

## 超高效液相色谱-质谱联用法研究阿洛西林的杂质谱\*

梁键谋<sup>1</sup>, 王志英<sup>2</sup>, 王悦<sup>2</sup>, 陈悦<sup>1\*\*</sup>

(1. 浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310052; 2. 沃特世科技有限公司, 上海 201206)

**摘要 目的:** 建立超高效液相色谱-质谱联用法检测注射用阿洛西林钠的有关物质, 并建立杂质谱。  
**方法:** 色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub> (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm); 流动相 A 为 10 mmol · L<sup>-1</sup> 甲酸铵溶液 (氨水调节 pH 至 6.5), 流动相 B 为乙腈-8 mmol · L<sup>-1</sup> 甲酸铵溶液 (4:1); 流速 0.43 mL · min<sup>-1</sup>; 柱温为 40 °C; 检测波长为 210 nm。  
**结果:** 对市售的注射用阿洛西林钠进行检测, 阿洛西林主峰与其相关物质峰分离良好, 并对主要的、代表性的 9 个杂质进行了详细的鉴定解析。在所鉴定的杂质中, 发现了在英国药典 2000 版阿洛西林钠各论收载的 2 个杂质, 即阿洛西林青霉烯酸 (为单个最大杂质), 和其脱羧产生的杂质 d 以及 4 个聚合物杂质 (包括二聚体)。  
**结论:** 建立的超高效液相色谱-质谱联用法具有良好的分离能力, 可用于定性分析, 且阐明了注射用阿洛西林钠主药的裂解规律及其有关物质的裂解途径, 为注射用阿洛西林钠的稳定性研究和杂质谱的研究提供了参考。

**关键词:** 超高效液相色谱-质谱联用法; 注射用阿洛西林钠; 有关物质; 杂质谱; 聚合物

中图分类号: R 917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793 (2020) 02-0285-10

doi: 10.16155/j.0254-1793.2020.02.13

## UPLC/MS determination of the related substances of azlocillin for injection\*

LIANG Jian-mou<sup>1</sup>, WANG Zhi-ying<sup>2</sup>, WANG Yue<sup>2</sup>, CHEN Yue<sup>1\*\*</sup>

(1. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310052, China; 2. Waters Technology Co., Ltd., Shanghai 201206, China)

**Abstract Objective:** To establish a suitable UPLC-MS method for the determination of the related substances of azlocillin for injection and the impurity spectrum. **Methods:** The HPLC method was applied with a octadecyl silane bonded silica gel (ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub>, 2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm) as a filler column; mobile phase A was 10 mmol · L<sup>-1</sup> ammonium formate solution (adjust pH to 6.5 with ammonium hydroxide), mobile phase B was acetonitrile-8 mmol · L<sup>-1</sup> ammonium formate solution (4:1); the flow rate was 0.43 mL · min<sup>-1</sup>; the detection wavelength was 210 nm; the column temperature was 40 °C. **Results:** Azlocillin and related substances were well separated. Under the positive ion mode, nine main impurities were separated from azlocillin components and identified on the basis of MS/MS spectra. And the impurities were analyzed in detail. Among the identified

\* 浙江省药品监督管理局 2020 年度科技计划项目 (2020014)

\*\* 通信作者 Tel:(0571) 86454617; E-mail: chen Yue@zjyj.org.cn

第一作者 Tel:(0571) 86459458; E-mail: dashi1982530@163.com

impurities, two impurities contained in the British Pharmacopoeia 2000 edition of aloxicillin sodium were found, namely, aloxicillin penicillienoic acid (the single largest impurity) and the impurity B generated by its decarboxylation, and four polymer impurities (including dimer) were also founded. **Conclusion:** Therefore, the method is rapid, sensitive and specific and it is suitable for determination of the related substances of azlocillin for injection. The proposed general fragmentation pathway of azlocillin is clarified and provides a reference for the impurity spectrum and the stability research of azlocillin sodium for injection.

**Keywords:** UPLC-MS; azlocillin for injection; related substances; impurity profile; polymer

阿洛西林为青霉素类抗生素,属第3代广谱半合成青霉素,对革兰阳性菌、革兰阴性菌及厌氧菌有效,能强烈对抗绿脓杆菌,目前为临床三线用药,曾发生过严重的不良反应事件<sup>[1-3]</sup>,而不良反应可能与聚合物杂质有关<sup>[4-7]</sup>。因药物杂质与药品质量、安全性及效能密切相关<sup>[8]</sup>,故拟对阿洛西林的各杂质进行归属并分析其来源和降解途径,这对生产工艺和现行标准中有关物质控制具有十分重要的意义。

目前该品种质量标准收载在《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)2015年版二部各论、国家标准 WS<sub>1</sub>-(X-001)-2004Z、英国药典2000版及美国药典23版(无菌用阿洛西林钠)。现行国家标准建立较早,一直沿用,至今未进行过标准提高,且采用等度洗脱方法检测有关物质,方法陈旧,能有效检测出的杂质数量有限<sup>[9-11]</sup>。本文建立了超高效液相色谱-质谱联用法检测阿洛西林钠的有关物质,不仅能够有效地检测出更多的杂质,对可能导致不良反应的聚合物也能有效控制,且该方法可以转化为常规液相色谱方法使用,可作为国家法定检验标准,用于产品的常规检验,对于提高药品质量标准和指导企业的质量控制和成品放行均具有积极的意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 仪器

沃特世液质联用仪,液相色谱系统为 ACQUITY UPLCTM I-CLASS,质谱系统为 Xevo G2-S QTof; 质谱工作站版本为 UNIFI 1.7。各部分的操作及处理均由工作站操作完成。

