

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

本期导读:

2020年美国FDA批准上市的新药简介

刘潍源, 林快乐, 许文倩, 殷晓伟, 周伟澄

药物制剂中药物与辅料相互作用的研究进展

张倩, 夏学军

培南类抗菌药质量控制方法的研究进展

罗文燕, 丁颖, 秦峰, 刘浩



微信号: cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

2021年1月

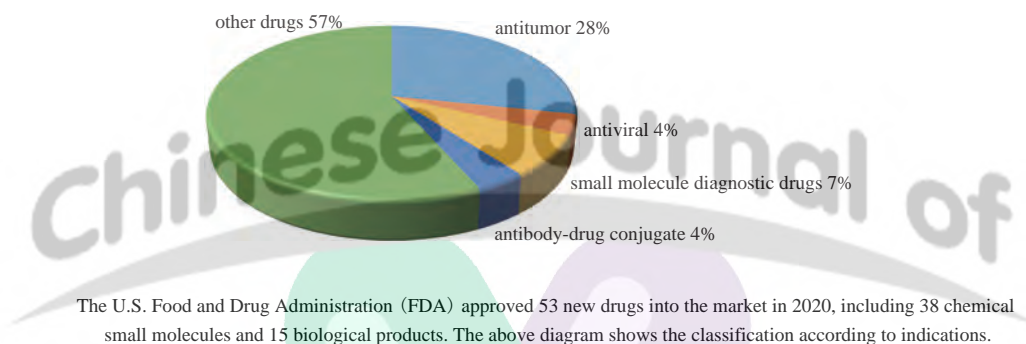
第52卷

Vol.52 No.1

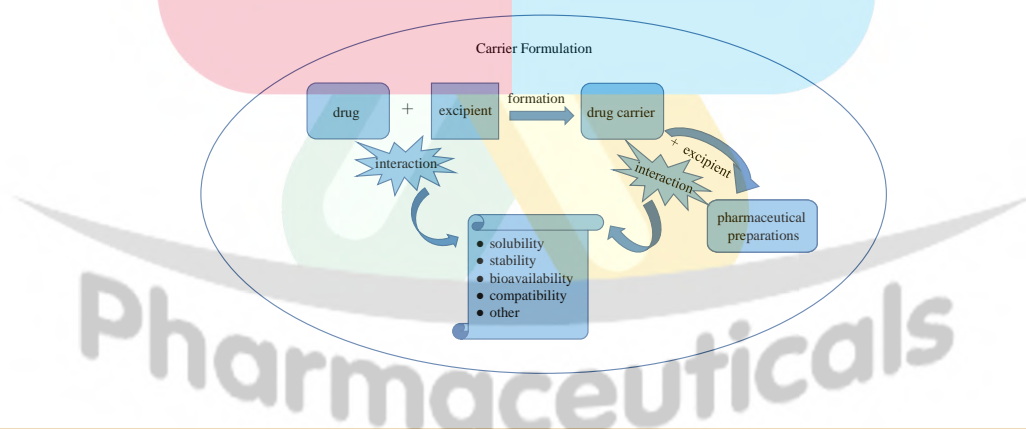


· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

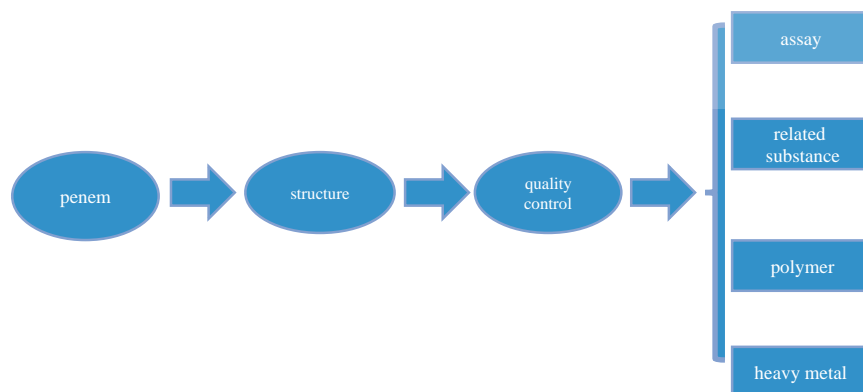
- 1 2020 年美国 FDA 批准上市的新药简介.....刘潍源, 林快乐, 许文倩, 殷晓伟, 周伟澄*
Overviews of the New Drug in 2020 Approved by U.S. FDA.....
.....LIU W Y, LIN K L, XU W Q, YIN X W, ZHOU W C*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.001



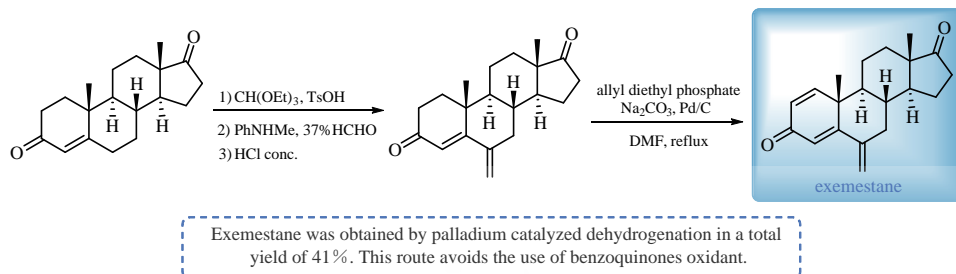
- 32 药物制剂中药物与辅料相互作用的研究进展.....张 倩, 夏学军*
Progress in Interaction between Drugs and Excipients in Pharmaceutical Formulations.....
.....ZHANG Q, XIA X J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.002



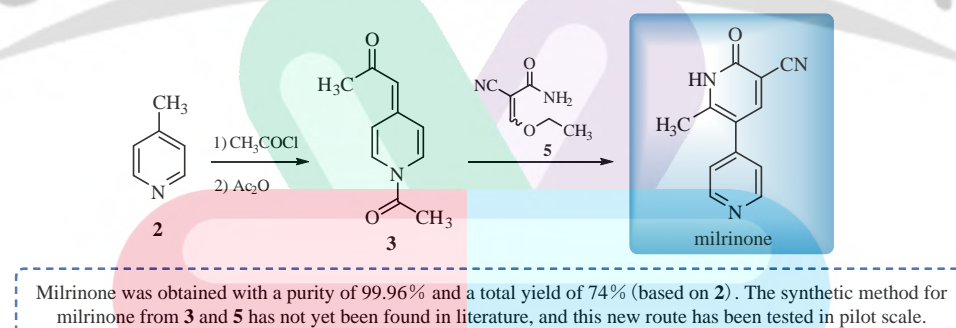
- 42 培南类抗菌药质量控制方法的研究进展.....罗文燕, 丁 颖, 秦 峰, 刘 浩*
Progress on Quality Control of Penem Antibiotics.....LUO W Y, DING Y, QIN F, LIU H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.003



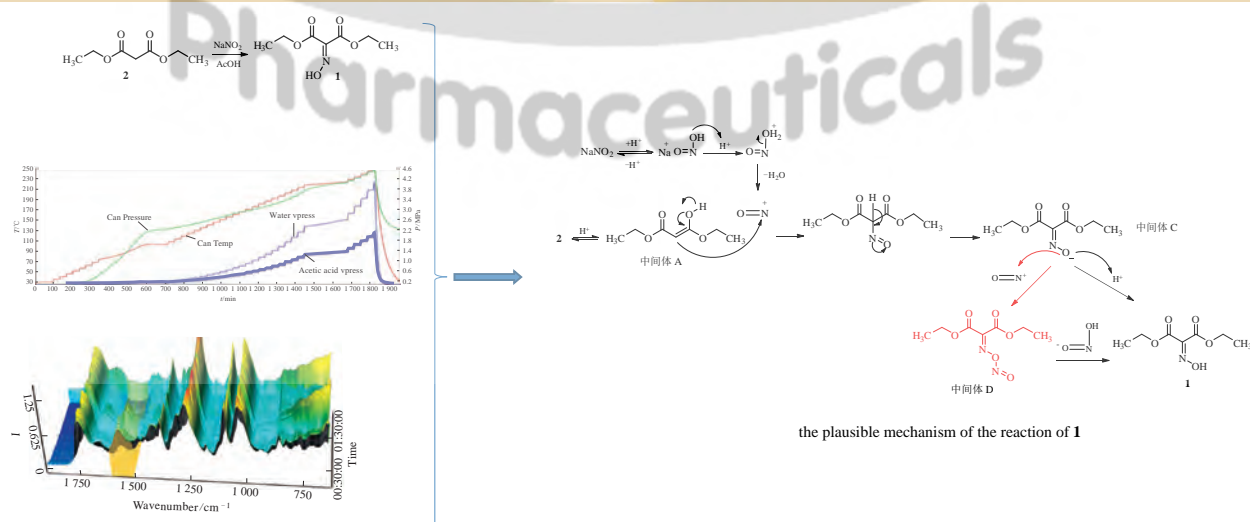
- 56 依西美坦的合成工艺优化.....陈 旺, 党亚锋, 刘兆鹏
Improved Synthetic Process of Exemestane.....CHEN W, DANG Y F, LIU Z P
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.004



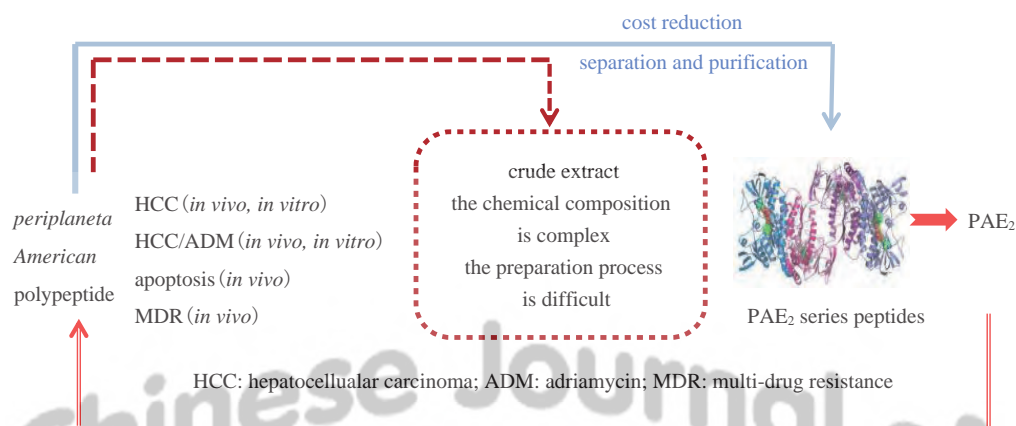
- 59 米力农的合成新工艺.....鲍广龙, 张乃华, 相阳光, 费 凡, 张贵民*
A Novel Synthetic Process for Milrinone.....BAO G L, ZHANG N H, XIANG Y G, FEI F, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.005



