

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：

### 铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展

孙飘，丁 杨，周建平

### 罗米地辛潜在杂质的分离与鉴定

熊磊，闵涛玲，陈昌发，胡海峰



微信号：cjph-cjph



# 12

2019年12月

第50卷

Vol.50 No.12

ISSN 1001-8255



9 771001 825190

主 办

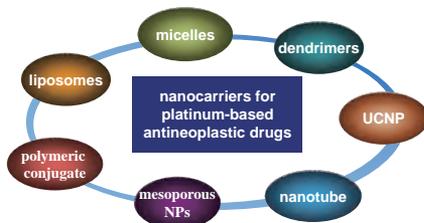
上海医药工业研究院

中国药学会

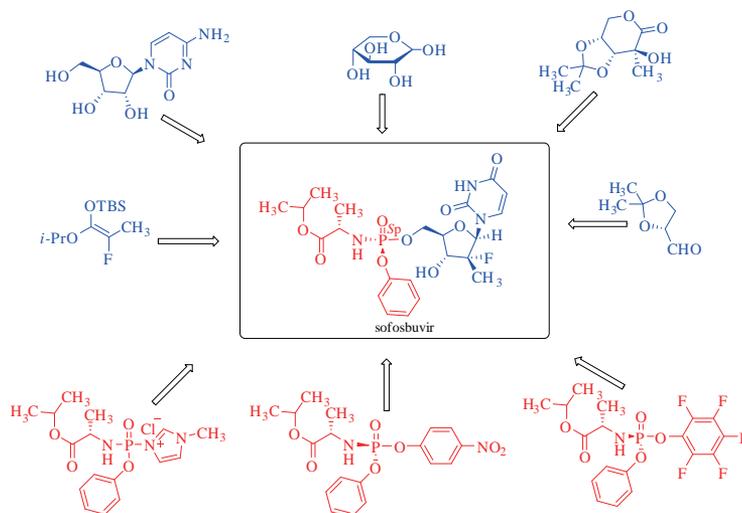
中国化学制药工业协会

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

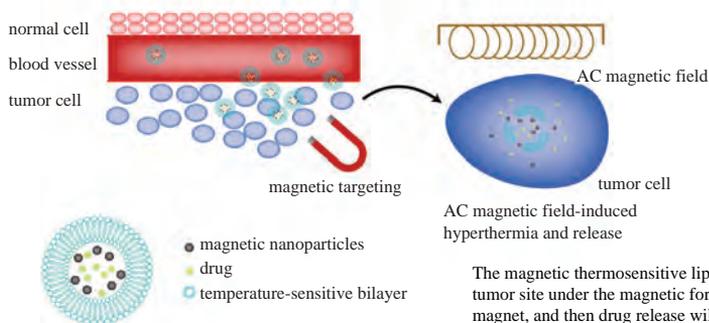
- 1383** 铂类抗肿瘤药物纳米递送系统研究进展.....孙 飘, 丁 杨, 周建平\*  
Recent Progress in Drug Delivery Systems for Platinum Antineoplastic Agents.....  
.....SUN P, DING Y, ZHOU J P\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.001



- 1393** 索非布韦合成研究进展.....韩美振, 秦晋晶, 谭志勇, 李振华\*  
Progress in the Synthesis of Sofosbuvir.....HAN M Z, QIN J J, TAN Z Y, LI Z H\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.002



- 1405** 磁靶向热敏脂质体在抗肿瘤靶向治疗中的新进展.....  
.....马秋燕, 林华庆\*, 张 静, 蒋 鸿, 鲁泊宏  
New Research Progress of Magnetic Thermosensitive Liposomes in Tumor Targeting Therapy...  
.....MA Q Y, LIN H Q\*, ZHANG J, JIANG H, LU B H  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.003

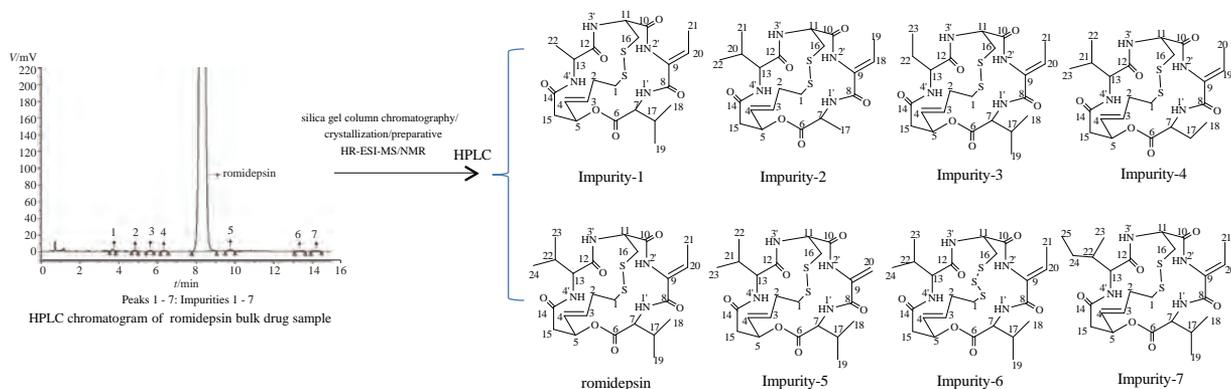


The magnetic thermosensitive liposomes can be targeted to the tumor site under the magnetic force generated by the horseshoe magnet, and then drug release will be triggered by hyperthermia upon local application of an AC magnetic field on the tumor tissue.

**1413** 罗米地辛潜在杂质的分离与鉴定.....熊 磊, 闵涛玲, 陈昌发, 胡海峰\*  
Isolation and Identification of Potential Impurities of Romidepsin.....

.....XIONG L, MIN T L, CHEN C F, HU H F\*

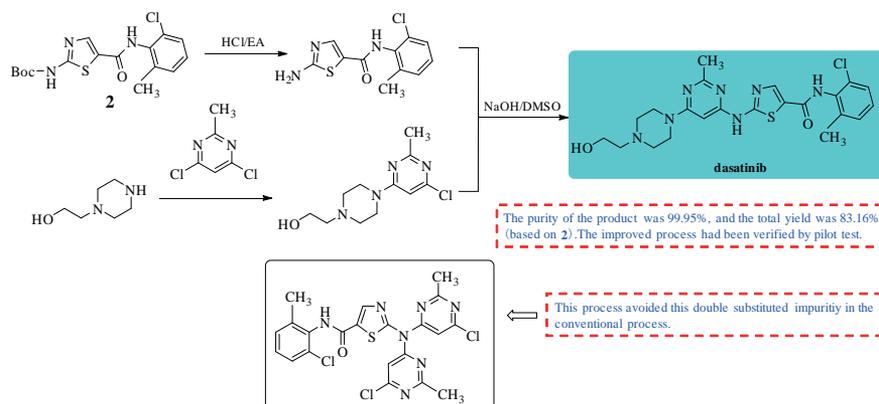
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.004



**1423** 达沙替尼的合成工艺优化.....王洪刚, 费 凡, 张乃华, 潘高峰, 张贵民\*  
Improved Synthetic Process of Dasatinib.....

.....WANG H G, FEI F, ZHANG N H, PAN G F, ZHANG G M\*

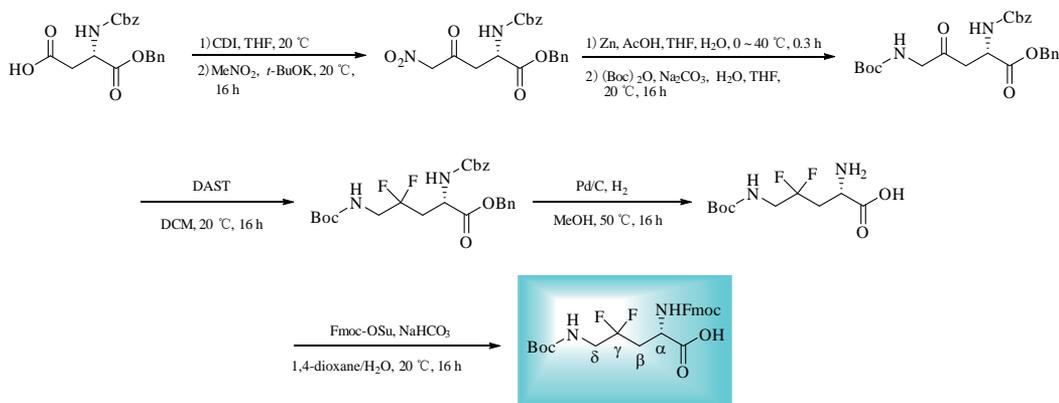
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.005