### 1.2 样品与试剂

注射用阿洛西林钠,批号 DB1306003-5,规格:2.0 g,由浙江金华康恩贝生物制药有限公司生产。

阿洛西林对照品,批号 130566-200601,含量 93.7%,购自中国食品药品检定研究院;甲醇和乙腈为色谱纯,默克公司产品;甲酸铵为分析纯,国药集

团化学试剂有限公司产品;甲酸为分析纯,上海凌峰化学试剂有限公司产品。

### 1.3 UPLC-MS<sup>n</sup> 法

色谱柱为 ACQUITY UPLC BEH C<sub>18</sub> (2.1 mm × 100 mm, 1.7 μm); 流动相 A 为 10 mmol · L<sup>-1</sup> 甲酸铵溶液(氨水调节 pH 至 6.5),流动相 B 为乙腈-8 mmol · L<sup>-1</sup> 甲酸铵溶液(4:1),梯度洗脱程序见表 1; 流速 0.43 mL · min<sup>-1</sup>; 柱温 40 °C; 检测波长为 210 nm; 进样体积 2 μL。离子化模式为 ESI<sup>+</sup>,毛细管电压 1.0 kV,源温度 100 °C,雾化气温度 500 °C,雾化气流速 900 L · h<sup>-1</sup>,锥孔气流速 50 L · h<sup>-1</sup>,采集模式为 MSE,采集质量范围 *m/z* 50~1 500 Da。

表 1 有关物质梯度洗脱表

Tab. 1 Gradient elution procedure of related substances

时间 (time)/min	流速 (flow rate)/ (mL · min <sup>-1</sup> )	流动相比例 (ratio of mobile phase)		曲率 (curvature)
		A	B	
0	0.430	88.0	12.0	Initial
3.00	0.430	84.0	16.0	6
6.50	0.430	80.0	20.0	6
13.00	0.430	60.0	40.0	6
14.00	0.430	50.0	50.0	6
16.00	0.430	88.0	12.0	1
20.00	0.430	88.0	12.0	1

### 1.4 供试品溶液的配制

称取样品适量,加流动相 A 制成含阿洛西林约为 3mg · mL<sup>-1</sup> 的溶液,摇匀,即得。

### 1.5 液相色谱-质谱条件的确立

对阿洛西林有关物质同时进行了阳离子扫描和阴离子扫描,发现阳离子扫描模式下阿洛西林的杂质数量和响应均较阴离子扫描更优,故采用阳离子扫描模式对阿洛西林的有关物质进行研究。

## 2 结果和讨论

### 2.1 阿洛西林的裂解规律

为了更好地解析阿洛西林钠有关物质的结构,首

先对阿洛西林的裂解规律进行分析研究。由阿洛西林的一级、二级质谱(图1)解析得到阿洛西林可能的裂解规律(图2)。

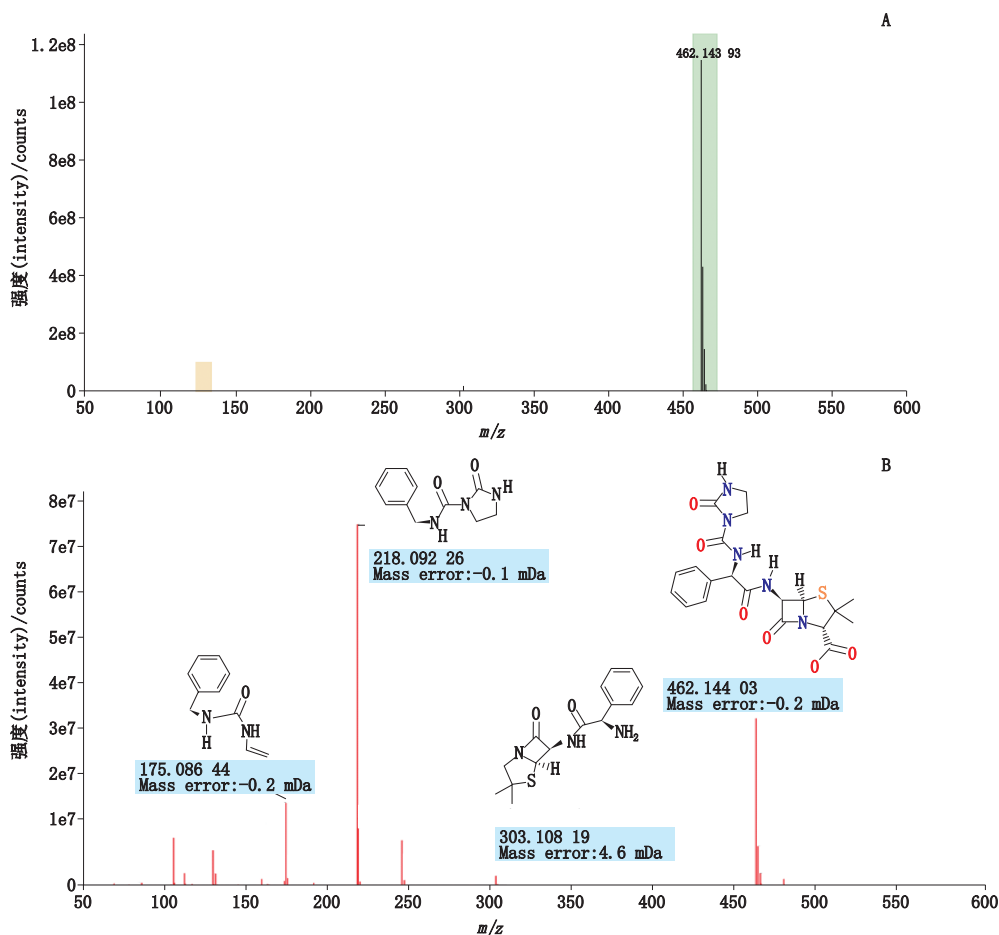


图1 阿洛西林的一级质谱(A)和二级质谱(B)

Fig. 1 A mass spectrometry (A) and two stage mass spectrometry (B) of azlocillin

由图2可知,阿洛西林的主要裂解规律为青霉素类常见的A裂解、B裂解,其分子内不同部位的酰胺键断裂,开环反应和脱羧基反应。故可参照上述规律进一步对注射用阿洛西林钠的有关物质的一、二级质谱进行分析研究。并结合相关文献<sup>[12-13]</sup>对其有关物质可能的结构进行合理的推测。

