

头孢哌酮钠及其复方制剂中的有关物质分析*

上官丹罡^{1,2}, 周星辰^{1,2}, 李长清², 邓桂兴², 张陆勇³, 王霆^{1,2**}

(1. 中南大学药学院, 长沙 410013; 2. 湘北威尔曼制药股份有限公司, 长沙 410331; 3. 中国药科大学, 南京 210009)

摘要: 头孢哌酮钠为第三代头孢菌素类抗生素, 临床用于治疗各种细菌感染性疾病; 其复方制剂有头孢哌酮钠舒巴坦钠和头孢哌酮钠他唑巴坦钠, 主要用于产 β -内酰胺酶耐药菌感染的治疗。国内外研究表明, 它们的不良反应与其所含有关物质密切相关。本文将对头孢哌酮钠及其复方制剂有关物质的来源、化学结构、分析方法以及国内外限量标准等研究内容进行综述, 为控制有关物质含量, 减少不良反应提供指导意义。

关键词: 头孢哌酮钠; 复方制剂; 有关物质; 化学结构; 分析方法; 限量标准; 综述

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2011)10-2013-08

Analysis on the related substances in cefoperazone sodium and its compound preparations*

SHANGGUAN Dan-gang^{1,2}, ZHOU Xing-chen^{1,2}, LI Chang-qing²,
DENG Gui-xing², ZHANG Lu-yong³, WANG Ting^{1,2**}

(1. College of Pharmacy, Central South University, Changsha 410013, China;

2. Xiangbei Welman Pharmaceutical Co. Ltd, Changsha 410331, China; 3. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Cefoperazone sodium was one of the third generation cephalosporin antibiotics, usually be used for the treatment of various infections. Cefoperazone sodium/sulbactam sodium and cefoperazone sodium/tazobactam sodium are the compound preparations of cefoperazone, they are used to against the infection of β -lactamase-producing pathogenic strains. Researchers generally considered that the major adverse drug reactions of cephalosporins are closely related to the related substances in drugs. This review mainly focuses on the research progress of the related substances in cefoperazone sodium and its compound preparations, including the sources, chemical structures, analytical methods, as well as limited standards domestic and abroad, in order to provide some reference to lower the incidence of adverse reactions.

Key words: cefoperazone sodium; compound preparations; related substances; chemical structures; analytical methods; limited standards; overview

头孢哌酮为第三代半合成头孢菌素, 由日本富士化学工业公司研制, 于1981年上市, 抗菌谱宽, 临床应用广。近年来, 针对产 β -内酰胺酶耐药菌, 研发了头孢哌酮钠/舒巴坦钠和头孢哌酮钠/他唑巴坦钠等复方制剂。文献报道^[1~4] 头孢哌酮及其复方制剂的不良反应同其有关物质种类和含量密切相关。

有关物质是指在药品的生产、储存及使用过程中产生的, 在化学结构上与活性成分类似或具渊源关系的杂质^[5]。有关物质的存在不仅影响药物的

纯度, 还可使药物安全性下降, 因此有关物质的控制是提高药物安全性和有效性的重要方面。目前国内对于头孢哌酮及其复方制剂有关物质的研究相对较少。鉴于头孢哌酮及其复方制剂在临床上使用广泛, 控制有关物质含量减少不良反应具有重要临床意义。本文在参考国内外药典和相关文献的基础上, 对其有关物质来源、化学结构、分析方法以及限量标准等进行综述分析。

* 国家十二五“重大新药创制”科技重大专项 2011ZX09201-101-3

** 通讯作者 Tel: (020) 37637879; E-mail: wmr@welman.com.cn

1 有关物质的来源

1.1 原料药和药物生产工艺中引入

头孢哌酮钠的合成一般先合成头孢哌酮酸(7),再成盐得头孢哌酮钠(8)。头孢哌酮酸的合成多用4-乙基-2,3-二氧哌嗪-1-甲酸(1)经酰氯化后与对-D-对羟基苯甘氨酸酰化制得原料药氧哌嗪酸(OH-EPCP,2)^[6],再用酰氯法^[7,8]合成

头孢哌酮酸(图1)。文献报道^[9]成盐方法一般有冻干法或溶媒法,其中溶媒法又包括异辛酸钠法和碳酸氢钠法。在头孢哌酮钠的合成过程中有可能由原料药直接带入或间接产生某些有关物质,如化合物(1)、OH-EPCP、7-氨基头孢烷酸(7-ACA,4)、N-甲基硫四唑(MTT,5)等。

