

水凝粒子激光计数检测器在药物分析中的研究进展

罗英, 洪利娅*, 龚青*, 刘柱, 石云峰, 陈爽, 朱价(浙江省食品药品检验研究院, 国家药监局仿制药评价关键技术重点实验室, 杭州 310052)

摘要:水凝粒子激光计数检测器(nano quantity analyte detector, NQAD)是近年来发展起来的基于气溶胶原理的通用型检测器, 其响应值不依赖于待测组分的化学结构而仅与其气溶胶颗粒尺寸和数量有关, 同时具有线性范围宽、灵敏度高、受环境影响小、计算方便、操作简单等特点, 尤其适用于无紫外吸收、难离子化、没有电化学活性等物质的分析, 在一定程度上弥补了其他检测器的不足。笔者简要综述了NQAD检测器的工作原理、检测特点和优势, 及其在药物分析领域中的应用, 并对其在药品质量控制中的应用进行展望。

关键词:水凝粒子激光计数检测器; 气溶胶; 药物分析; 质量控制

doi:10.11669/cpj.2024.10.002 中图分类号:R917 文献标志码:A 文章编号:1001-2494(2024)10-0868-04

Nano Quantity Analyte Detector and Its Application in Pharmaceutical Analysis

LUO Ying, HONG Liya*, GONG Qing*, LIU Zhu, SHI Yunfeng, CHEN Shuang, ZHU Jia(NMPA Key Laboratory for Core Technology of Generic Drug Evaluation, Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: Nano quantity analyte detector (NQAD) is a universal detector based on the principle of aerosol developed in recent years. The detector response is not dependent on the chemical structure of the analyte, but only on the size and quantity of aerosol particles. With the characteristic of wide range of linearity, high sensitivity, simplicity of calculation, operation and stable, NQAD is suitable for those analytes of non-ultraviolet absorption, difficult ionization, non-electrochemical activity, which makes up for the deficiencies of other detectors. In this paper, the operating principle, characteristics, and advantages of NQAD and its application in pharmaceutical analysis are reviewed, and the application in drug quality control is prospected.

KEY WORDS: nano quantity analyte detector; aerosol; pharmaceutical analysis; quality control

高效液相色谱(HPLC)法因分离能力出色、分析时间短、灵敏度高等特点而被广泛地应用于医药、生命科学领域,在药品质量控制中的作用尤为明显,是药物分析中最常用的技术手段^[1-3]。检测器作为高效液相色谱仪的“眼睛”,是HPLC重要的组成部分。常用的选择性检测器主要有紫外/可见光吸收检测器(UVD)、荧光检测器(FLD)等,通用型检测器主要有蒸发光散射检测器(ELSD)、电喷雾检测器(CAD)、质谱检测器(MSD)等,可分别应用于不同性质的待测物分析。水凝粒子激光计数检测器(nano quantity analyte detector, NQAD)是20世纪90年代由美国南伊利诺伊州代尔本大学研发,并于2009年由Quant Technologies公司商业化制造的、基于气溶胶原理的质量型液相色谱检测器^[4-5]。其检测不依赖于待测组分的化学结构,而仅与待测组分的气溶胶颗粒尺寸和数量有关,具有很好的通用性,对于表面活性剂、糖、酸类、胺类、甾体类化合物及辅料等没有或弱紫外吸收的物质均能进行较好地测定^[6-7]。笔者对NQAD的工作原理、检测特点和优势,以及其在药物分析领

域中的应用进行了简要综述,并对其在分析领域的应用前景进行展望,为NQAD更好地应用于液相色谱分析检测提供参考。

1 NQAD工作原理

NQAD是一种基于水凝聚激光计数专利技术(water condensation particle counting, WCPC)和气溶胶原理相结合的检测器,核心部件为水凝粒子计数器。待测物质在NQAD检测时将经过喷雾、汽化、凝结、检测4个步骤。其中,喷雾和汽化过程与传统的气溶胶检测器(ELSD和CAD)相似,为待测组分经过色谱分离后与流动相一起进入检测器,在雾化室经过喷雾形成待测物和流动相的湿气溶胶,随后在漂移管脱溶剂形成干燥的气溶胶颗粒——纳米级待测物粒子群。该粒子群从饱和水蒸气中通过,粒子体积充分增大至微米级,通过激光脉冲计数器对凝结长大后的粒子进行计数从而进行定量测定。工作原理见图1^[5]。