### 2.2 注射用阿洛西林钠有关物质结构解析

对注射用阿洛西林钠(DB1306003-5批次样品)按“1.4”项下方法处理后,进样测试,其对应的色谱图和质谱图见图3,并对有关物质的一级、二级质谱进行解析,对其中9个紫外响应信号强,含量相对较高的阿洛西林杂质进行详细的结构解析,涵盖的杂质有参与生产反应的副产物(杂质f),降解杂质(杂质a、d),异构体杂质(杂质b、c),聚合物杂质(杂质e、g、h、i)等<sup>[14-15]</sup>。杂

质列表详见表2,对应的一、二级质谱见图4。

**2.2.1 杂质a**( $C_3H_6N_2O$ ) 该杂质分子式为 $C_3H_6N_2O$ ,  $m/z$ 为87.055,可能的结构为阿洛西林结构上面的五元氮杂环,见图5。

**2.2.2 杂质b**( $C_{20}H_{25}N_5O_5S$ ) 该杂质分子式为 $C_{20}H_{25}N_5O_5S$ ,与英国药典2000版中列举的杂质C相同;该杂质的 $m/z$ 为480.1547,较阿洛西林的 $m/z$ 462.1369多出18,刚好为一个 $H_2O$ 分子,故推测该杂质为阿洛西林四元内酰胺环开环水解物。且该杂质的二级质谱碎片峰 $m/z$ 218.0923和 $m/z$ 436.1647正好是英国药典2000版中列举的杂质C结构上的片段及其脱羧片段, $m/z$ 175.0864为 $m/z$ 218.0923内酰胺环裂解失去酰胺基后的碎片峰,结合UNIFI软件的模拟分析,推断其为阿洛西林青霉素烯酸,见图5。其质谱裂解途径见图6。

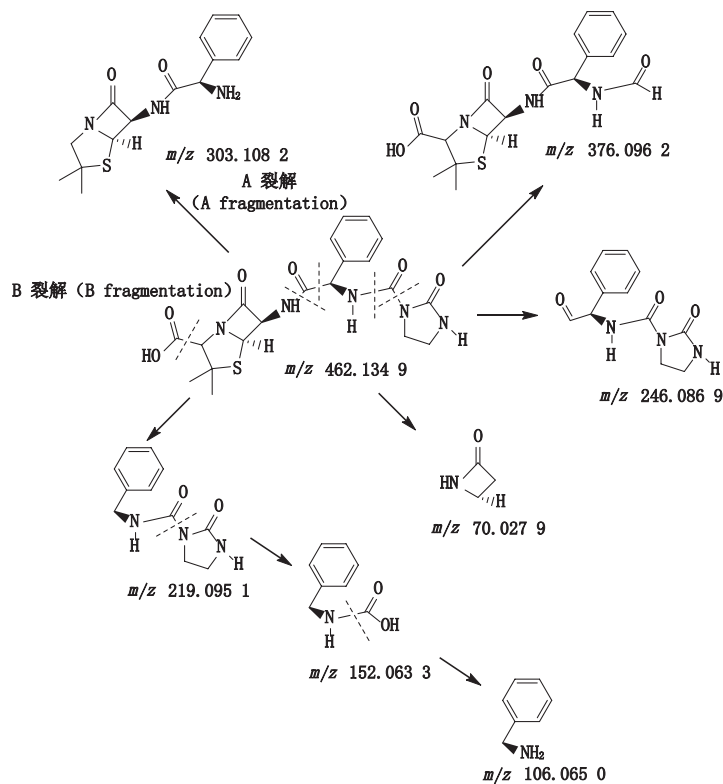


图 2 阿洛西林钠 ( $C_{20}H_{23}N_5O_6S$ ) 裂解规律图

Fig. 2 Fragmentation rule of azlocillin

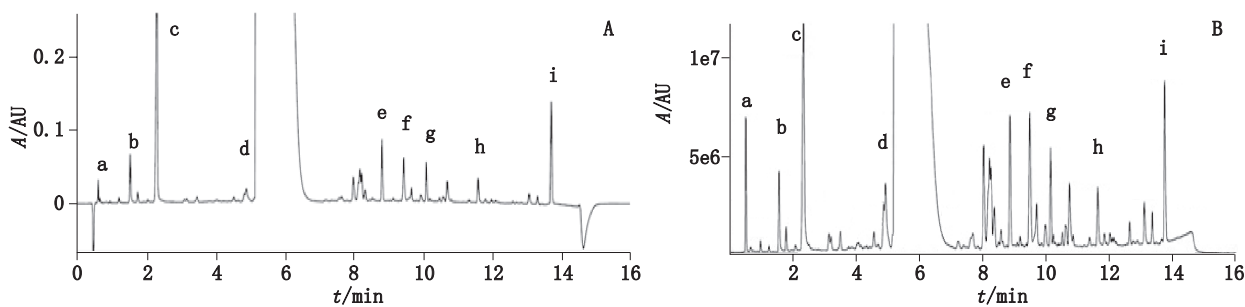


图 3 注射用阿洛西林钠有关物质 (a-i) 色谱图 (A) 和总离子流图 (B)

Fig. 3 HPLC chromatogram (A) and total ion chromatogram (B) of related substances (a-i) in azlocillin sodium for injection

表 2 阿洛西林中 9 个主要杂质高分辨质谱检测结果

Tab. 2 High resolution mass spectrometric detection of 9 main impurities in azlocillin

杂质编号 (impurity number)	保留时间 (retention time)/min	分子离子 (molecular ion)	分子式 (molecular formula)	主要碎片离子 (major fragment ion)
a	0.53	87.055 0	$C_3H_6N_2O$	87.0550
b	1.59	480.154 7	$C_{20}H_{25}N_5O_7S$	218.092 6, 436.164 7, 175.086 4
c	2.35	480.154 5	$C_{20}H_{25}N_5O_7S$	218.092 6, 436.164 7, 175.086 4
d	4.94	436.164 8	$C_{19}H_{25}N_5O_5S$	218.092 3, 246.087 0, 175.086 4
e	8.87	811.253 5	$C_{36}H_{42}N_8O_{10}S_2$	462.143 4, 246.087 2, 350.116 4
f	9.50	595.198 0	$C_{28}H_{30}N_6O_7S$	218.092 7, 246.087 2, 175.086 4, 379.139 9
g	10.15	923.282 1	$C_{40}H_{46}N_{10}O_{12}S_2$	462.143 4, 218.092 6, 246.087 2
h	11.64	764.245 2	$C_{34}H_{37}N_9O_{10}S$	218.092 3, 246.087 1, 678.201 3
i	13.76	793.243 3	$C_{36}H_{40}N_8O_9S_2$	491.142 0, 247.089 8, 350.116 4

