 2 重复性考察结果
Tab. 2 Results of repeatability test

序号 (No.)	含量(content)/%					
	杂质 B (impurity B)	杂质 C (impurity C)	杂质 D (impurity D)	杂质 E (impurity E)	其他最大单杂 (maximum unspecified impurity)	杂质总量 (total impurity contents)
1	0.09	0.004	0.004	0.002	0.10	0.30
2	0.09	0.004	0.004	0.002	0.10	0.29
3	0.09	0.004	0.004	0.002	0.10	0.29
4	0.10	0.004	0.004	0.002	0.10	0.30
5	0.10	0.004	0.004	0.002	0.10	0.30
6	0.10	0.004	0.004	0.002	0.09	0.29
平均值(average)	0.10	0.004	0.004	0.002	0.10	0.30
极差(difference)	0.01	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01

计算各杂质含量,并计算回收率,结果杂质 B、杂质 C、杂质 D 和杂质 E 的平均回收率($n=9$)分别为 97.4%、100.5%、98.4% 和 96.6%, RSD 分别为 3.9%、0.24%、0.52% 和 1.4%, 本法准确度良好。

2.9 稳定性试验

取“2.2.3”及“2.2.4”项下对照品溶液及供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件,于 0、2、4、6、8、10、22 h 注入高效液相色谱仪,记录色谱图,考察溶液稳定性,结果对照品溶液在 22 h 内各组分峰面积 RSD 均小于 2%,供试品溶液在 22 h 内杂质个数未增加,各杂质含量极差 $\leq 0.02\%$ 。

2.10 耐用性试验

取“2.2”项下系统适用性溶液、供试品溶液及对照品溶液。以系统适用性溶液中氨甲环酸与环烯烃的分离度和供试品溶液中的杂质检出量为指标,考察柱温(30、35 °C)和流速(0.9、1.1 mL·min⁻¹)对试验结果的影响。结果当柱温为 35 °C 时,系统适用性溶液中氨甲环酸与环烯烃分离度无法达到要求,其余条件系统适用性溶液分离度均能达到要求,供试品溶液中各杂质均分离良好,且各杂质检出量无显著差异。表明本法在严格控制柱温的基础上,耐用性良好。

2.11 样品测定

取 A 企业的氨甲环酸注射液样品,按“2.2.4”项下方法制备供试品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定,计算各杂质含量,同时采用 2020 年版《中国药典》四部中氨甲环酸注射液有关物质测定方法同时测定上述各批样品,2 种方法测定结果及

对比见表 3。

3 讨论

3.1 色谱柱及流动相的选择

氨甲环酸及其杂质多为小分子两性极性物质,水溶性较好,且性质非常接近,不添加离子对试剂,难以在普通的反相色谱柱上实现完全分离。本次试验根据各化合物的性质,分别考察了 Hilic 色谱柱,反相/阴离子及反相/阳离子交换混合模式色谱柱^[14-15],最终在反相/阳离子交换混合模式色谱柱上实现了良好的分离。其色谱柱上同时键合有疏水烷基链和端基羧基,具有弱的阳离子交换作用和反相双重分离机制,其选择性与 C₁₈ 反相色谱柱互补。流动相常用乙酸铵-乙腈体系或磷酸盐-乙腈体系,由于氨甲环酸及其杂质均为末端吸收,乙酸铵在低波段也有吸收,会产生干扰,故选择磷酸盐-乙腈体系。在此种分离模式下色谱柱上组分的保留主要受离子强度、流动相 pH、有机相比比例影响,试验中对以上 3 种影响因素进行了考察,发现 pH < 4 和 pH > 6 时,组分的保留均较弱且峰形较差,盐浓度 > 10 mmol·L⁻¹ 的保留也较弱,有机相比比例越高保留越弱。通过试验,最终选定流动相为 10 mmol·L⁻¹ 磷酸二氢钠溶液(用 0.1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液调 pH 至 5.2 ± 0.05) - 水 - 乙腈(50:5:45)。