基金项目:浙江省药监局科技计划项目资助(2022001)

作者简介:罗英,女,硕士,主管药师 研究方向:药物分析、药品质量控制研究 * **通讯作者:**洪利娅,女,主任药师 研究方向:药品质量控制研究 Tel:(0571)86454617;龚青,女,主任药师 研究方向:药品质量控制研究 Tel:(0571)87180361

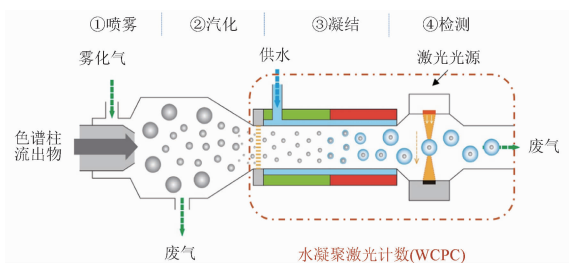


图1 水凝粒子激光计数检测器(NQAD)工作原理示意图^[5]

2 NQAD 的检测特点和优势

NQAD 为基于气溶胶原理的质量型检测器,其响应仅与待测组分的质量相关,而与其化学结构无关,故待测组分无需具有发色基团亦可被测定,尤其适用于表面活性剂、甾类、酸类、胺类化合物等的测定。基于气溶胶原理,待测组分应是非挥发性或半挥发性物质,同时以挥发性成分作为流动相进行洗脱。常用的流动相有水,含甲酸或乙酸等挥发性酸、甲酸铵或乙酸铵等挥发性盐、氨水或三乙胺等挥发性碱的水溶液,以及甲醇或乙腈等有机溶剂等。流动相中有机相与水相的比例不同,流动相的表面张力和蒸发焓不同,其蒸发能力也不同,当有机相比例增高时,流动相的汽化会更完全,则检测器的响应会增强^[8]。由于流动相在NQAD中进行了喷雾汽化,故梯度洗脱时条件的变化对基线影响较小,在定量时较UVD更有优势。

与CAD和ELSD有所不同,NQAD是通过激光脉冲计数待测物颗粒进行定量,响应值和待测物的量呈线性关系,即待测组分的峰面积与浓度呈线性关系,而非指数关系,计算时无需经过对数转换或用二次函数转换,计算简便^[9]。由于

NQAD 是基于待测物颗粒计数原理,其响应仅与待测物质量浓度相关,各种化合物的响应具有相对的一致性,因此无需进行校正因子的折算。此外,NQAD 是基于喷雾-汽化原理,因而等度和梯度洗脱方式均可适用,并与反向、正向、亲水作用色谱(HILIC)、离子交换、超临界流体等色谱分离模式均兼容,具有较广泛的应用范围。

3 性能对比

检测器是高效液相色谱仪的重要组成部分,决定了分析的准确度和灵敏度。选择性和灵敏度则是反应检测器性能最关键的两个指标。UVD是最常用的液相色谱检测器,通过测定待测物质的紫外吸收光强度来进行检测,具有较好的选择性,仅适用于有紫外吸收的物质,无紫外吸收的物质需进行衍生化反应后才能进行测定^[10-11];UVD对挥发性和非挥发性流动相均适用,但由于不同溶剂的紫外吸收有所不同,梯度洗脱时溶剂比例的变化容易造成基线漂移^[12]。NQAD、ELSD和CAD均为气溶胶型检测器,其工作原理相近,均需将含待测物的流动相进行雾化和干燥。随后,ELSD对待测物质的光散射信号进行测定,在计算时须经过对数转换;NQAD用饱和水蒸气将待测物颗粒凝结后进行计数测定,由于凝结后的颗粒体积得到了显著性的增大,NQAD的检测灵敏度得到明显提高,可以达到纳克(ng)级,可比ELSD的灵敏度高2个数量级,且检测的动态范围宽,能够达到4个数量级^[4];CAD则是通过带电高纯氮与待测物碰撞使其带电后对电荷量进行测定,对低浓度物质的检出能力增强,灵敏度可比ELSD高10倍^[13-14]。气溶胶检测器的性能对比见表1。

