

顶空毛细管气相色谱法同时测定阿瑞匹坦原料药中6种有机溶剂的残留量^Δ

郑瑞凤*, 杨晨#, 任凤英, 贾红倩, 冉琳, 秦其辉, 苟小军, 冯菊(抗生素研究与再评价四川省重点实验室/成都大学四川抗菌素工业研究所, 成都 610052)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)24-3426-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.24.33

摘要 目的:建立同时测定阿瑞匹坦原料药中甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、甲基叔丁基醚、四氢呋喃6种有机溶剂残留量的方法。方法:采用顶空毛细管气相色谱法。色谱柱为DB-624毛细管柱,程序升温,进样口温度为180℃,检测器为氢火焰离子化检测器,检测器温度为260℃,载气为氮气,氮气流速为3.0 mL/min,分流比为5:1,顶空进样量为1.0 mL,顶空平衡温度为80℃,平衡时间为40 min。结果:甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、甲基叔丁基醚、四氢呋喃检测质量浓度线性范围分别为6.052~605.232 μg/mL($r=0.999\ 9$)、9.987~998.718 μg/mL($r=0.999\ 9$)、9.998~999.768 μg/mL($r=0.999\ 8$)、9.986~998.634 μg/mL($r=0.999\ 9$)、9.991~999.090 μg/mL($r=0.999\ 7$)、1.461~146.133 μg/mL($r=0.999\ 5$);定量限分别为1.782 1、2.079 0、0.749 8、1.777 8、0.223 1、0.607 0 μg/mL,检测限分别为0.594 0、0.693 0、0.249 9、0.592 6、0.074 4、0.202 3 μg/mL;精密度的RSD<2.0%,稳定性、重复性试验中只检出丙酮和异丙醇,RSD<2.0%;加样回收率范围分别为99.34%~100.75%(RSD=0.52%, $n=9$)、98.20%~100.24%(RSD=0.69%, $n=9$)、98.07%~100.07%(RSD=0.84%, $n=9$)、99.86%~101.32%(RSD=0.58%, $n=9$)、97.87%~104.02%(RSD=2.13%, $n=9$)、98.26%~100.58%(RSD=0.75%, $n=9$)。结论:该方法简便、准确、重复性好,适用于同时测定阿瑞匹坦原料药中6种有机溶剂的残留量。

关键词 顶空毛细管气相色谱法;阿瑞匹坦;有机溶剂;残留量

Simultaneous Determination of 6 Residual Organic Solvents in Aprepitant Raw Material by Headspace Capillary GC

ZHENG Ruifeng, YANG Chen, REN Fengying, JIA Hongqian, RAN Lin, QIN Qihui, GOU Xiaojun, FENG Ju (Sichuan Provincial Key Laboratory of Antibiotics Research and Re-evaluation/Sichuan Industrial Institute of Antibiotics, Chengdu University, Chengdu 610052, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of 6 residual organic solvents in aprepitant raw material as methanol, ethanol, acetone, isopropyl alcohol, methyl tert-butyl ether and tetrahydrofuran. METHODS: Headspace capillary gas chromatography was adopted. The determination was performed on DB-624 capillary column using temperature programming. The temperature of injector port was 180 °C, and flame ionization detector was used with temperature of 260 °C. Nitrogen was used as carrier gas with flow rate 3.0 mL/min. The split ratio was 5:1, and head-space injection volume was 1.0 mL. The head-space equilibrium temperature was set at 80 °C, and equilibrium time was 40 min. RESULTS: The linear ranges of methanol, ethanol, acetone, isopropyl alcohol, methyl tert-butyl ether, tetrahydrofuran were 6.052-605.232 μg/mL ($r=0.999\ 9$), 9.987-998.718 μg/mL ($r=0.999\ 9$), 9.998-999.768 μg/mL ($r=0.999\ 8$), 9.986-998.634 μg/mL ($r=0.999\ 9$), 9.991-999.090 μg/mL ($r=0.999\ 7$), 1.461-146.133 μg/mL ($r=0.999\ 5$), respectively. The limits of quantitation were 1.782 1, 2.079 0, 0.749 8, 1.777 8, 0.223 1, 0.607 0 μg/mL; the limits of detection were 0.594 0, 0.693 0, 0.249 9, 0.592 6, 0.074 4, 0.202 3 μg/mL, respectively. RSD of precision test was lower than 2.0%. Only acetone and isopropyl alcohol were detected in stability test and reproducibility tests, RSD<2.0%. Their recoveries were 99.34-100.75% (RSD=0.52%, $n=9$), 98.20%-100.24% (RSD=0.69%, $n=9$), 98.07%-100.07% (RSD=0.84%, $n=9$), 99.86%-101.32% (RSD=0.58%, $n=9$), 97.87%-104.02% (RSD=2.13%, $n=9$), 98.26%-100.58% (RSD=0.75%, $n=9$), respectively. CONCLUSIONS: The established method is simple, accurate and reproducible, and can be used for simultaneous determination of 6 residual organic solvents in aprepitant raw material.

