

## 高效液相色谱法测定帕布昔利布含量

史校东<sup>1</sup>, 范甜<sup>1</sup>, 姚军<sup>1,2</sup>

(1. 河北科技大学化学与制药工程学院, 河北石家庄 050018; 2. 河北省药用分子化学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 河北石家庄 050018)

**摘要:**为建立帕布昔利布(PD)含量测定方法,采用高效液相色谱法,色谱柱为 Agilent HC C<sub>18</sub>(250 mm × 4.6 mm, 5 μm),流动相为乙腈-水(二者体积比为 300 : 700, 含 0.1%(体积分数)三氟乙酸),流速为 1.0 mL/min,按照等度洗脱,进样量为 10 μL,检测波长为 234 nm,柱温为 40 °C。结果表明:主药与各杂质之间分离度良好;帕布昔利布质量浓度在 50~150 μg/mL 范围内与峰面积线性关系良好,  $r$  为 0.999 5;仪器精密度、中间精密度、稳定性试验的 RSD 值小于 2.0%;帕布昔利布回收率为 100.0%, RSD 值为 0.8%( $n=9$ )。本方法可以准确快速测定 PD 含量,有效排除其他外界因素的影响,为帕布昔利布原料药含量测定提供新的参考。

**关键词:**色谱分析;帕布昔利布;高效液相色谱法;含量测定;方法学验证

**中图分类号:**TQ460.7;R917 **文献标志码:**A

## Determination of palbociclib by high performance liquid chromatography

SHI Xiaodong<sup>1</sup>, FAN Tian<sup>1</sup>, YAO Jun<sup>1,2</sup>

(1. School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science and Technology, Shijiazhuang, Hebei 050018, China; 2. State Key Laboratory Breeding Base-Key Laboratory of Molecular Chemistry for Drug of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei 050018, China)

**Abstract:** In order to establish an HPLC method for the content determination of palbociclib, HPLC is performed on the column of Agilent C<sub>18</sub>(250 mm × 4.6 mm, 5 μm) with the mobile phase of acetonitrile-water (300 : 700, 0.1% TFA included) at the flow rate of 1.0 mL/min, with the sample size of 10 μL, the detection wavelength of 234 nm and the column temperature of 40 °C. The result shows that the main drug and the related substances could be well separated; the calibration curve of palbociclib is in good linearity over the range of 50~150 μg/mL, and  $r=0.999 5$ ; the RSD of instrument precision, intermediate precision and stability test of related substances and content are no more than 2.0%; the average recovery is 100.0% with RSD of 0.8% ( $n=9$ ). The method can rapidly and accurately determine the PD content, effectively eliminate the effects of other

收稿日期:2017-05-03;修回日期:2017-05-29;责任编辑:张士莹

基金项目:石家庄市科学技术研究与发展计划项目(161200223A)

第一作者简介:史校东(1992—),女,河北保定人,硕士研究生,主要从事药物分析方面的研究。

通信作者:姚军教授。E-mail:twobright@163.com

史校东,范甜,姚军. 高效液相色谱法测定帕布昔利布含量[J]. 河北科技大学学报, 2017, 38(4): 375-382.

SHI Xiaodong, FAN Tian, YAO Jun. Determination of palbociclib by high performance liquid chromatography[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2017, 38(4): 375-382.

external factors. It provides a new reference to the content determination of active pharmaceutical ingredients.

**Keywords:** chromatography; palbociclib; HPLC; assay; methodology validation

帕布昔利布(palbociclib, PD), 结构式见图 1, 是由辉瑞制药有限公司(Pfizer)研发的用于治疗乳腺癌的药物<sup>[1]</sup>, 美国食品药品监督管理局(FDA)对该药给予了突破性治疗认定和优先审评, 2015年2月PD在美国经批准上市<sup>[2]</sup>。PD是细胞周期蛋白依赖性激酶CDK4和CDK6的选择性抑制剂<sup>[3]</sup>, 通过恢复细胞周期控制、阻断肿瘤细胞增殖<sup>[4]</sup>。联合来曲唑作为以内分泌治疗为基础的初始方案用于治疗ER+/HER2-绝经后晚期乳腺癌<sup>[5]</sup>。实验结果显示, 接受PD的患者PFS(无进展生存期)值为26.1个月, 相比之下安慰剂组仅7.5个月<sup>[6]</sup>。