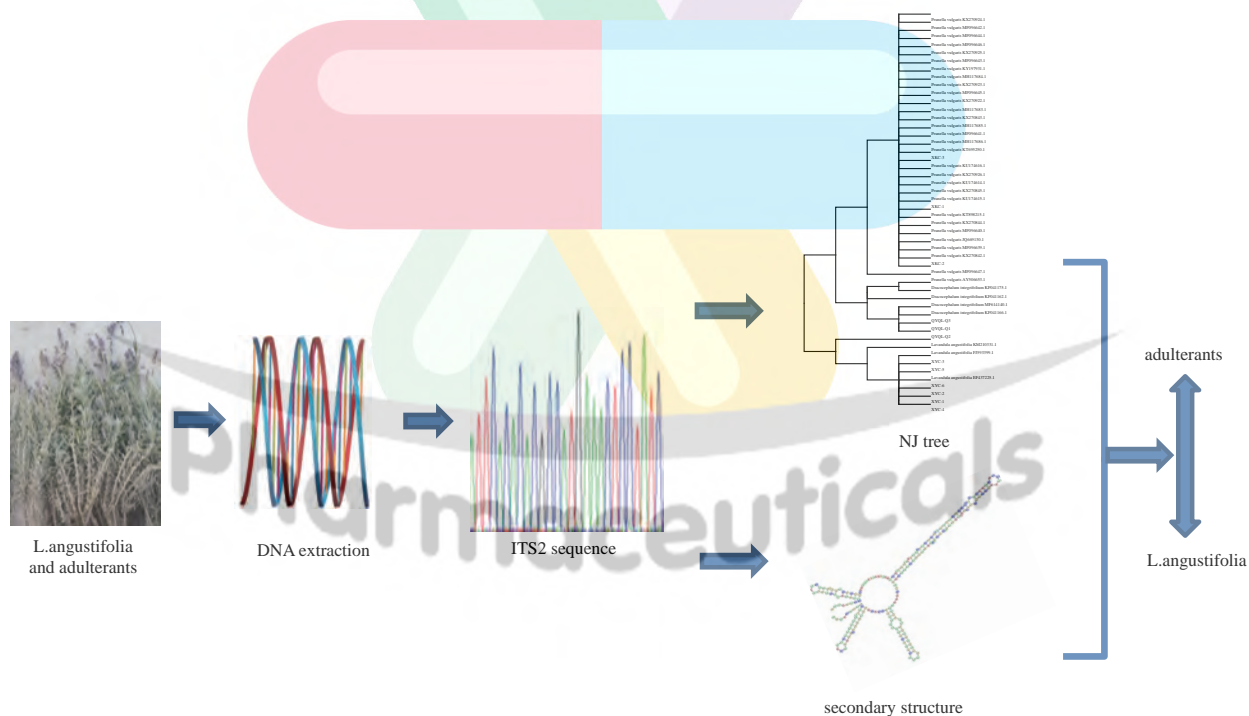
- 63 制备异亚硝基丙二酸二乙酯的反应热安全分析和机理研究.....梅义将, 胡 凯, 翁海军, 杨农纲, 高照波*
Thermal Safety Analysis and Mechanism Explanation of Preparation of Diethyl Isonitrosomalonnate.....MEI Y J, HU K, WENG H J, YANG N G, GAO Z B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.006



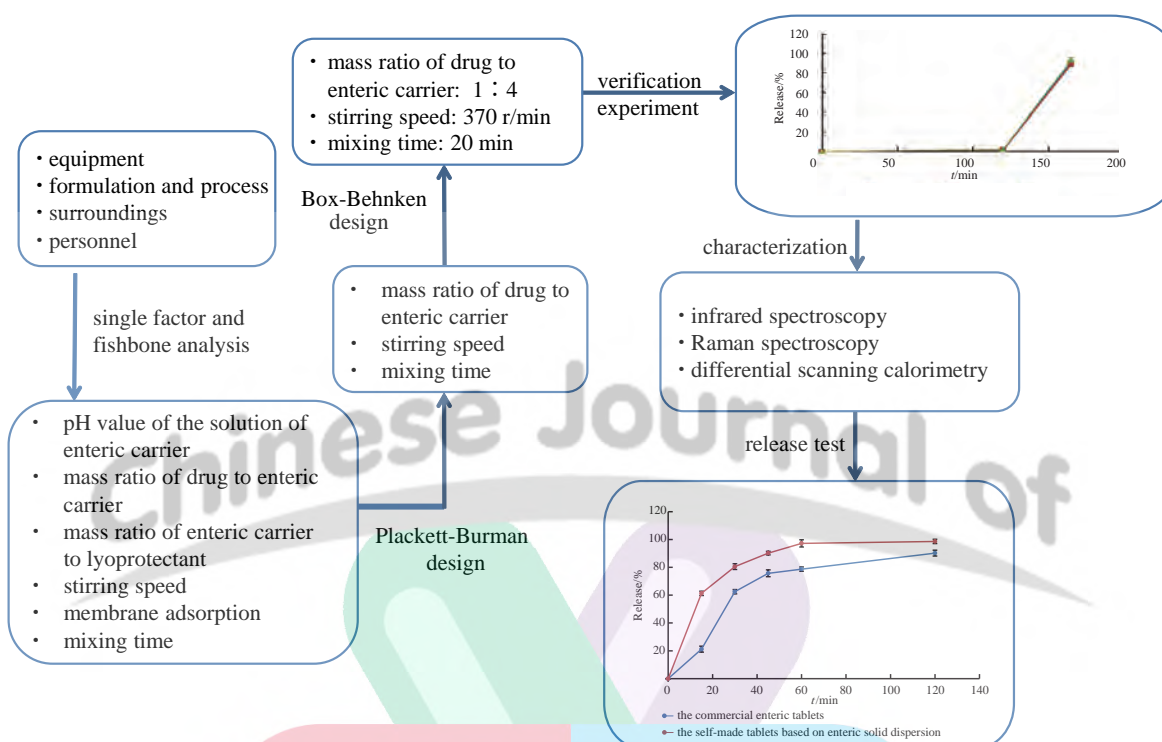
- 68 美洲大蠊多肽 PAE₂ 逆转 BEL-7402/5-FU 细胞多药耐药性的作用及机制研究……………王彦权, 李彩琳, NAJIB Mohammed, 彭 芳, 吴定宇*
Effect and Mechanism of the *Periplaneta American* Polypeptide PAE₂ on Reversing Multi-Drug Resistance of BEL-7402/5-FU Cells……………WANG Y Q, LI C L, NAJIB M, PENG F, WU D Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.007



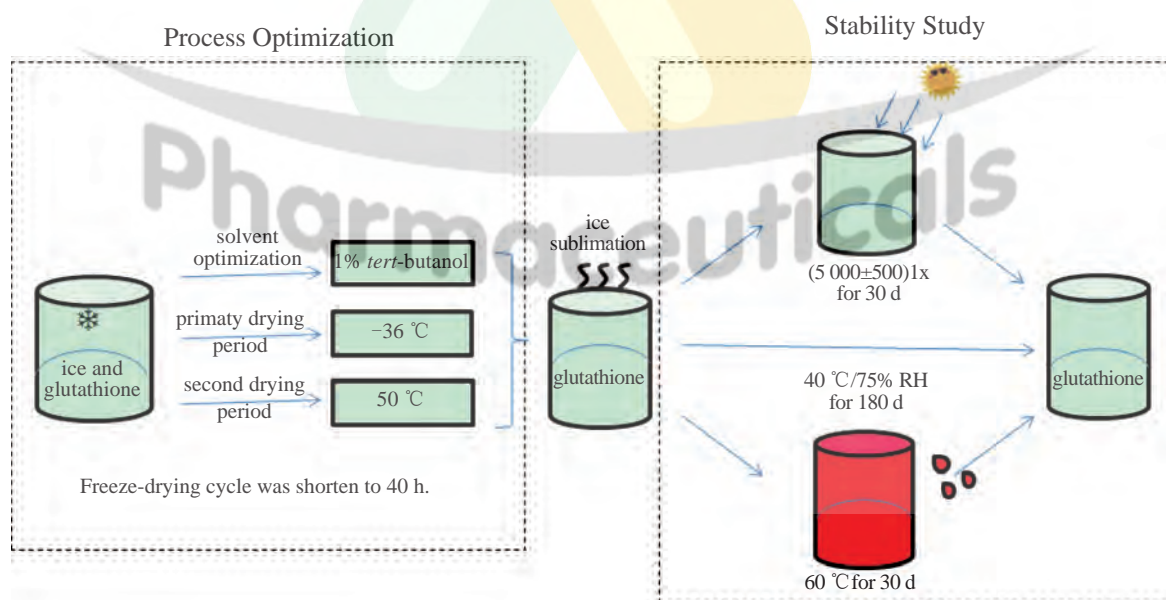
- 80 基于 ITS2 序列鉴别维吾尔药材薰衣草及其混伪品……………韩会靖, 吴强东, 何 江, 程 波*
Identification of Uighur Medicine *Lavandula Angustifolia* and Its Adulterants Based on Internal Transcribed Spacer 2……………HAN H J, WU Q D, HE J, CHENG B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.008



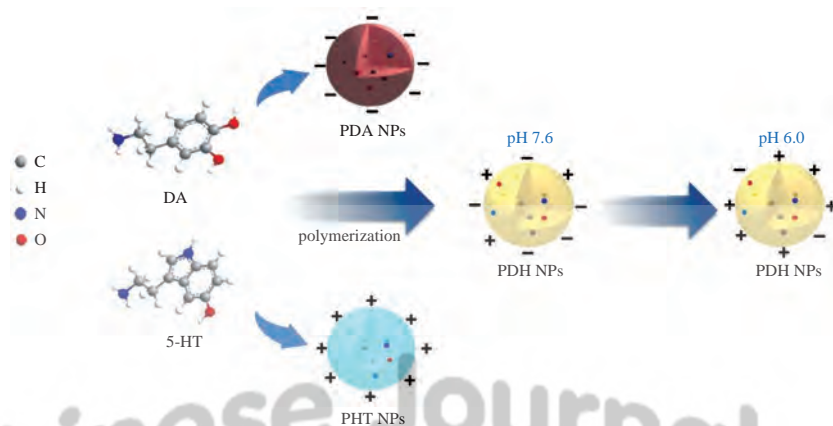
- 86 泮托拉唑钠肠溶固体分散体的制备及表征……张小雯, 孙敬蒙, 宁劲涛, 汪卓明, 张炜煜*
Preparation and Characterization of Pantoprazole Sodium Enteric Solid Dispersion……
……ZHANG X W, SUN J M, NING J T, WANG Z M, ZHANG W Y*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.009



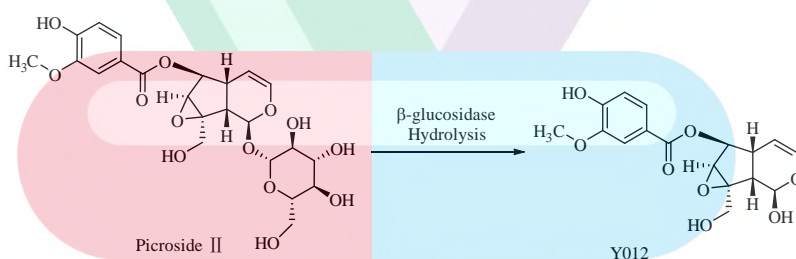
- 94 注射用还原型谷胱甘肽冻干工艺的优化……王洪伟, 田兵*, 李磊, 朱海潮
Optimization of Freeze-drying Process of Reduced Glutathione for Injection……
……WANG H W, TIAN B*, LI L, ZHU H C
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.010



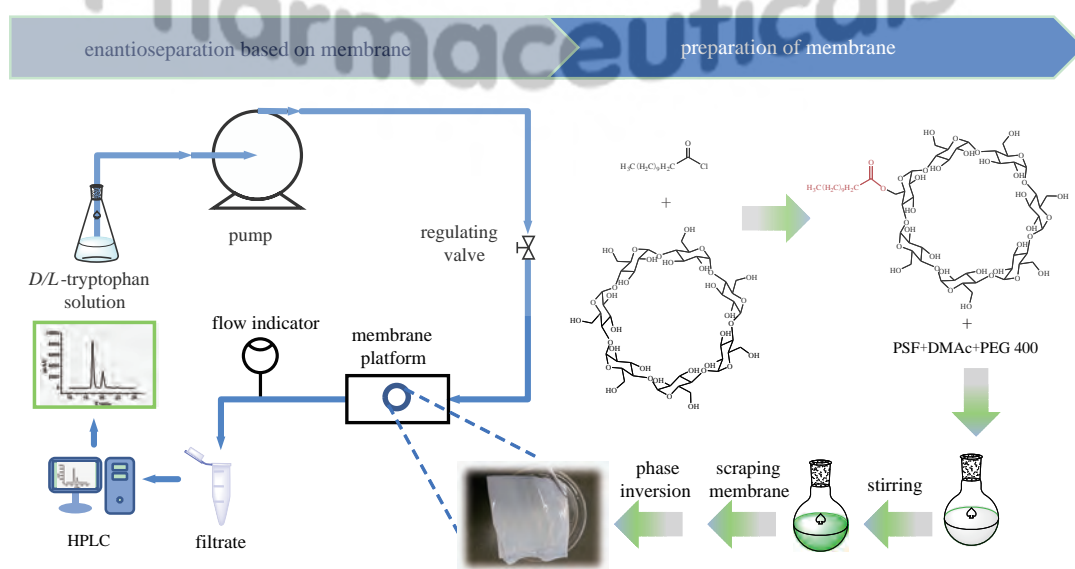
- 99 pH 响应性电荷反转型共聚物纳米粒的构建及其光热性能考察.....朱皎皎, 孟英才, 王胜峰*
Construction and Photothermal Property of pH-responsive Charge-reversal Copolymer Nanoparticles
.....ZHU J J, MENG Y C, WANG S F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.011