KEYWORDS Headspace capillary gas chromatography; Aprepitant; Organic solvent; Residual

^Δ 基金项目:药食同源植物资源开发四川省高校重点实验室开放基金(No.10Y201608);成都大学青年基金(No.2015XJZ08)

* 硕士研究生。研究方向:药物分析。E-mail:1120338663@qq.com

通信作者:讲师,硕士。研究方向:质量控制。电话:028-84216044。E-mail:yangchen@cdu.edu.cn

阿瑞匹坦(Aprepitant)是美国FDA于2003年3月批准上市的第一个神经激肽1(NK-1)受体拮抗药,与其他抗呕吐药物联合使用以预防肿瘤化疗初次或重复治疗过程中出现的急性或迟发性恶心和呕吐^[1]。与其他止

吐神经途径药不同,阿瑞匹坦能够维持长时间的中枢活性^[2-3],对许多瘤种导致的恶心和呕吐均有显著的抑制作用^[4-5],用药安全性好,临床止吐效果显著^[1]。阿瑞匹坦在合成工艺中使用了有机溶剂甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、甲基叔丁基醚、四氢呋喃等有机溶剂,但是目前国内尚未有关于测定阿瑞匹坦原料药中有机溶剂残留量的报道。鉴于此,本课题组根据2015年版《中国药典》(四部)“通则0861”^[6]及人用药品注册技术要求国际协调会议(ICH)有机溶剂残留量指导原则^[7],采用顶空气相色谱法建立了同时测定阿瑞匹坦原料药中上述6种有机溶剂的残留量,以期为该原料药的质量控制提供参考^[8-10]。

1 材料

1.1 仪器

7890A型气相色谱仪,包括G1888顶空进样器、氢火焰离子化检测器(美国Agilent公司);KQ-400KDE型超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司);FA1004型电子分析天平(上海越平仪器有限公司)。

1.2 药品与试剂

阿瑞匹坦原料药(四川抗菌素工业研究所化学部自制,批号:151101、151102、151103);甲醇对照品(批号:106007)、乙醇对照品(批号:111727)、丙酮对照品(批号:100014)、异丙醇对照品(批号:101040)、甲基叔丁基醚对照品(批号:101995)、四氢呋喃对照品(批号:108101)均购自德国Merck公司,纯度均 $\geq 99.8\%$;N,N-二甲基甲酰胺(DMF)为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

色谱柱:DB-624毛细管柱(30 m \times 0.53 mm,3.0 μ m);升温程序:45 $^{\circ}$ C保持8 min,然后以15 $^{\circ}$ C/min升温至220 $^{\circ}$ C;进样口温度:180 $^{\circ}$ C;检测器:氢火焰离子化检测器;检测器温度:260 $^{\circ}$ C;载气:氮气;氮气流速:3.0 mL/min;分流比:5:1;顶空进样量:1.0 mL;顶空平衡温度:80 $^{\circ}$ C;平衡时间:40 min。