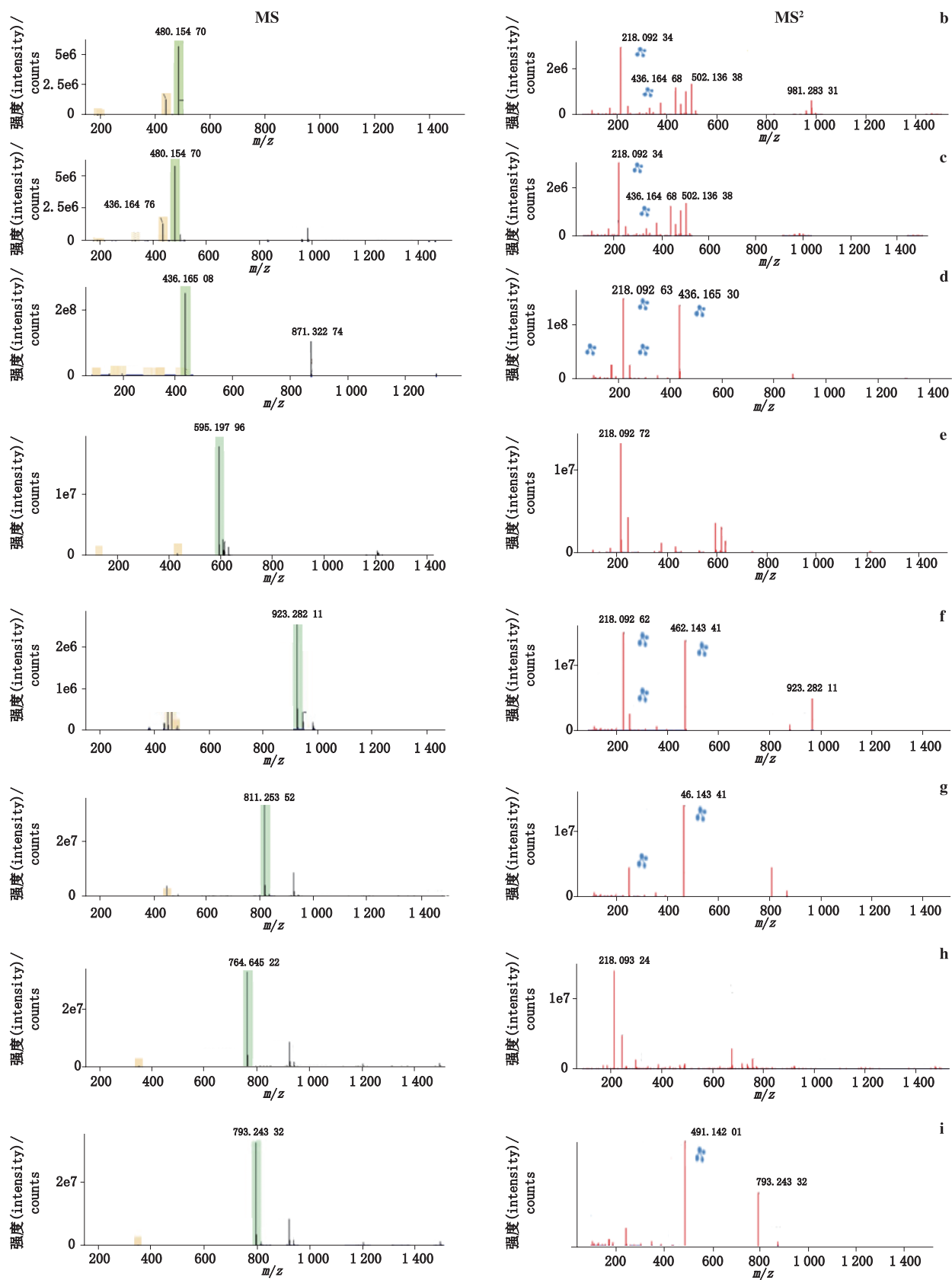


图 4 注射用阿洛西林钠中主要杂质 (b-i) 质谱图

Fig. 4 Mass spectrograms of main impurities (b-i) in azlocillin sodium for injection