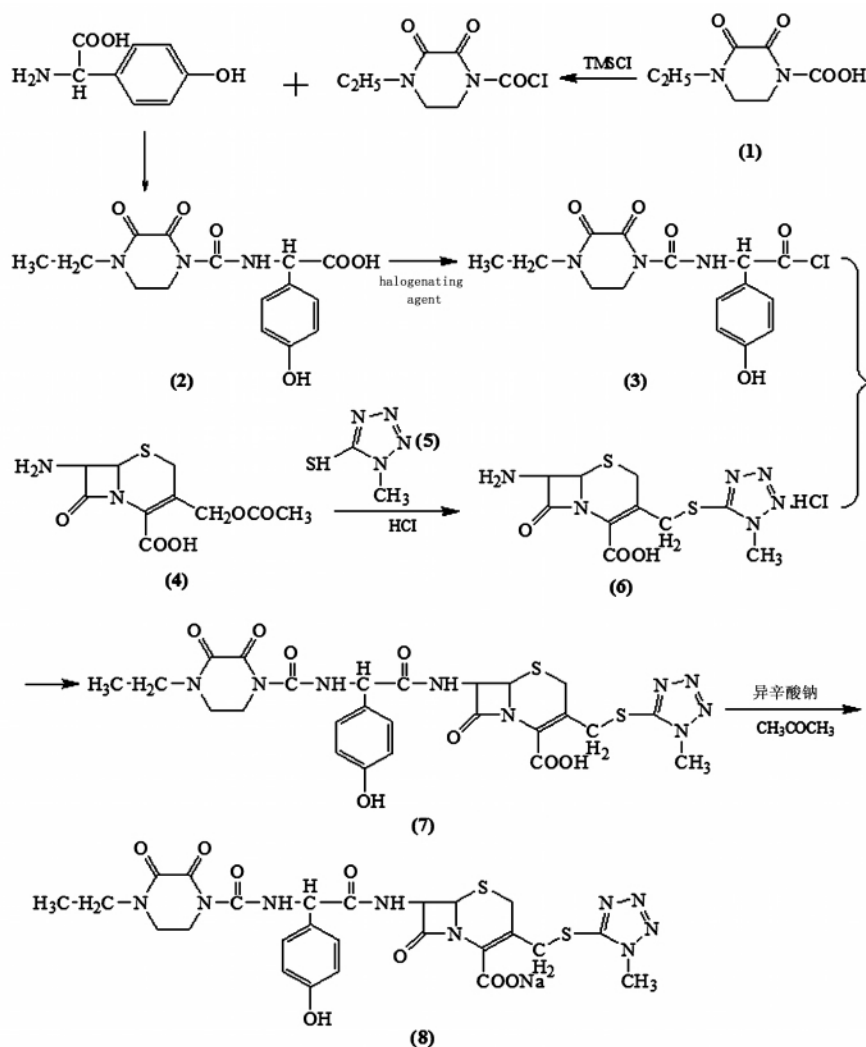


图1 头孢哌酮钠的合成路线

Fig 1 The synthetic route of cefoperazone sodium

β -内酰胺酶抑制剂舒巴坦钠或他唑巴坦钠在合成过程引入的有关物质也可能会最终出现在头孢哌酮钠复方制剂中。舒巴坦钠的合成(图2)多以6-氨基青霉烷酸(6-APA,9)为原料,首先经重氮化、双溴化得6,6-二溴代青霉烷酸(10),然后氧化得到6,6-二溴代青霉烷砷酸(11),再经还原得青霉烷砷酸(舒巴坦,12),最后成盐制得舒巴坦钠(13)。在6-APA制备化合物(10)时双溴化可能

不完全而产生部分单溴代产物^[10],这些单溴代产物及由此产生的下游产物、合成原料(9)、中间产物(10)、(11)等皆可被引入到头孢哌酮钠舒巴坦钠复方制剂中。他唑巴坦钠的合成(图3)常以6-APA为原料,经酯化、氧化等一系列反应制得关键中间物6,6-二氢青霉烷亚砷酸二苯甲酯(14),(14)再与2-羟基苯并噻唑缩合后经氯代、成环、氧化、水解等反应得到他唑巴坦钠(15)^[11]。因此,头孢哌酮钠他