2.2 溶液的制备

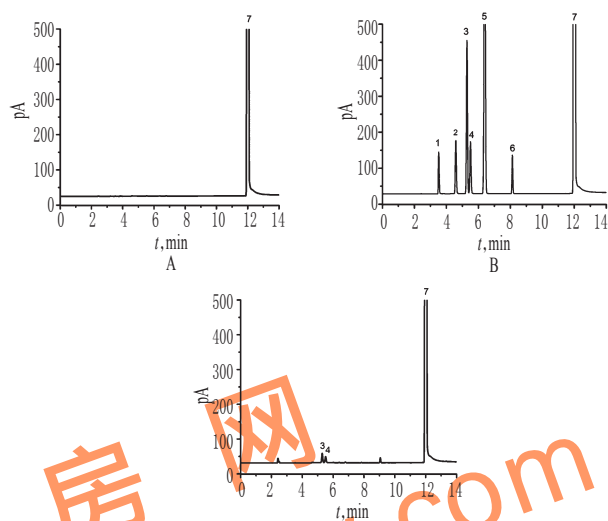
2.2.1 混合对照品溶液 精密称取甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、甲基叔丁基醚、四氢呋喃对照品各100.0 mg,分别置于10 mL量瓶中,加DMF定容,摇匀,得单一对照品贮备液;分别吸取上述单一对照品贮备液3.0、5.0、5.0、5.0、5.0、0.72 mL,置于同一50 mL量瓶中,加DMF定容,摇匀,即得混合对照品贮备液;精密量取上述混合对照品贮备液2.5 mL,置于10 mL量瓶中,加DMF定容,摇匀,即得。

2.2.2 供试品溶液 取样品约0.1 g,精密称定,置于10 mL顶空瓶中,精密加入DMF 2.0 mL,超声(功率:200 W,频率:40 kHz,下同)处理5 min使之溶解,加盖密封,即得。

2.2.3 空白溶液 以DMF为空白溶液。

2.3 系统适用性试验

精密量取“2.2”项下混合对照品溶液、供试品溶液、空白溶液各适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录色谱,详见图1。由图1可知,在该色谱条件下,各成分均能达到基线分离,分离度 > 1.5 ;理论板数以甲醇峰面积计为18 000,甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、甲基叔丁基醚、四氢呋喃的保留时间分别为3.521、4.591、5.287、5.508、6.396、8.128 min。结果表明,其他成分对测定无干扰。



A.空白;B.混合对照;C.供试品;1.甲醇;2.乙醇;3.丙酮;4.异丙醇;5.甲基叔丁基醚;6.四氢呋喃;7.DMF

A. blank; B. mixed control; C. test sample; 1. methanol; 2. ethanol; 3. acetone; 4. isopropyl alcohol; 5. methyl tert-butyl ether; 6. tetrahydrofuran; 7. DMF

图1 气相色谱图

Fig 1 GC chromatograms

2.4 线性关系考察

精密吸取“2.2.1”项下混合对照品贮备液各5.0、2.5、1.0、0.5、0.1 mL,置于同一10 mL量瓶中,加DMF定容,摇匀,制成系列混合对照品溶液。取上述系列混合对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。以待测有机溶剂质量浓度(x , μ g/mL)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,回归方程与线性方程见表1。

表1 回归方程与线性范围

Tab 1 Regression equations and linear ranges

| 待测有机溶剂 | 回归方程 | r | 线性范围, μ g/mL |
|--------|------------------------|---------|------------------|
| 甲醇 | $y=2\ 915.3x+2\ 850.2$ | 0.999 9 | 6.052~605.232 |
| 乙醇 | $y=2\ 857.8x-2\ 126.3$ | 0.999 9 | 9.987~998.718 |
| 丙酮 | $y=8\ 301.1x-48.701$ | 0.999 8 | 9.998~999.768 |
| 异丙醇 | $y=2\ 995.3x+8.887$ | 0.999 9 | 9.986~998.634 |
| 甲基叔丁基醚 | $y=26\ 649x+31.797$ | 0.999 7 | 9.991~999.090 |
| 四氢呋喃 | $y=9\ 931.2x-3.424\ 1$ | 0.999 5 | 1.461~146.133 |

2.5 定量限(LOQ)与检测限(LOD)考察

取“2.2.1”项下混合对照品溶液适量,倍比稀释,按“2.1”项下色谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。当信噪比为10:1时,得LOQ;当信噪比为3:1时,得LOD,

结果见表2。

表2 LOQ与LOD测定结果

| 待测有机溶剂 | LOQ | LOD |
|--------|---------|---------|
| 甲醇 | 1.782 1 | 0.594 0 |
| 乙醇 | 2.079 0 | 0.693 0 |
| 丙酮 | 0.749 8 | 0.249 9 |
| 异丙醇 | 1.777 8 | 0.592 6 |
| 甲基叔丁基醚 | 0.223 1 | 0.074 4 |
| 四氢呋喃 | 0.607 0 | 0.202 3 |