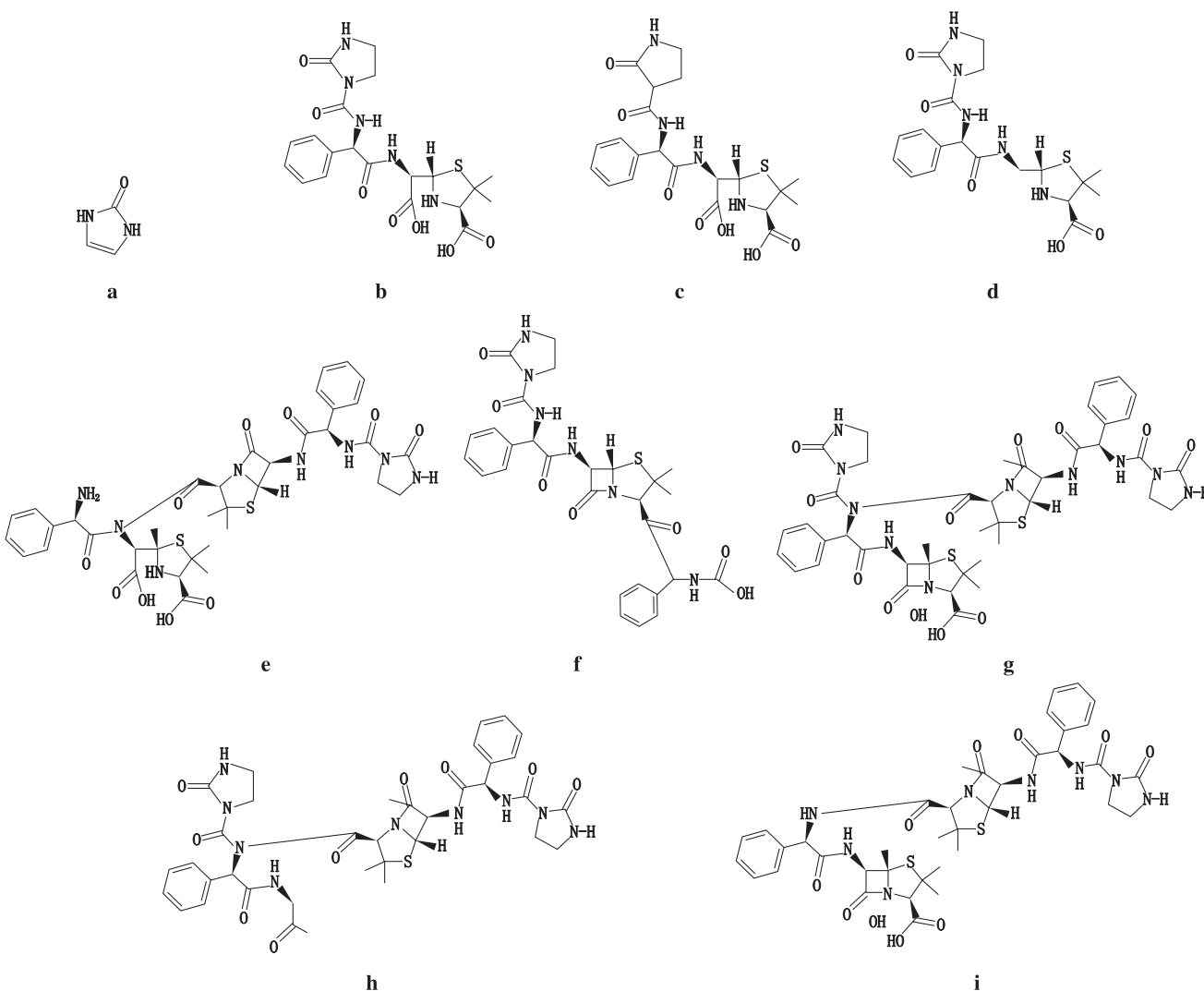


图5 注射用阿洛西林钠中9种相关杂质(a-i)的结构式

Fig. 5 Structural formulas of 9 related impurities (a-i) in azlocillin sodium for injection

**2.2.3** 杂质c( $C_{20}H_{25}N_5O_7S$ ) 该杂质分子式为 $C_{20}H_{25}N_5O_7S$ ,与杂质b(即英国药典2000版杂质C)相同,但保留时间不同,且其二级质谱碎片峰也包含杂质b的特征碎片离子 $m/z$  218.092 3、 $m/z$  436.164 7和 $m/z$  175.086 4,故推测其为杂质b的同分异构体(图5)。其质谱裂解途径见图6。

**2.2.4** 杂质d( $C_{19}H_{25}N_5O_6S$ ) 该杂质的 $m/z$ 为436.164 8,相对分子质量为435.164 8,分子式为 $C_{19}H_{25}N_5O_6S$ ,其分子式与英国药典2000版杂质B一致,推测为阿洛西林四元内酰胺环开环水解后,发生脱羧反应所得产物,且该杂质的二级质谱给出的 $m/z$  246.087 2以及 $m/z$  218.092 6为英国药典2000版杂质B结构上的特征片段, $m/z$  175.086 4为

$m/z$  218.092 3内酰胺环裂解失去酰胺基后碎片峰,结合UNIFI软件的模拟分析,推测其为阿洛西林杂质B(图5)。其质谱裂解途径见图6。

**2.2.5** 杂质e( $C_{36}H_{42}N_8O_{10}S_2$ ) 该杂质的分子式为 $C_{36}H_{42}N_8O_{10}S_2$ , $m/z$ 为811.253 5,推测其为阿洛西林四元内酰胺环开环水解后与另一分子阿洛西林以酰胺键结合形成的二聚物(图5), $m/z$  462.143 4为聚合物结合部的酰胺键断裂产生特征碎片离子, $m/z$  246.087 2以及 $m/z$  350.116 4为 $m/z$  462.143 4酰胺键断裂产生的碎片离子。其质谱裂解途径见图7。

**2.2.6** 杂质f( $C_{28}H_{30}N_6O_7S$ ) 该杂质的分子式为 $C_{28}H_{30}N_6O_7S$ , $m/z$ 为595.198 0,较阿洛西林 $m/z$  462.136 9多出133.060 1,刚好为一分子阿洛西林硫