表1 气溶胶型检测器的性能对比

类别	NQAD	ELSD	CAD
原理和特点	基于气溶胶原理,经过喷雾、汽化、凝结后直接对粒子进行计数,为通用型检测器,可用于梯度洗脱	基于气溶胶原理,经过喷雾、汽化后检测粒子的光散射量,为通用型检测器,可用于梯度洗脱	基于气溶胶原理,喷雾、汽化、荷电后检测粒子的电荷量,为通用型检测器,可用于梯度洗脱
相对灵敏度	高	低	中
检出限(浓度)	~10 ng · mL ⁻¹	~490 ng · mL ⁻¹	~76 ng · mL ⁻¹
线性范围	0.1 ~ 1 000 μg · mL ⁻¹	0.65 ~ 9 μg · mL ^{-1a}	0.15 ~ 10 μg · mL ^{-1a}
优势	待测物无需含发色基团、响应值与物质的质量浓度呈线性、灵敏度高、线性范围宽	待测物无需含发色基团	待测物无需含发色基团、灵敏度尚可、重复性好
劣势	不适用于挥发性物质检测	不适用于挥发性物质检测、重复性差;响应值和物质浓度之间呈非线性关系,计算时需对数转换;灵敏度低、线性范围窄	不适用于挥发性物质检测、响应值和物质浓度之间呈抛物线关系,在小浓度范围内呈近似线性;最高蒸发温度低,高水相流动相受限

注:a - 响应值和物质浓度呈非线性关系,计算时需函数转换;NQAD - 水凝粒子激光计数检测器;ELSD - 蒸发光散射检测器;CAD - 电喷雾检测器。

4 NQAD 在药物分析中的应用

4.1 生物制品分析

在生物药物蛋白质表征时常需要进行唾液酸的定量测定,但唾液酸是一类单糖羧酸盐,本身没有紫外发色基团,目前常采用柱前衍生化的方法进行测定,也可采用高效离子色谱-脉冲安培检测(HPAEC-PAD)法进行测定,但柱前衍生化法存在过程复杂、衍生化试剂干扰大、衍生缺乏特异性等缺点,而HPAEC-PAD法则有电极污垢和维护成本高的问题^[15-16]。Chemmalil等^[17]建立了一种新的HPLC-NQAD方

法,在HILIC模式下,无需衍生直接对糖蛋白中N-乙酰神经氨酸(NANA)和N-羟乙酰神经氨酸(NGNA)进行定量测定。结果显示,该方法灵敏度高,NANA的检测限为100 ng,同时具有良好的线性范围(312.5 ~ 10 000 ng, $r^2 = 0.99$)、精密度[相对标准偏差(RSD)为0.95%]、重复性(RSD为0.96%)和回收率(96% ~ 107%)。

Fekete等^[18]建立了一种梯度洗脱的反相高效液相色谱与NQAD联用(RP-HPLC-NQAD)的方法,对含有聚乙二醇修饰蛋白的生物制品注射液中的聚山梨酯和聚乙二醇进行了快速

测定,并进行了方法学验证。该方法中,聚山梨酯和聚乙二醇的定量限分别为 10 和 2 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$;准确度良好,平均回收率分别为 98.2% 和 102.3%;聚山梨酯和聚乙二醇分别在 10~60 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2=0.9916$) 和 2~40 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ($r^2=0.9997$) 内拥有良好的线性,但在此范围外呈非线性。该方法中聚山梨酯和聚乙二醇的充分分离仅需要 7 min,实现了蛋白质来源中聚山梨酯和聚乙二醇的快速分离检测,为蛋白质溶液制剂中其他的基质分析奠定了基础。

4.2 化学药物分析

氨基糖苷类抗生素是极性较强的碱性抗生素,其结构特点为无特征紫外吸收,因而无法直接采用 UVD 测定,《中国药典》采用 ELSD 进行测定,但存在灵敏度差和响应值与待测物浓度为指数关系在计算时需进行对数转化的问题。Xu^[4]采用 RP-HPLC-NQAD 法对硫酸庆大霉素的 4 个组分进行了测定,并与 ELSD 法进行了比较,NQAD 测定时,各组分线性关系良好,其测定结果与 ELSD 没有显著性差异,同时灵敏度比 ELSD 高了约 100 倍,在样品有关物质测定时 NQAD 可比 ELSD 多检出 6 个杂质;同时发现,流动相中挥发性成分降低至一定浓度以下时,挥发性成分浓度的降低,会造成蒸发管中的气溶胶无法充分蒸发,导致很多组分不能被检测到。Wang 等^[8]采用 ELSD 和 NQAD 对硫酸卡那霉素注射液的含量进行了测定比较,同时考察了流动相组成、有机相比、气体流速及漂移管温度等参数对检测器响应的影响,发现流动相中不同的挥发性酸以及流动相的流速对灵敏度有较大的影响,NQAD 测定方法灵敏度为 ELSD 的 3 倍,但 ELSD 的线性范围较 NQAD 宽,且 NQAD 的线性范围处于较低浓度区域。