2.6 精密度试验

取“2.2.2”项下混合对照品溶液适量,按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,甲醇、乙醇、丙酮、异丙醇、甲基叔丁基醚、四氢呋喃峰面积的RSD分别为0.53%、0.45%、0.40%、0.44%、0.66%、0.40% ($n=6$),表明仪器精密度良好。

2.7 稳定性试验

取“2.2.2”项下供试品溶液(批号:151101)适量,分别于室温下放置0、1、2、4、6 h时按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果,甲醇、乙醇、甲基叔丁基醚和四氢呋喃均未检出,只检出丙酮和异丙醇,其峰面积的RSD分别为0.72%、0.55% ($n=5$),表明供试品溶液在室温下放置6 h内稳定性良好。

2.8 重复性试验

精密称取样品(批号:151101)适量,共6份,各约0.10 g,分别置于10 mL顶空瓶中,各加入2.0 mL DMF,超声处理5 min使之完全溶解,加盖密封,摇匀,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算有机溶剂的残留量。结果,甲醇、乙醇、甲基叔丁基醚和四氢呋喃均未检出,只检出丙酮和异丙醇,其残留量的平均值分别为0.05%、0.07%,RSD分别为1.70%、1.14% ($n=6$),表明本方法重复性良好。

2.9 加样回收率试验

取样品(批号:151101)适量,共9份,每份约0.10 g,精密称定,分别置于10 mL顶空瓶中,各加入低、中、高质量的待测有机溶剂对照品,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算加样回收率,结果见表3。

2.10 样品有机溶剂残留量测定

精密称取3批样品各适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积并计算样品有机溶剂残留量,结果见表4(“-”表示未检出)。

3 讨论

3.1 顶空平衡时间的选择

本试验曾考察了不同的顶空平衡时间(10、20、30、

表3 加样回收率试验结果($n=9$)

Tab 3 Results of recovery tests ($n=9$)