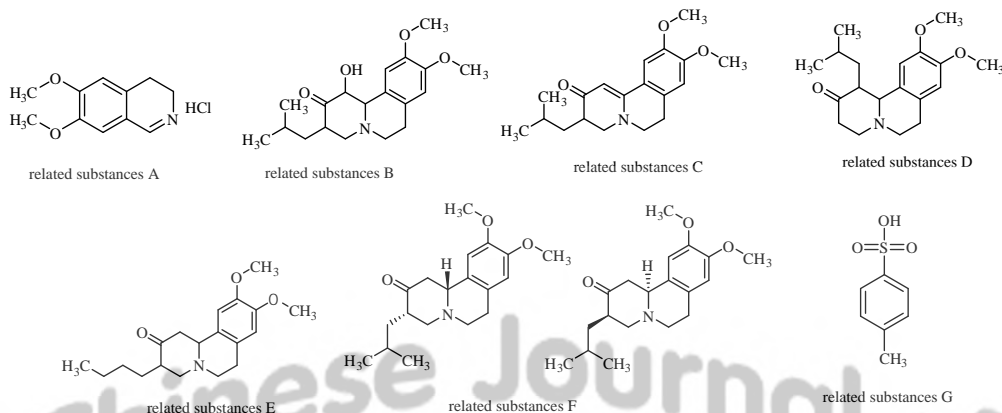
- 106 胡黄连苷Ⅱ苷元的制备及其对缺血再灌注损伤小鼠治疗作用的研究.....曹琳晓, 赵金伟, 朱 濛, 姚景春, 张贵民*
Preparation of the Picroside II Aglycone and Its Therapeutic Effect on Ischemia Reperfusion Injury in Mice.....CAO L X, ZHAO J W, ZHU M, YAO J C, ZHANG G M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.012



- 112 十二酰基-β-环糊精聚砜共混膜的制备及其在色氨酸手性拆分中的应用.....白小平, 罗 欢, 陈建秋, 季一兵*
Preparation of Dodecyl-β-cyclodextrin Polysulfone Blend Membrane and Its Application in Chiral Resolution of Tryptophan.....BAI X P, LUO H, CHEN J Q, JI Y B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.013



- 120 HPLC-UV 法测定丁苯那嗪原料药中的有关物质.....徐桂丽, 周爱南, 何奇, 万博, 张庆伟*
Determination of Related Substances in Tetrabenazine by HPLC-UV.....
.....XU G L, ZHOU A N, HE Q, WAN B, ZHANG Q W*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.014



HPLC-UV dual wavelength method was used to determine seven related substances in tetrabenazine. The method was sensitive, selective and reproducible. Meanwhile, an unknown oxidative degradation impurity B was identified as 1-hydroxy-3-isobutyl-9,10-dimethoxy-1,3,4,6,7,11b-hexahydropyrido [2,1- α] isoquinoline-2-ketones.

· 药学管理与信息 (Pharmaceutical Management & Information) ·

- 131 关于药品 GMP 供应商管理主要风险点的探讨.....薛峰, 奚泉*
Discussion on the Main Risk Points of Supplier Management in Pharmaceutical GMP.....
.....XUE F, XI Q*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.015
- 137 专利视角下石墨烯在生物医药领域的研究进展.....杨伟超, 曹寅虎*
Application of Graphene in the Field of Biomedicine from the Patent Perspective.....
.....YANG W C, CAO Y H*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.016
- 143 浅析我国的药品专利期限补偿制度.....王玮
Discussion on the System of Drug Patent Term Compensation.....WANG W
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.017

· 其他 ·

《中国医药工业杂志》栏目内容和要求 (147)

《中国医药工业杂志》征稿简则 (148)

广告索引 (142)

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2021年第52卷 第1期 1月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.52 No.1 January 10, 2021

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
编 辑 出 版	《中国医药工业杂志》编辑部	Edited by	Editorial Board of Chinese Journal of Pharmaceuticals
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号(200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 箱	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 箱	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市邮政公司报刊发行局	Domestic Distributed by	Shanghai Post Company Newspaper Issuance Bureau
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*150*zh*P*20.00* *17*2021-01

版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070



CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

《中国医药工业杂志》第十六届编辑委员会
EDITORIAL BOARD OF 《CHINESE JOURNAL OF PHARMACEUTICALS》
(以姓名拼音为序)

名誉主编 (HONORARY EDITOR-IN-CHIEF)

桑国卫* (SANG Guowei)

主任编委 (EDITOR-IN-CHIEF)

陈芬儿* (CHEN Fener)

顾问 (CONSULTANT)

白 骅 (BAI Hua)

孔德云 (KONG Deyun)

吴晓明 (WU Xiaoming)

陈凯先* (CHEN Kaixian)

李绍顺 (LI Shaoshun)

杨胜利* (YANG Shengli)

丁 健* (DING Jian)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

侯惠民* (HOU Huimin)

王广基* (WANG Guangji)

副主任编委 (ASSOCIATE EDITOR-IN-CHIEF) (常务副主任编委)

陈代杰[△] (CHEN Daijie)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

王军志* (WANG Junzhi)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

潘广成 (PAN Guangcheng)

杨 超 (YANG Chao)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

胡文浩 (HU Wenhao)

唐 岳 (TANG Yue)

张贵民 (ZHANG Guimin)

周 斌 (ZHOU Bin)

李明华 (LI Minghua)

王 浩[△] (WANG Hao)

张 霁 (ZHANG Ji)

周伟澄[△] (ZHOU Weicheng)

编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

范代娣 (FAN Daidi)

傅 磊 (FU Lei)

郭 文 (GUO Wen)

胡海峰 (HU Haifeng)

金 拓 (JIN Tuo)

刘东飞 (LIU Dongfei)

柳 红 (LIU Hong)

陆伟跃 (LU Weiyue)

马 璟 (MA Jing)

邵 蓉 (SHAO Rong)

孙会敏 (SUN Huimin)

陶 涛 (TAO Tao)

王建新 (WANG Jianxin)

王 彦 (WANG Yan)

吴 彤 (WU Tong)

杨立荣 (YANG Lirong)

殷 明 (YIN Ming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

郑起平 (ZHENG Qiping)

周建平 (ZHOU Jianping)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

常 艳 (CHANG Yan)

邓卫平 (DENG Weiping)

方 浩 (FANG Hao)

甘 勇 (GAN Yong)

何 军 (HE Jun)

胡又佳 (HU Youjia)

李范珠 (LI Fanzhu)

刘玲玲 (LIU Lingling)

龙亚秋 (LONG Yaqui)

罗国强 (LUO Guoqiang)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

沈 琦 (SHEN Qi)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

涂家生 (TU Jiasheng)

王 健 (WANG Jian)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴 伟 (WU Wei)

杨 明 (YANG Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

钟大放 (ZHONG Dafang)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

丁锦希 (DING Jinxi)

冯 军 (FENG Jun)

干荣富 (GAN Rongfu)

何 菱 (HE Ling)

黄则度 (HUANG Zedu)

李建其 (LI Jianqi)

刘新泳 (LIU Xinyong)

卢 懿 (LU Yi)

罗一斌 (LUO Yibin)

潘卫三 (PAN Weisan)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

孙 逊 (SUN Xun)

涂 涛 (TU Tao)

王 旻 (WANG Min)

魏树源 (WEI Shuyuan)

吴 勇 (WU Yong)

杨苏蓓 (YANG Subei)

张福利 (ZHANG Fuli)

张卫东 (ZHANG Weidong)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

朱建英 (ZHU Jianying)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

董 琳 (DONG Lin)

冯 中 (FENG Zhong)

古双喜 (GU Shuangxi)

何严萍 (HE Yanping)

黄志红 (HUANG Zhihong)

李三鸣 (LI Sanming)

刘 忠 (LIU Zhong)

陆伟根 (LU Weigen)

吕 扬 (LÜ Yang)

朴虎日 (PIAO Huri)

苏为科 (SU Weike)

汤 磊 (TANG Lei)

屠永锐 (TU Yongrui)

王全瑞 (WANG Quanrui)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨玉社 (YANG Yushe)

张启明 (ZHANG Qiming)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

*院士

《中国医药工业杂志》编辑部成员 (EDITORIAL STAFF)

总编辑 (Managing Editor): 周伟澄 (ZHOU Weicheng)

副总编辑 (Associate Managing Editor): 黄志红 (HUANG Zhihong), 刘玲玲 (LIU Lingling)

责任编辑 (Editor): 刘玲玲 (LIU Lingling) (兼), 王 盈 (WANG Ying), 许文倩 (XU Wenqian), 刘艺楠 (LIU Yinan)

美术编辑 (Art Editor): 沈建成 (SHEN Jiancheng), 陆燕玲 (LU Yanling), 钱苗苗 (QIAN Miaomiao)

编辑助理 (Editorial Assistant): 韦旭华 (WEI Xuhua)

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 李朝凤 (LI Chaofeng), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

承办单位: 上海数图健康医药科技有限公司

协办单位: 鲁南制药集团股份有限公司; 山东罗欣药业集团股份有限公司; 浙江海正集团有限公司

培南类抗菌药质量控制方法的研究进展

罗文燕^{1,2}, 丁颖², 秦峰², 刘浩^{2*}

(1. 中国医药工业研究总院, 上海 201203; 2. 上海市食品药品检验所, 上海 201203)

摘要: 培南类抗菌药具有抗菌谱广、抗菌活性强等特点, 用于多重耐药菌及重症感染的治疗。为了加强药物的安全性和有效性, 本文主要综述了培南类抗菌药质量研究方面的进展, 介绍了培南类抗菌药的结构特点, 以及含量、有关物质、聚合物杂质和金属杂质等的检测方法, 为培南类抗菌药的质量控制提供参考与借鉴。

关键词: 培南类抗菌药; 结构特点; 有关物质; 质量控制

中图分类号: R917; R927 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2021)01-0042-14

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2021.01.003

Progress on Quality Control of Penem Antibiotics

LUO Wenyan^{1,2}, DING Ying², QIN Feng², LIU Hao^{2*}

(1. China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Shanghai Institute for Food and Drug Control, Shanghai 201203)

ABSTRACT: Penem antibiotics have broad antibacterial spectrum and strong antibacterial activity, which are used for the treatment of multi-drug resistant bacteria infections. In order to strengthen the safety and effectiveness of the drugs, the progress in the quality research was reviewed in the paper, including assay, detection of the related substances, polymers and metal impurities, providing some references for quality control of penem antibiotics.