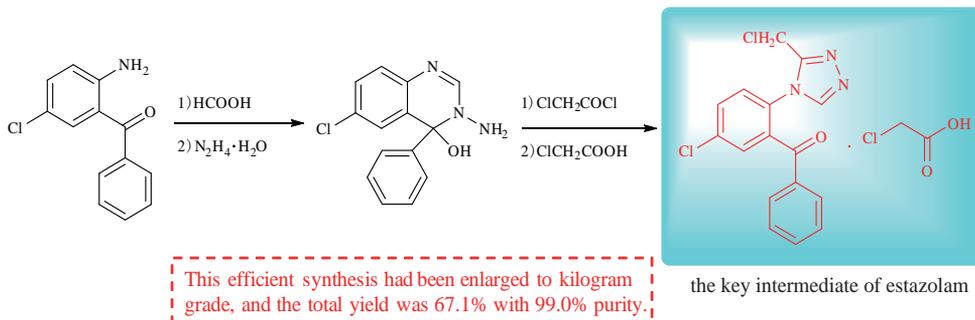
**1427** (S)-2-[(苄氧羰基)氨基]-5-[(叔丁氧羰基)氨基]-4,4-二氟戊酸的合成.....王 迪, 刘海侠, 傅 磊\*  
Synthesis of (S)-2-[(Fluorenylmethoxycarbonyl) amino]-5-[(tert-butoxycarbonyl) amino]-4,4-difluoropentanoic acid.....

.....WANG D, LIU H X, FU L\*

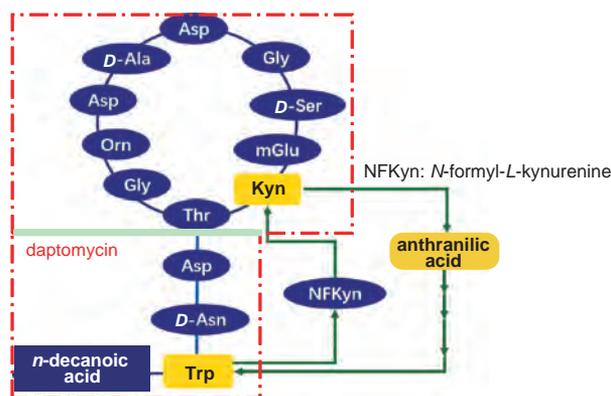
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.006



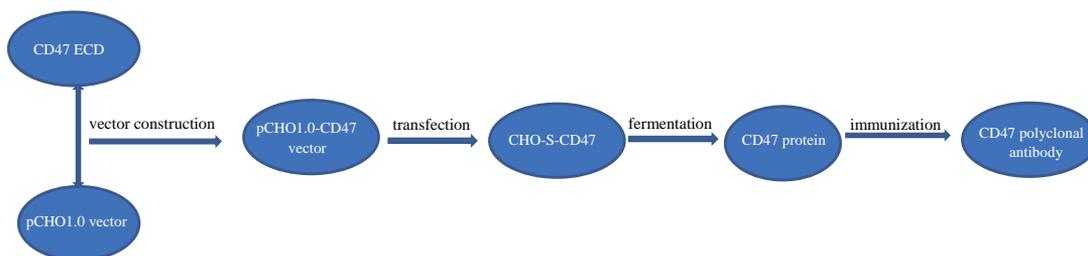
**1431** 5-氯-2-(3-氯甲基-1,2,4-三唑-4-基)二苯酮氯乙酸盐的合成.....范钢, 仲慧, 高浩凌, 卢时湧, 钱秀萍\*  
 Synthesis of 5-Chloro-2-(3-chloromethyl-1,2,4-triazol-4-yl) dibenzophenone Chloroacetate.....  
 .....FAN G, ZHONG H, GAO H L, LU S Y, QIAN X P\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.007



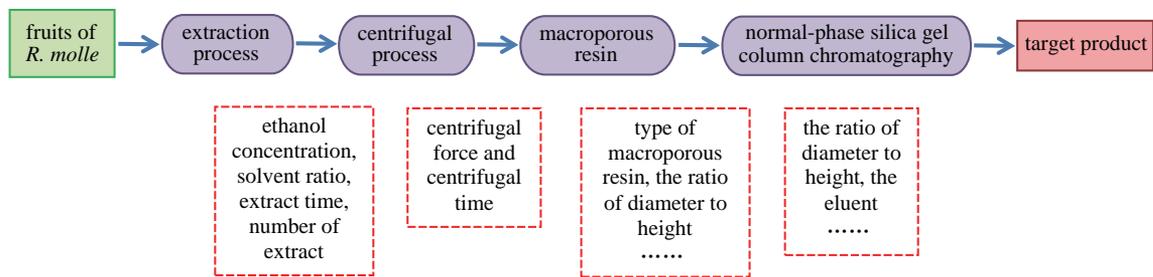
**1434** 邻氨基苯甲酸对达托霉素发酵的影响.....徐鲁, 卢雪欢, 张建斌, 李继安, 林惠敏\*  
 Effect of Anthranilic Acid on Fermentation of Daptomycin.....  
 .....XU L, LU X H, ZHANG J B, LI J A, LIN H M\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.008



**1439** CD47 胞外区蛋白的真核表达与多克隆抗体的制备.....朱中松, 赵丽丽, 王玲玲, 张贵民, 刘忠\*  
 Eukaryotic Expression of CD47 Extracellular Domain Protein and Preparation of Polyclonal Antibody  
 .....ZHU Z S, ZHAO L L, WANG L L, ZHANG G M, LIU Z\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.009

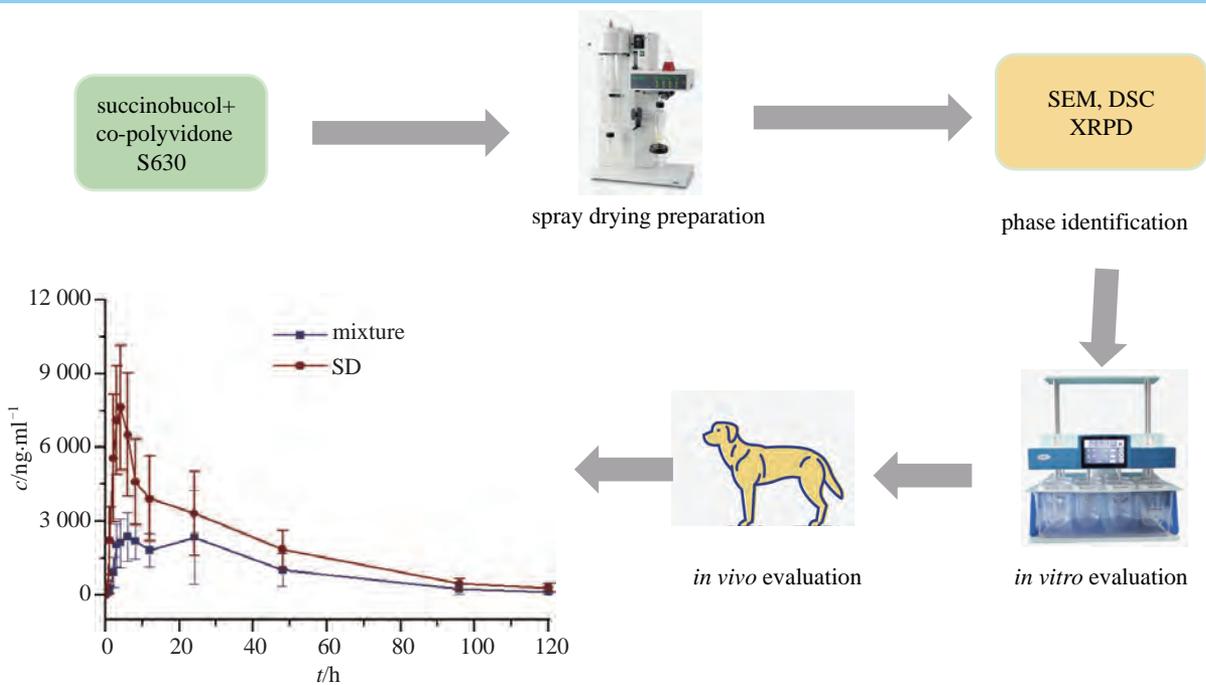


**1444** 大孔树脂-正相硅胶柱色谱法制备闹羊花二萜有效部位.....姚禹民, 房鑫, 张继全, 阮克锋, 梁爽\*  
 Preparation of Diterpenoid Fraction from Fruits of *Rhododendron molle* G. Don by Macroporous Resin Combined with Normal-phase Silica Gel Column Chromatography.....YAO Y M, FANG X, ZHANG J Q, RUAN K F, LIANG S\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.010