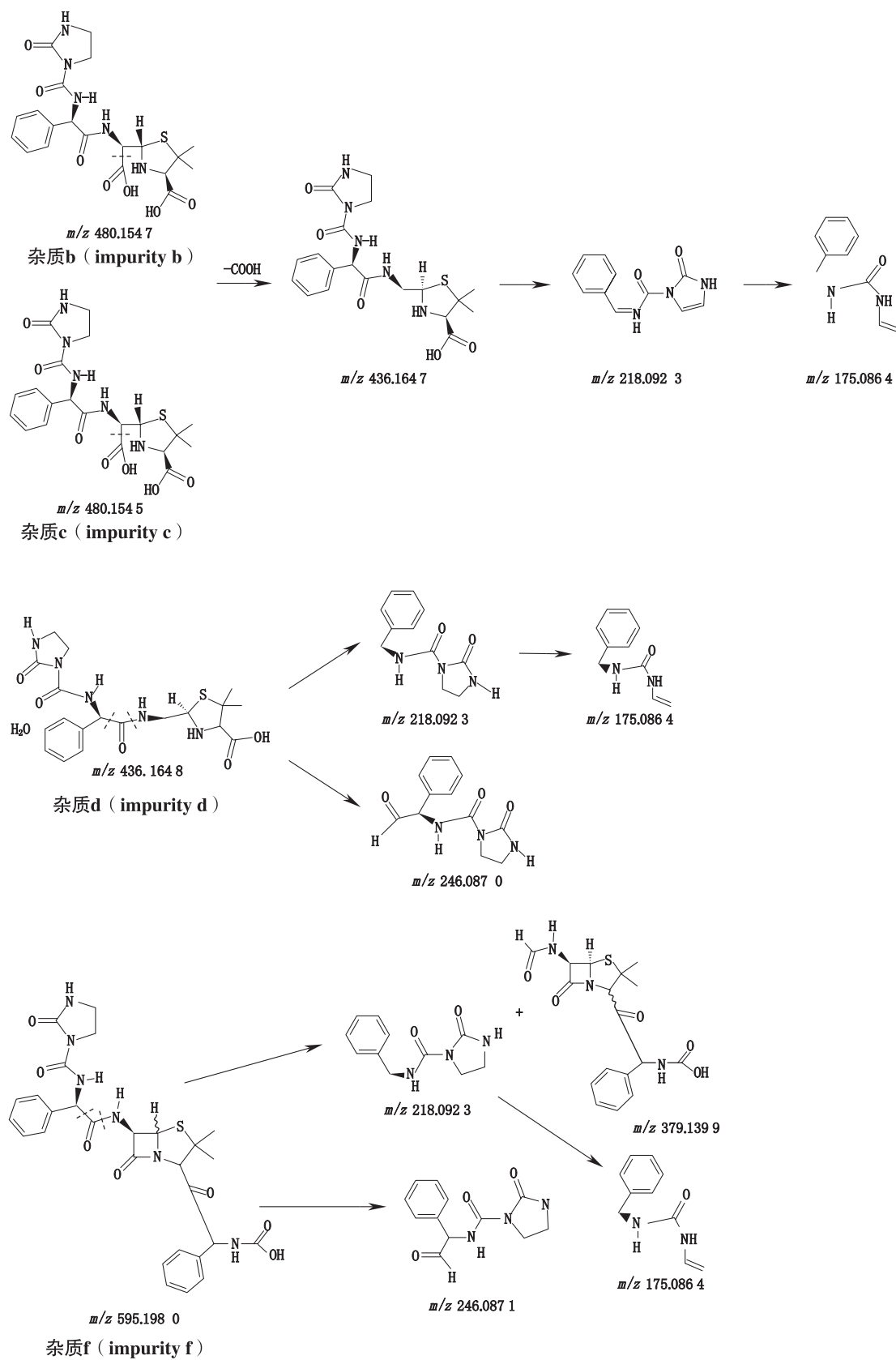


图 6 阿洛西林杂质(除聚合物外)的推测质谱裂解途径

Fig. 6 Presumptive mass spectrometric pyrolysis pathway of aloxillin impurities( except polymers )

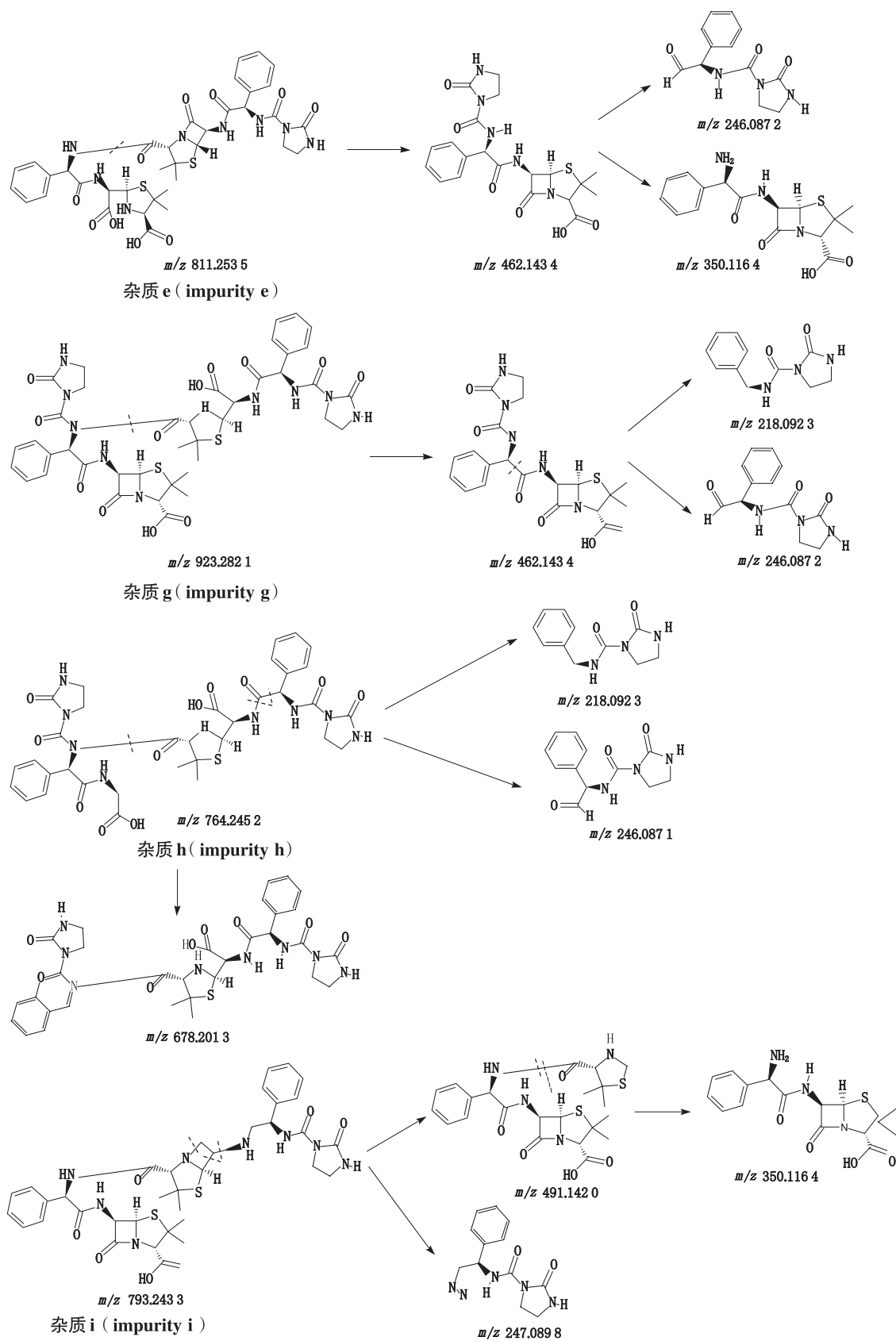


图 7 阿洛西林聚合物杂质的推测质谱裂解途径

Fig. 7 Presumptive mass spectrometric fragmentation pathway of aloxillin polymer impurities