3.2 波长选择

取“2.2.3”项下的对照品溶液,用二极管阵列检测器进行 190 ~ 400 nm 全波长扫描,采集各组分的 UV 光谱图。氨甲环酸最大吸收波长为 208 nm,杂质

表 3 有关物质测定结果比较
Tab. 3 Comparison of determination results of related substances

方法 (method)	批号 (batch)	有关物质含量(content of related substances)/%						
		杂质 B (impurity B)	杂质 C (impurity C)	杂质 D (impurity D)	杂质 E (impurity E)	其他最大单杂 (maximum unspecified impurity)	其他单杂个数 (number of unspecified impurities)	杂质总量 (total impurity contents)
2020 年版《中国药典》	08211201	0.09	0.004	0.004	-	0.06	3	0.23
方法(ChP 2020 method)	08211006	0.09	0.003	0.004	-	0.08	3	0.23
	08211004	0.08	0.004	0.005	-	0.07	3	0.22
	08220101	0.08	0.003	0.003	-	0.07	2	0.18
	08220103	0.09	0.003	0.004	-	0.07	2	0.21
本文方法(the established method)	08211201	0.09	0.004	0.004	0.002	0.07	9	0.36
	08211006	0.08	0.003	0.004	0.003	0.07	9	0.33
	08211004	0.08	0.005	0.005	-	0.07	6	0.30
	08220101	0.09	0.004	0.003	-	0.10	6	0.32
	08220103	0.08	0.004	0.004	-	0.08	7	0.33

注(note):“-”为未检出(indicates undetected)

B 和杂质 E 为末端吸收,杂质 C 最大吸收波长为 204 nm,杂质 D 最大吸收波长为 191 nm 和 226 nm。大多数杂质为末端吸收,综合考虑基线的稳定性、检测灵敏度以及杂质计算的合理性,选择 210 nm 作为检测波长。

3.3 检测限和定量限的选择

氨甲环酸注射液为小分子化药注射液,处方简单,除主成分氨甲环酸外,仅含 pH 调节剂,基质干扰少,且各待测组分分离良好,准确度试验结果也表明各杂质回收率均符合要求,故未再进行样品加标检测限及加标定量限试验,取对照品溶液稀释后的结果作为检测限及定量限。

3.4 结论

本试验采用反相/阳离子交换混合模式色谱柱,实现了在同一色谱系统中检查氨甲环酸注射液法定标准所收载的主要已知杂质,避免了离子对试剂的使用,并大大降低了盐的浓度,具有更高的检测灵敏度,同时减小了对仪器和色谱柱的损耗。

对试验进行了方法学验证,测定了杂质 B、杂质 C、杂质 D 和杂质 E 的相对校正因子,表明所建立的方法专属性强,灵敏度高,简便、快捷,并可为其他小分子强极性物质的分析提供参考。

采用文中方法对 A 企业氨甲环酸注射液样品进

行了测定,并与 2020 年版《中国药典》方法的测定结果进行了对比,结果无论杂质检出个数还是杂质总量都明显优于药典方法,尤其在杂质较多的样品中,可以分离并检出更多的杂质,可有效地用于氨甲环酸注射液的质量控制。