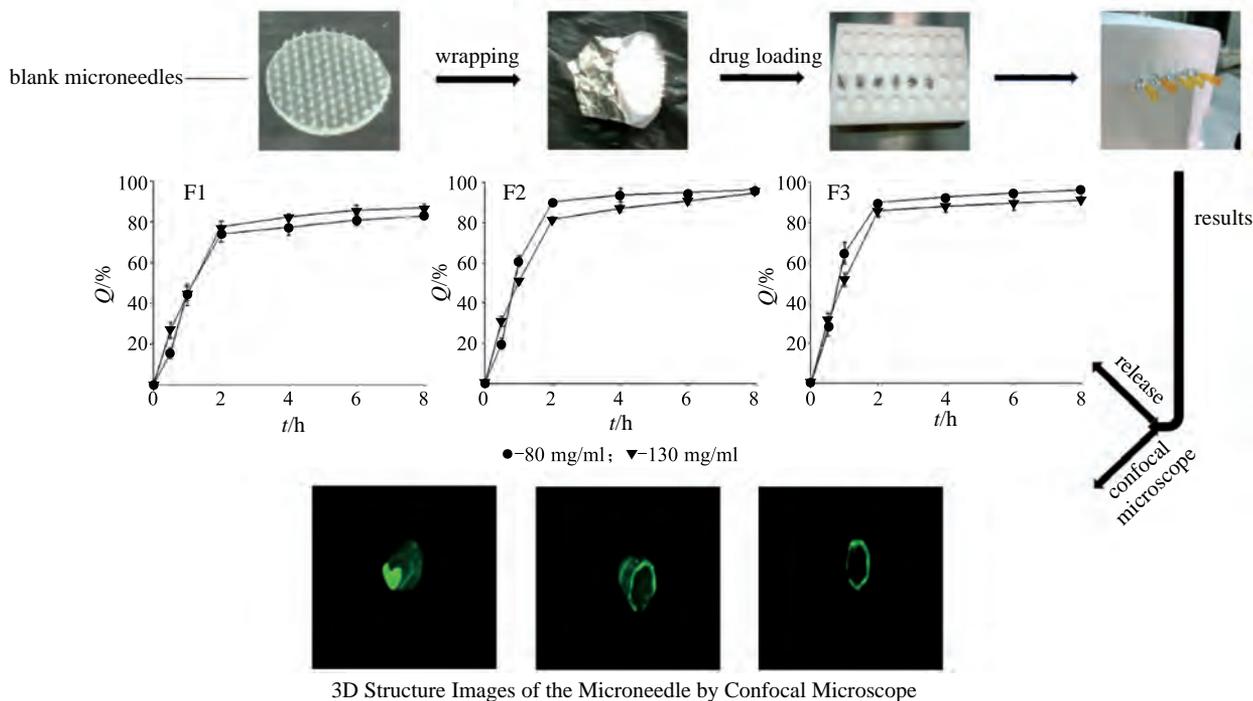


It is the first time to report the preparation process of diterpenoid fraction from fruits of *Rhododendron molle* G. Don which takes rhodojaponin III & IV as the indexes with purity no less than 50%.

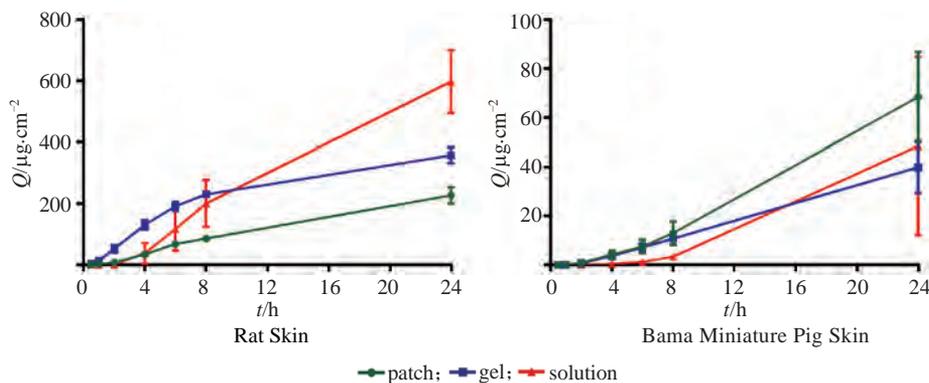
**1450** 琥珀布考固体分散体的制备及其Beagle犬体内药物动力学研究.....王菁, 王瑶, 张磊, 张志文, 李又欣\*  
 Preparation of Succinobucol Solid Dispersion and Its Pharmacokinetics in Beagle Dogs.....WANG J, WANG Y, ZHANG L, ZHANG Z W, LI Y X\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.011

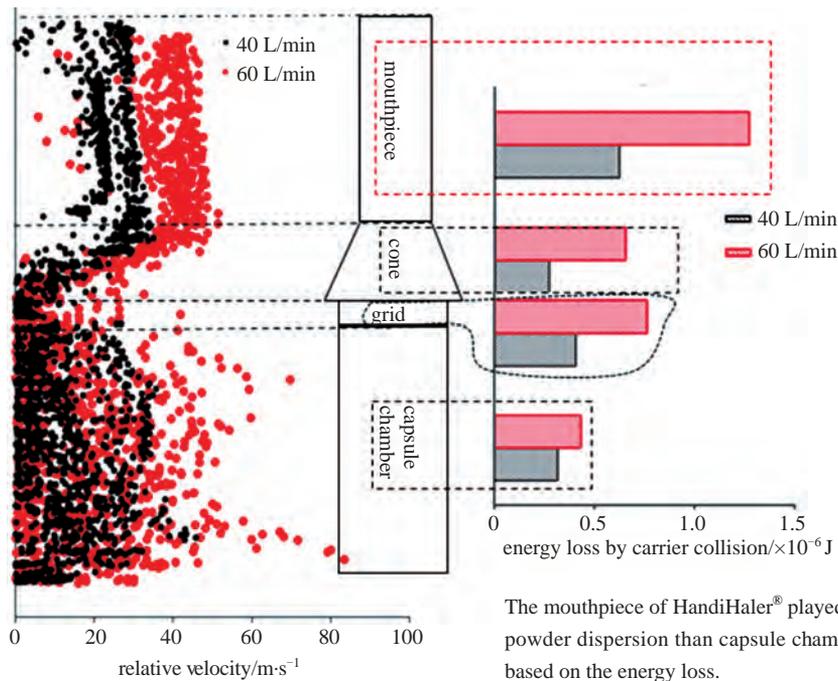


**1457** 蛋白药物相转化微针的浸泡吸附制备法.....董晓陶, 吴飞, 尹芹, 金拓\*  
 Phase-transition Microneedle Patches Loaded with Protein Drugs via Impregnation.....  
 .....DONG X T, WU F, YIN Q, JIN T\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.012