目前, 中国药典及外国药典未收录测定帕布昔利布原料含量的方法, 在已公布的专利中, 也未查询到相关含量的检测条件。文献[7]公开了一种羟乙基磺酸盐帕布昔利布的制备方法, 文献[8]公开了一种高纯度帕布昔利布及其反应中间体的制备方法, 文献[9]公开了一种帕布昔利布药物组合物及其制备方法, 文献[10]公开了一种帕布昔利布胃漂浮片及其制备方法, 文献[11]公开了一种帕布昔利布原料有关物质的检测方法。此外, 文献[12—14]也未对帕布昔利布原料的含量检测方法进行详细研究及阐述。本文建立了一种帕布昔利布含量的测定方法, 实际应用表明该方法可以准确快速测定PD含量, 有效排除其他外界因素的影响, 通过对含量的测定更好地控制产品质量<sup>[15]</sup>, 为帕布昔利布原料药含量测定提供新的参考<sup>[16]</sup>。

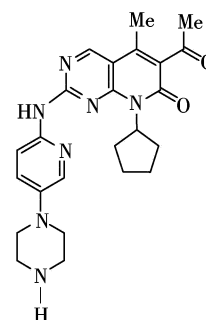


图1 帕布昔利布结构式  
Fig. 1 Structural formula of PD

## 1 主要仪器与试剂

2695-2996型HPLC仪, 包括2695分离单元、2996二极管阵列检测器(美国Waters公司提供); XA-105U型电子分析天平(瑞士梅特勒-托利多公司提供); SHZ-DⅢ型循环水式真空泵(河南省巩义市英峪高科仪器厂提供)。

帕布昔利布对照品(自制, 纯度为99.7%); 帕布昔利布原料药(实验室自制, 规格为0.125g); 乙腈, 色谱纯; 其他试剂均为分析纯; 水为自制超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

色谱柱为Agilent HC C<sub>18</sub>(250 mm×4.6 mm, 5 μm), 流动相为乙腈-水(二者体积比为300:700, 含0.1%(体积分数, 下同)三氟乙酸), 按照等度洗脱, 流速为1.0 mL/min, 检测波长为234 nm, 柱温为40℃, 进样量为10 μL。

### 2.2 溶液配制

1) 供试品溶液 称取本品25 mg, 置于25 mL容量瓶中, 用稀释剂溶解并定容。再精密量取5 mL, 置于50 mL容量瓶中, 用稀释剂定容, 质量浓度为0.1 mg/mL。

2) 对照品溶液 称取帕布昔利布对照品25 mg, 置于25 mL容量瓶中, 用稀释剂溶解并定容。再精密量取5 mL, 置于50 mL容量瓶中, 用稀释剂定容, 质量浓度为0.1 mg/mL。

3) 空白溶剂 0.1 mol/L盐酸-乙腈(二者体积比为700:300)。

### 2.3 制备方法

帕布昔利布对照品(自制)是由C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>BrClN<sub>3</sub>O和C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>为原料合成的, 合成路线见图2。