唑巴坦钠复方中可能出现单溴代产物及由此产生的 关物质。
下游产物、合成原料(9)、中间产物(10)、(14)等有

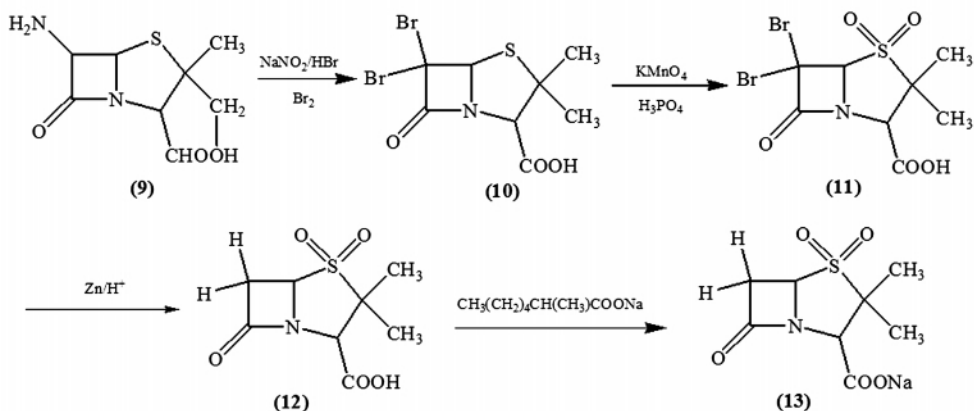


图2 舒巴坦钠的合成路线

Fig 2 The synthetic route of sulbactam sodium

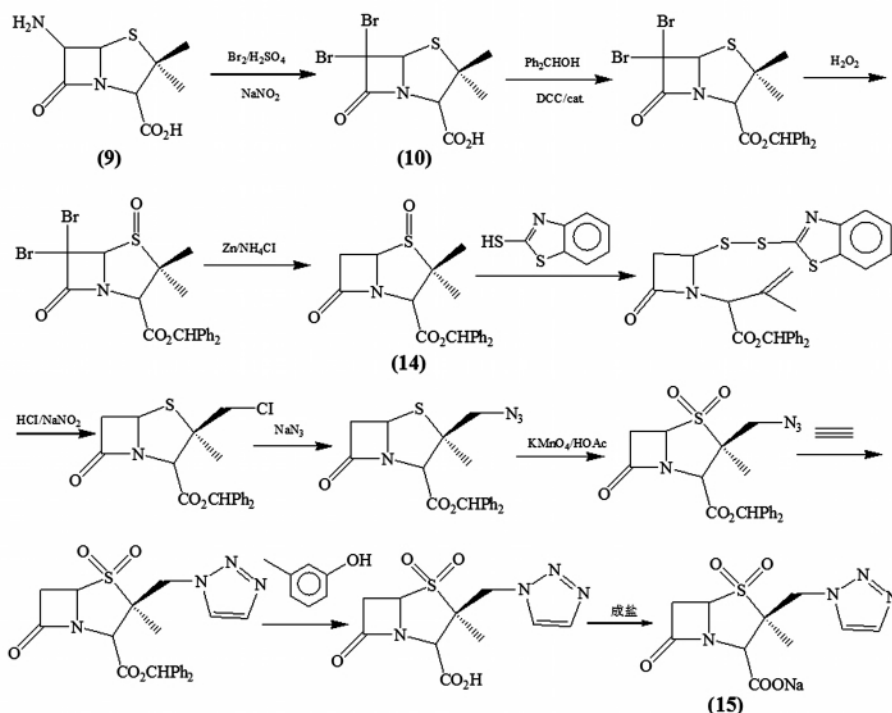


图3 他唑巴坦钠的合成路线

Fig 3 The synthetic route of tazobactam sodium

1.2 来源于制剂的储存和使用等过程

头孢哌酮钠中的 C-3 位取代基、β-内酰胺环和 C-7 位侧链酰胺键不稳定^[12], 遇酸、碱、光、热、辐射和 β-内酰胺酶等均可发生降解反应, C-5 位硫原子和 C-2 位羧基可发生氧化反应, 这些化学反应皆可产生诸多有关物质^[13], 发生何种化学反应以及反应程度受样品的存在状态、浓度、pH、溶剂、温度、光照等多种因素影响。研究表明, 由于头孢哌

酮 C-7 位侧链无 α-氨基, 不会发生分子内的氨基亲核进攻 β-内酰胺环的降解反应, C-3 位侧链取代基亦不易脱落, 故头孢哌酮钠及其复方制剂在碱性水溶液或胺溶液中, 经碱水解或胺解时易形成无双键转移的噻嗪类衍生物 (16), 并最终生成 Penaldate 类 (17) 或 Penamaldate 类 (18) 结构的化合物^[14] (图 4)。根据文献报道^[12, 15], 头孢菌素在贮藏过程中, 尤其是在碱性条件下, C-6、C-7 位可发生差向

异构化而产生 6*R*, 7*S* 型对映异构体, 故 6*S*, 7*R* 型异

构体也可能为头孢哌酮钠制剂的有关物质。

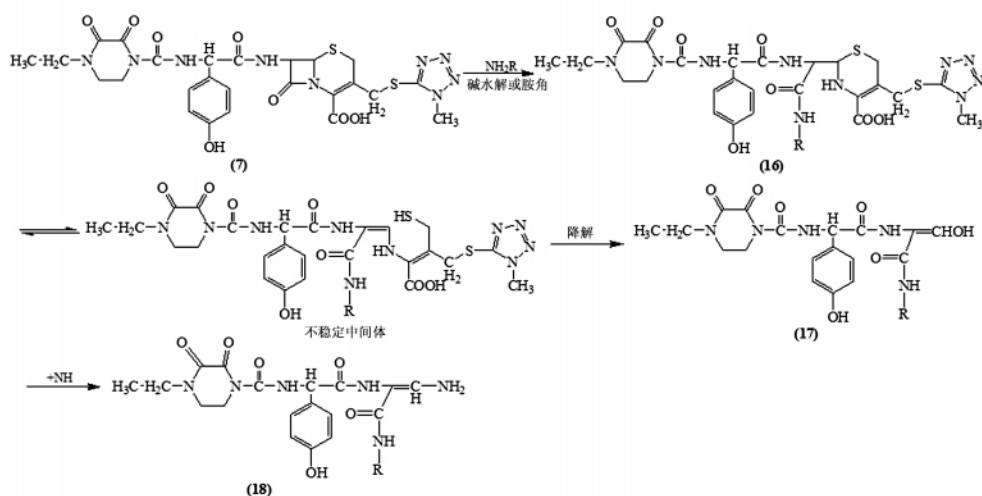


图 4 头孢哌酮胺解过程

Fig 4 The aminolysis process of cefoperazone

头孢哌酮钠制剂在使用过程中也可产生有关物质。当用葡萄糖注射液稀释时, 如果 pH 小于 4.06, 则会析出不溶性头孢哌酮酸, 如同含钙注射液混合时, 则易产生头孢烯 4-羧酸钙(头孢哌酮钙盐)沉淀^[16]。头孢哌酮钠制剂在放置和使用等过程中还可发生聚合反应, 产生多种聚合物。由于头孢哌酮侧链无自由氨基, 因此它不能发生与侧链有关的 L 型聚合反应, 只发生与母核有关的 N 型聚合反应, 首先一分子头孢哌酮 β-内酰胺环开环形成新的活性位点仲胺基, 再与另一分子头孢哌酮环内羰基发生亲核加成反应生成头孢哌酮二聚体, 且有报道显示^[17] 此类聚合反应产生的聚合物 C-3 位结构取代基消失。一般, 溶液状态下 pH 越高、固态状态下含水量越大, 聚合物产生越多。笔者课题组通过研究发现(未发表资料), 头孢哌酮钠制剂中存在的高分子杂质分子量为 955 等, 而无 1308 杂质(N 型聚合后而无任何降解反应产生的二聚体分子量), 这也