Key Words: penem antibiotics; structural characteristic; related substance; quality control

培南类抗菌药对革兰阳性菌、革兰阴性菌、厌氧菌和多重耐药菌均有很强的抗菌活性, 适用于许多耐药菌的感染及重症感染^[1-2]。目前, 培南类抗菌药主要有亚胺培南(imipenem)、美罗培南(meropenem)、法罗培南(faropenem)、帕尼培南(panipenem)、厄他培南(ertapenem)、比阿培南(biapienem)、多利培南(doripenem)、泰比培南(tebipenem)、托莫培南(tomopenem)和阿祖培南(razupenem)等^[3]。本文简介其结构特点后, 重点综述本类药物的质量研究方法, 包括药典收载和文

献报道的质量控制方法。

1 药物的结构特点

培南类抗菌药的基本骨架是碳青霉烯(除法罗培南为青霉烯外), 由四元 β -内酰胺环与含有双键的五元环稠合而成的双环系统, 其结构见表1。 β -内酰胺环由于四元环张力较大, 化学性质不稳定, 易发生开环而导致失活, 与五元环稠合后增加了化合物的稳定性。碳碳双键位于碳青霉烯2,3-位之间, 该双键的电子效应活化 β -内酰胺环, 从而使其对革兰阴性菌、革兰阳性菌、需氧菌与厌氧菌都具有极强的抗菌活性。同时双键的饱和及移位均可导致活性丧失。

碳青霉烯的6位接有1-羟基乙基, 其立体构型对活性起着至关重要的作用。通常1-羟基乙基侧链为反式构型的抗菌药抗菌谱广, 抗菌活性强, 且对 β -内酰胺酶稳定, 但可被金属 β -内酰胺酶灭活, 使细菌产生耐药性^[3]。 β -内酰胺酶可分为活性位点

收稿日期: 2019-12-12

作者简介: 罗文燕(1996—), 女, 硕士研究生, 专业方向: 药物分析。

Tel: 18516607652

E-mail: wenyanluo789@163.com

通信联系人: 刘浩(1968—), 男, 主任药师, 从事抗菌药物的质量分析。

Tel: 18001677180

E-mail: liuhao1968@hotmail.com

含丝氨酸残基的丝氨酸 β -内酰胺酶与活性依赖金属离子的金属 β -内酰胺酶。丝氨酸 β -内酰胺酶与抗菌药结合成非共价键 Michaelis 复合物，接着该酶活性位点上丝氨酸的羟基侵袭 β -内酰胺环，使 β -内酰胺环开环，进而使抗菌药失效。虽然碳青霉烯类化合物能迅速将短链酶上的丝氨酸残基酯化，但反式-1-羟基乙基取代了活性位点上水解所需的水，抑制了水解反应，使得 β -内酰胺酶停留在酰化阶段，从而提高了抗菌药对 β -内酰胺酶的稳定性。金属 β -内酰胺酶却不同，其活性位点上的金属离子（通常是 Zn^{2+} ）与相关氨基酸结合导致 β -内酰胺环被破坏，进而使抗菌药失效，而不需要与 β -内酰胺共价^[3]。

碳青霉烯的4位引入 β -甲基，可以增加对肾脱氢肽酶-1 (DHP-1) 的稳定性，减轻肾毒性^[4-5]；3位的取代基同样对药物不良反应具有重大影响^[5-6]。比如，比阿培南3位的三唑阳离子更难与 γ -氨基丁酸受体 (GABA) 结合，因此可以降低神经毒性及肾毒性^[1,5]。另外，3位的取代基也是影响抗菌活性的重大因素^[5,7-8]。比阿培南3位的三唑阳离子是影响外膜渗透性的关键，使其抑制革兰阴性菌和厌氧菌的活性比亚胺培南强，尤其是对铜绿假单胞菌^[5,8]。3位引入 N -(4,5-二氢-2-噻唑基) 氮杂环丁烷硫基的泰比培南对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎链球菌、肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌、肺炎军团菌和黏膜炎莫拉菌的抗菌活性是亚胺培南的2~16倍^[5]。

2 国内外药典分析方法汇总

目前，对于培南类抗菌药，药典收载的品种不全，国内外药典仅记载了亚胺培南、美罗培南、法罗培南和帕尼培南的质量控制方法，其余培南类抗菌药均未被收载。培南类抗菌药因含发色基团，《中华人民共和国药典》2015版 (ChP 2015)、欧洲药典第10版 (EP 10)、美国药典43版 (USP 43)、英国药典2020版 (BP 2020) 和日本药典17版 (JP 17) 对其含量及有关物质测定均采用紫外检测器检测，见表2。表2中有关物质的结构见图1。

3 含量测定方法

目前测定培南类抗菌药含量的方法有高效液相

表1 培南类抗菌药的化学结构

Tab.1 Chemical Structures of Penem Antibiotics

碳青霉烯通式		法罗培南
药物	R ₄	R ₃
亚胺培南	-H	
美罗培南	-CH ₃	
帕尼培南	-H	
厄他培南	-CH ₃	
比阿培南	-CH ₃	
多利培南	-CH ₃	
泰比培南	-CH ₃	
托莫培南	-CH ₃	
阿祖培南	-H	

色谱 (HPLC) 法、毛细管电泳 (CE) 法、紫外分光光度 (UV) 法、微生物检定法和流动注射化学发光法等。

3.1 HPLC 法

HPLC 法具有准确、灵敏、简便、重复性高和普遍适用等特点，已广泛用于培南类抗菌药的含量测定和质量控制。表3列举了测定培南类抗菌药含量的 HPLC 分析方法。另外某些培南类抗菌药（如亚胺培南、帕尼培南）在 HPLC 分析过程中以一对

表 2 国内外药典对培南类抗菌药有关物质的 HPLC 分析方法汇总¹⁾

适用药物及其有关物质	检测条件					参考药典
	色谱柱	柱温/℃	流动相	流速/ml·min ⁻¹	检测波长/nm	
亚胺培南、硫霉素、 亚胺培南开环物	C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 3 μm)	30	A 为磷酸盐溶液 (pH 7.3) : 乙腈 (99.3 : 0.7), B 为磷酸盐溶液 (pH 7.3) : 乙腈 (75 : 25), 梯度洗脱 原料药 : 30 ; 制剂 : 50	1.0	210	EP 10, BP 2020
亚胺培南	ODS 柱 (4.6 mm×300 mm)	原料药 : 30 ; 制剂 : 50	原料药 : 磷酸钾缓冲液 (pH 6.8) ; 制剂 : 含己烷磺酸钠的磷酸钾缓冲液 (pH 6.8)	原料药 : 1.5 ; 制剂 : 2.0	原料药 : 300 ; 制剂 : 254	USP 43
亚胺培南、硫霉素	C ₁₈ 柱 (300 mm×3.9 mm, 10 μm)	25	0.1 mol/L 3- 吗啉代丙烷磺酸 (MOPS) 溶液 (pH 7.0) : 乙腈 (100 : 1)	-	280	JP 17
美罗培南及其开环物、 二聚 A	C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	40	0.1% 三乙胺溶液 (pH 5.0) : 乙腈 (100 : 7)	1.6	220	EP 10, BP 2020
美罗培南	ODS 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	-	乙腈 : 甲醇 : 四丁基氢氧化铵溶液 (pH 7.5) (15 : 10 : 75)	1.5	300	USP 43
美罗培南	C ₁₈ 柱 (6.0 mm×150 mm, 5 μm)	25	含三乙胺的磷酸盐溶液 (pH 5.0) : 甲醇 (5 : 1)	-	220	JP 17
美罗培南及其开环物、 二聚 A	ODS 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	40	0.1% 三乙胺溶液 (pH 5.0) : 乙腈 (100 : 7)	1.6	220	USP 43
美罗培南及其开环物、 二聚 A	C ₁₈ 柱 (6 mm×150 mm, 5 μm)	40	含三乙胺的磷酸盐溶液 (pH 5.0) : 乙腈 (100 : 7)	-	220	JP 17
美罗培南及其有关 物质 (未标注结构)	C ₁₈ 柱	-	0.1% 三乙胺溶液 (pH 5.0) : 乙腈 (93.5 : 6.5)	-	220	ChP 2015
法罗培南钠及其 S 异 构体		40	含四丁基溴化铵的磷酸盐溶液 : 乙腈 (87 : 13)	-	240	JP 17
法罗培南钠及其 S 异 构体	C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	40	A 为含四丁基溴化铵的磷酸盐缓冲液, B 为含四丁基溴化铵的磷酸盐缓冲液 : 乙腈 (50 : 50), 梯度洗脱	1.0	240	ChP 2015
法罗培南	C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	40	含四丁基溴化铵的磷酸盐溶液 : 乙腈 (87 : 13)	-	305	JP 17
法罗培南	C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	40	含四丁基溴化铵的磷酸盐溶液 : 乙腈 (85 : 15)	1.0	305	ChP 2015
帕尼培南的有关物质 (未标注结构)	十八烷基硅烷化多孔玻璃柱 (4 mm×250 mm, 7 μm)	40	A 为磷酸二氢钠溶液 (pH 8.0) : 乙腈 (100 : 2), B 为磷酸二氢钠溶液 (pH 8.0) : 乙腈 (75 : 25), 梯度洗脱	1	220	JP 17
帕尼培南	十八烷基硅烷化有机硅聚合物涂层 硅胶柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	40	20 mmol/L MOPS 溶液 (pH 8.0) : 乙腈 (50 : 1)	-	280	JP 17

注 : 1) “-” 表示未报道

难以分离的阻转异构体形式存在,会影响色谱峰形。刘浩等对培南类抗菌药阻转异构体的分离和色谱峰形进行了研究^[9-10],为建立良好的 HPLC 分析方法提供了借鉴依据。

3.2 CE 法

与 HPLC 法相比,CE 法具有仪器成本低、分析速度快、分离效率高、消耗试剂少且对环境友好等特点。PALIOSA 等以 pH 8.0 的 0.1 mol/L 硼酸缓冲液为电解质,以盐酸普鲁卡因胺为内标,在波长 298 nm 处测定多利培南的含量;在 5% 的置信区间内,CE 法与 HPLC 法的测定结果无统计学差异^[11]。

3.3 UV 法

由于紫外分光光度计比较普及,操作简单,UV 法又有较高的准确度和精密度,因此应用较为广泛,主要用于药品的定量分析。CIELECKA-PIONTEK 等采用一阶导数的 UV 法测定含有降解物的制剂中比阿培南的含量^[12]。HASSAN 等采用 UV 法研究厄他培南的稳定性,通过一阶导数和比值的一阶导数来测定厄他培南的纯度,在其主要降解产物即开环物存在下,该法也能准确定量^[13]。

3.4 微生物检定法

微生物检定法专属性较差,受环境、时间影响大,且分析时间长,但该法直观,所需设备简单,成本低。在无其他抗菌药干扰下,该法对亚胺培南的检测具有特异性,不受亚胺培南中硫霉素的干扰^[14]。GRAVALLESE 等采用 HPLC 法测定人血浆和尿液中的亚胺培南的含量,并与微生物检定法的结果进行比较,显示两者具有很好的相关性^[14]。

3.5 流动注射化学发光法

流动注射分析是在热力学非平衡条件下,通过载流驱动重现处理试样或试剂区带的动态定量分析技术,常与化学发光检测联用构成流动注射化学发光法,具有稳定性好、分析速度快、灵敏度高、分析成本低以及仪器设备简单等优点^[15]。翟倩等利用比阿培南在碱性介质中对铁氰化钾氧化鲁米诺化学发光体系具有明显的增敏作用,且光信号的增值与浓度在一定范围内成正比特性,建立了比阿培南含量的测定方法^[15]。

3.6 其他

殷果等利用美罗培南浓度与其旋光度呈线性关系的特性,测定注射用美罗培南的含量,该法简便、快捷^[16]。

核磁共振法的原理是在相同的化学环境中不同氢质子的响应值仅与氢质子的数量有关^[17]。冯艳春等根据核磁共振各共振峰的积分值推算所代表化合物的自旋核数量来定量比阿培南标准物质,为药物基准物质的含量测定提供了新方法^[18]。

鉴于亲水作用色谱适合分析极性化合物,朱银芳等以 XAmide 为色谱填料,建立了测定人尿液和自来水中比阿培南、美罗培南、多利培南与厄他培南含量的亲水作用色谱方法^[19],比阿培南、多利培南和厄他培南的线性范围为 0.1 ~ 250 mg/L,美罗培南的线性范围为 0.5 ~ 250 mg/L,线性相关系数均大于 0.999。

4 有关物质的分析方法

培南类抗菌药在酸、碱、氧化条件下极易降解,在高温、光照条件下较稳定。固体状态时的降解主要取决于湿度,随着空气中相对湿度的增加,其降解速率增大^[20]。但法罗培南对湿度的敏感性相对较低,其原因可能为 β -内酰胺环与噻唑烷环的融合降低了环内张力,从而增加了稳定性;乙烯基上存在硫原子和氮原子,这种异头效应使得环更加稳定^[21]。在水溶液中,培南类抗菌药极易发生降解反应,主要降解产物为一对互变异构体开环物(图 2),其他产物为聚合物^[21-24]。降解产物的形成与溶液的 pH 值、初始浓度等因素相关^[23-24]。以亚胺培南为例(图 1),硫霉素是因 3 位侧链在碱性条件下水解产生^[22],而其开环物在酸性、碱性条件下均能产生。培南类抗菌药的初始浓度对其降解速率也有一定的影响。ITO 等研究了初始浓度对帕尼培南降解的影响^[23],结果表明在酸性条件下,降解速率随着初始浓度的增加而增大,且一阶速率常数与初始浓度呈线性关系,降解速率为拟一级反应,而在碱性条件下降解速率不受初始浓度的影响。另外,培南类抗菌药也可能存在异构体,如法罗培南钠的 S 异构体(图 1)是其主要杂质。