杂环上羧基结合了 1 个苯基甲酰胺片段,见图 5。 $m/z$  379.139 9、 $m/z$  246.087 2 以及  $m/z$  218.092 6 为杂质 f 上阿洛西林主体结构酰胺键断裂得到的特征碎片离子,碎片离子  $m/z$  175.086 4 由  $m/z$  218.092 6 进一步裂解产生。其质谱裂解途径见图 6。

**2.2.7 杂质 g** ( $C_{40}H_{46}N_{10}O_{12}S_2$ ) 该杂质的分子式为  $C_{40}H_{46}N_{10}O_{12}S_2$ ,  $m/z$  为 923.282 1,相对分子质量较两分子阿洛西林少了 1 个氢,推测其为阿洛西林水解开环物与一分子阿洛西林形成的二聚体,见图 5,且其二级质谱给出了单体阿洛西林的准分子离子峰  $m/z$  462.143 4,而  $m/z$  246.087 2、 $m/z$  218.092 3 为  $m/z$  462.143 4 裂解产生的特征碎片离子。其质谱裂解途径见图 7。

**2.2.8 杂质 h** ( $C_{34}H_{37}N_9O_{10}S$ ) 该杂质的分子式为  $C_{34}H_{37}N_9O_{10}S$ ,  $m/z$  为 764.245 2,其可能的结构为一分子阿洛西林与水解开环的阿洛西林相应位点结合而成的聚合物,见图 5,  $m/z$  678.201 3 由准分子离子  $m/z$  764.245 2 裂解产生,  $m/z$  246.087 1、 $m/z$  218.092 3 为杂质 h 上阿洛西林主体结构裂解产生的特征碎片离子,其质谱裂解途径见图 7。

**2.2.9 杂质 i** ( $C_{36}H_{40}N_8O_9S_2$ ) 该杂质的分子式为  $C_{36}H_{40}N_8O_9S_2$ ,  $m/z$  为 793.243 3,其可能的结构为一分子阿洛西林与水解开环的阿洛西林相应位点结合而成的聚合物,见图 5,  $m/z$  491.142 0、 $m/z$  247.089 8 为杂质 i 裂解产生的特征碎片离子,  $m/z$  350.116 4 由  $m/z$  491.142 0 进一步裂解产生的碎片离子。其质谱裂解途径见图 7。

### 3 结论

本文建立了合适的超高效液相色谱-质谱联用分析阿洛西林杂质的液相色谱条件,用 UPLC-MS<sup>n</sup>

(TOF)法对国产阿洛西林中的杂质谱进行研究,以注射用阿洛西林钠为例,通过 UNIFI 软件计算模拟以及结合相关文献,鉴定了其中的 42 个杂质。并对主要的代表性的 9 个杂质进行了详细的结构解析。在所鉴定的杂质中,发现了英国药典 2000 版阿洛西林钠各论收录的 2 个杂质,即杂质 c(阿洛西林青霉素烯酸,为单个最大杂质),和杂质 c 脱羧产生的杂质 b<sup>[9]</sup>。

传统的聚合物采用的是葡聚糖凝胶柱进行检测,往往分离效果不佳,聚合物堆积在一起出峰,本文建立的反相色谱法既可以对阿洛西林降解杂质进行控制同时又能对可能导致不良反应的聚合物(杂质 e、g、h、i)进行有效控制,其中杂质 e 为阿洛西林开环水解物与一分子阿洛西林形成的聚合物,杂质 g 为阿洛西林二聚体,可以作为指针性聚合物进行控制。上述研究为 2020 年版《中国药典》阿洛西林有关物质和聚合物的同时检测提供了新的方法和思路。

本次研究结合了 2019 年国家药品标准提高任务,将建立的 UPLC 方法转化为常规液相色谱方法,其流动相与 UPLC 方法相同:色谱柱为 Waters Xbridge (4.6 mm × 150 mm, 3.5 μm);流速为 1.0 mL · min<sup>-1</sup>;柱温为 40 °C;检测波长为 210 nm;进样体积 20 μL;梯度洗脱程序(0~9 min, 88%A → 84%A; 9~20 min, 84%A~80%A; 20~40 min, 80%A~60%A; 40~43 min, 60%A~50%A; 43~50 min, 50%A~88%A; 50~55 min, 88%A~88%A)。该方法对应的各指针性、代表性杂质均分离良好,见图 8。从而为该品种被 2020 年版《中国药典》收录奠定了基础,提升了药品质量标准,为国家控制该药品的安全提供了技术保障。