参考文献

- [1] 张象麟. 药物临床信息参考[M]. 成都: 四川科学技术出版社, 2008: 828
ZHANG XL. Clinical Information Reference for Drugs [M]. Chengdu: Sichuan Science and Technology Press, 2008: 828
- [2] 孙加亮. 氨甲环酸原料药合成工艺研究[J]. 中国实用医药, 2011, 6(17): 160
SUN JL. Study on the synthesis process of tranexamic acid raw material[J]. China Pract Med, 2011, 6(17): 160
- [3] 龙学晨, 郭文俊. 氨甲环酸的临床应用进展[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 41(10): 1269
LONG XC, GUO WJ. The clinical application progress of tranexamic acid[J]. J Qiqihar Med Univ, 2022, 41(10): 1269
- [4] 刘迎壮, 李纳, 杨庆彬, 等. 氨甲环酸在手术患者中的应用进展[J]. 转化医学杂志, 2022, 11(6): 402
LIU YZ, LI N, YANG QB, et al. Application progress of tranexamic acid in surgical patients[J]. Translat Med J, 2022, 11(6): 402
- [5] 张霜, 王迎松. 氨甲环酸在脊柱外科手术中的应用进展[J]. 临床骨科杂志, 2022, 25(6): 900
ZHANG S, WANG YS. Research progress of the tranexamic acid in spinal surgery[J]. J Clin Orthop, 2022, 25(6): 900

- [6] 王全, 陈昌浩, 刘曼, 等. 氨甲环酸在创伤性脑损伤患者中的应用[J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(11): 1221
WANG Q, CHEN CH, LIU M, *et al.* Application of tranexamic acid in traumatic brain injury patients[J]. *J Clin Anesth*, 2021, 37(11): 1221
- [7] 童菲, 黄莉, 李昌亮, 等. 反相高效液相色谱法测定氨甲环酸注射液的有关物质[J]. 中南药学, 2009, 7(8): 600
TONG F, HUANG L, LI CL, *et al.* Determination of related substances in tranexamic acid injection by RP-HPLC[J]. *Central South Pharm*, 2009, 7(8): 600
- [8] 中华人民共和国药典 2020 年版. 二部[S]. 2020: 1364
ChP 2020. Vol II [S]. 2020: 1364
- [9] WS₁-XG-015-2021 国家药品标准[S]. 2021
WS₁-XG-015-2021 National Drug Standards[S]. 2021
- [10] 杜宁, 王玉, 蔡美明, 等. 高效液相色谱法测定氨甲环酸注射液的含量和有关物质[J]. 中国药学杂志, 2010, 45(2): 144
DU N, WANG Y, CAI MM, *et al.* Determination of tranexamic acid injection and its related substances by RP-HPLC[J]. *Chin Pharm J*, 2010, 45(2): 144
- [11] 肖震, 周卫强, 郭元亨, 等. 混合模式色谱固定相的研究和应用进展[J]. 现代化工, 2022, 42(2): 407
XIAO Z, ZHOU WQ, GUO YH, *et al.* Development and application of stationary phase for mixed-mode chromatography[J]. *Mod Chem Ind*, 2022, 42(2): 407
- [12] ZHANG K, DAI L, CHETWYN NP. Simultaneous determination of positive and negative pharmaceutical counterions using mixed-mode chromatography coupled with charged aerosol detector[J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217(37): 5776
- [13] 刘会娟, 杨丙成. 一种混合模式反相/阴离子交换色谱固定相的制备与评价[J]. 化学研究, 2021, 32(1): 17
LIU HJ, YANG BC. Preparation and evaluation of a mixed mode reversed phase/anion exchange chromatography stationary phase [J]. *Chem Res*, 2021, 32(1): 17
- [14] 王晓欢. 反相/亲水/阳离子交换混合模式色谱柱固定相的制备及在药物分离中的引用[J]. 分析测试学报, 2018, 37(12): 1425
WANG XH. Preparation of a reversed-phase/hydrophilic interaction/cation exchange mixed-mode stationary phase and its application in drug separation [J]. *J Instrumental Anal*, 2018, 37(12): 1425
- [15] 金琦芸. 极性化合物液相方法开发键合相选择[C]//中国化学会第 22 届全国色谱学术报告会及仪器展览会论文集(第二卷). 2019
JIN QY. Selection of bonding phase for development of polar compound liquid phase method. [C]//Proceedings of the 22nd National Chromatographic Academic Conference and Instrument Exhibition of the Chinese Chemical Society (Vol II). 2019

(本文于 2023 年 5 月 8 日收到)