培南类抗菌药的降解开环物、异构体、聚合物均有紫外吸收,国内外药典对有关物质分析均采用 HPLC 法(紫外检测器),而 CE 法、高效液相色谱-质谱(HPLC-MS)法可为其质量控制提供补充分析方法。

4.1 HPLC 法

表 3 列举了 HPLC 法(紫外检测器)测定培南类抗菌药有关物质的色谱条件。表 3 中 HPLC 法的流动相有含常规缓冲盐的、含 MOPS 溶液的、含四丁基铵盐的以及含己烷磺酸钠的。含常规缓冲盐的流动相包括硼酸盐溶液-甲醇、三乙胺溶液-乙腈、乙酸铵溶液-乙腈、碳酸氢铵溶液-乙腈、乙酸铵溶液-乙腈/甲醇和磷酸盐溶液等。此类流动相不含离子对试剂,平衡时间较短,目前选用较多。

培南类抗菌药极性大,在反相色谱柱上的保留时间比较短,因此在流动相中可加入相应的离子对试剂,与培南类抗菌药结合形成在色谱柱上有保留的分子。本实验室在测定比阿培南有关物质时,观察到采用含两性离子缓冲剂 MOPS 的流动相时,检测基线的噪声较大,有多个空白峰,且仅检出 1~2 个杂质;采用含阳离子对试剂四丁基溴化铵的流动相时,色谱系统的平衡时间较长,基线噪声较大,

比阿培南保留较弱;采用含阴离子对试剂己烷磺酸钠的流动相时,色谱系统的平衡时间较长,但离子对试剂延长了比阿培南在色谱柱上的保留时间,从而改善了分离效果。

HPLC 法(紫外检测器)在使用过程中也有不足:培南类抗菌药部分杂质由于 β -内酰胺环开环,破坏了原有的共轭体系,导致其紫外吸收随着波长的增加而减弱。因此,培南类抗菌药与其杂质的紫外吸收光谱差别较大。例如,比阿培南在 294 nm 处有最大吸收,而其部分杂质因 β -内酰胺开环,在 294 nm 处紫外吸收较弱,响应较低,因此大多数方法在测定比阿培南有关物质时常采用 220 nm 波长,这在一定程度上限制了流动相中有机溶剂种类的选择。

4.2 CE 法

MICHALSKA 等应用 CE 法测定了比阿培南的有关物质,采用中性毛细管,以 22.5 mmol/L 甲酸盐缓冲液(pH 4.3)和 0.15 mol/L 的十二烷基磺酸钠为背景电解质,通过增强电场吹扫捕集来提高检测限,测得比阿培南的检测限与定量限分别为 0.5 和 1.5 $\mu\text{g/ml}$ ^[85]。该法还可应用于注射用美罗培南的含量测定。

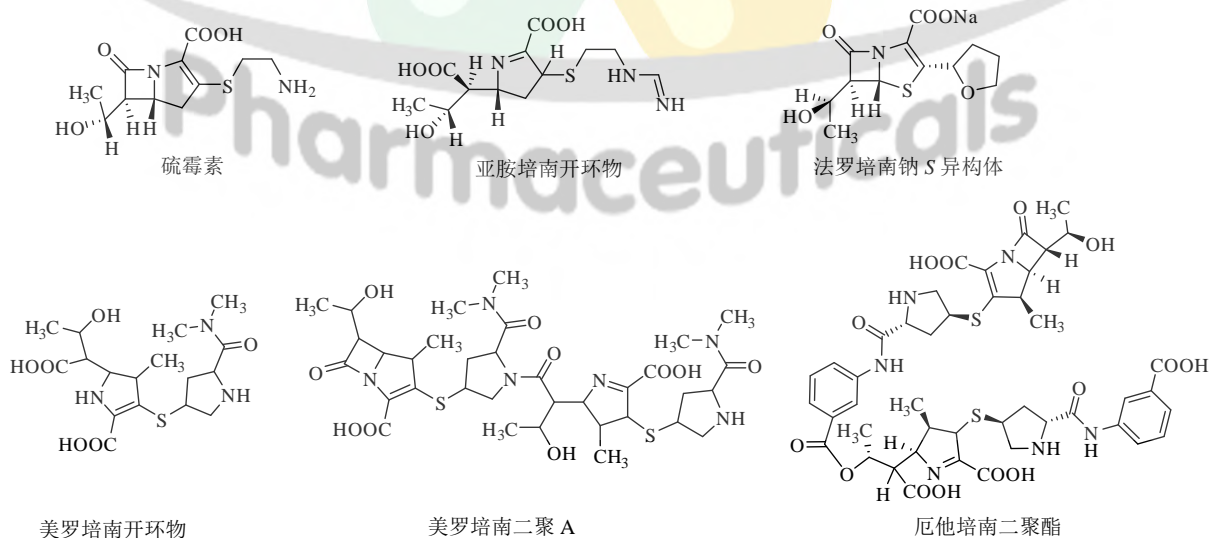


图 1 培南类抗菌药的有关物质

Fig.1 The Related Substances of Penem Antibiotics

表 3 HPLC 法测定培南类抗菌药含量及有关物质的色谱条件
Tab.3 Chromatographic Conditions of HPLC Methods for Determination of Penem Antibiotics and Their Related Substances

适用药物及 有关物质	色谱条件			参考文献
	色谱柱	流动相	流速 /ml·min ⁻¹ 检测波长 /nm	
亚胺培南	Novapak C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm)	0.2 mol/L 硼酸盐溶液 (pH 7.2) : 甲醇 (3 : 97)	1.0	298 [25]
	Hypersil ODS 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	0.01 mol/L 硼酸盐溶液 (pH 7.2) : 甲醇 (98 : 2)	2.0	299 [26]
	Bio-Rad Rosil CN 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	0.1% 磷酸溶液 : 乙腈 (50 : 50)	1.0	265 [27]
	Altecl Alltima C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	含己烷磺酸钠的磷酸盐溶液 : 甲醇 (90 : 10)	1.0	250 [28]
帕尼培南	ODS-2 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	5 mmol/L 磷酸二氢钠溶液 (含 5 mmol/L 十二烷基磺酸钠) : 甲醇 (65 : 35)	0.8	300 [29]
	STR ODS-2 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	2 mmol/L 硼酸盐溶液 : 甲醇 (93 : 7)	1.1	298 [30]
	Partisphere SCX 柱	乙酸盐溶液 (pH 4.8) : 乙腈 (96 : 4)		300 [31]
	C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	0.4 mmol/L 乙酸盐溶液 (pH 4.0) : 甲醇 (90 : 10)	1.6	299 [31]
美罗培南	Cosmosil C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	1/15 mol/L 乙酸盐溶液 : 乙腈 (50 : 50)	1.5	279 [32]
	C ₁₈ 柱 (4.6 mm×200 mm, 5 μm)	20 mmol/L 磷酸盐溶液 (pH 8.0) : 乙腈 (97 : 3)	1.5	260 [33]
	Hypersil C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	0.02 mmol/L 磷酸二氢钾溶液 : 乙腈 (92 : 8)	1.0	300 [34]
	C ₁₈ RP 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	15 mmol/L 磷酸钾溶液 (pH 2.8) : 乙腈 : 甲醇 (84 : 12 : 4)	1.0	307 [35]
美罗培南	Nucleosil 100 C ₁₈ 柱 (4.0 mm×125 mm, 5 μm)	A 为 5 mmol/L 四丁基氯化铵溶液 (pH 7.4), B 为甲醇, 梯度洗脱	1.0	208 [36]
	C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 3 μm)	0.01 mol/L 磷酸盐溶液 (含 5 mmol/L 四丁基氯化铵, pH 7.0) : 甲醇 (70 : 30)	1.0	298 [37]
	Zorbax SB-CN 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	50 mmol/L 乙酸盐溶液 (pH 5.0) : 乙腈 (90 : 10)	1.0	296 [38]
	Symmetry C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	100 mmol/L 乙酸盐溶液 (pH 4.6) : 乙腈 (197 : 3)	1.0	300 [39]
厄他培南	Lichrospher 100 柱 (4.0 mm×250 mm, 5 μm)	30 mmol/L 磷酸盐溶液 : 乙腈 (90 : 10)	1.0	298 [40-41]
	Hypersil C ₁₈ BDS 柱 (4.6 mm×100 mm, 5 μm)	25 mmol/L 磷酸钠溶液 (pH 6.5) : 甲醇 (89.5 : 10.5)	1.0	300 [41]
	LiChrosorb C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 10 μm)	50 mmol/L 乙酸盐溶液 : 乙腈 : 甲醇 : 三乙胺 (75 : 15 : 10 : 0.1)	1.0	298, 297 (MS) [42-43]
	Hypersil ODS 柱 (3.0 mm×125 mm, 3 μm)	A 为 25 mmol/L 乙酸盐溶液 : 甲醇 (95 : 5), B 为甲醇, 梯度洗脱	0.1	300 [44]
厄他培南	YMC Basic 柱 (4.6 mm×100 mm)	A 为 0.05% 磷酸溶液, B 为乙腈, 梯度洗脱	1.5	230 [31]
	YMC C ₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	A 为磷酸溶液 (pH 2.2), B 为乙腈, 梯度洗脱	1.5	220 [45]
	Zorbax Eclipse Plus C ₁₈ 柱 (4.6 mm×50 mm, 3.5 μm)	A 为含 0.2% 甲酸的乙腈溶液, B 为 0.2% 甲酸溶液, 梯度洗脱	MS	[46]
	LiChrosorb C ₁₈ 柱 (4.0 mm×250 mm, 5 μm)	25 mmol/L 磷酸盐溶液 : 甲醇 (15 : 85)	1.2	298 [47]
比阿培南	μBondasphere C ₁₈ 柱 (3.9 mm×150 mm, 5 μm)	0.1 mol/L 乙酸盐溶液 : 乙腈 (197 : 3)	1.0	300 [31]
	C ₁₈ 柱	20 mmol/L 乙酸盐溶液 (pH 7.0) : 乙腈 (100 : 3)		220 [48]
	Shimadzu VP-ODS 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	乙酸钠 (pH 5.0) : 乙腈 (98.5 : 1.5)	1.0	225 [49]
	C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	0.1 mol/L 乙酸盐溶液 (pH 5.0) : 乙腈 (98 : 2)	1.0	300 [50]

(续表)