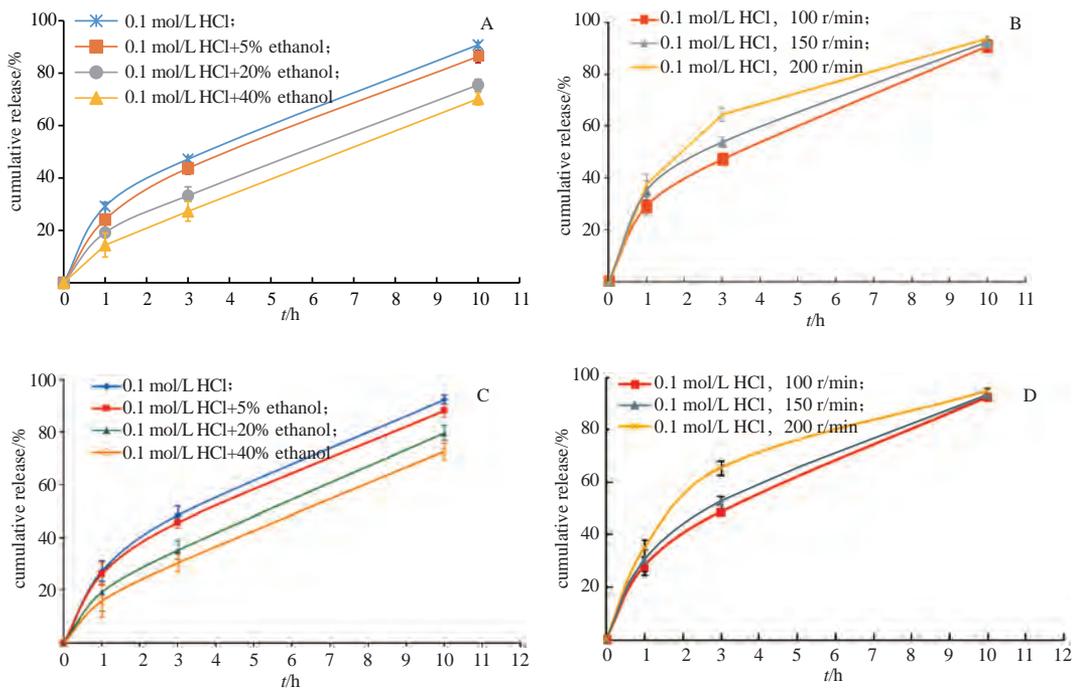


**1463** 地佐辛外用制剂的体外透皮特性比较.....杨雅丽, 童想柳, 林国钊, 罗华菲\*  
 Comparison of *in vitro* Transdermal Properties of Dezocine External Preparations.....  
 .....YANG Y L, TONG X T, LIN G B, LUO H F\*  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.013



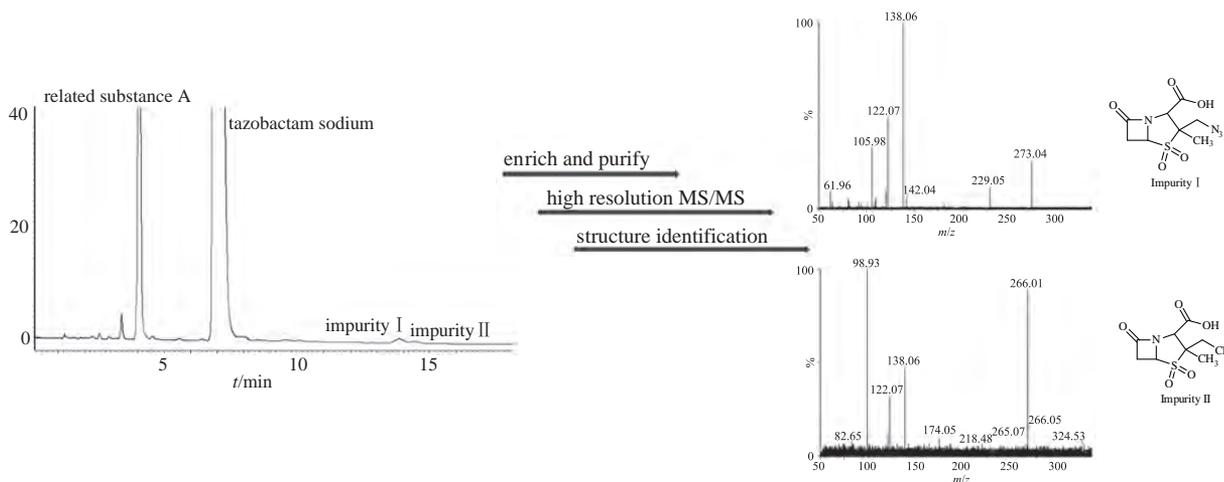


The mouthpiece of HandiHaler® played more impacts on powder dispersion than capsule chamber, cone and grid based on the energy loss.

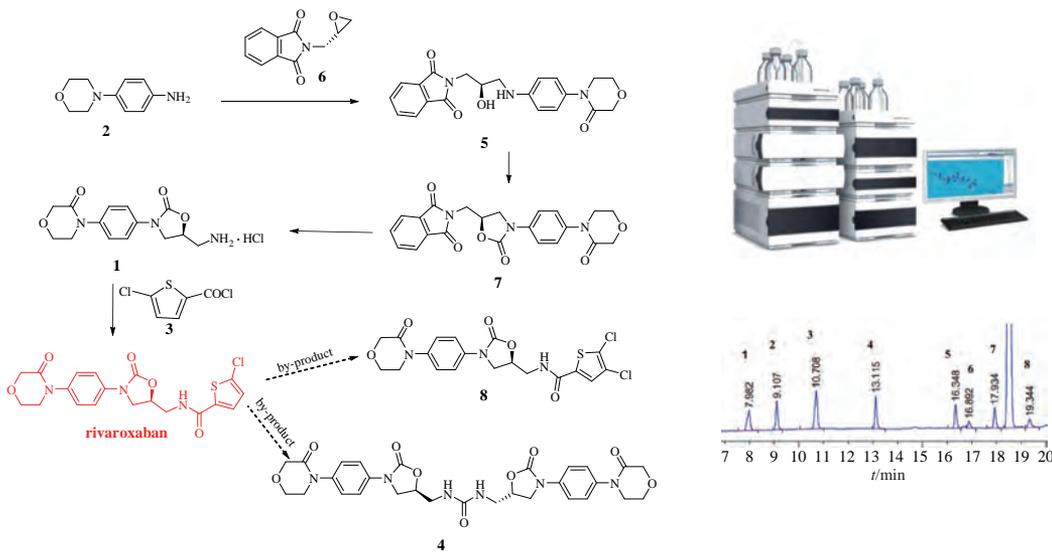


Release Profiles of Metformin Hydrochloride from the Commercial Tablets (A, B) and the Self-made Tablets (C, D)

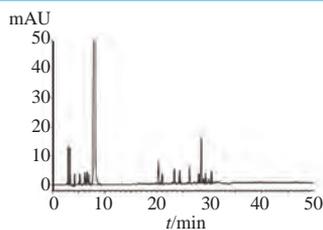
**1482** 他唑巴坦钠原料药中未知杂质的质谱结构研究.....陆 静, 蔡鹏俊, 李 悦\*, 刘秀兰  
 Structure Study of Unknown Impurities by Mass Spectrometry in Tazobactam Sodium Bulk Drug  
 .....LU J, CAI P J, LI Y\*, LIU X L  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.016



**1487** 利伐沙班有关物质的HPLC测定.....尹秀娥, 胡小燕, 侯德粉, 张嘉月, 董 乔  
 Determination of the Related Substances in Rivaroxaban by HPLC.....  
 .....YIN X E, HU X Y, HOU D F, ZHANG J Y, DONG Q  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.017



**1492** 阿莫西林胶囊有关物质的HPLC法测定.....王 玮, 邓淑渊, 李翠芬, 邢 盛, 王健松  
 Determination of Related Substances of Amoxicillin Capsules by HPLC.....  
 .....WANG W, DENG S Y, LI C F, XING S S, WANG J S  
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.018



A new HPLC method was established for simultaneous determination of amoxicillin and its 14 related substances.