### 2.4 检测结果

经红外、核磁共振、质谱分析, 可判定自制对照品为目标产物, 相关数据见表1—表4。

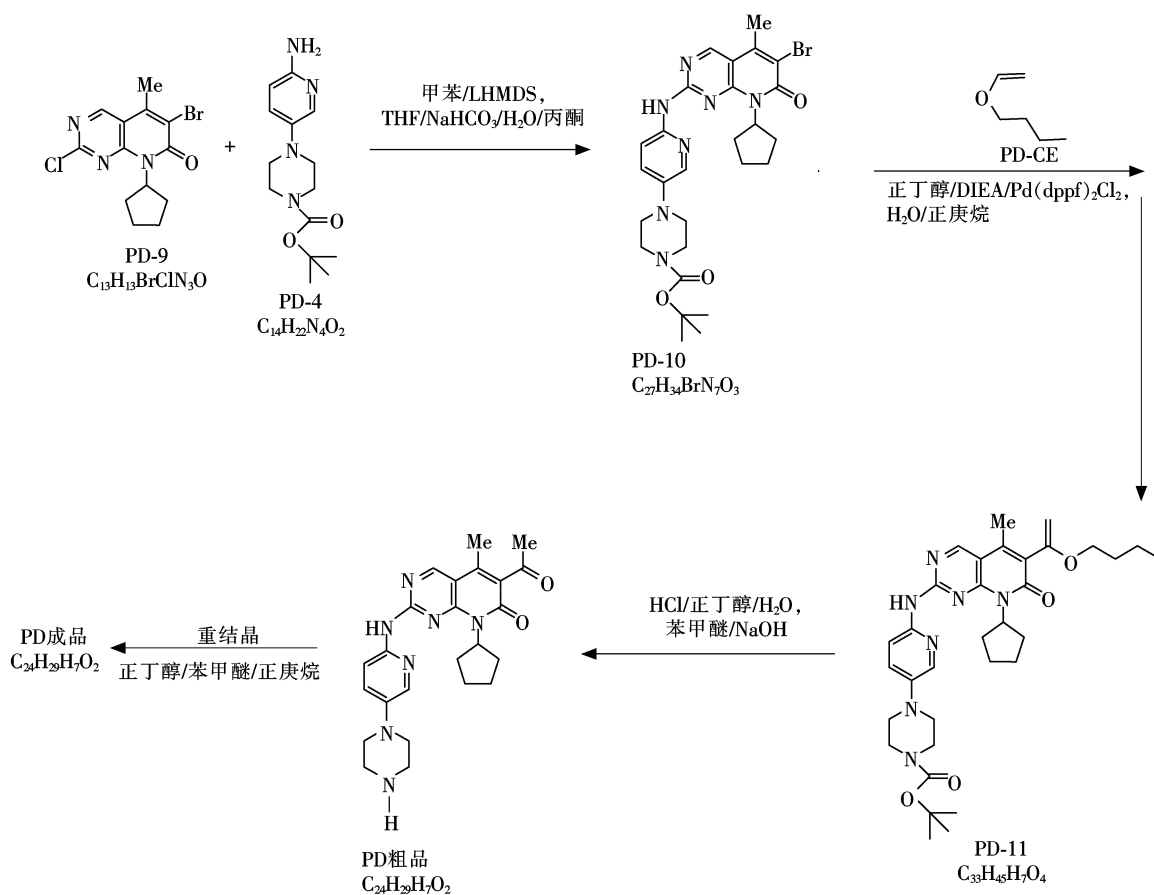


图 2 帕布昔利布合成路线

Fig. 2 Synthetic route of PD

表 1 核磁共振氢图谱数据

Tab. 1 Data of <sup>1</sup>H-NMR

化学位移×10 <sup>6</sup>	多重性	质子数	1H-1H COSY 相关质子	归属
1.632	s	2	H22, H23, H24, H26	H25
1.793	t	2	H23, H25, H26	H22
1.930	s	2	H23, H25	H24
2.227	m	2	H22, H24, H25, H26	H23
2.329	s	3	NO	H1
2.426	s	3	NO	H2
3.296	s	4	H17, H19, H21	H18, H20
3.430	m	4	H18, H20	H17, H21
5.834	m	1	NO	H26
7.855	t	2	H15	H13, H14
8.093	s	1	H13, H14	H15
8.987	s	1	NO	H9
9.232	d	1	H18, H20	H19
11.037	s	1	NO	H11