Hutchinson 等^[19]建立了同时测定布洛芬等 11 种化合物的液相色谱法,并对 NQAD、Corona CAD、Corona Ultra 和 ELSD 4 种气溶胶型检测器进行了比较。ELSD 和 NQAD 在梯度洗脱时峰展宽较电雾式检测器小,具有更好的分离能力。流动相中有机相比不同对检测器的灵敏度有较大影响,各检测器的灵敏度在高浓度有机相条件下均明显优于高水相条件,可达 4~38 倍;当流动相为高浓度有机相时,NQAD 在 4 个检测器中灵敏度最高,其次为 Corona CAD、Corona Ultra 和 ELSD;当有相为纯水相时,NQAD 和 Corona CAD 灵敏度相当,约为 Corona Ultra 和 ELSD 的 3~8 倍。

Holzgrab 等^[20]建立了一种用于氨基酸分析的反相色谱法,用于药用 L-丙氨酸的纯度分析。该方法采用多种检测器对缺乏发色基团的 L-丙氨酸中的 4 个杂质进行了测定,并对影响杂质分析的关键因素—灵敏度进行了比较,从实验结果可知,NQAD 和 CAD 灵敏度相当,且明显优于 ELSD,在精密程度上,CAD 具有更大的优势。Sadain 等^[21]采用离子交换色谱串联凝结核光散射检测器模式对腐胺、尸胺、组胺等生物胺进行分析测定,与常规的氨基酸分析方法相比,该方法灵敏度高,对流动相的电导率、待测物的电化学活性没有要求,同时无需衍生化就能实现生物胺的快速分析。

4.3 中药分析

皂苷类成分由于没有紫外吸收或弱紫外吸收,一直以来都是中药分析中的难点。Osaka^[22]基于 2020 年版《中国药典》的色谱条件联合 NQAD 对桔梗皂苷 D 进行了测定,并与法定的 ELSD 法进行了比较,结果显示,NQAD 测定时,桔梗皂苷 D 理论板数和灵敏度高,检测效果良好。在分析时还发现,待测物的色谱行为对流动相的比例变化敏感,流动相轻微的变化,待测物保留时间和分离度均会受到较大影响;同时因为溶剂效应,导致色谱峰的峰形会受到一定影响,因此 NQAD 测定时对进样量进行了调整;柱温的变化对保留时间有一定的影响,几乎不影响分离度。该优化条件下,桔梗皂苷 D 在 4~500 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内线性良好($r^2=0.9998$),定量限为 3.1 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ (31 ng)。该方法不仅拓展了既往检测器的研究方法,还为复杂的中药材成分分析奠定了良好的基础。

4.4 药用辅料分析

药用辅料作为药物中的重要组成部分,起到赋型、增溶、矫味等作用,但其往往由于结构中没有发色基团而几乎没有紫外吸收,在检测时尤其是低浓度定量测定时往往较为困难。

Yang 等^[23]采用离子交换色谱分离模式串联 NQAD 对注射用兰索拉唑中强极性无紫外吸收的葡甲胺进行了定量测定,由于葡甲胺极性很强,在 C_{18} 柱上几乎没有保留而又在强阳离子交换柱上保留太强而无法洗脱,最终选择了部分阳离子色谱柱为固定相,以甲酸铵-乙腈体系为流动相进行梯度分析。结果显示,葡甲胺在 1~100 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 内线性良好,回收率为 99.96%,检出限为 0.42 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,该方法简单、准确、灵敏、重复性好,实现了药物中低浓度辅料的高灵敏检测。Rislely 等^[24]采用 HILIC-NQAD 法对弱碱性药物制剂中药用辅料硬脂酸镁中的镁进行了测定,实现了弱碱性盐酸盐药物片剂中低水溶性硬脂酸镁与镁的分离和快速准确定量,以辅助确定制剂工艺中达到所需润滑效果和避免片剂软化的最佳时间,因而具有很好的应用价值。