- 1498** ERP+CSV在制药企业中的实施应用.....陆振宇, 徐秀卉, 徐 蓉, 沈 忱\*, 章欢明  
Implementation and Application of ERP&CSV in Pharmaceutical Manufacturers.....  
.....LU Z Y, XU X H, XU R, SHEN C\*, ZHANG H M  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.019



Application pharmaceutical industry of ERP-SAP

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

- 1509** 我国医药产业供给侧结构性改革的对策分析.....丁一磊  
Countermeasure Analysis of Supply-side Structural Reform of Chinese Pharmaceutical Industry  
.....DING Y L  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.020

- 1514** 典型发达国家药品上市价值评估的分析及应用.....颜建周, 雷璐倩, 邵 蓉\*  
Analysis and Application of Drug Market Value Assessment in Typical Developed Countries.....  
.....YAN J Z, LEI L Q, SHAO R\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.021

- 1519** 分析国家药品集中采购和使用试点政策对我国仿制药企业的影响.....王 成  
Analysis of the Impact of National Pilot Policies on Centralized Drug Procurement and Use on  
Generic Pharmaceutical Enterprises in China.....WANG C  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.022

- 1524** CAR-T疗法的研发现状与展望.....杜 璇  
Development Status and Prospects of Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy...DU X  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.023

- 1530** 2019 年前三季度我国医药工业经济运行情况分析.....郭 文, 钟一鸣, 周 斌\*  
Economic Operation of Chinese Pharmaceutical Industry from January to September 2019.....  
.....GUO W, ZHONG Y M, ZHOU B\*  
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.024

· 其他 ·

- 《中国医药工业杂志》2018 年度索引(1537)  
广告索引(1426)  
《中国医药工业杂志》向审稿专家致谢(1404)

# 中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第12期 12月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.12 December 10, 2019

©All Rights Reserved

<b>主管</b>	上海医药工业研究院	<b>Director</b>	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
<b>主办</b>	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	<b>Sponsor</b>	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
<b>协办</b>	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	<b>Assist Sponsor</b>	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
<b>总编辑</b>	周伟澄	<b>Managing Editor</b>	ZHOU Weicheng
<b>副总编辑</b>	黄志红, 刘玲玲	<b>Associate Managing Editor</b>	HUANG Zhihong, LIU Lingling
<b>责任编辑</b>	王 盈, 刘玲玲	<b>Executive Editor</b>	WANG Ying, LIU Lingling
<b>出版单位</b>	《中国医药工业杂志》编辑部	<b>Editor by</b>	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
<b>编辑部地址</b>	上海市北京西路1320号(200040)	<b>Address for Foreign Subscriber</b>	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
<b>电话</b>	021-62793151	<b>Tel</b>	0 086-21-62793151
<b>传真</b>	021-62473200	<b>Fax</b>	0 086-21-62473200
<b>电子邮件</b>	cjph@pharmadl.com	<b>E-mail</b>	cjph@pharmadl.com
<b>网址</b>	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	<b>Web Site</b>	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
<b>广告发行联系</b>			
<b>电话</b>	021-62126987, 62473200	<b>Tel</b>	021-62126987, 62473200
<b>传真</b>	021-62473200	<b>Fax</b>	021-62473200
<b>电子邮件</b>	ouyy@pharmadl.com	<b>E-mail</b>	ouyy@pharmadl.com
<b>印刷</b>	上海欧阳印刷厂有限公司	<b>Printed by</b>	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
<b>发行范围</b>	公开发行		
<b>国内发行</b>	上海市报刊发行局	<b>Domestic Distributed by</b>	Local Post Office
<b>国外发行</b>	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	<b>Abroad Distributed by</b>	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
<b>国内订阅</b>	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\*170\*zh\*P\*20.00\* \*24\*2019-12

2019年版权归《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

国内邮发代号 4-205

CN 31-1243/R

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)

陈凯先\* (CHEN Kaixian)

丁 健\* (DING Jian)

侯惠民\* (HOU Huimin)

蒋建东 (JIANG Jiandong)

孔德云 (KONG Deyun)

李绍顺 (LI Shaoshun)

沈竞康 (SHEN Jingkang)

王广基\* (WANG Guangji)

吴晓明 (WU Xiaoming)

杨胜利\* (YANG Shengli)

朱宝泉 (ZHU Baoquan)

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

陈 兵 (CHEN Bing)

陈代杰△ (CHEN Daijie)

陈桂良 (CHEN Guiliang)

胡文浩 (HU Wenhao)

李明华 (LI Minghua)

林剑秋 (LIN Jianqiu)

潘广成 (PAN Guangcheng)

唐 岳 (TANG Yue)

王 浩△ (WANG Hao)

王军志\* (WANG Junzhi)

魏宝康 (WEI Baokang)

杨 超 (YANG Chao)

张贵民 (ZHANG Guimin)

张 霁 (ZHANG Ji)

张万斌 (ZHANG Wanbin)

张绪穆 (ZHANG Xumu)

周 斌 (ZHOU Bin)

周伟澄△ (ZHOU Weicheng)

朱建伟 (ZHU Jianwei)

## 编委 (MEMBER OF THE EDITORIAL BOARD)

蔡正艳 (CAI Zhengyan)

常 艳 (CHANG Yan)

陈少欣 (CHEN Shaoxin)

陈笑艳 (CHEN Xiaoyan)

程卯生 (CHENG Maosheng)

邓卫平 (DENG Weiping)

丁锦希 (DING Jinxi)

董 琳 (DONG Lin)

范代娣 (FAN Daidi)

方 浩 (FANG Hao)

冯 军 (FENG Jun)

傅 磊 (FU Lei)

甘 勇 (GAN Yong)

干荣富 (GAN Rongfu)

古双喜 (GU Shuangxi)

郭 文 (GUO Wen)

何 军 (HE Jun)

何 菱 (HE Ling)

何严萍 (HE Yanping)

胡海峰 (HU Haifeng)

胡又佳 (HU Youjia)

黄则度 (HUANG Zedu)

黄志红 (HUANG Zhihong)

金 拓 (JIN Tuo)

李范珠 (LI Fanzhu)

李建其 (LI Jianqi)

李三鸣 (LI Sanming)

刘东飞 (LIU Dongfei)

刘玲玲 (LIU Lingling)

刘新泳 (LIU Xinyong)

刘 忠 (LIU Zhong)

柳 红 (LIU Hong)

龙亚秋 (LONG Yaqiu)

卢 懿 (LU Yi)

陆伟根 (LU Weigen)

陆伟跃 (LU Weiyue)

罗国强 (LUO Guoqiang)

罗一斌 (LUO Yibin)

吕 扬 (LÜ Yang)

马 璟 (MA Jing)

潘红娟 (PAN Hongjuan)

潘卫三 (PAN Weisan)

朴虎日 (PIAO Huri)

邵 蓉 (SHAO Rong)

沈 琦 (SHEN Qi)

宋秋玲 (SONG Qiuling)

苏为科 (SU Weike)

孙会敏 (SUN Huimin)

孙小强 (SUN Xiaoqiang)

孙 逊 (SUN Xun)

汤 磊 (TANG Lei)

陶 涛 (TAO Tao)

涂家生 (TU Jiasheng)

涂 涛 (TU Tao)

屠永锐 (TU Yongrui)

王建新 (WANG Jianxin)

王 健 (WANG Jian)

王 旻 (WANG Min)

王全瑞 (WANG Quanrui)

王 彦 (WANG Yan)

王玉成 (WANG Yucheng)

吴传斌 (WU Chuanbin)

吴 彤 (WU Tong)

吴 伟 (WU Wei)

吴 勇 (WU Yong)

吴勇琪 (WU Yongqi)

杨立荣 (YANG Lirong)

杨 明 (YANG Ming)

杨苏蓓 (YANG Subei)

杨玉社 (YANG Yushe)

殷 明 (YIN Ming)

尤启冬 (YOU Qidong)

张福利 (ZHANG Fuli)

张启明 (ZHANG Qiming)

张庆伟 (ZHANG Qingwei)

张庆文 (ZHANG Qingwen)

张卫东 (ZHANG Weidong)

张英俊 (ZHANG Yingjun)

张志荣 (ZHANG Zhirong)

赵临襄 (ZHAO Linxiang)

赵文杰 (ZHAO Wenjie)

郑高伟 (ZHENG Gaowei)

郑起平 (ZHENG Qiping)

钟大放 (ZHONG Dafang)

钟为慧 (ZHONG Weihui)

周虎臣 (ZHOU Huchen)

周建平 (ZHOU Jianping)

周一萌 (ZHOU Yimeng)

朱建英 (ZHU Jianying)

朱雪焱 (ZHU Xueyan)

庄春林 (ZHUANG Chunlin)

## \*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)

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

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

广告、发行负责 (Advertisement Manager): 刘敬岩 (LIU Jingyan), 金 雷 (JIN Lei), 欧阳怡 (OUYANG Yi)

## 他唑巴坦钠原料药中未知杂质的质谱结构研究

陆 静<sup>1</sup>, 蔡鹏俊<sup>1</sup>, 李 悦<sup>1\*</sup>, 刘秀兰<sup>2</sup>

(1. 中国医药工业研究总院上海医药工业研究院, 创新药物与制剂工艺国家重点实验室, 上海 201203;