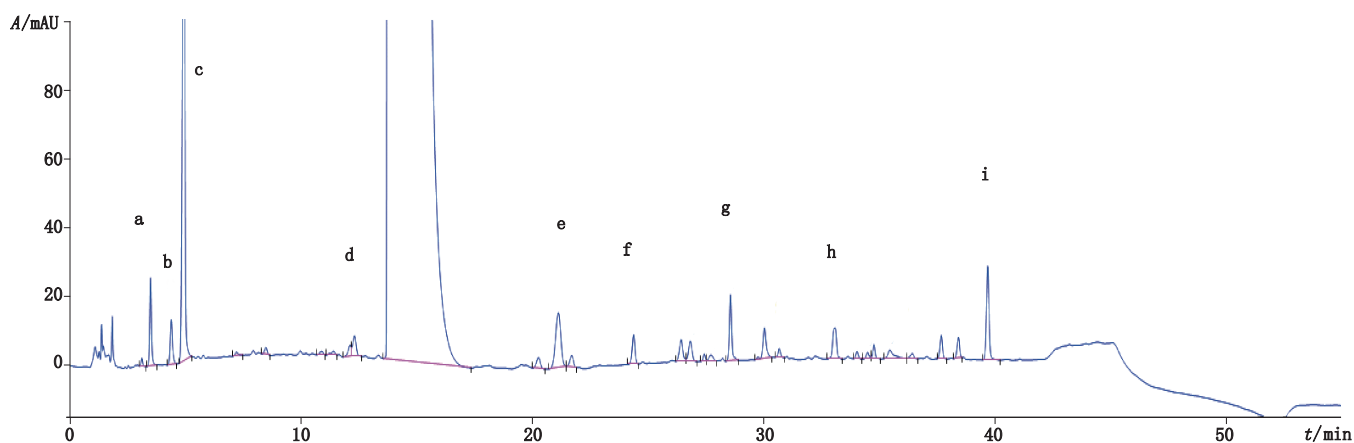


图 8 注射用阿洛西林钠有关物质色谱图

Fig. 8 Chromatography of related substances in azlocillin sodium for injection

研究表明,注射用阿洛西林钠中的杂质主要是阿洛西林酸水解开环产物和合成原料烷基侧链中的杂质,参与反应产生的副产物,为保证注射剂的质量,应对合成原料的质量进行严格控制;注射用阿洛西林钠中的杂质还涉及脱羧反应、酰胺键断裂反应、分子间聚合反应、产生的异构体等,因此,应对注射用阿洛西林钠的贮存条件进行控制;注射用阿洛西林钠中的杂质也有不同位置接上取代链产生的副产物,因此,应对其合成条件进行进一步的研究。

#### 参考文献

- [1] 孙宏. 注射用阿洛西林钠致不良反应 26 例文献分析[J]. 中国药房, 2011, 22(12): 1099  
SUN H. Literature analysis of 26 ADR cases caused by azlocillin sodium for injection[J]. *China Pharm*, 2011, 22(12): 1099
- [2] 朱健儿, 王梅. 注射用阿洛西林钠致不良反应 143 例分析[J]. 中国药房, 2013, 24(48): 4547  
ZHU JE, WANG M. Analysis of 143 ADR Cases Induced by azlocillin Sodium for Injection[J]. *China Pharm*, 2013, 24(48): 4547
- [3] 申练兵, 谭俊铭, 王朝阳, 等. 阿洛西林钠的不良不良反应[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(19): 4777  
SHEN LB, TAN JM, WANG CY, *et al.* Adverse reactions of azlocillin sodium[J]. *Chin J Misdiagn*, 2011, 11(19): 4777
- [4] 徐明琴, 张静霞, 唐克慧, 等. 色谱法测定  $\beta$ -内酰胺类抗生素中高分子聚合物的研究进展[J]. 国外医药 抗生素分册, 2014, 35(4): 169  
XU MQ, ZHANG JX, TANG KH, *et al.* Research progress of chromatography method for determination of  $\beta$ -lactam antibiotics macromolecule polymer[J]. *World Notes Antibiot*, 2014, 35(4): 169
- [5] 李江利, 卫江英, 王凯伟. 头孢菌素类抗生素所致过敏性休克[J]. 现代中西医结合杂志, 2007, 16(6): 800  
LI JL, WEI JY, WANG KW. Anaphylactic shock caused by cephalosporin antibiotics[J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2007, 16(6): 800
- [6] 金少鸿, 胡昌勤.  $\beta$ -内酰胺类抗生素过敏反应研究进展[J]. 中国新药杂志, 1994, 3(4): 38  
JIN SH, HU CQ. Research progress on allergic reactions of  $\beta$ -lactam antibiotics[J]. *Chin J New Drugs*, 1994, 3(4): 38
- [7] 胡昌勤. 抗菌药中高分子杂质的特性及抗菌药过敏反应(上)[J]. 中国药师, 2006, 9(3): 238  
HU CQ. Characteristics of high molecular impurities in antimicrobial agents and allergic reactions to antimicrobial agents(I)[J]. *China Pharm*, 2006, 9(3): 238
- [8] 尹婕, 金方方, 陈华, 等. 劳拉西洋片的关键质量属性研究[J]. 药物评价研究, 2018, 12(9): 1630  
YIN J, JIN FF, CHEN H, *et al.* Study on the critical quality attributes of lorazepam tablets[J]. *Drug Eval Res*, 2018, 12(9): 1630
- [9] BP 2000. 1st Proof File 03[S]. 2000: 1740
- [10] USP 26-NF 18[S]. 2016: 1560
- [11] 中华人民共和国药典 2015 年版. 二部[S]. 2015: 565  
ChP 2015. Vol II[S]. 2015: 565
- [12] 牛长群, 祝仕清. 氨苄西林、阿莫西林相关物质的 LC-MS 分析[J]. 药学学报, 2001, 36(10): 166  
NIU CQ, ZHU SQ. LC-MS analysis of related substances in ampicillin and amoxicillin[J]. *Acta Pharm Sin*, 2001, 36(10): 166
- [13] 尹燕杰, 顾觉奋.  $\beta$ -内酰胺类抗生素中特殊杂质的分析研究进展[J]. 江苏药学与临床研究, 2003, 11(4): 8  
YIN YJ, GU JF. Advances in the analysis of special impurities in beta-lactam antibiotics[J]. *Jiangsu Pharm Clin Res*, 2003, 11(4): 8
- [14] 张琳, 曹晓云. 氨苄西林、氨苄西林钠及注射用氨苄西林钠中二聚体及其他相关物质的 HPLC 检查法[J]. 天津药学, 2008, 20(3): 21  
ZHANG L, CAO XY. Determination for dimer and related substances of ampicillin, ampicillin sodium, and ampicillin sodium injection by HPLC[J]. *Tianjin Pharm*, 2008, 20(3): 21
- [15] 阮昊, 王勇跃, 洪利娅, 等. 二维高效凝胶色谱反相液相色谱-质谱联用技术分析注射用阿洛西林钠中的聚合物杂质[J]. 中国药理学杂志, 2017, 52(14): 1273  
RUAN H, WANG YY, HONG LY, *et al.* 2D-HPGFC-RPLC-MS method for characterization of polymer impurities in azlocillin sodium for injection[J]. *Chin Pharm J*, 2017, 52(14): 1273

(本文于 2019 年 4 月 4 日收到)