表2 红外图谱数据与解析

Tab. 2 Data and analysis of infrared spectra

吸收峰/cm <sup>-1</sup>	吸收峰强度	振动形式	归属解析
3 435.26	强	$\nu$ N—H	NH
2 950.96	中强	$\nu$ C—H	芳香环的 C—H
2 827.33	中强	$\nu$ C—H	
1 740.26	中强		
1 693.16	中强	$\nu$ C=O	C=O
1 655.54	中强		
1 584.15	强	$\nu$ C=C	芳香环
1 455.16	中强	$\nu$ C—H	
1 371.13	中强	$\nu$ C—N	C—N

表3 核磁共振碳图谱数据

Tab. 3 Data of <sup>13</sup>C-NMR

化学位移×10 <sup>6</sup>	碳类型	HSQC 相关质子	HMBC 相关质子	归属
13.60	伯碳	H1	NO	C1
25.14	仲碳	H24, H25	H22, H23, H26	C24, C25
27.57	仲碳	H22, H23	H24, H25, H26	C22, C23
31.14	伯碳	H2	NO	C2
42.23, 42.31	仲碳	H18, H20	H17, H21	C18, C20
45.25	仲碳	H17, H21	H18, H20	C17, C21
53.12	叔碳	H26	H23, H24, H25	C26
107.92	季碳	NO	H1, H9	C4
115.88	叔碳	H13	NO	C13
129.71	叔碳	H14	H15	C14
130.23	叔碳	H15	NO	C15
130.50	季碳	NO	H1	C5
141.61	季碳	NO	H1, H9	C8
142.15	季碳	NO	H13, H14, H15	C12
143.68	季碳	NO	H13, H14, H15	C16
154.89	季碳	NO	H9, H26	C7
157.26	叔碳	H9	NO	C9
157.46	季碳	NO	NO	C10
160.56	季碳	NO	H26	C6
202.12	季碳	NO	H1, H2, H26	C3

表4 质谱图谱数据

Tab. 4 Mass spectrometry data

样品	[M+H] <sup>+</sup> 实测值	[M+H] <sup>+</sup> 理论值
供试品	448.244 8	448.245 5

## 2.5 系统适应性

### 2.5.1 系统适用性试验

进样对照品溶液 10  $\mu$ L, 考察 PD 峰拖尾因子及理论板数。连续进样 5 针对照品溶液, 考察 PD 峰面积

的相对标准偏差,5针的峰面积分别为2 238 754,2 245 695,2 239 651,2 245 695,2 254 870,平均峰面积为2 244 933,峰面积的RSD值为0.3%(<2.0%),拖尾因子为1.3(<2.0),理论板数为134 567(>2 500),符合系统适用性试验要求。

### 2.5.2 专属性试验

取帕布昔利布原料20 mg,精密称定,置于20 mL的量瓶中,对其进行酸破坏、碱破坏、氧化破坏和高温破坏等。峰纯度检测试验数据见表5。

表5结果表明,帕布昔利布正常样品及降解样品的纯度角均小于纯度阈值,峰纯度符合要求。

### 2.5.3 线性关系考察

取帕布昔利布对照品,按对照品溶液质量浓度的50%~150%(相当于含PD 0.05~0.15 mg/mL),分别配制5个不同水平(分别为50%,80%,100%,120%,150%)的溶液作为线性试验溶液,每个浓度水平的溶液分别连续进样2针,记录色谱图。以质量浓度 $x(\mu\text{g}/\text{mL})$ 为横坐标、峰面积 $y$ 为纵坐标进行线性回归。线性回归方程为 $y=21\,404x+44\,064$ , $r=0.999\,5$ ,截距为44 064,符合线性试验要求。

### 2.5.4 进样精密度试验

取“2.2”项下帕布昔利布对照品溶液,精密量取10  $\mu\text{L}$ ,按“2.1”项下色谱条件连续进样5次,记录峰面积。5针的峰面积分别为2 238 754,2 245 695,2 239 651,2 245 695,2 254 870,平均峰面积为2 244 933,帕布昔利布峰面积的RSD值为0.3%(<2.0%),说明进样的精密度良好。