2. 朗致集团研发技术中心, 山西太原 030021)

**摘要**: 利用质谱引导的纯化仪富集、纯化他唑巴坦钠原料药中含量超过 0.1% 的未知杂质, 通过电喷雾高分辨质谱获得的特征离子信息, 对其进行结构推测, 检测到的 2 个新杂质化学结构可能为 3-甲基-7-氧代-3-叠氮甲基-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚烷-2-羧酸 4,4-二氧化物 (杂质 I) 和 3-甲基-7-氧代-3-氯甲基-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚烷-2-羧酸 4,4-二氧化物 (杂质 II)。同时建立了一种液相色谱方法, 该方法优于现行标准, 能实现他唑巴坦钠与其有关物质的更好分离, 为他唑巴坦钠原料药的质量标准提升和工艺参数优化提供了依据。

**关键词**: 他唑巴坦钠; 纯化; 裂解途径; 结构解析; 方法优化

中图分类号: O657.7<sup>2</sup> 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)12-1482-05

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.12.016

## Structure Study of Unknown Impurities by Mass Spectrometry in Tazobactam Sodium Bulk Drug

LU Jing<sup>1</sup>, CAI Pengjun<sup>1</sup>, LI Yue<sup>1\*</sup>, LIU Xiulan<sup>2</sup>

(1. State Key Lab. of New Drug & Pharmaceutical Process, Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203; 2. Research and Development Technical Center of Lonch Group, Taiyuan 030021)

**ABSTRACT**: A mass spectrometer guided purification apparatus was used to enrich and purify the unknown impurities, whose content was over 0.1% in tazobactam sodium bulk drug. The specified abundant information of fragment ions was obtained by electrospray high resolution mass spectrometry for the structure elucidation of the unknown impurities. The structures of two impurities were referred as 3-methyl-7-oxo-3-azidomethyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]-heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide (impurity I) and 3-methyl-7-oxo-3-chloromethyl-4-thia-1-azabicyclo[3.2.0]-heptane-2-carboxylic acid 4,4-dioxide (impurity II). The standard was also optimized by a new HPLC method, to achieve better resolution of tazobactam sodium and its related substances, which could provide a basis for the quality standard improvement and process parameters optimization of tazobactam sodium bulk drug.

**Key Words**: tazobactam sodium; purification; fragmentation pathway; structure elucidation; method optimization

他唑巴坦钠 (tazobactam sodium, **1**), 化学名为 (2*S*,3*S*,5*R*)-3-甲基-7-氧代-3-(1*H*-1,2,3-三唑-1-基甲基)-4-硫杂-1-氮杂双环 [3.2.0] 庚烷-2-羧

酸 4,4-二氧化物钠盐, 分子式为 C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>NaO<sub>5</sub>S, 相对分子质量为 322.27。1 是继克拉维酸、舒巴坦之后的第三代 β-内酰胺酶抑制剂, 其酶抑制作用强于舒巴坦, 稳定性优于克拉维酸。单独使用时抗菌活性很弱, 常与 β-内酰胺类抗菌药 (通常为哌拉西林或头孢哌酮) 联合使用组成复方制剂, 用于增强抗菌药效和延长作用时间, 具有广泛的抗菌谱和适应证。他唑巴坦在水中微溶或极微溶解, 成钠盐后具有较好的水溶性, **1** 为药用形式<sup>[1]</sup>。

收稿日期: 2019-07-08

作者简介: 陆 静(1986—), 女, 助理研究员, 从事药物分析工作。

Tel: 021-20572000×1010

E-mail: lujing1320@126.com

通信联系人: 李 悦(1965—), 女, 研究员, 从事药物分析工作。

Tel: 021-20572120

E-mail: liyue13204109@163.com

《中华人民共和国药典》2015年版(ChP 2015)二部收载了他唑巴坦原料药,采用HPLC法检测其有关物质。在对**1**原料药进行质量研究和稳定性考察时,检测到相对保留时间1.90处有1个未知杂质B,超出人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)颁布的指导原则Q3A(R2)规定的鉴定限度(0.1%)。本试验通过质谱引导富集制备了未知杂质B,结合一级质谱(MS)、二级质谱(MS/MS)以及高分辨质谱等手段<sup>[2-4]</sup>,对其进行结构解析。同时建立了一种检测**1**原料药中有关物质的HPLC法,该法优于现行标准,为质量标准的提升提供了依据。

## 1 仪器与试剂

ACQUITY HCLASS-3100型液相色谱仪(包括Empower II型色谱工作站)和2767型质谱引导纯化仪(包括Masslynx 4.1型色谱工作站)(美国Waters公司);Thermo Orbitrap Elite-Accela型质谱仪(美国Thermo Fisher Scientific公司)。

**1**原料药由合作企业提供;他唑巴坦标准品(6-ABY-142-1,加拿大Toronto Research Chemicals Inc.);甲醇、乙腈均为色谱纯,甲酸、氨水、盐酸、氢氧化钠和过氧化氢均为分析纯,水为娃哈哈纯净水(过0.22 μm水膜)。

## 2 方法与结果

### 2.1 制备条件

色谱柱 X-Bridge 柱(19 mm×100 mm, 5 μm);流动相 0.2%氨水(用甲酸调至pH 3.3):甲醇(85:15);柱温 25 °C;流速 17 ml/min;检测波

长 230 nm;进样量 600 μl。

离子源 电喷雾电离源(ESI),负离子模式;源温 120 °C;锥孔电压 30 V;雾化温度 200 °C;质量范围  $m/z$  50~1 000。

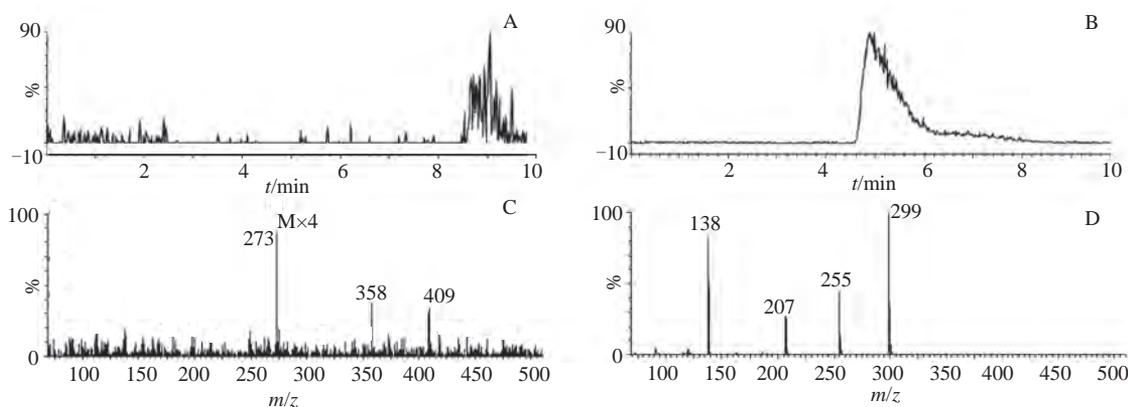
### 2.2 高分辨质谱条件

喷雾电压 3.2 kV;鞘气压力 240 kPa;辅助气压力 70 kPa;离子传输管温度 320 °C;扫描模式全扫描(分辨率 14 000)和 dd-MS<sup>2</sup>高能碰撞碎裂(HCD)模式(分辨率 17 500);扫描范围  $m/z$  50~1 000。

### 2.3 未知杂质 B 的富集制备

依据 ChP 2015 他唑巴坦标准对不同来源的**1**样品进行有关物质检查,结果各样品在相对保留时间 1.90 处均检测出未知杂质 B,超出 ICH 规定的鉴定限度。在长期稳定性试验以及高温、光照影响因素试验中,该未知杂质 B 的含量均未见增加,说明其不是降解杂质;在他唑巴坦标准品中其含量高达 0.26%。为了鉴定未知杂质 B 的结构,本研究采用质谱引导的纯化仪进行富集、纯化。