适用药物及 有关物质	色谱条件			参考文献
	色谱柱	流动相	流速 /ml·min ⁻¹	
多利培南	XBridge C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	50 mmol/L 磷酸钠溶液 (pH 3.2) : 乙腈 (935 : 65)	1.0	[51]
	XBridge C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	0.1 mol/L 乙酸钠溶液 (pH 4.6) : 乙腈 (95 : 5)	1.0	[52]
	Hypersil Phenyl 柱 (4.6 mm×100 mm, 5 μm)	26 mmol/L 磷酸盐溶液 : 甲醇 (96.6 : 4.4)	1.5	[53-54]
	Octadecyl Silica C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	50 mmol/L 磷酸盐溶液 (含 5 mmol/L 四丁基磷酸铵, pH 6.2) : 甲醇 (80 : 20)	0.7	[55]
	Apollo C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	20 mmol/L 磷酸二氢钾溶液 (pH 3.0) : 甲醇 (88 : 12)	1.0	[56]
	μ-Bondapak C ₁₈ 柱	0.1 mol/L 磷酸盐溶液 (pH 6.21)	1.0	[57]
亚胺培南有 关物质	Resolve C ₁₈ Radial-Pak 柱 (8.0 mm×100 mm)	将四丁基硫酸铵 350 mg 和磷酸 4 ml 加至 1 800 ml 水中 (pH 6.85)	1.4	[58]
	Spherisorb ODS-2 C ₁₈ 柱 (4.0 mm×250 mm, 10 μm)	10 mmol/L 磷酸盐溶液 (pH 7.0) : 甲醇 (93 : 7)	1.0	[59]
	Spherisorb CN 柱	10 mmol/L 磷酸二氢钾溶液	0.8	[31]
	LiChrosorb C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 10 μm)	MOPS 溶液 : 乙腈 : 甲醇 (80 : 10 : 10)	1.0	[43]
	ODS C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 3.5 μm)	25 mmol/L 磷酸二氢钾溶液 (pH 3.0) : 乙腈 (90 : 10)	0.8	[60]
	C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	5.7 g/L 磷酸盐溶液 (pH 7.3) : 乙腈 (99.3 : 0.7)	1.0	[61]
	Hypersil ODS 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	A 为 10 mmol/L 磷酸二氢钾溶液, B 为甲醇, 梯度洗脱	300	[62]
	SHSEDO C ₁₈ AQ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	A 为磷酸盐溶液 : 乙腈 (99.3 : 0.7), B 为磷酸盐溶液 : 乙腈 (75 : 25), 梯度洗脱	1.0	[63]
	ODS-Hypersil C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	A 为 10 mmol/L 磷酸盐溶液 : 乙腈 (99 : 1), B 为乙腈, 梯度洗脱	1.0	[64]
	Altech Alltima C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	含己烷磷酸钠的磷酸盐溶液 : 甲醇 (90 : 10)	1.0	[28]
帕尼培南有 关物质	μBondasphere C ₁₈ 柱 (3.9 mm×150 mm)	50 mmol/L 乙酸钠溶液 (pH 5.0) : 乙腈 (94 : 6)	1.0	[65]
	CAPCELL PAK C ₁₈ 柱	20 mmol/L MOPS 溶液 (pH 8.0) : 乙腈 (50 : 1)	280	[23]
	Lichrospher 100 柱 (4.0 mm×250 mm, 5 μm)	30 mmol/L 磷酸盐溶液 : 乙腈 (90 : 10)	1.0	[40-41]
	Sumpax ODS 柱 (6.0 mm×150 mm, 5 μm)	含 0.1% 三乙胺的磷酸盐溶液 (pH 5.0) : 甲醇 (83 : 17)	1.0	[66]
美罗培南有 关物质	MetaChem C ₁₈ RP 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	30 mmol/L 磷酸盐溶液 (pH 3.0) : 乙腈 (90 : 10)	1.0	[67]
	C ₁₈ 柱	12 mmol/L 乙酸钠溶液 : 乙腈 (92 : 8)	1.2	[68]
	μ-Bondapak C ₁₈ 柱	10 mmol/L 庚烷磺酸钠溶液 : 乙腈 (92 : 8)	1.0	[69]
	LiChrosorb C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 10 μm)	5 mmol/L 乙酸钠溶液 : 乙腈 : 甲醇 : 三乙胺 (75 : 15 : 10 : 0.1)	1.0	[70]
	Nova-Pak C ₁₈ 柱 (3.9 mm×150 mm, 4 μm)	20 mmol/L 四丁基氢氧化铵溶液 : 甲醇 : 乙腈 (75 : 10 : 15)	0.8	[31]
	LiChrosorb C ₁₈ 柱 (4.0 mm×250 mm, 5 μm)	12 mmol/L 乙酸钠溶液 : 乙腈 (92 : 8)	1.2	[31]
	ODS C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 3.5 μm)	25 mmol/L 磷酸二氢钾溶液 (pH 3.0) : 乙腈 (90 : 10)	0.8	[60]
	Dikma Diamonsil 柱 (2.1 mm×150 mm, 5 μm)	A 为 5 mmol/L 乙酸钠溶液 (pH 5.0), B 为乙腈, 梯度洗脱	0.3	[71]
	CAPCELL PAK C ₁₈ MG 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	0.02% 三乙胺溶液 : 甲醇 (86 : 14)	1.0	[72]
		0.1% 三乙胺溶液 : 乙腈 (93.5 : 6.5)	220	[73]

(续表)

适用药物及 有关物质	色谱条件			参考文献
	色谱柱	流动相	流速 /ml·min ⁻¹	检测波长 /nm
厄他培南有 关物质	YMC Basic 柱 (4.6 mm×100 mm)	A 为 0.05% 磷酸溶液, B 为乙腈, 梯度洗脱	1.5	230 [31]
	Inertsil Phenyl 制备柱 (100 mm×2.5 cm)	A 为 0.1% 磷酸钠溶液 (pH 8.0), B 为乙腈, 梯度洗脱	1.0	230 [74]
	LiChrosorb C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 10 μm)	50 mmol/L 乙酸铵溶液: 乙腈: 甲醇: 三乙胺 (75: 15: 10: 0.1)	1.0	298, 297 (MS) [43]
	Inertsil ODS C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	A 为 10 mmol/L 乙酸铵溶液, B 为乙腈, 梯度洗脱	1.0	230 [75]
比阿培南有 关物质	SunFire C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	A 为 10 mmol/L 乙酸铵溶液, B 为乙腈, 梯度洗脱	1.0	220 [76]
	Dikma Diamonsil 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	0.1% 三乙胺溶液 (pH 5.0): 乙腈 (99: 1)	1.0	220 [72]
	C ₁₈ 柱	20 mmol/L 乙酸钠溶液 (pH 7.0): 乙腈 (100: 3)		220 [48]
	Shimadzu VP-ODS 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	乙酸铵溶液 (pH 5.0): 乙腈 (98.5: 1.5)	1.0	225 [49]
多利培南有 关物质	C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	乙酸铵溶液 (pH 3.5): 乙腈 (70: 30)	1.3	323 [12]
	Diamonsil C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	0.1% 三乙胺溶液 (pH 5.0): 乙腈 (99: 1)	1.0	254 [77]
	LiChrosorb C ₁₈ 柱 (4.0 mm×250 mm, 5 μm)	12 mmol/L 乙酸铵溶液: 乙腈 (4: 96)	1.0	298 [78]
	Octadecylsilylated silica gel 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	2 mmol/L 磷酸盐溶液 (pH 5.6): 乙腈 (97: 3)	1.0	300 [79]
法罗培南有 关物质	Zorbax SB-Aq C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	A 为 15 mmol/L 乙酸铵溶液: 乙腈 (97: 3), B 为 15 mmol/L 乙酸铵溶液: 乙腈 (7: 3), 梯度洗脱	1.0	230 [80]
	Apollo C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	20 mmol/L 磷酸二氢钾溶液 (pH 3.0): 甲醇 (88: 12)	1.0	220 [56]
	Phenomenex Prodigy ODS-3 柱 (4.6 mm×150 mm, 5 μm)	含四丁基溴化铵的磷酸盐溶液: 乙腈 (85: 15)	1.0	305 [81]
	LiChrospher ODS-3 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	A 为 0.2% 乙酸铵溶液, B 为 0.5% 甲酸溶液, C 为乙腈, 梯度洗脱	1.0	200~400 (MS) [82]
法罗培南有 关物质	Agilent-XDB C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	20 mmol/L 磷酸二氢钾溶液 (pH 6.0): 乙腈 (90: 10)	1.0	256 [83]
	Agilent Zorbax Eclipse XDB C ₁₈ 柱 (4.6 mm×250 mm, 5 μm)	0.02% 三乙胺溶液 (用三氟乙酸调至 pH 2.5): 乙腈 (86: 14)	1.0	247 [21]
	Waters SunFire C ₁₈ 柱 (4.6 mm×150 mm, 3.5 μm)	A 为含四丁基溴化铵的磷酸盐溶液, B 为乙腈, 梯度洗脱	1.5	240 [84]

4.3 HPLC-MS 法

HPLC-MS 法灵敏、快速、专属性强,但使用成本较高,且质谱与非挥发性盐不兼容,限制方法中流动相的选择。程玉宝等利用 HPLC-MS 法测定多利培南的酸降解产物^[80],结果显示该法能够有效控制多利培南的质量,可对其降解杂质准确监控。

5 聚合物杂质的分析方法

在生产、贮存和使用过程中,培南类抗菌药自身反应所产生的聚合物具有多样性及不确定性。①产生聚合的反应有 2 种,包括不涉及侧链、只有母环参与的 N 型反应和有侧链参与的 L 型反应^[86]。所有的培南类抗菌药几乎都能发生 N 型聚合反应,而 L 型聚合反应在酸性溶液中难以产生,因为在酸性溶液中,其侧链的氨基以铵盐的形式存在,亲核进攻能力较弱。亚胺培南在弱酸性溶液中的聚合反应发生在母核上的羧基与 β -内酰胺环之间,属于 N 型聚合反应(图 3)^[22],而美罗培南在溶液中的聚合反应(图 4)属于 L 型反应^[4]。②培南类抗菌药所产生的聚合物为互变异构体,较难分离,如美罗培南的二聚 A 及二聚 B^[4]。③培南类抗菌药既能产生二聚体,也可以产生三聚体,但由于空间位阻,

以二聚体为主,另外部分培南类抗菌药能产生酯化聚合物,如厄他培南二聚酯(图 1)^[74]。④形成的聚合物还可发生不同程度的开环降解反应,如亚胺培南的半二聚和全二聚^[22]。

除了多样性与不确定性,聚合物还具有致敏性,需对其含量进行严格控制。凝胶过滤(分子排阻)色谱法、大孔树脂法、反相高效液相色谱(RP-HPLC)法和 CE 法是目前测定培南类抗菌药聚合物杂质的主要方法。

5.1 凝胶过滤色谱法

凝胶过滤色谱法又称体积排阻色谱法,其固定相是经交联而具有立体网状结构的惰性聚合体,大多数具有极性基团,能吸收水或其他极性试剂,溶胀后在内部留下孔隙,具有排阻分子大小的能力。因此,凝胶过滤色谱一般适用于分离相对分子质量差别较大的物质,而化学结构不同但相对分子质量相近的物质难以通过凝胶过滤色谱法达到有效分离的目的。测定聚合物的凝胶色谱柱一般有葡聚糖凝胶色谱柱和高效凝胶色谱柱,前者对培南类抗菌药聚合物杂质的分离较差,柱效较低。于会贤等分别采用葡聚糖凝胶柱(Sephadex G-10)和高效凝胶色