### 2.5.5 重复性试验

称取同批帕布昔利布原料适量,精密称定,加空白溶剂溶解并稀释制成1 mL中含有帕布昔利布0.1 mg的溶液,平行配制6个样品溶液进行检测,记录峰面积。重复性试验结果见表6。

表6 重复性  
Tab.6 Repeatability

项目	样品1	样品2	样品3	样品4	样品5	样品6
质量分数/%	99.84	100.04	99.93	99.80	99.93	99.63
质量分数平均值/%	99.90					
RSD值/%	0.1					

由表6结果可知,帕布昔利布峰面积的RSD值为0.1%,说明重复性良好。

### 2.5.6 中间精密度试验

按“2.5.5”项下方法,另配制6个供试品溶液,由不同的分析人员,在不同的日期、使用不同的仪器进行检测,记录峰面积。中间精密度结果见表7。

由表7结果可以看出,重复性与中间精密度共12次进样的RSD值为0.18%,说明本方法的中间精密度良好。

### 2.5.7 稳定性试验

按照“2.2”项下配制供试品溶液及对照品溶液各2份,于室温条件下密闭放置至少24 h后取出,作为测试溶液。分别精密量取10  $\mu\text{L}$ ,按“2.1”项下

色谱条件进样,考察放置后对照品溶液和供试品溶液的含量(质量分数,下同),结果见表8。

由表8结果可知,对照品溶液和供试品溶液在室温条件下密闭放置24 h后稳定。

表5 峰纯度检测试验数据

Tab.5 Peak purity test data

处理条件	纯度角	纯度阈值
正常样品	0.077	0.266
酸	0.086	0.275
碱	0.074	0.263
氧化	0.082	0.284
光照	0.072	0.263
固体高温	0.073	0.262

表7 中间精密度

Tab.7 Intermediate precision

测定次数	精密度	
	重复性 I	重复性 II
1	99.84	99.75
2	100.04	100.02
3	99.93	100.26
4	99.80	100.13
5	99.93	100.13
6	99.63	100.11
平均值/%	99.96( $n=12$ )	
RSD值/%	0.18( $n=12$ )	

表8 溶液稳定性考察数据

Tab.8 Solution stability data

样品	放置后含量/%	初始含量/%	回收率/%
Std1	99.0	99.7	99.3
Std2	99.8	99.7	100.1
样品 1	100.9	99.6	101.3
样品 2	100.5	99.9	100.6

## 2.5.8 回收率试验

制备含有帕布昔利布为规定限度的80%(0.08 mg/mL),100%(0.1 mg/mL),120%(0.12 mg/mL)的测试溶液,每个质量浓度平行制备3份,按“2.1”项下色谱条件进样,记录峰面积。用对照品溶液按外标法计算溶液中含有的帕布昔利布的实际浓度,以此浓度与理论浓度比较,计算9个样品的平均回收率及9个回收率的RSD值,结果见表9。

由表9可知,单个回收率范围为98.92%~101.26%,平均回收率为100.0%( $n=9$ ),RSD值为0.8%( $n=9$ )。结果表明此方法的准确度较高。

## 2.5.9 耐用性试验

改变含量测定色谱条件中的柱温( $\pm 5$  °C)、流速( $\pm 0.2$  mL/min)、流动相比比例( $\pm 20$  mL)、三氟乙酸比例( $\pm 0.01$ )和色谱柱(不同批次),分别测定同一批样品,耐用性试验结果见表10。结果表明方法的耐用性良好,适用本品检测。

表9 回收率试验结果( $n=9$ )Tab.9 Result of recovery test( $n=9$ )

溶液编号	回收率/%
80%-1	99.25
80%-2	99.36
80%-3	100.42
100%-1	99.82
100%-2	100.01
100%-3	99.82
120%-1	98.92
120%-2	101.15
120%-3	101.26
平均回收率/%	100.0
RSD值/%	0.8