取**1**原料药适量,加水溶解,配制成质量浓度为 200 mg/ml 的样品溶液。按“2.1”项下条件制备,**1**的质谱信号为  $m/z$  299( $[M-Na]^-$ ),未知杂质 B 的质谱信号为  $m/z$  273( $[M-H]^-$ ),并在选择离子  $m/z$  273( $[M-H]^-$ )处进行富集、纯化,选择离子色谱图(SIC)及其质谱图见图 1。



A: 未知杂质 B 的 SIC, B: **1** 的 SIC, C: 未知杂质 B 质谱图, D: **1** 质谱图

图 1 **1** 原料药及未知杂质 B 的 SIC 及质谱图

Fig.1 Selective Ion Chromatograms (SIC) and Mass Spectra of **1** Bulk Drug and Unknown Impurity B

## 2.4 未知杂质的色谱定位和多级质谱分析

### 2.4.1 未知杂质 B 的色谱定位

取制备得到的未知杂质 B 按 ChP 2015 他唑巴坦标准中的 HPLC 条件测定, 由相对保留时间 1.90 确定所富集制备的杂质即是待鉴定的未知杂质 B, 纯度 98.06%。进一步经 MS 检测, 发现未知杂质 B 包含了 2 个化合物, 杂质 I 的质谱信号为  $m/z$  273 ( $[M-H]^-$ ), 杂质 II 的质谱信号为  $m/z$  266 ( $[M-H]^-$ ), 见图 2。杂质 II  $m/z$  266 存在同位素峰  $m/z$  268, 二者峰高比约为 3 : 1, 推断其结构中含有 1 个 Cl。

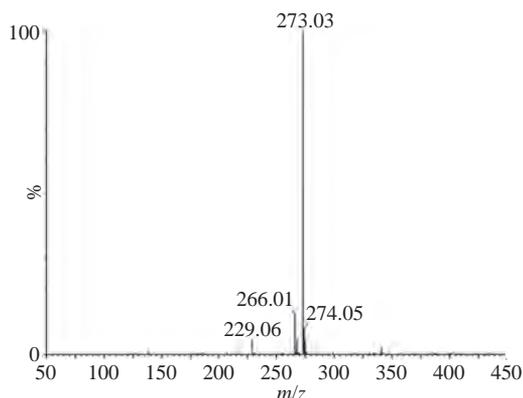


图 2 未知杂质 B 的质谱图

Fig.2 Mass Spectrum of Unknown Impurity B

### 2.4.2 杂质 I 和 II 的多级质谱分析

杂质 I 的准分子离子峰为  $m/z$  273 ( $[M-H]^-$ ),

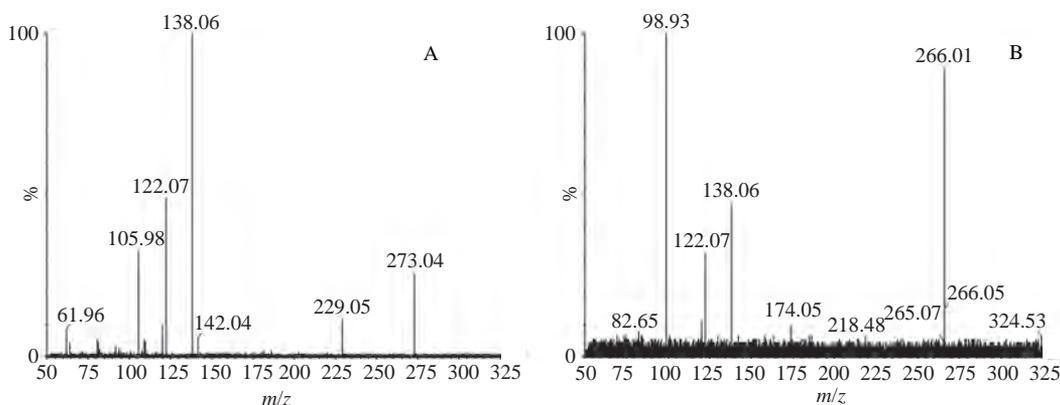
精确质量为 273.029 69, 元素组成为  $C_8H_9N_4O_5S$ , 比 1 少了元素组成  $C_2H_2Na$ 。准分子离子峰在负离子模式下, 得到的 MS/MS 扫描图见图 3A。子离子  $m/z$  229 与准分子离子  $m/z$  273 相比减少了 44, 该子离子可能是由母核上的羧基发生脱羧反应失去一分子  $CO_2$  得到。子离子  $m/z$  138, 与准分子离子  $m/z$  273 相比减少了 135, 该碎片离子的形成可能是  $\beta$ -内酰胺环上的 N1-C7 酰胺键和 C6-C7 键断裂, S4-C3、S4-C5 键断裂, C2 上的 H 发生重排以及侧链 C8-N9 单键的断裂, 脱去一分子  $CO$ 、 $SO_2$  和  $HN_3$  而得到的。子离子  $m/z$  122 与准分子离子  $m/z$  273 相比减少了 151, 该碎片离子的形成可能是脱去一分子  $CO_2$ 、 $SO_2$  和  $HN_3$ , 并发生重排形成含氮五元环而得到的。

根据以上推断杂质 I 可能不含三唑环, 而是含叠氮基团, 其裂解途径见图 4。结合高分辨质谱数据, 杂质 I 的主要碎片离子元素组成实测值与理论值的误差在  $5 \times 10^{-6}$  以内, 表明推导的结构和裂解过程合理, 见表 1。

表 1 杂质 I 的主要碎片离子

Tab.1 Major Fragment Ions from Impurity I

碎片离子	元素组成	$m/z$ 理论值	$m/z$ 实测值	误差/ $\times 10^{-6}$
$[M-H]^-$	$C_8H_9N_4O_5S$	273.029 37	273.029 69	1.17
$[M-H-44]^-$	$C_7H_7N_4O_5S$	229.039 54	229.040 04	2.18
$[M-H-135]^-$	$C_7H_8NO_2$	138.055 50	138.055 98	3.47
$[M-H-151]^-$	$C_7H_8NO$	122.060 59	122.061 11	4.26



A : 杂质 I 二级质谱图, B : 杂质 II 二级质谱图

图 3 杂质 I 和 II 的二级质谱图

Fig.3 MS/MS Spectra of Impurities I and II

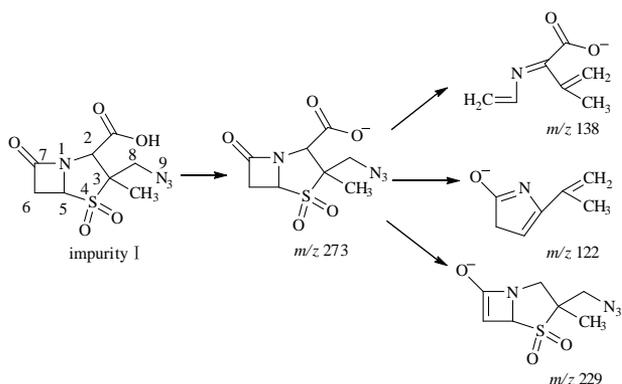


图 4 杂质 I 的裂解途径

Fig.4 Fragmentation Pathways for Impurity I

杂质 II 的准分子离子峰为  $m/z$  266 ( $[M-H]^-$ ), 精确质量为 265.989 53, 元素组成为  $C_8H_9NO_5ClS$ 。准分子离子峰在负离子模式下, 得到的 MS/MS 扫描图见图 3B。杂质 II 和杂质 I 具有相同的子离子碎片  $m/z$  138、122, 子离子  $m/z$  99 为杂质 II 的特征碎片。根据以上推断杂质 II 也不含三唑环, 而含有氯原子, 其裂解途径见图 5。结合高分辨质谱数据, 杂质 II 的主要碎片离子元素组成实测值与理论值的误差在  $5 \times 10^{-6}$  以内, 表明推导的结构及裂解过程合理, 见表 2。

表 2 杂质 II 的主要碎片离子

Tab.2 Major Fragment Ions from Impurity II

碎片离子	元素组成	$m/z$ 理论值	$m/z$ 实测值	误差/ $10^6$
$[M-H]^-$	$C_8H_9NO_5S$	265.989 00	265.989 53	1.99
$[M-H-128]^-$	$C_7H_8NO_2$	138.055 50	138.055 97	3.40
$[M-H-144]^-$	$C_7H_8NO$	122.060 59	122.061 10	4.18
$[M-H-167]^-$	$SO_2Cl$	98.931 41	98.931 31	1.01