Zhang 等^[25]建立了新的可同时测定微乳剂中 15-羟基硬脂酸聚乙二醇酯(kolliphor HS15)和辛酸甘油酯(miglyol 812)中各个组分含量的超高效液相色谱(UHPLC)-NQAD 法,并进行了方法学验证。该方法条件下,各组分均能被良好地分离和准确测定,为微乳剂药品的质量控制提供了参考。

Koropchak 团队^[26]采用分子排阻法对相对分子质量在 1 000~45 000 的聚乙二醇和聚环氧乙烷进行了测定,发现 NQAD 灵敏度是 ELSD 的 130 倍,检出限可达到 15 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$,线性范围可达到 3 个数量级;但在流动注射模式(FIA)下,发现样品质量浓度在 50 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以下时,检测存在背景污染,推测为溶液配置时玻璃器皿中的金属离子、硅酸盐引入所致;NQAD 在流动相污染的耐受能力上较 ELSD 逊色,因此以 NQAD 为检测器进行分析时,使用纯度高的流动相与柱流失少的色谱柱,会达到更好的分析效果。

5 总结与展望

NQAD 作为新型通用型检测器,具有对化合物没有结构

要求、灵敏度高、线性范围宽、不同物质具有响应一致性、计算简单的特点,几乎适用于所有半挥发和非挥发性物质的测定,与紫外检测器形成了很好的互补。NQAD 在分析检测时,流动相的组成与流速、雾化气的流速、漂移管的温度,以及待测物的浓度都会影响气溶胶的形成而对检测器的响应信号造成影响,因此在方法开发优化时应充分考虑这些参数,以最优条件来提高灵敏度和测定的准确度。

NQAD 对相同质量的不同物质具有相同的响应因子,因此在未知物质的分析上具有较大的优势,在化药有关物质、样品纯度、高分子聚合物,中药活性成分、指纹图谱等药物分析领域中亦发挥越来越大的作用^[27-30]。除了用于药物质量控制,NQAD 还可用于食品、化妆品、天然产物、工业产品、环境监测、生命科学,以及农业产品的分析,应用前景广阔。