| 待测有机溶剂 | 取样量, mg | 样品含量, mg | 加入量, mg | 测得量, mg | 加样回收率, % | 平均加样回收率, % | RSD, % | | | |
|--------|---------|----------|---------|---------|----------|------------|--------|-------|--------|------|
| 甲醇 | 100.91 | 0 | 0.246 6 | 0.244 9 | 99.34 | 100.04 | 0.52 | | | |
| | 101.61 | 0 | 0.246 6 | 0.245 8 | 99.68 | | | | | |
| | 101.48 | 0 | 0.246 6 | 0.247 5 | 100.36 | | | | | |
| | 101.01 | 0 | 0.291 5 | 0.292 9 | 100.48 | | | | | |
| | 100.14 | 0 | 0.291 5 | 0.293 7 | 100.75 | | | | | |
| | 101.33 | 0 | 0.291 5 | 0.293 3 | 100.62 | | | | | |
| | 100.41 | 0 | 0.358 7 | 0.358 3 | 99.89 | | | | | |
| | 99.98 | 0 | 0.358 7 | 0.357 2 | 99.59 | | | | | |
| | 100.60 | 0 | 0.358 7 | 0.357 5 | 99.67 | | | | | |
| | 乙醇 | 101.00 | 0 | 0.407 6 | 0.404 9 | | | 99.32 | 99.18 | 0.69 |
| | | 101.61 | 0 | 0.407 6 | 0.402 3 | | | 98.70 | | |
| | | 101.48 | 0 | 0.407 6 | 0.400 3 | | | 98.20 | | |
| 101.01 | | 0 | 0.509 6 | 0.502 3 | 98.57 | | | | | |
| 100.14 | | 0 | 0.509 6 | 0.503 5 | 98.80 | | | | | |
| 101.33 | | 0 | 0.509 6 | 0.505 1 | 99.12 | | | | | |
| 100.41 | | 0 | 0.591 1 | 0.589 8 | 99.79 | | | | | |
| 99.98 | | 0 | 0.591 1 | 0.590 5 | 99.90 | | | | | |
| 100.60 | | 0 | 0.591 1 | 0.592 5 | 100.24 | | | | | |
| 丙酮 | | 101.00 | 0.031 5 | 0.409 0 | 0.436 6 | 99.05 | 99.07 | 0.84 | | |
| | | 101.61 | 0.031 7 | 0.409 0 | 0.434 6 | 98.53 | | | | |
| | | 101.48 | 0.031 6 | 0.409 0 | 0.432 7 | 98.07 | | | | |
| | 101.01 | 0.031 5 | 0.568 1 | 0.598 9 | 99.89 | | | | | |
| | 100.14 | 0.031 2 | 0.568 1 | 0.588 3 | 98.08 | | | | | |
| | 101.33 | 0.031 6 | 0.568 1 | 0.598 7 | 99.84 | | | | | |
| | 100.41 | 0.031 3 | 0.590 8 | 0.620 8 | 99.78 | | | | | |
| | 99.98 | 0.031 1 | 0.590 8 | 0.622 3 | 100.07 | | | | | |
| | 100.60 | 0.031 3 | 0.590 8 | 0.612 2 | 98.32 | | | | | |
| | 异丙醇 | 101.00 | 0.058 4 | 0.395 1 | 0.458 5 | 101.27 | | | 100.53 | 0.58 |
| | | 101.61 | 0.058 8 | 0.395 1 | 0.457 7 | 100.97 | | | | |
| | | 101.48 | 0.058 7 | 0.395 1 | 0.459 0 | 101.32 | | | | |
| 101.01 | | 0.058 4 | 0.504 8 | 0.562 7 | 99.89 | | | | | |
| 100.14 | | 0.057 9 | 0.504 8 | 0.563 1 | 100.07 | | | | | |
| 101.33 | | 0.058 6 | 0.504 8 | 0.565 7 | 100.45 | | | | | |
| 100.41 | | 0.058 1 | 0.592 6 | 0.649 9 | 99.86 | | | | | |
| 99.98 | | 0.057 8 | 0.592 6 | 0.651 0 | 100.09 | | | | | |
| 100.60 | | 0.058 2 | 0.592 6 | 0.656 0 | 100.88 | | | | | |
| 甲基叔丁基醚 | | 101.00 | 0 | 0.399 6 | 0.403 6 | 101.00 | 101.11 | 2.13 | | |
| | | 101.61 | 0 | 0.399 6 | 0.391 1 | 97.87 | | | | |
| | | 101.48 | 0 | 0.399 6 | 0.393 8 | 98.55 | | | | |
| | 101.01 | 0 | 0.510 6 | 0.519 8 | 101.80 | | | | | |
| | 100.14 | 0 | 0.510 6 | 0.530 1 | 104.02 | | | | | |
| | 101.33 | 0 | 0.510 6 | 0.529 9 | 103.98 | | | | | |
| | 100.41 | 0 | 0.599 5 | 0.590 5 | 99.90 | | | | | |
| | 99.98 | 0 | 0.599 5 | 0.603 8 | 102.14 | | | | | |
| | 100.60 | 0 | 0.599 5 | 0.595 1 | 100.68 | | | | | |
| | 四氢呋喃 | 101.00 | 0 | 0.057 6 | 0.056 9 | 98.78 | | | 99.09 | 0.75 |
| | | 101.61 | 0 | 0.057 6 | 0.056 6 | 98.26 | | | | |
| | | 101.48 | 0 | 0.057 6 | 0.057 1 | 99.13 | | | | |
| 101.01 | | 0 | 0.072 0 | 0.070 9 | 98.48 | | | | | |
| 100.14 | | 0 | 0.072 0 | 0.071 1 | 98.75 | | | | | |
| 101.33 | | 0 | 0.072 0 | 0.071 3 | 99.03 | | | | | |
| 100.41 | | 0 | 0.086 4 | 0.086 9 | 100.58 | | | | | |
| 99.98 | | 0 | 0.086 4 | 0.085 4 | 98.84 | | | | | |
| 100.60 | | 0 | 0.086 4 | 0.086 4 | 100.00 | | | | | |

40、50、60 min)时的色谱峰面积,结果当平衡时间超过40 min后其峰面积基本不再增加,说明在40 min时各待

测有机溶剂已在气液两相间达到平衡,故本试验选择40 min作为顶空平衡时间^[11]。

表4 样品有机溶剂残留量测定结果($n=3$, %)