### 2.5 有关物质分离方法的优化

由于采用 ChP 2015 他唑巴坦标准, 杂质 I 和杂质 II 未能分离, 本研究进一步探索了 1 及有关物质的分离条件。

#### 2.5.1 HPLC 条件和溶液配制

色谱柱 TechMate  $C_{18}$  ST 柱 (4.6 mm $\times$ 250 mm, 5  $\mu$ m); 流动相 0.2% 氨水 (用甲酸调至 pH 3.5): 乙腈 (85 : 15); 流速 0.7 ml/min; 检测波长 230 nm; 柱温 25  $^{\circ}C$ ; 进样量 2  $\mu$ l。

供试品溶液: 取 1 原料药适量, 加乙腈溶解,

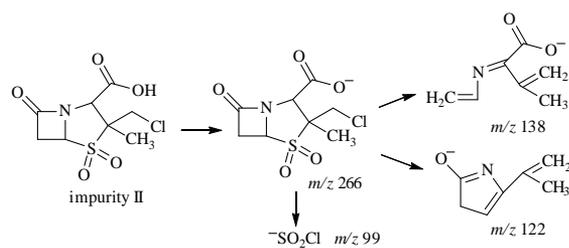
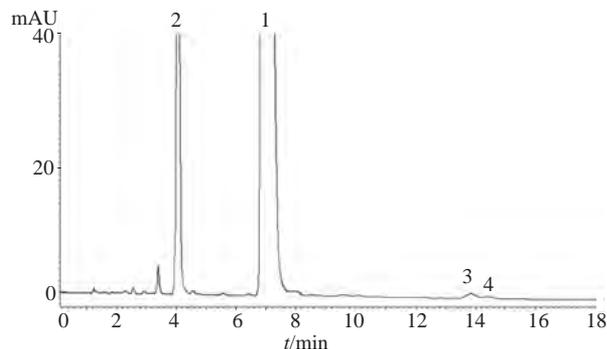


图 5 杂质 II 的裂解途径

Fig.5 Fragmentation Pathways for Impurity II

配制成质量浓度为 5 mg/ml 的样品溶液。

按上述条件测定, 各有关物质之间均达到较好分离, 结果见图 6。



1-1; 2- 有关物质 A; 3- 杂质 I; 4- 杂质 II

图 6 1 原料药及有关物质的分离图谱

Fig.6 Separation Chromatogram of 1 Bulk Drug and the Related Substances

#### 2.5.2 流动相的选择

在 HPLC 法的建立过程中, 本研究分别考察了流动相中有机相、缓冲盐浓度、缓冲盐 pH 值、缓冲盐与有机相的比例 4 个因素对分离效果的影响。结果显示: 以甲醇为有机相, 1 色谱峰容易拖尾, 导致 1 与相邻有关物质的分离度降低, 以乙腈为有机相, 可以改善 1 的峰形, 最终选择乙腈为有机相; pH 值增大有利于 1 与相邻有关物质的分离, pH 值减小有利于杂质 I 和杂质 II 的分离, 综合分离结果选择 pH 3.5; 缓冲盐浓度增大有利于提高分离度, 缓冲盐浓度为 0.2% 时, 杂质 I 和杂质 II 可实现基线分离; 缓冲盐与有机相的比例增大有利于提高分离度, 但运行时间过长, 对杂质的灵敏度会降低,

导致含量小的杂质不能被检出, 最终选择为缓冲盐: 乙腈 (85 : 15)。

### 2.5.3 专属性试验

空白溶剂: 取溶剂乙腈, 按“2.5.1”项条件进行检测。结果显示, 空白溶液对 **1** 及其有关物质的检测均无干扰。

降解试验: 取 **1** 原料药, 分别进行强酸、强碱和氧化破坏, 按“2.5.1”项下条件进行检测。结果显示, **1** 和降解产物, 以及各个降解产物之间可获得有效分离, 表明该方法专属、有效。**1** 在强酸、强碱和氧化破坏条件下的主要降解杂质均为有关物质 A, 杂质 I 和杂质 II 在强酸、强碱和氧化破坏条件下均未见增加, 由此证明该杂质不是降解杂质, 推测其可能为工艺杂质。

### 3 讨论

本研究采用质谱引导的纯化方法对未知杂质 B 进行富集、纯化。经 MS 检测, 发现杂质 B 实际为 2 个未知化合物, 通过高分辨元素组成和二级质谱测定推测 2 个化合物的结构, 杂质 I 的结构可能为 3- 甲基 -7- 氧代 -3- 叠氮甲基 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚烷 -2- 羧酸 4,4- 二氧化物, 杂质 II 的结构可能为 3- 甲基 -7- 氧代 -3- 氯甲基 -4- 硫杂 -1- 氮杂双环 [3.2.0] 庚烷 -2- 羧酸 4,4- 二氧化物<sup>[1,5-8]</sup>。结合 **1** 的合成工艺<sup>[9-10]</sup>, 推测这 2 个杂质是以 2 $\alpha$ - 甲基 -2 $\beta$ - 氯甲基青霉烷酸二甲苯酯为起始原料合成 **1** 时产生的副产物。

在美国药典 42 版 (USP 42) 中, 检测他唑巴坦的有关物质时, 流动相采用乙腈: (磷酸氢二铵缓冲液 pH 2.5) (30 : 1 000), 其高比例的水相和低 pH 值限制了色谱柱的选择。在 ChP 2015 二部收载的他唑巴坦原料药中, 检测有关物质时, 流动相采用乙腈: 0.03 mol/L 磷酸二氢钾: 10% 四丁基氢氧化铵 (190 : 795 : 15, 用磷酸调至 pH 4.0), 该法采用离子对试剂, 且杂质 I 和杂质 II 未能有效分离。

目前关于 **1** 有关物质检测的文献报道均采用 USP 42 或 ChP 2015 中的他唑巴坦有关物质的流动相体系<sup>[5-8]</sup>。本研究对现有标准中他唑巴坦的有关物质测定方法进行优化, 采用挥发性的含有甲酸的氨水缓冲盐体系, 实现了 **1** 与有关物质之间的更好分离, 该法同样适用于液相色谱 - 质谱联用体系, 可鉴定未知杂质, 也可为 **1** 质量标准的提升提供依据, 为药物的工艺监控与改进提供方法。

### 参考文献:

- [1] 国家食品药品监督管理局标准(试行). YBH11722006, 他唑巴坦钠[S]. 北京: 国家食品药品监督管理局, 2006.
- [2] 应永飞, 朱聪英, 周 炜, 等.  $\beta$ -受体激动剂质谱裂解特征研究[J]. 中国兽药杂志, 2015, 49(1): 52-57.
- [3] 郭泽琴, 霍佳丽, 王建华, 等.  $\beta$ -内酰胺类抗生素质谱裂解机理研究[J]. 质谱学报, 2014, 35(1): 45-51.
- [4] 郑 岩, 王英武, 周 慧, 等. 电喷雾四级杆飞行时间质谱法在分析青霉素类药物负离子裂解规律中的应用[J]. 分析化学, 2004, 32(2): 183-186.
- [5] EZQUER-GARIN C, FERRIOLS-LISART R, ALÓS-ALMIÑANA M, *et al.* Validated HPLC-UV detection method for the simultaneous determination of ceftolozane and tazobactam in human plasma[J]. *Bioanalysis*, 2018, 10(7): 461-473.
- [6] 李娇娜, 王 森, 盛 明, 等. 注射用头孢西丁钠他唑巴坦钠的有关物质及稳定性研究[J]. 沈阳药科大学学报, 2014, 31(10): 778-782.
- [7] 王雪芹, 王桂兰. 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[J]. 药物分析杂志, 2005, 25(11): 1364-1366.
- [8] 潘朝晖, 张利红, 肖洪明. HPLC法测定注射用头孢哌酮钠他唑巴坦钠中他唑巴坦钠的有关物质[J]. 黑龙江医药, 2014, 27(3): 504-506.
- [9] 丁成荣, 夏光华, 沈方烈, 等. 他唑巴坦的合成新方法[J]. 中国药物化学杂志, 2012, 22(2): 117-119.
- [10] 仲兆金, 刘 浚.  $\beta$ -内酰胺酶抑制剂他唑巴坦的合成[J]. 中国新药杂志, 2003, 12(1): 37-39.