有关物质 A (C₂₃H₂₃N₅O₈S, 529) 化学名为 (5*aR*, 6*R*)-6-[[[(2*R*)-2-[[[4-乙基-2-β-二氧代哌嗪-1-基]-甲酰基]氨基]-2-(4-羟基苯基)乙酰基]氨基]-5*a*, 6-二氢-3*H*, 7*H*-氮杂环丁烷并[2,1-*b*]咪唑并[3,4-*d*][1,3]噻嗪-1,7(4*H*)-二酮。可能来源于头孢哌酮钠的合成中 7-ACA(4) 在偏酸性条件下, C-3 位乙酰基-氧键断裂发生脱酯反应, 生成脱乙酰基衍生物 (19), 而 (19) 在酸性条件下易发生分子内部环合生

从侧面提示头孢哌酮在发生聚合反应同时可能伴随着降解/重排等其他反应。

此外, 头孢哌酮钠制剂中的有关物质间、药物分子间、有关物质与药物分子间皆可发生化学反应, 因此, 头孢哌酮钠制剂的有关物质较为复杂。而头孢哌酮钠复方制剂由于舒巴坦钠或他唑巴坦钠的加入, 复方两组分中的药物分子和有关物质间也可发生化学反应, 故复方制剂的有关物质并非单方有关物质的简单相加, 而是更为复杂^[18]。

2 已确定化学结构的有关物质

2.1 头孢哌酮钠单方制剂中的有关物质

研究发现^[19], 从头孢哌酮钠不同降解样品中可分离出 28 个以上的有关物质, 常规样品中也有 15 个之多。英国药典 2009 版 (British Pharmacopoeia 2009, BP2009)^[20] 和欧洲药典 6.0 版 (European Pharmacopoeia 6.0, EP6.0)^[21] 中列出的已确证化学结构的有关物质有 6 种(图 5), 分别编号为 A~F。成更稳定的中间体内酯类物质 (20), (20) 再与化合物 (3) 发生亲核取代反应生成有关物质 A(图 6); 也可能来源于制剂的贮存中, 头孢哌酮母核脱去 C-3 位取代基, 剩余头孢残基迅速发生分子内环化而产生。有关物质 A 是头孢哌酮钠及其复方中含量较高的一种, 中国药典 2005 版 (ChP 2005)^[22] 和中国药典 2010 版 (ChP 2010)^[23] 规定其在头孢哌酮钠单方中限量标准为 ≤3.0%, ChP 2010 规定其在头孢哌酮钠舒巴坦钠复方 (1:1 和 2:1) 中限量标准分别

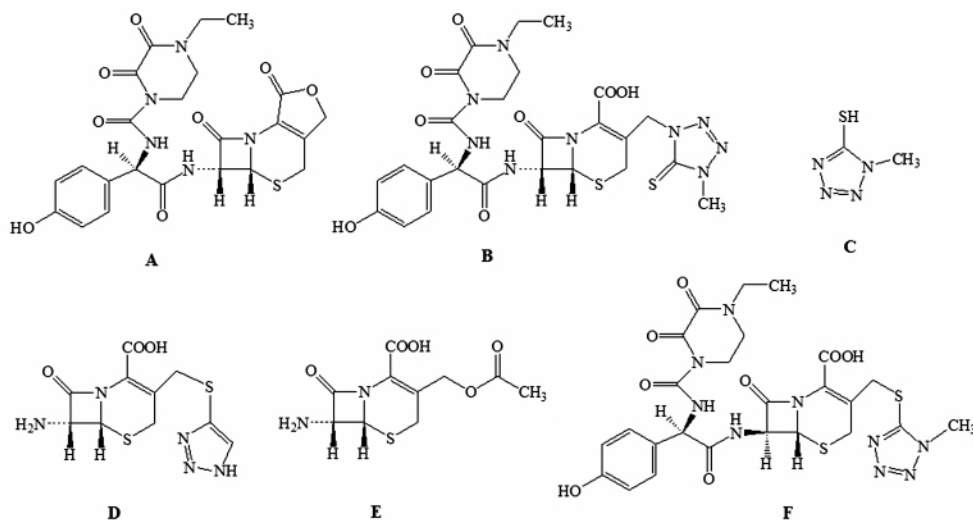


图5 EP6.0/ BP2009 中已确定结构的头孢哌酮钠有关物质

Fig 5 The structure of cefoperazone related substances which have been determined in EP6.0/ BP2009