表10 耐用性试验结果

Tab.10 Durability test results

条 件	拖尾因子	理论板数	进样精密度 RSD值/%
柱温 35 °C	1.2	13 359	0.1
柱温 45 °C	1.2	13 672	0.1
流速 0.8 mL/min	1.3	15 029	0.6
流速 1.2 mL/min	1.3	12 484	0.1
水-乙腈(二者体积比为 680 : 320,含 0.1%三氟乙酸)	1.4	14 426	0.4
水-乙腈(二者体积比为 720 : 280,含 0.1%三氟乙酸)	1.4	14 681	0.3
水-乙腈(二者体积比为 700 : 300,含 0.09%三氟乙酸)	1.1	15 082	0.5
水-乙腈(二者体积比为 700 : 300,含 0.11%三氟乙酸)	1.1	14 383	0.6
色谱柱 Agilent HC-C <sub>18</sub> (2)	1.3	13 467	0.3
色谱柱 Agilent TC-C <sub>18</sub> (2)	1.4	14 725	0.2

## 2.6 样品测定

对本方法分别进行了专属性、线性范围、准确度、精密度、溶液稳定性、方法耐用性等方法学研究。结果表明,本方法准确可行。取3批样品适量,分别按“2.2”项下的方法制备供试品溶液和对照品溶液,按“2.1”项下色谱条件进样测定。样品含量测定结果见表11。由表11可知,3批样品含量均在99.0%以上,符合规定。

表 11 样品含量测定结果

Tab. 11 Sample content determination results

批号	140801	140802	140803
$w(\text{样品})/\%$	99.9	100.2	100.0

### 3 讨论

#### 3.1 色谱条件的优化

前期试验中,参考相关文献[17—21]可知帕布昔利布溶于酸性溶液,采用甲醇-水(二者体积比为 450 : 550,含 0.1% 三氟乙酸)为流动相时,出峰时间较快,主峰与其中一个杂质分离度不符合要求。为改善主峰与杂质间的分离度,将甲醇更换为洗脱能力更强的乙腈,同时调节乙腈的比例,使乙腈与水的体积比为 300 : 700(含 0.1% 三氟乙酸),结果发现主峰与杂质间的分离度满足要求,主成分峰的峰形良好,理论板数较高。色谱图比较见图 3。

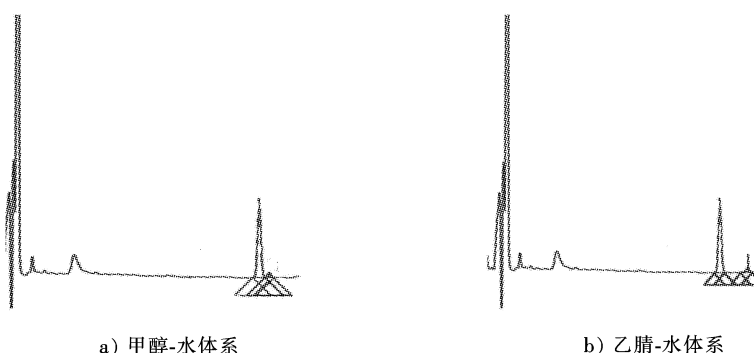


图 3 色谱图比较

Fig. 3 Comparison of chromatograms

#### 3.2 色谱柱的选择<sup>[22-23]</sup>

分别对安捷伦公司 Agilent HC-C<sub>18</sub> 柱、Agilent TC-C<sub>18</sub> 柱、Thermo-Fisher 公司 Hypersil BDS C<sub>18</sub> 柱(规格均为 250 mm×4.6 mm,5 μm)共 3 根色谱柱进行考察<sup>[19-21]</sup>。按照“2.1”项下色谱条件进行检测。结果表明,Hypersil BDS C<sub>18</sub> 柱对主成分及杂质的分离不是很好,Agilent HC-C<sub>18</sub> 柱、Agilent TC-C<sub>18</sub> 柱对主成分及杂质均能良好分离。