REFERENCES

- [1] QIAN Z M, WU M Q, TAN G Y, *et al.* Rapid determination of aesculin and aesculetin in fraxini cortex by high performance liquid chromatography-ultraviolet at equal absorption wavelength [J]. *Chin J Chromatogr* (色谱), 2023, 41(8):690-697.
- [2] RAO Y C, XIONG M J, WANG Y L. Determination of 17 kinds of additives in PVC sheet for solid preparation by HPLC [J]. *Plastics Sci Technol* (塑料科技), 2023, 51(6):53-58.
- [3] HAO G M, TANG S F. Application of ultra performance liquid chromatography in pharmaceutical analysis [J]. *Tianjing Pharm* (天津药学), 2009, 21(6):64-69.
- [4] XU M Z. Study on the HPLC analysis of gentamicin components [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2010.
- [5] MAGNUSSON L A, RISLEY D S, KOROPCHAK J A. Aerosol-based detectors for liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2015, 104(1):15-24.
- [6] HE H, CAO J, YANG Q, *et al.* Simultaneous determination of 7 kinds of artificial sweeteners by nano quantity analyte detector [J]. *J Food Saf Qual* (食品安全质量检测学报), 2017, 8(7):2459-2464.
- [7] FAN Y D, LI Y F, Chen X Y, *et al.* Advances on the application of nano quantity analyte detector in pharmaceutical analysis [J]. *Drugs Clin* (现代药物与临床), 2015, 30(2):228-232.
- [8] WANG J F, YANG H X, ZHU L, *et al.* Determination of kanamycin sulfate injection by HPLC-NQAD and HPLC-ELSD [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2014, 34(4):644-648.
- [9] KOROPCHAK J A, HEENAN C L, ALLEN L B. Direct comparison of evaporative light-scattering and condensation nucleation light-scattering detection for liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 1996 (736):11-19.
- [10] LIU X Q, WANG J L, ZHANG Y C. Omeprazole sodium for injection by precolumn derivatization method [J]. *Tianjing Pharm* (天津药学), 2022, 51(6):1-4.
- [11] LI Y, ZHANG M, KONG X W, *et al.* Content and dissolution determination of glucosamine sulfate capsules by post-column derivatization-HPLC with fluorescence detection [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2020, 40(7):1292-1299.
- [12] LIANG Y, PENG L Y, SHI J J, *et al.* Quality Evaluation of Shenfu Injection by Fingerprint Combined with Quantitative Analysis of Multi-Components by Single Marker [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2023, 58(16):1512-1517.
- [13] LIU Z Z, LI M, HOU J F, *et al.* Comparison of analytical methods for detection of related substances of etimicin sulfate injection [J]. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 2017, 52(20):1795-1800.
- [14] MÁRQUEZ S I, CÁRDENAS S, VÁLCARCEL M. Comparison of two evaporative universal detectors for the determination of sugars in food samples by liquid chromatography [J]. *Microchem J*, 2013, 110:629-635.
- [15] LACOMBA R, SALCEDO J, ALEGRIA A, *et al.* Determination of sialic acid and gangliosides in biological samples and dairy products: a review [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2010, 51(2):346-357.
- [16] WANG Y, CHEN S, LU R P, *et al.* Determination of sialic acid in edible bird's nest by high performance anion exchange chromatography with pulsed amperometric detection [J]. *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志), 2016, 36(11):1993-1998.
- [17] CHEMMALIL L, SURAVAJJALA S, SEE K, *et al.* A novel approach for quantitation of nonderivatized sialic acid in protein therapeutics using hydrophilic interaction chromatographic separation and nano quantity analyte detection [J]. *J Pharm Sci*, 2015(104):15-24.
- [18] FEKETE S, GANZLER K, FEKETE J, *et al.* Simultaneous determination of polysorbate 20 and unbound polyethylene-glycol in protein solutions using new core-shell reversed phase column and condensation nucleation light scattering detection [J]. *J Chromatogr A*, 2010, 1217:6258-6266.
- [19] HUTCHINSON J P, LI J F, FARRELL W, *et al.* Comparison of the response of four aerosol detectors used with ultra high pressure liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2011, 1218:1646-1655.
- [20] HOLZGRABE U, NAP C J, BEYER T, *et al.* Alternatives to amino acid analysis for the purity control of pharmaceutical grade L-alanine [J]. *J Sep Sci*, 2010, 33:2402-2410.
- [21] SADAIN S K, KOROPCHAK J A. Condensation nucleation light scattering detection for biogenic amines separated by ion-exchange chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 1999, 844:111-118.
- [22] OSAKA SODA. Analytical exploration of platycodin D in pharmacopoeia [EB/OL]. (2022-04-08). [2023-11-22]. <http://www.sanyofine.com.cn/news/center/2023/0908/1836.html>.
- [23] YANG Q, HUI Y C, WANG C, *et al.* Determination of meglumine in lansoprazole for injection by HPLC-NQAD [J]. *Chin J Pharmacovigil* (中国药物警戒), 2023, 20(4):361-364.
- [24] RISLEY D S, MAGNUSSON L E, MOROW P R, *et al.* Analysis of magnesium from magnesium stearate in pharmaceutical tablet formulations using hydrophilic interaction liquid chromatography with nano quantity analyte detection [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2013, 78-79:112-117.
- [25] ZHANG H G, WANG Z Y, LIU O. Simultaneous determination of kolliphor HS15 and miglyol 812 in microemulsion formulation by ultra-high performance liquid chromatography coupled with nano quantity analyte detector [J]. *J Pharm Anal*, 2016, 6(1):11-17.
- [26] KOROPCHAK J A, HEENAN C L, ALLEN L B. Direct comparison of evaporative light-scattering and condensation nucleation light-scattering detection for liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 1996, 736:11-19.
- [27] FUKASE Y, SATO A, TOMATA Y, *et al.* Identification of novel quinazolinone derivatives as ROR γ t inverse agonist [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2018, 26:721-736.
- [28] IKEDA S, KAJITA Y, MIYAMOTO M, *et al.* Design and synthesis of aryl-piperidine derivatives as potent and selective PET tracers for cholesterol 24-hydroxylase (CH24H) [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 240:114612. DOI: 10.1016/j.ejmech.2022.114612.
- [29] MIZOJIRI R, NIIA N, ASANOB M, *et al.* Design and synthesis of a novel 1H-pyrrolo[3, 2-b]pyridine-3-carboxamide derivative as an orally available ACC1 inhibitor [J]. *Bioorg Med Chem* 2019, 27:2521-2530.
- [30] MORISHITA Y, SONOHARAT, TANIGUCHI T, *et al.* Synthetic-biology-based discovery of a fungal macrolide from *Macrophomina phaseolina* [J]. *Org Biomol Chem*, 2020, 18:2813-2816. (收稿日期:2023-12-11)