为 $\leq 1.5\%$ 和 $\leq 2.0\%$ 。

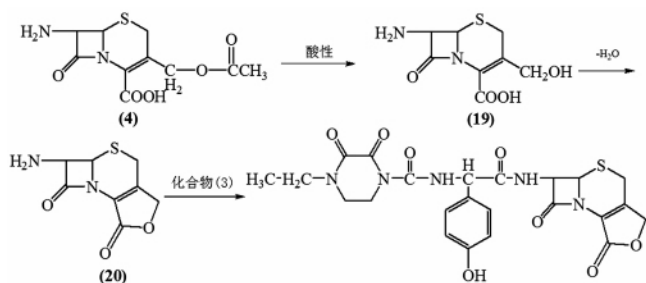


图6 头孢哌酮有关物质 A 的产生路线

Fig 6 The synthetic route of cephalosporin related substance A

孢哌酮可能脱去 亚氨基及类似结构, 一般不会有物质 B 分子式为 $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$ (化学名称可见相关药典, 下同), 有文献^[15]报道, 日本药典中头孢哌酮副产物 II 即为该杂质, 为头孢哌酮的同分异构体。可能来源于头孢哌酮钠合成的副反应中, 7-ACA(4) 与 MTT(5) 制备化合物(6) 时, 如果 7-ACA 同 MTT 的 4 位氮发生亲和取代反应则产生(21), (21) 再与化合物(3) 发生亲和取代反应产生有关物质 B(图 7)。有关物质 C ($C_2H_4N_4O_8S$) 即 MTT, 既可能作为合成原料之一被引入, 也可能由头孢哌酮钠水解产生。临床用药显示^[24], 使用头孢哌酮钠期间饮酒极易引起双硫醒样反应, 可能与 MTT 易与辅酶 I 竞争乙醛脱氢酶的活性中心, 阻断乙醛氧化而使其在体内蓄积有关, 文献报道^[25], 随着温度升高和放置时间延长, MTT 含量增多。有关物质 D 化学式为 $C_{10}H_{11}N_5O_3S_2$, 尚不清楚其来源。

有关物质 E ($C_{10}H_{12}N_2O_5S$) 即 7-ACA, 可能作为合成原料之一被引入。有关物质 F ($C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$) 又称为头孢哌酮 S 异构体, 其产生原因在于原料 7-ACA(4) 具有旋光异构体, 当 S 型 7-ACA 参加反应时便会最终产生无活性的有关物质 F。另外如“1.2”项下所述, 在储藏过程中也可能产生。有关物质 B~F 在国内外药典中均没有特定的限量标准, 均按“其他单个最大”和“杂质总量”的限量标准进行控制。

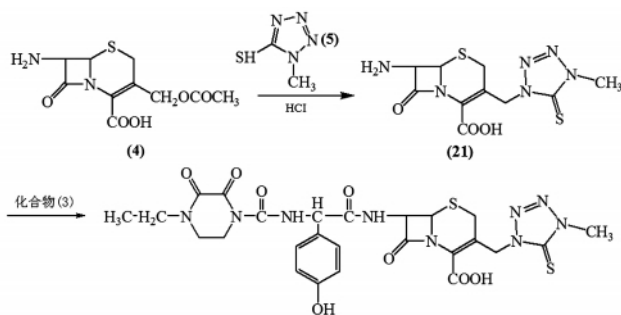


图7 头孢哌酮有关物质 B 产生机理之一

Fig 7 One of the generation mechanism of cephalosporin related substance B

2.2 头孢哌酮钠复方制剂中的有关物质

头孢哌酮钠复方制剂中不仅存在上述头孢哌酮单方的有关物质, 也包括酶抑制剂舒巴坦钠或其他唑巴坦钠的有关物质。BP2009 和 EP6.0 中列出的已经确证化学结构的舒巴坦钠有关物质有 7 种(图 8), 分别编号为 A'~G'。目前国内外药典均未见收载他唑巴坦钠有关物质的具体结构。

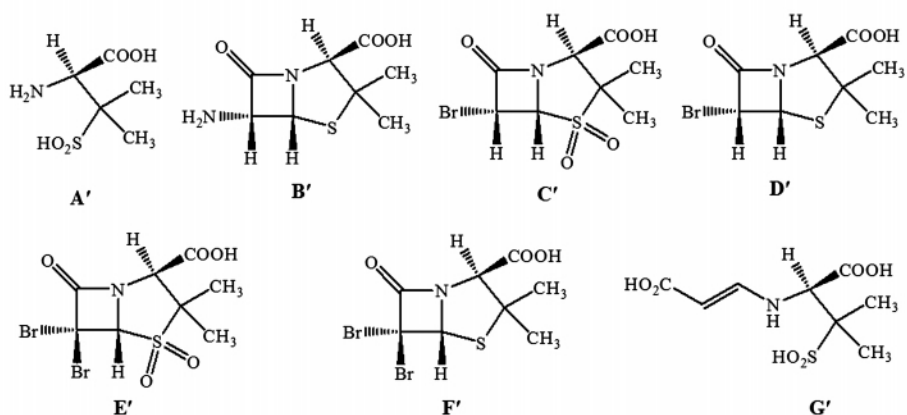


图8 EP6.0/BP2009 中已确定结构的舒巴坦钠有关物质

Fig 8 The structure of sulbactam related substances which have been determined in EP6.0/BP2009