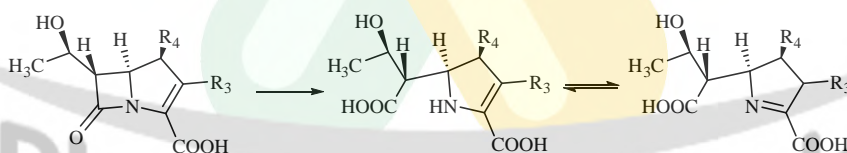


图 2 培南类抗菌药的互变异构体开环物
Fig.2 The Open-ring Isomers of Penem Antibiotics

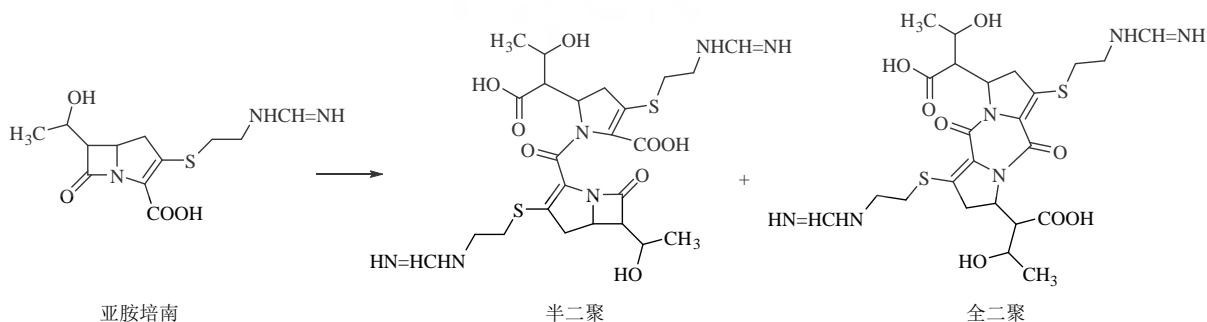


图 3 亚胺培南的 N 型聚合反应
Fig.3 N-type Polymerization of Imipenem

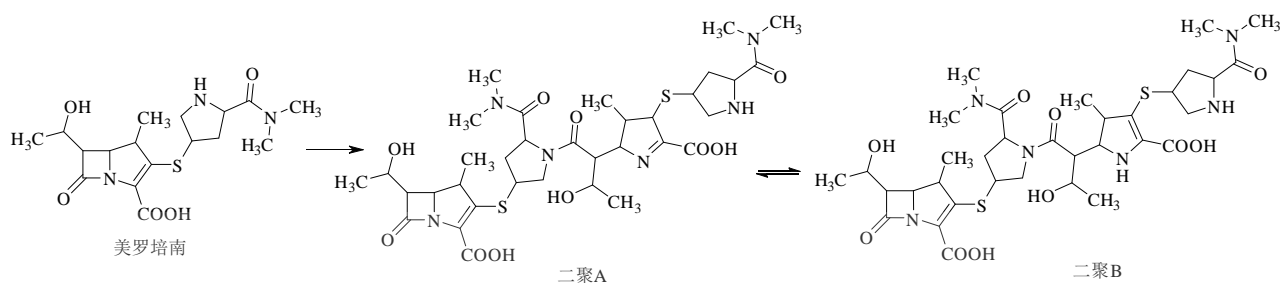


图4 美罗培南的L型聚合反应

Fig.4 L-type Polymerization of Meropenem

谱柱 (TSK GEL G2000SW/600) 分离美罗培南聚合物杂质^[87], 结果显示 Sephadex G-10 凝胶色谱柱的柱效较低, 分离效果较差。高效凝胶色谱柱如葡聚糖交联琼脂糖凝胶柱 (Superdex peptide) 及亲水性多孔硅胶柱 (如 TSK 系列柱) 均含有羟基, 能够与溶质的极性基团如氨基发生特异性相互作用。胡昌勤等指出, β -内酰胺类抗菌药在交联葡聚糖凝胶上的保留行为除了与空间位阻有关外, 还与凝胶介质中羟基相互作用、色散作用、疏水作用等有关, 其中疏水作用起着重要的作用^[88]。

5.2 大孔吸附树脂法

大孔吸附树脂是一种具有多孔立体结构的聚合物吸附剂, 是在离子交换剂和其他吸附剂的应用基础上发展起来的一类新型树脂, 依靠其与吸附质之间的范德华力, 通过巨大的比表面进行物理吸附而起效。杨秀云等采用 AAS 树脂及 D-280 大孔树脂对美罗培南的母液进行分离纯化, 产品的收率和纯度均得到提高^[89]。TAKEUCHI 等应用 CHP20P 小孔树脂对美罗培南钠盐的水降解溶液进行分离纯化, 收集冻干后的白色粉末二聚 A 与二聚 B, 经液相色谱-质谱 (LC-MS) 和核磁共振波谱 (NMR) 确定了结构^[66]。

5.3 其他方法

RP-HPLC 法大多采用有关物质检测的色谱系统, 主要检测保留较强的指针性杂质——寡聚物 (二聚物和三聚物), 分析时间相对较长。

CE 法在一定程度上可以与 RP-HPLC 形成相互补充。MICHALSKA 等采用中性毛细管在波长 200 nm 处检测比阿培南的聚合物杂质以及开环物杂质^[85],

并将测定结果同 RP-HPLC 法的结果进行比较, 显示在 95% 的置信区间内无显著差异, 只是 CE 法的灵敏度相对较差。

6 金属杂质的分析

在培南类抗菌药合成过程中会使用钯炭作为催化剂进行氢化还原, 但过量的金属钯会与人体内的蛋白质和酶等发生强烈的作用, 使它们失去活性。另外, 金属杂质也可能在人体的某些器官中累积, 造成慢性中毒。因此, 对于金属杂质残留量的控制十分必要。

6.1 重金属检查法

ChP 2015 中采用重金属检查法第二法对法罗培南和美罗培南进行检测, 该法仅限于检测在规定试验条件下能与硫代乙酰胺及硫化钠作用显色的金属杂质, 专属性较差。

6.2 原子吸收光谱 (AAS) 法

AAS 法的基本原理为仪器从光源辐射出具有待测元素特征谱线的光, 通过试样蒸汽被待测元素基态原子所吸收, 由辐射特征谱线光被减弱的程度来测定试样中待测元素的含量, 具有检出限低、准确度高、选择性好以及分析速度快等优点。周浩等通过 AAS 法测定法罗培南钠中钯的含量为 0.68 $\mu\text{g/g}$ ^[90]。郭伟等对替比培南酯微波消解, 采用石墨炉原子分光光度法测定钯的含量为 2.65 $\mu\text{g/g}$ ^[91]。

6.3 电感耦合等离子体-质谱 (ICP-MS) 法

电感耦合等离子体 (ICP) 起到离子源作用, 利用电感线圈上强大功率的高频射频信号在线圈内形成高温等离子体。在雾化器中形成气溶胶的样品由载气带入等离子体焰炬中心区, 发生蒸发、分解、

激发和电离。该法能同时测定几十种痕量元素,具有检测限低和线性范围宽的特点,非常适合于痕量及超痕量的金属元素的分析。张春华等采用微波消解 ICP-MS 法测定美罗培南中钼和铈的含量,检出限分别为 4 和 0.7 $\mu\text{g/kg}$ ^[92]。

7 总结

HPLC 法适用于培南类抗菌药的含量测定及有关物质、聚合物杂质的检测,流动注射化学发光法、CE 法、凝胶过滤色谱法为其质量控制提供了互补的方法,这可为培南类抗菌药提供更多的分析手段,保障培南类抗菌药的质量控制。

参考文献:

- [1] 金卫,武鑫,王瑞兰. 碳青霉烯类抗生素的药品不良反应及其预防措施研究进展[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(5): 327-330.
- [2] 郭凯琳. 比阿培南与其他碳青霉烯类药物的抗菌活性及药用安全性[J]. 中国药物经济学, 2015, (11): 17-18.
- [3] EL-GAMAL M I, BRAHIM I, HISHAM N, *et al.* Recent updates of carbapenem antibiotics [J]. *Eur J Med Chem*, 2017, 131: 185-195.
- [4] FUKASAWA M, SUMITA Y, HARABE E T, *et al.* Stability of meropenem and effect of 1 β -methyl substitution on its stability in the presence of renal dehydropeptidase I [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1992, 36(7): 1577-1579.
- [5] KANAZAWA K, NOUDA H, SUNAGAWA M. Structure-activity relationships of carbapenem compounds to anti-haemophilus influenzae activity and affinity for penicillin-binding proteins. Effect of 1 β -methyl group and C-2 side chain [J]. *J Antibiot*, 1997, 50(2): 162-168.
- [6] 韦凤华,梁河,钟丽球. 新一代碳青霉烯类抗生素比阿培南临床研究进展[J]. 中国药业, 2016, 25(1): 126-128.
- [7] ZHANEL G G, WIEBE R, DILAY L, *et al.* Comparative review of the carbapenems [J]. *Drugs*, 2007, 67(7): 1027-1052.
- [8] 蒋旭东,袁哲东,俞雄,等. 碳青霉烯类抗生素结构修饰的研究进展[J]. 中国医药工业杂志, 2007, 38(9): 664-671.
- [9] 刘浩,王红武,仇仕林. 碳青霉烯类抗生素的高效液相色谱峰形研究 II. 亚胺培南色谱峰的展宽和裂分[J]. 中国抗生素杂志, 2003, 28(8): 468-471.
- [10] 刘浩,王红武,仇仕林. 碳青霉烯类抗生素的高效液相色谱峰形研究 I. 帕尼培南色谱峰的展宽和裂分[J]. 中国抗生素杂志, 2002, 27(11): 656-660.
- [11] PALIOSA P K, GARCIA C V, SCHAPOVAL E E S, *et al.* Quantitative determination of the beta-methyl carbapenem doripenem in powder for injection by a stability-indicating capillary zone electrophoresis method [J]. *Die Pharmazie*, 2015, 70: 569-573.
- [12] CIELECKA-PIONTEK J, LUNZER A, JELINSKA A. Stability-indicating derivative spectrophotometry method for the determination of biapenem in the presence of its degradation products [J]. *Cent Eur J Chem*, 2011, 9(1): 35-40.
- [13] HASSAN N Y, ABDEL-MOETY E M, ELRAGEHY N A, *et al.* Selective determination of ertapenem in the presence of its degradation product [J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2009, 72(5): 915-921.
- [14] GRAVALLESE D A, MUSSON D G, PAULIUKONIS L T, *et al.* Determination of imipenem (*N*-formimidoyl thienamycin) in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography, comparison with microbiological methodology and stability [J]. *J Chromatogr*, 1984, 310(1): 71-84.
- [15] 翟倩,李晓璐,俞宏松,等. 流动注射化学发光法测定注射用比阿培南[J]. 国际药学研究杂志, 2015, 42(5): 642-645.
- [16] 殷果,李玉兰,邓颖,等. 旋光法测定注射用美罗培南的含量[J]. 医药导报, 2004, 23(11): 865-866.
- [17] 贾燕花,邢维伟. 注射用比阿培南质量研究进展[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(11): 1285-1288.
- [18] 冯艳春,刘书好,胡昌勤. 比阿培南标准物质的研制[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(9): 679-683.
- [19] 朱银芳,纪顺利,李绍辉,等. 碳青霉烯类抗生素亲水作用色谱方法研究及其应用[J]. 色谱, 2015, 33(9): 946-950.
- [20] TAKEUCHI Y, TAKEBAYASHI Y, SUNAGAWA M, *et al.* The stability of a novel carbapenem antibiotic, meropenem (SM-7338), in a solid state formulation for injection [J]. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41(11): 1998-2002.
- [21] 赵霞,胡昌勤,金少鸿. 法罗培南钠热降解特性的研究及主要热降解产物的结构确证[J]. 中国抗生素杂志, 2005, 30(6): 341-343.
- [22] SMITH G B, DEZENY G C, DOUGLAS A W. Stability and kinetics of degradation of imipenem in aqueous solution [J]. *J Pharm Sci*, 1990, 79(8): 732-740.