#### 3.3 检测限的确定

将线性项下溶液稀释,根据帕布昔利布和各个杂质峰的  $s/n$  来确定 LOD,检测限试验数据见表 12。由表 12 可知,最终检测限为 0.005。

表 12 检测限试验数据

Tab. 12 Test data of test limit

名称	$s/n$	对应质量浓度/ $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	样品质量浓度/ $(\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1})$	LOD/ $\%$
PD	6.6	0.050 0	1	0.005
PD-杂 4	8.3	0.025 0	1	0.002 5
PD-杂 6	3.8	0.049 8	1	0.005
PD-杂 2	6.5	0.049 2	1	0.005
PD-杂 3	7.3	0.052 4	1	0.005
PD-10	7.1	0.048 2	1	0.005
PD-9	3.2	0.049 9	1	0.005

### 4 结语

帕布昔利布是一种全新结构的化学合成抗癌药物,具有非常广阔的临床应用前景。国内外有关帕布昔利布含量测定的相关报道较少,影响到该药品的质量监测和使用。目前国内外对于帕布昔利布的药理作用和合成方面的研究较为深入,因此完善帕布昔利布含量的测定方法将有助于提高帕布昔利布药理试验结果

的准确性,同时也有利于对帕布昔利布展开多方面的研究。

本文采用高效液相色谱法对帕布昔利布进行含量测定,由于色谱条件中流动相的酸性较大(pH 值在 2.3 左右),需要选择耐酸的色谱柱,因而有一定的局限性,但是此法操作简便、快速、规范,结果准确可靠,可以更好地控制帕布昔利布原料药的质量。今后还要进一步考察帕布昔利布含量测定的影响因素试验,同时也需展开关于帕布昔利布有关物质、残留溶媒等方面的研究。