有关物质 A ($C_5H_{11}NO_4S$) 又称舒巴坦青霉胺, 化学名为(2S)-2-氨基-3-甲基-3-亚磺基丁酸, 是舒巴坦钠强酸强碱条件下的最终降解产物。国内外药典在舒巴坦钠单方中对其进行了单独控制, 如 ChP 2005 和日本药典(The Japanese Pharmacopoeia fifteenth edition, JP15) [26] 规定其限量标准为 $\leq 1.0\%$, BP2009/EP6.0 和 ChP 2010 规定为 $\leq 0.5\%$ 。有关物质 B 化学式为 $C_8H_{12}N_2O_3S$, BP2009/EP6.0 和 ChP 2010 规定其限量标准为 $\leq 0.1\%$ 。有关物质 B、E ($C_8H_9Br_2NO_5S$)、F ($C_8H_9Br_2NO_3S$) 可作为药物合成中的原料药或中间体被引入。有关物质 D 分子式为 $C_8H_{10}BrNO_3S$; 有关物质 C 分子式为 $C_8H_{10}BrNO_5S$ 。6-APA (9) 制备化合物(10) 过程中, 双溴代反应不完全则会引入单溴代产物即有关物质 D', 该物质参与下一步氧化反应时, 则可产生有关物质 C'。有关物质 G ($C_8H_{13}NO_6S$) 化学名为(2E)-3-[[[(1S)-1-羧基-2-甲基-2-亚磺基]氨基]丙-2-烯酸], 可在药物的储存和使用过程中降解而得(图9)。目前国内外药典在头孢哌酮钠舒巴坦钠复方中尚未对舒巴坦钠各有关物质进行单独控制, 在舒巴坦钠单方中除 BP2009/EP6.0 中对有关物质 A'~F 进行单独限量外, 一般对 B'~G 均采用“其他单个最大”和“杂质总量”的标准进行控制。

3 有关物质的分析方法和限量标准

国内外对头孢哌酮钠及其复方制剂中的有关物质分析方法常用反相高效液相色谱法(RP-HPLC)。如 EP6.0/BP2009 以三乙胺醋酸溶液-60

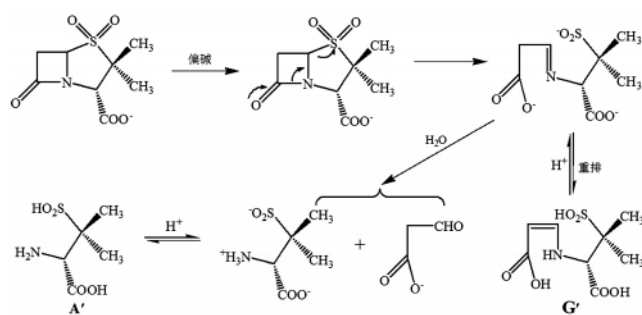


图9 舒巴坦钠的一种降解机制

Fig 9 One of the degradation mechanism of sulbactam sodium

$g \cdot L^{-1}$ 醋酸-乙腈-水(2.5:3.5:110:884) 为洗脱相在 254 nm 下检测头孢哌酮钠中有关物质; ChP 2005/ChP 2010 中采用 $0.005 \text{ mol} \cdot L^{-1}$ 氢氧化四丁基铵溶液-乙腈(750:250) 为洗脱相, 在 220 nm 下对头孢哌酮钠舒巴坦钠复方进行控制; 王雪芹 [27] 等研究表明在以乙腈- $0.03 \text{ mol} \cdot L^{-1}$ 磷酸二氢钾溶液-10% 四丁基氢氧化铵溶液(190:795:15) 为洗脱相测定头孢哌酮钠他唑巴坦钠复方中有关物质时, 可使主峰间及与相邻杂质峰间分离完全, 方法专属性较强。RP-HPLC 法所用洗脱相多为缓冲盐体系, 易造成色谱系统的堵塞, 限制了联用质谱等对有关物质的结构研究。

其他报道较多的还有分子排阻色谱法, 它是利用分子筛原理使药物与高分子杂质实现分离的一种分析方法, 难同时对小分子杂质进行分离, 一般用葡聚糖或亲水性多孔硅胶等作固定相, 目前常用 Sephadex G-10。如 ChP 2005 中采用 Sephadex G-10 为填充剂, 以 $0.01 \text{ mol} \cdot L^{-1}$ 磷酸盐缓冲液为洗脱相

对头孢哌酮钠聚合物进行控制; 由于此法常伴有难使主药与聚合物完全分离、易受 β -内酰胺酶抑制剂干扰等缺点^[28], 李玮^[29]等对其改进后, 采用 Shodex SUGAR KS-802 凝胶柱为固定相, 用 $0.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 磷酸盐缓冲液为洗脱相在 $0.7 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 流速下可使聚合物与头孢哌酮峰完全分离。此外, 与国内不同, 国外药典并未单独设立聚合物检测项, 这体现了国内外对 β -内酰胺类抗生素杂质的控制思想有很大差异。

近年来采用胶束电动毛细管色谱法(MEKC)、毛细管电泳法(HPCE)、近红外光谱法等对头孢哌酮钠有关物质进行研究和控制的报道也逐渐增加。如 WANG 等^[30]用毛细管区带电泳法以 β -环糊精为手性添加剂, 使头孢哌酮异构体得到有效的分离, 此法具备分离快速、用样量少等特点, 但其准确度及稳定性往往达不到有关物质检测的要求, 使其应用受到限制; 张慧文等^[19]采用 MEKC 法分析头孢哌酮有关物质, 研究表明该法可检测出的杂质多达 28 个, 具有一定的优越性; 此外, 采用液质联用法(LC-MS)^[31, 32]对 β -内酰胺类抗生素有关物质结构进行研究也日趋增多, 但头孢哌酮钠相关报道还较少, 笔者课题组也正致力于此。有关物质的控制正在向更细更精确的方向发展, 逐一控制制剂中各有关物质含量将是未来头孢哌酮钠及其复方制剂有关物质控制的发展方向。