- [23] ITO N, SUZUKI M, KUSAI A, *et al.* Effect of initial concentration on stability of panipenem in aqueous solution [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, **53** (3): 323-327.
- [24] KUTI J L, NICOLAU D P, WALKER S E, *et al.* Stability of ertapenem 100 mg/ml at room temperature [J]. *CAN J Hosp Pharm*, 2016, **69** (3): 256-259.
- [25] FISH D N, TEITELBAUM I, ABRAHAM E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2005, **49** (6): 2421-2428.
- [26] FREIJ B J, MCCracken G H, OLSEN K D, *et al.* Pharmacokinetics of imipenem-cilastatin in neonates [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1985, **27** (4): 431-435.
- [27] 刘 刚, 周倩怡, 李进利, 等. 高效液相色谱法测定注射用亚胺培南西司他汀钠含量[J]. 中国药理学杂志, 2009, **44** (10): 787-789.
- [28] 阚家义, 许 威. 注射用亚胺培南西司他汀钠含量和有关物质测定方法的改进[J]. 药物分析杂志, 2006, **26** (3): 390-392.
- [29] KIMURA T, KOKUBUN H, NOWATARI M, *et al.* Population pharmacokinetics of panipenem in neonates and retrospective evaluation of dosage [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2001, **47** (1): 51-59.
- [30] OHASHI N, UEMATSU T, NAGASHIMA S, *et al.* Pharmacokinetics of panipenem/betamipron in patients with end-stage renal disease [J]. *J Infect Chemother*, 2005, **11** (1): 24-31.
- [31] CIELECKA-PIONTEK J, MICHALSKA K, ZALEWSKI P, *et al.* Comparative review of analytical techniques for determination of carbapenems [J]. *Curr Anal Chem*, 2012, **8** (1): 91-115.
- [32] KOJIMA S, NADAI M, KITAICHI K, *et al.* Possible mechanism by which the carbapenem antibiotic panipenem decreases the concentration of valproic acid in plasma in rats [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998, **42** (12): 3136-3140.
- [33] 刘 浩, 王红武, 仇仕林. HPLC法测定帕尼培南/倍他米隆的含量[J]. 中国抗生素杂志, 2003, **28** (1): 17-19.
- [34] 何成章, 陆 华, 雷小光, 等. 高效液相色谱法测定人血浆中帕尼培南的浓度[J]. 广西医学, 2010, **32** (10): 1271-1273.
- [35] OZKAN Y, KUCUKGUZEL I, OZKAN S A, *et al.* A rapid, sensitive high performance liquid chromatographic method for the determination of meropenem in pharmaceutical dosage form, human serum and urine [J]. *Biomed Chromatogr*, 2001, **15** (4): 263-266.
- [36] ROBATEL C, BUCLIN T, ECKERT P, *et al.* Determination of meropenem in plasma and filtrate-dialysate from patients under continuous veno-venous haemodiafiltration by SPE-LC [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2002, **29** (1/2): 17-33.
- [37] BOMPADRE S, FERRANTE L, MARTINIS M D, *et al.* Determination of meropenem in serum by high-performance liquid chromatography with column switching [J]. *J Chromatogr A*, 1998, **812** (1/2): 249-253.
- [38] ALLEGIANZI B, CAZZADORI A, PERRI G, *et al.* Concentrations of single-dose meropenem (1 g iv) in bronchoalveolar lavage and epithelial lining fluid [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2000, **46** (2): 319-322.
- [39] KAMEDA K, IKAWA K, IKEDA K, *et al.* HPLC method for measuring meropenem and biapenem concentrations in human peritoneal fluid and bile: application to comparative pharmacokinetic investigations [J]. *J Chromatogr Sci*, 2010, **48** (5): 406-411.
- [40] MENDEZ A S L, STEPPE M, SCHAPOVAL E E S. Validation of HPLC and UV spectrophotometric methods for the determination of meropenem in pharmaceutical dosage form [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2003, **33** (5): 947-954.
- [41] MENDEZ A S L, DALOMO J, STEPPE M, *et al.* Stability and degradation kinetics of meropenem in powder for injection and reconstituted sample [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2006, **41** (4): 1363-1366.
- [42] ZHAO Z Z, QIN X Z, REED R A. Identification by LC/MSⁿ of degradates of a novel carbapenem antibiotic in an aqueous matrix [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2002, **29** (1/2): 173-181.
- [43] ABDEL-MOETY E M, ELRAGEHY N A, HASSAN N Y, *et al.* Selective determination of ertapenem and imipenem in the presence of their degradants [J]. *J Chromatogr Sci*, 2010, **48** (8): 624-630.
- [44] MUNDKOWSKI R G, MAJCHER-PESZYNSKA J, BURKHARDT O, *et al.* A new simple HPLC assay for the quantification of ertapenem in human plasma, lung tissue, and broncho-alveolar lavage fluid [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2006, **832** (2): 231-235.
- [45] VAILAYA A, SAJONZ P, SUDAH O, *et al.* Exploiting pH mismatch in preparative high-performance liquid chromatographic recovery of ertapenem from mother liquor

- streams [J]. *J Chromatogr A*, 2005, **1079** (1/2): 80-91.
- [46] 冀希炜, 康子胜, 吕 媛. LC-MS/MS测定小鼠血浆中厄他培南的浓度[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, **35** (9): 884-887.
- [47] ZAJAC M, CIELECKA-PIONTEK J, JELIŃSKA A. Stability of ertapenem in aqueous solutions [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, **43** (2): 445-449.
- [48] 张 菁, 邢亮彬. HPLC法测定注射用比阿培南的含量及有关物质[J]. 中国抗生素杂志, 2006, **31** (9): 565-566.
- [49] 傅小雅. 反相高效液相色谱法测定注射用比阿培南的含量及有关物质[J]. 海南医学院学报, 2005, **11** (5): 388-390.
- [50] 侯智韬, 戴 婷, 孙志霞. HPLC法测定人尿液中比阿培南的浓度[J]. 解放军药学报, 2017, **33** (6): 554-556.
- [51] IKEDA K, IKAWA K, MORIKAWA N, *et al.* Quantification of doripenem in human plasma and peritoneal fluid by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2008, **867** (1): 20-25.
- [52] YAMADA Y, IKAWA K, NAKAMURA K, *et al.* Penetration of doripenem into prostatic tissue following intravenous administration in prostatectomy patients [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2010, **35** (5): 504-506.
- [53] SUTHERLAND C, NICOLAU D P. Development of an HPLC method for the determination of doripenem in human and mouse serum [J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, **853** (1/2): 123-126.
- [54] CRANDON J L, SUTHERLAND C, NICOLAU D P. Stability of doripenem in polyvinyl chloride bags and elastomeric pumps [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2010, **67** (18): 1539-1544.
- [55] HIDAKA S, GOTO K, HAGIWARA S, *et al.* Doripenem pharmacokinetics in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration (CHDF) [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2010, **130** (1): 87-94.
- [56] 王炳璋, 曲昌海, 闫汝锋, 等. HPLC法测定多尼培南原料药含量及有关物质[J]. 中国药房, 2012, **23** (29): 2748-2750.
- [57] SWANSON D J, DEANGELIS C, SMITH I L, *et al.* Degradation kinetics of imipenem in normal saline and in human serum [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1986, **29** (5): 936-937.
- [58] MUSSON D G, HAJDU R, BAYNE W F, *et al.* Quantification of imipenem's primary metabolite in plasma by postcolumn chemical rearrangement and UV detection [J]. *Pharm Res*, 1991, **8** (1): 33-39.
- [59] MENDEZ R, ALEMANY T, MARTIN-VILLACORTA J. Catalysis of hydrolysis and aminolysis of non-classical beta-lactam antibiotics by metal ions and metal chelates [J]. *Chem Pharm Bull*, 1992, **40** (12): 3228-3233.
- [60] SUN C, WU J, PAN Y. Characterization of novel hydrolysis products of carbapenems by electrospray ionization mass spectrometry [J]. *Rapid Commun Mass Spectrom*, 2009, **23** (19): 3205-3212.
- [61] 王一娜. HPLC法测定亚胺培南的有关物质[J]. 黑龙江医药, 2009, **22** (3): 259-260.
- [62] 赵玉新, 王广慧, 刘 丹, 等. HPLC法测定亚胺培南的有关物质[J]. 中国当代医药, 2010, **17** (13): 50-51.
- [63] 彭 洁, 洪建文, 陈冬妮. 高效液相色谱法测定亚胺培南的有关物质[J]. 今日药学, 2013, **23** (11): 733-735.
- [64] FÁBIO DE S B, LEONARDO C P, MARISA T, *et al.* Stability and degradation products of imipenem applying high-resolution mass spectrometry: an analytical study focused on solutions for infusion [J]. *Biomed Chromatogr*, 2019, **33** (4): e4471.
- [65] ITO N, SUZUKI M, KUSAI A, *et al.* Isomerization kinetics of panipenem in aqueous solution [J]. *Chem Pharm Bull*, 2005, **53** (5): 537-540.
- [66] TAKEUCHI Y, SUNAGAWA M, ISOBE Y, *et al.* Stability of a 1 β -methylcarbapenem antibiotic, meropenem (SM-7338) in aqueous solution [J]. *Chem Pharm Bull*, 1995, **43** (4): 689-692.
- [67] MENDEZ A, CHAGASTELLES P, PALMA E, *et al.* Thermal and alkaline stability of meropenem: Degradation products and cytotoxicity [J]. *Int J Pharm*, 2008, **350** (1/2): 95-102.
- [68] GRANT E M, ZHONG M K, AMBROSE P G, *et al.* Stability of meropenem in a portable infusion device in a cold pouch [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2000, **57** (10): 992-995.
- [69] JARURATANASIRIKUL S, SRIWIRIJAJAN S. Stability of meropenem in normal saline solution after storage at room temperature [J]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2003, **34** (3): 627-629.
- [70] ELRAGEHY N A, ABDEL-MOETY E M, HASSAN N Y, *et al.* Stability-indicating determination of meropenem in presence of its degradation product [J]. *Talanta*, 2008, **77** (1): 28-36.

- [71] 吕露阳. 美罗培南有关物质的LC-MS分析[J]. 光谱实验室, 2016, **29**(4): 2051-2054.
- [72] 王楠, 胡昌勤, 刘茜. 表征碳青霉烯类药物稳定性的指针性杂质的确定及其应用[J]. 药物分析杂志, 2011, **31**(1): 90-94.
- [73] 潘丽, 李青海, 苏健强. 注射用美罗培南有关物质测定方法学研究[J]. 北方药学, 2015, **12**(6): 2-3.
- [74] SAJONZ P, NATISHAN T K, WU Y, *et al.* Preparation, isolation, and characterization of dimeric degradation products of the 1 β -methylcarbapenem antibiotic, ertapenem [J]. *J Liq Chromatogr Relat Technol*, 2001, **24**(19): 2999-3015.
- [75] 史颖, 谢赞, 张雅然, 等. 反相高效液相色谱梯度洗脱法测定厄他培南钠的含量和有关物质[J]. 中国抗生素杂志, 2012, **37**(10): 776-778.
- [76] XIA M, HANG T J, ZHANG F, *et al.* The stability of biapenem and structural identification of impurities in aqueous solution [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2009, **49**(4): 937-944.
- [77] 王楠, 李春风, 张斗胜, 等. 比阿培南及杂质质控HPLC分析方法的建立[J]. 中国药学: 英文版, 2011, **20**(2): 171-180.
- [78] CIELECKA-PIONTEK J, JELIŃSKA A, DOLHAŃ A, *et al.* Kinetic and thermodynamic analysis of degradation of doripenem in the solid state [J]. *Int J Chem Kinet*, 2012, **44**(11): 722-728.
- [79] PSATHAS PA, KUZMISSION A, IKEDA K, *et al.* Stability of doripenem *in vitro* in representative infusion solutions and infusion bags [J]. *Clin Ther*, 2008, **30**(11): 2075-2087.
- [80] 程玉宝, 杨伟涵, 张莉, 等. LC-MS法分析多利培南的酸降解产物[J]. 今日药学, 2015, **25**(6): 401-403.
- [81] 闫小燕, 胡欣, 何笑荣, 等. HPLC法测定法罗培南钠含量及有关物质[J]. 药物分析杂志, 2006, **26**(7): 965-967.
- [82] 秦芳, 丁娅, 杭太俊, 等. LC-MS/MS法对法罗培南钠中有关物质的研究[J]. 中国药科大学学报, 2011, **42**(4): 342-347.
- [83] 林林, 张清波. 法罗培南钠片有关物质检查方法的研究[J]. 生物技术世界, 2014, (3): 108-109.
- [84] 冯中, 魏瑞霞, 张丽萍, 等. 注射用法罗培南钠差向异构体的HPLC法测定[J]. 中国医药工业杂志, 2015, **46**(5): 511-513.
- [85] MICHALSKA K, CIELECKA-PIONTEK J, PAJCHEL G, *et al.* Determination of biapenem in a medicinal product by micellar electrokinetic chromatography with sweeping in an enhanced electric field [J]. *J Chromatogr A*, 2013, **1282**: 153-160.
- [86] 胡昌勤. β -内酰胺抗生素聚合物分析技术的展望[J]. 中国新药杂志, 2008, **17**(24): 2098-2102.
- [87] 于会贤, 黄世青, 石凯. 高效凝胶色谱法测定注射用美罗培南聚合物含量[J]. 食品与药品, 2019, **21**(2): 130-133.
- [88] 胡昌勤, 孙丽丽, 金少鸿. β -内酰胺抗生素在Sephadex G-10凝胶色谱中色谱行为的定量关系[J]. 药物分析杂志, 1997, **17**(2): 78-84.
- [89] 杨秀云, 印寿根, 张政朴, 等. 树脂法分离纯化米洛培南[J]. 离子交换与吸附, 2002, **18**(2): 38-43.
- [90] 周浩, 成砚萍, 崔艳, 等. 原子吸收分光光度法测定法罗培南钠中的钯[J]. 中外医疗, 2012, **31**(5): 61.
- [91] 郭伟, 李龙, 李树英, 等. 替比培南酯原料药中钯残留监测方法的建立[J]. 食品与药品, 2017, **19**(3): 171-173.
- [92] 张春华, 陈亮, 吴惠勤, 等. 微波消解ICP-MS测定美罗培南中铑和钯残留[J]. 广州化工, 2014, **42**(9): 123-124.