## 参考文献/References:

- [1] 马珂. CDK4/6 抑制剂抗肿瘤作用研究进展[J]. 国外医药(抗生素分册), 2013(34):197-202.  
MA Ke. Research advances of cyclin-dependent Kinase 4/6 inhibitors in anticancer[J]. Foreign Medicine (Antibiotics), 2013(34): 197-202.
- [2] 赵爽,陈双双,于正洪. ESR1 基因改变在乳腺癌内分泌治疗耐药中的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10):947-951.  
ZHAO Shuang, CHEN Shuangshuang, YU Zhenghong. Research of ESR1 gene aberration in endocrine resistance[J]. Chinese Clinical Oncology, 2016, 21(10):947-951.
- [3] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(21):87-108.
- [4] GELSOMINO L, RECHOUM Y. ESR1 mutations affect anti-proliferative responses to tamoxifen through enhanced cross-talk with IGF signaling[J]. Breast Cancer Res Treat, 2016, 157(12):253-265.
- [5] 王树森, 余鸿雁. Palbociclib 联合来曲唑一线治疗 ER 阳性、HER2 阴性进展期乳腺癌能显著提高无进展生存期[J]. 循证医学, 2015, 15(3):146-148.  
WANG Shusen, YU Hongyan. Palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor positive, HER2-negative, advanced breast cancer significantly improve progression-free survival[J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2015, 15(3): 146-148.
- [6] 刘恕, 徐军, 崔毅, 等. 抗乳腺癌新药 Palbociclib[J]. 药学进展, 2015, 39(8):634-640.  
LIU Shu, XU Jun, CUI Yi, et al. Palbociclib: A new drug approved for advanced breast cancer[J]. Progress in Pharmaceutical Sciences, 2015, 39(8): 634-640.
- [7] 南京艾德凯腾生物医药有限公司. 一种羟乙基磺酸盐帕布昔利布的制备方法[P]. 中国专利: 10934762. 3, 2015-12-15.
- [8] 重庆莱美药业股份有限公司. 一种高纯度帕布昔利布及其反应中间体的制备方法[P]. 中国专利: 10790622. 3, 2015-11-17.
- [9] 石家庄海瑞制药有限公司. 一种帕布昔利布药物组合物及其制备方法[P]. 中国专利: 10250321. 6, 2016-04-21.
- [10] 上海鲁源医药科技有限公司. 一种帕布昔利布胃漂浮片及其制备方法[P]. 中国专利: 10162791. 2, 2015-04-08.
- [11] 合肥远志医药科技有限公司. 一种帕布昔利布原料有关物质检测方法[P]. 中国专利: 1061837. 6, 2016-08-01.
- [12] ADAM J M, LEXINGTON M A. Deuterated Palbociclib[P]. US: 0024084, 2016-01-28.
- [13] 康建磊, 王彦明. 首个 CDK4/CDK6 抑制剂新药——Palbociclib[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(4):85-88.  
KANG Jianlei, WANG Yanming. Palbociclib: A first-in-class CDK4/CDK6 inhibitor for the treatment of hormone-receptor positive advanced breast cancer[J]. Clinical Medication Journal, 2016, 14(4):85-88.
- [14] 宁澄清, 黄健升, 余聂芳. “突破性进展”药物帕布昔利布[J]. 肿瘤药学, 2015, 5(2):81-82.  
NING Chengqing, HUANG Jiansheng, YU Niefang. A breakthrough: Palbociclib[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2015, 5(2):81-82.
- [15] 崔艳丽, 金玉洁, 田苗, 等. 周期蛋白依赖性激酶 4/6 抑制剂 Palbociclib[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10):1178-1182.  
CUI Yanli, JIN Yujie, TIAN Miao, et al. A cyclin-dependent protein kinases 4/6 inhibitor: Palbociclib[J]. Drugs & Clinic, 2014, 29(10):1178-1182.
- [16] CEN L, CARLSON B L, SCHROEDER M A, et al. P16-Cdk4-Rb axis controls sensitivity to a cyclin-dependent kinase inhibitor PD0332991 in glioblastoma xenograft cells[J]. Neuro-Oncology, 2012, 21(14):870-881.
- [17] DICKSON M A, TAP W D, KEOHAN M L, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma[J]. J Clin Oncol, 2013, 25(31):2024-2028.
- [18] TOY W, SHEN Y, WON H, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer[J]. Nat Genet, 2013, 45(6):1439-1445.
- [19] 宋学英, 杨华. 色谱柱的选择及应用[J]. 分析仪器, 2016(6): 84-88.  
SONG Xueming, YANG Hua. The selection and application of chromatographic column [J]. Analytical Instrumentation, 2016(6): 84-88.
- [20] 王丽, 申兰慧, 陈国清. 浅谈样品溶剂对高效液相色谱行为的影响[J]. 中国药事, 2013, 27(2): 163-166.  
WANG Li, SHEN Lanhui, CHEN Guoqing. Effect of sample solvent composition on chromatographic performance in high-performance liquid chromatography [J]. Chinese Journal of Pharmacology, 2013, 27(2): 163-166.
- [21] 全红娜, 金松子, 雷勇胜, 等. 反相高效液相色谱中流动相选择与优化的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2014, 29(10):1190-1193.  
QUAN Hongna, JIN Songzi, LEI Yongsheng, et al. Research progress on selection and optimization of mobile phase in RP-HPLC[J]. Drugs & Clinic, 2014, 29(10):1190-1193.
- [22] 潘星燕, 陆云霞, 姚军. 高效液相色谱法测定芒柄花素磺酸钠有关物质[J]. 河北科技大学学报, 2017, 38(1):32-38.  
PAN Xingyan, LU Yunxia, YAO Jun. Related substance determination of formononetin by HPLC[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2017, 38(1):32-38.
- [23] 陆云霞, 潘星燕, 姚军. HPLC 测定奥贝胆酸片含量[J]. 河北科技大学学报, 2017, 38(2):158-162.  
LU Yunxia, PAN Xingyan, YAO Jun. Content determination of obeticholic acid tablets by HPLC[J]. Journal of Hebei University of Science and Technology, 2017, 38(2):158-162.