在头孢哌酮钠单方限量标准上, ChP 2005 规定除有关物质 A(参见 2.1 项)外的其他单个最大杂质 $\leq 2.0\%$, 杂质总量 $\leq 5.0\%$, ChP 2010 将杂质总量标准提高到 $\leq 3.0\%$ 。BP2009/EP6.0 规定单个有关物质 $\leq 1.5\%$, 杂质总量 $\leq 4.5\%$, JP15 规定有关物质 I(相对保留时间为 8 min) $\leq 5.0\%$, 有关物质 II(相对保留时间为 17 min) $\leq 1.5\%$, 杂质总量 $\leq 7.0\%$ 。目前国外药典尚未收录头孢哌酮钠的复方制剂, ChP 2005 规定头孢哌酮钠舒巴坦钠复方中杂质总量 $\leq 5.0\%$; 而 ChP 2010 在杂质总量 $\leq 5.0\%$ 基础上, 不仅新增加了头孢哌酮“有关物质 A”和“其他单个最大杂质”两个限量标准, 还对 1:1 与 2:1 两种不同配伍比例的复方进行了分别控制, 限定前者中有关物质 A 和其他单个最大杂质均 $\leq 1.5\%$, 后者中两项均 $\leq 2.0\%$ 。

4 总结与展望

头孢哌酮钠及其复方制剂是在临床应用较广的抗生素, 控制其有关物质含量对提高药物安全性至关重要。其有关物质既可来源于生产, 也可在储存和使用等过程中产生。头孢哌酮钠及其复方制剂的有关物质非常复杂, 除少数几种外, 大多数有关物质尚未确定其来源和化学结构。由于缺乏特定有关物质的对照品, 故尚难以进行准确的检测分析和控制, 其质量控制目前主要仍局限于主峰面积对照法。鉴于此, 分离制备各种有关物质, 并全面认识有关物质的来源、结构及在药物不良反应发生中的特定作用和机制, 已成为有效提高头孢哌酮钠及其复方制剂质量、降低产品不良反应的关键。

参考文献

- LI Li(李丽), REN Shao-lin(任少琳). Literature analysis of adverse drug reactions caused by cefoperazone(头孢哌酮致不良反应的文献分析). *China Pharm* (中国药业) 2008, 17(7): 39
- ZHOU Qun(周群). Literature analysis of adverse drug reactions caused by cefoperazone sodium/sulbactam sodium for inject(注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠不良反应文献分析). *China Pharm* (中国药房) 2010, 21(22): 2093
- JIN Shao-hong(金少鸿). A review on relationship between quality of β -lactam antibiotics and allergic reactions(β -内酰胺类抗生素的质量和过敏反应关系的评述). *Antibiotics* (抗生素) 1988, 13(1): 65
- OU Bei-li(欧贝丽), JIANG Li-qun(姜力群), ZHANG Yu(章宇) et al. The analysis of impurities in β -lactam antibiotics and quality research of those drugs(β -内酰胺类抗生素药物的杂质分析及质量研究). *Chin J Anal Lab* (分析实验室) 2007, 10(26): 166
- The Technical Guidelines of Impurity Research of Chemical Medicine. HGPH3-1(化学药物杂质研究的技术指导原则. HGPH3-1). 2005. 2
- Saikawa I, Takano S, Yoshida C et al. Amino acid derivatives of 2,3-dioxopiperazine. AU: 518792, 1980-04-24
- Saikawa I, Takano S, Momono K et al. Process for 7-[D(-)-a-(4-ethyl-2,3-dioxo-1-piperazine-carboxamido)-a-(4-hydroxyphenyl)-aceamido]-3-[5-(1-methyl-1,2,3,4-tetrazoyl)thiomethyl]- Δ^3 -cephem-4-carboxylic acid and a pharmaceutically acceptable salt thereof and a process for producing the intermediate. JP: 2841706, 1979-04-05
- LI Jun-bo(李俊波), WEI Wen-long(魏文珑). Improvement on the synthesis of cefoperazone(头孢哌酮合成工艺的改进). Thesis (学位论文). Taiyuan(太原): Taiyuan University of Technology