Tab 4 Results of residual organic solvents determination of samples ($n=3$, %)

| 样品批号 | 甲醇 | 乙醇 | 丙酮 | 异丙醇 | 甲基叔丁基醚 | 四氢呋喃 |
|--------|----|----|------|------|--------|------|
| 151101 | - | - | 0.04 | 0.06 | - | - |
| 151102 | - | - | 0.05 | 0.08 | - | - |
| 151103 | - | - | 0.05 | 0.07 | - | - |

3.2 顶空平衡温度的选择

本试验也考察了不同的顶空平衡温度(70、80、90、100、110 ℃)时的色谱峰面积,结果随着平衡温度升高,色谱峰面积不断增大。考虑到温度过高,可能引起顶空瓶的密封性下降及挥发性物质的热降解影响测定结果,且待测有机溶剂在80 ℃条件下能全部能检出,故本试验选择80 ℃作为顶空平衡温度。

3.3 色谱柱的选择

本试验考察了不同的毛细管柱(DB-4、DB-624、HP-5)对色谱分离的影响,结果显示采用DB-624毛细管柱分离效果最好,且灵敏度高,待测有机溶剂能达到基线分离,峰型对称美观,故本试验选用DB-624毛细管柱为色谱柱。

3.4 溶剂的选择

阿瑞匹坦原料药在水中溶解性差,为避免出现样品包裹有机溶剂的情况,不宜选择水作为有机溶剂残留量测定的溶剂。但阿瑞匹坦原料药能很好地溶于DMF,且6种待测有机溶剂也均能很好地溶于DMF中,在选定的色谱条件下不干扰上述6种待测有机溶剂的出峰,故本试验选用DMF作为溶剂^[12-13]。

综上所述,本方法简便、准确、重复性好,适用于同时测定阿瑞匹坦原料药中6种有机溶剂的残留量。

参考文献

[1] 余克富,霍记平,朱斌,等.首个NK-1受体拮抗剂:阿瑞匹坦的概况介绍[J].药品评价,2016,13(10):21-22.

[2] 张力.阿瑞匹坦在中国CINV患者中的应用研究[J].癌症进展,2011,9(6):610-612.

[3] 李爱结,陶海涛,汪进良,等.阿瑞匹坦预防顺铂化疗所致恶心和呕吐的疗效分析[J].中国药物应用与监测,2015,12(2):73-75.

[4] 姜敏,迟峰,曾越灿.阿瑞匹坦用于晚期乳腺癌化疗的止吐效果观察[J].临床误诊误治,2017,20(3):293-297.

[5] 毛丽丽,斯璐,王轩,等.阿瑞匹坦对黑色素瘤患者顺铂治疗引起恶心呕吐的止吐作用[J].肿瘤防治研究,2015,42(7):712-715.

[6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:105-110.

[7] 周海钧.药品注册的国际技术要求:质量部分[M].北京:人民卫生出版社,2001:82.

[8] 余丽,辜慧,晁若冰.阿瑞匹坦中有关物质检查方法的研究[J].药物分析杂志,2013,33(8):1372-1376.

[9] 苏旭,王家明.顶空气相色谱法测定阿齐沙坦酯原料药中有机残留溶剂的残留量[J].天津药学,2013,25(4):11-13.

[10] 朱永琴,王志远,杨东菁,等.顶空气相色谱法测定酒石酸罗格列酮原料药中4种有机溶剂残留量[J].中国药房,2014,25(37):3518-3520.

[11] 杨晨,任凤英,杨红,等.顶空气相色谱法测定盐酸头孢替安酯原料药中残留溶剂含量[J].医药导报,2016,35(2):178-181.

[12] 于美芹,田兆兴,刘宝枚,等.梯度洗脱HPLC法检查阿瑞匹坦原料药中的有关物质[J].中国药房,2014,25(21):1992-1995.

[13] 王星,王琳,张廷剑.顶空气相色谱法测定马来酸依那普利中5种残留溶剂[J].沈阳药科大学学报,2013,30(3):201-204.

(收稿日期:2017-03-16 修回日期:2017-06-06)

(编辑:刘柳)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