- (太原理工大学) 2007, 16
- 9 JIN Shi(金石), HUANG Jin-hua(黄金花), XU Ze-long(徐泽龙) *et al.* Study on the synthetic process of the third generation of cephalosporin cefoperazone sodium(第三代头孢菌素头孢哌酮钠的合成工艺研究). *Chin J Med Chem* (中国药物化学杂志), 2004, 14(3): 158
 - 10 HOU Xiu-mei(侯秀梅), CHEN Xing-juan(陈兴娟). optimizing production process and research of sulbactam sodium(舒巴坦钠的工艺优化研究). Thesis(学位论文). Harbin(哈尔滨): Harbin Engineering University(哈尔滨工程大学) 2007, 15
 - 11 HU Yue-hua(胡月华), HU Yi-min(胡益民). A new synthesis of tazobactam—a β -lactamase inhibitor(β -内酰胺酶抑制剂—他唑巴坦新的合成方法). *Chin J Synth Chem* (合成化学) 2003, 11(3): 243
 - 12 CHEN Zhao-kun(陈兆坤), HU Chang-qin(胡昌勤). The degradation mechanism of cephalosporins(头孢菌素类抗生素的降解机制). *World Notes Antibiot* (国外医药抗生素分册) 2004, 25(6): 249
 - 13 HU Min(胡敏), HU Chang-qin(胡昌勤), LIU Wen-ying(刘文英). Identification of degradation compounds of cephalosporins by LC/MS(LC/MS 鉴定头孢菌素降解物结构). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志) 2005, 25(3): 369
 - 14 JIN Shao-hong(金少鸿). The review progress of allergic reactions in cephalosporins(头孢菌素过敏反应的研究进展). *Foreign Pharm Antibiot* (国外药学抗生素分册) 1984, 06(3): 191
 - 15 JIANG Yi(蒋煜), ZHANG Zhe-feng(张哲峰), WANG Hong(王虹). Isomeric impurity research and quality control of β -lactam antibiotics(β -内酰胺类抗生素异构体杂质研究和质控进展). *Chin J Antibiot* (中国抗生素杂志) 2010, 35(8): 561
 - 16 MAI Yi-zhong(麦毅忠), WANG Xiao-qun(王小群), MAI Shang-min(麦尚敏) *et al.* Analysis of 32 diluted solutions of cefoperazone sodium and its compound dimeric of utical preparations(32例头孢哌酮钠及其复方制剂稀释液分析). *Strait Pharm J* (海峡药学) 2004, 16(5): 164
 - 17 HU Chang-qin(胡昌勤), SUN Xue-lan(孙学兰), JIN Shao-hong(金少鸿). Study on relationship between structure of cephalosporins and its polymerization. Relationship between structure of cephalosporins and type of its polymerization(头孢菌素结构和其聚合反应关系的探讨. 结构对反应类型的影响). *Chin J Antibiot* (中国抗生素杂志) 1991, 16(1): 25
 - 18 ZHOU Xiao-xi(周晓溪), GU Li-su(顾立素), HU Chang-qin(胡昌勤). Impurity profiling changes of amoxicillin/potassium clavulanate(阿莫西林/克拉维酸钾复方制剂杂质谱的变化). *Chin Pharm J* (中国药理学杂志) 2009, 44(23): 1821
 - 19 ZHANG Hui-wen(张慧文), HU Chang-qin(胡昌勤), XU Ming-zhe(许明哲) *et al.* Separation of cefoperazone and its *s*-isomer and other related substances by micellar electrokinetic capillary chromatography(胶束电动毛细管色谱法分析头孢哌酮与其*s*-异构体等杂质). *Chin J Chromatogr* (色谱) 2007, 25(5): 699
 - 20 BP 2009. 1144, 5704
 - 21 EP 6. 0. 2007. 1451, 2980
 - 22 ChP(中国药典). 2005. Vol II(二部): 149, 1042
 - 23 ChP(中国药典). 2010. Vol II(二部): 202
 - 24 LIN Wei(林巍), XU Ding-xiu(徐定修), YING Bin-yu(应斌宇). Two cases of “disulfiram like reaction” lead by cefoperazone sodium after drinking(应用头孢哌酮钠后饮酒致“双硫醒”样反应二例). *J Wenzhou Med Coll* (温州医学院学报) 2004, 6(34): 443
 - 25 WEN Yu-lin(温玉麟). The stability of cephalosporins(头孢菌素类抗生素的稳定性[上]). *World Notes Antibiot* (国外医药抗生素分册) 1990, 11(4): 278
 - 26 JP 15. 2006. 1122
 - 27 WANG Xue-qin(王雪芹), WANG Gui-lan(王桂兰). HPLC determination of two components and related substances in cefoperazone sodium and tazobactam sodium for injection(HPLC法测定注射用头孢哌酮钠、他唑巴坦钠中两组分的含量和有关物质). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志) 2005, 25(11): 1364
 - 28 HU Chang-qin(胡昌勤). Developments on analysis of polymers of β -lactam antibiotics(β -内酰胺类抗生素聚合物分析技术的展望). *Chin J New Drugs* (中国新药杂志) 2008, 17(24): 2098
 - 29 LI Wei(李玮), WANG Jun(王珺). Improvement of determination method of high molecular weight impurities in cefoperazone sodium for injection(注射用头孢哌酮钠中聚合物测定方法的改进). *West Chin J Pharm Sci* (华西药理学杂志) 2008, 23(3): 361
 - 30 Wang R, Jia ZP, Fan JJ *et al.* Separation of cefoperazone enantiomers using β -cyclodextrin as chiral additive by capillary zone electrophoresis. *Chirality* 2004, 23(16): 45
 - 31 NIU Chang-qun(牛长群), ZHU Shi-qing(祝仕清). LC-MS analysis of related substances in ampicillin and amoxicillin(氨苄西林、阿莫西林中相关物质的LC-MS分析). *Acta Pharm Sin* (药理学学报) 2001, 36(10): 758
 - 32 WANG Peng-yuan(王鹏远), ZHANG Jin-lan(张金兰). Applications of LC/MS in discovery and characterization of related impurities in drug(LC/MS技术在发现和鉴定药物中有关物质的应用). *J Chin Mass Spectr Soc* (质谱学报) 2010, 31(6): 36

(本文于2010年3月2日收到)