

两对头孢菌素类抗生素异构体的质谱识别研究

朱培曦¹, 贾 飞¹, 陈 悦¹, 陆静娴¹, 潘芳芳¹, 李会林¹,
郑金琪¹, 蒋可志², 林 琼³

(1. 浙江省食品药品检验研究院, 浙江 杭州 310004; 2. 杭州师范大学有机硅重点实验室, 浙江 杭州 311121;

3. 浙江工业大学化学工程与材料学院, 浙江 杭州 310014)

摘要:采用电喷雾四极杆飞行时间质谱技术对头孢他啶及 Δ_3 异构体, 头孢曲松 Z/E 异构体进行了分析研究, 并使用离子阱质谱技术对头孢他啶的碎裂途径进行了确认。头孢他啶质子化离子容易丢失 CO 或 CO₂ 而形成碎片离子 m/z 440, 424, 396; 由于双键与六元环上硫原子相连, 头孢他啶 Δ_3 异构体容易发生开环反应, 产生特征碎片离子 m/z 313。头孢曲松 Z 异构体中, 酰胺键氮上的氢容易与肟基上的氧原子形成分子内氢键, 所对应的碎片离子 m/z 324 较稳定, 丰度较高; 而头孢曲松 E 异构体中, 酰胺键氮上的氢却与肟基上的 N 原子形成分子内氢键, 促进其进一步发生丢失甲氧基碎裂, 形成碎片离子 m/z 293 和 m/z 112。上述特征碎裂可用于这两类异构体的质谱识别, 也可为类似样品中异构体杂质的分离鉴定提供数据支持。

关键词:头孢他啶; 头孢曲松; 异构体区分; 质谱识别; 正离子

中图分类号: O657.63

文献标志码: A

文章编号: 1004-2997(2015)04-0350-09

doi: 10.7538/zpxb.youxian.2015.0021

Differentiation of Two Pairs of Cephalosporins Isomers by Mass Spectrometry

ZHU Pei-xi¹, JIA Fei¹, CHEN Yue¹, LU Jing-xian¹, PAN Fang-fang¹, LI Hui-lin¹,
ZHENG Jin-qi¹, JIANG Ke-zhi², LIN Qiong³

(1. Zhejiang Institute for Food and Drug Control, Hangzhou 310004, China;

2. Key Laboratory of Organosilicon Chemistry and Material Technology, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China; 3. College of Chemistry Engineering and Material Science,

Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

Abstract: Two pairs of cephalosporins isomers, including Δ_2/Δ_3 isomer of ceftazidime and Z/E isomer of ceftriaxone, were discriminated by electrospray quadrupole-time-of-flight mass spectrometry (ESI-Q-TOF MS). In addition, the fragmentation characters of cephalosporins were identified by ion trap mass spectrometry. The protonated ceftazi-

收稿日期: 2014-09-04; **修回日期:** 2014-10-26

基金项目: 国家自然科学基金青年基金项目(21205025); 浙江省科技厅分析测试科技计划项目(2013C37055, 2014C37059)资助

作者简介: 朱培曦(1984—), 男(汉族), 浙江杭州人, 主管药师, 从事化学药品质量研究工作。E-mail: zhpx110@126.com

通信作者: 蒋可志(1980—), 男(汉族), 浙江永嘉人, 副研究员, 从事有机质谱研究工作。E-mail: jiangkezhi@hznu.edu.cn

网络出版时间: 2015-05-26; **网络出版地址:** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.2979.TH.20150526.0905.005.html>

dime is found to facilely undergo fragmentation *via* losing CO or CO₂ to afford the fragment ions at m/z 440, 424 and 396; in contrast, fragmentation of its Δ_3 isomer readily leads to the fragment ion at m/z 313 *via* the ring-opening reaction initiated by the positive charge on the double bond. For the protonated ceftriaxone, the amide group is facile to interact with the oxygen atom of the oxyimino group *via* an intramolecular hydrogen bond in the structure of the Z isomer, thereby its fragment ion at m/z 324 shows high abundance. Whereas, there is an intramolecular hydrogen bond between the amide group and the nitrogen atom of the oxyimino group in the structure of its E isomer, which facilitates the loss of methoxyl group to form the fragment ions at m/z 293 and m/z 112. These different fragmentation patterns can be used to discriminate the two pairs of isomers. This work can also contribute to differentiation and characterization of the potential isomeric impurities of cephalosporins.

Key words: ceftazidime; ceftriaxone; isomer differentiation; mass spectrometry; positive ions

头孢菌素是一类广谱半合成抗生素,具有抗菌谱广、抗菌活性强、疗效高、耐酸、耐碱、耐 β -内酰胺酶、低致敏、副作用小等优点^[1-3]。头孢他啶和头孢曲松为第三代头孢菌素,在耐 β -内酰胺酶、抗革兰阴性菌及抗菌谱等方面的性能比第二代更优越。由于在合成或保存过程中,头孢菌素类药物容易产生各种异构体杂质,如 Δ_3 异构体和顺反异构体等^[4],而异构体杂质与药物主成分的结构较为接近,是药品中杂质鉴定的难点,因此,通过对异构体杂质裂解规律的总结,可以为未知杂质结构的推导提供实验依据。

自20世纪80年代以来,人们就一直尝试使用质谱技术对异构体分子进行鉴定和区分^[5-6],且

随着软电离技术的发展,出现了许多使用电喷雾质谱技术对各种异构体进行区分的报道^[7-15]。头孢菌素类药物是广泛使用的抗生素药物,已有文献对其质谱裂解行为进行了总结^[16-19],并且尝试对盐酸头孢吡肟、盐酸头孢甲肟、头孢泊肟酯等药物的Z/E异构体或 Δ_2/Δ_3 异构体进行鉴定^[20-22]。

头孢丙烯和中间体7-氨基-3-丙烯基-4-头孢烷酸(7-APRA)的裂解规律已有报道^[23]。头孢他啶的 Δ_2/Δ_3 异构体和头孢曲松的Z/E异构体的结构式示于图1。本工作拟采用四极杆飞行时间质谱技术对其进行区分,旨为直接使用液相色谱-质谱技术分离鉴定类似样品中的异构体杂质提供数据支持。

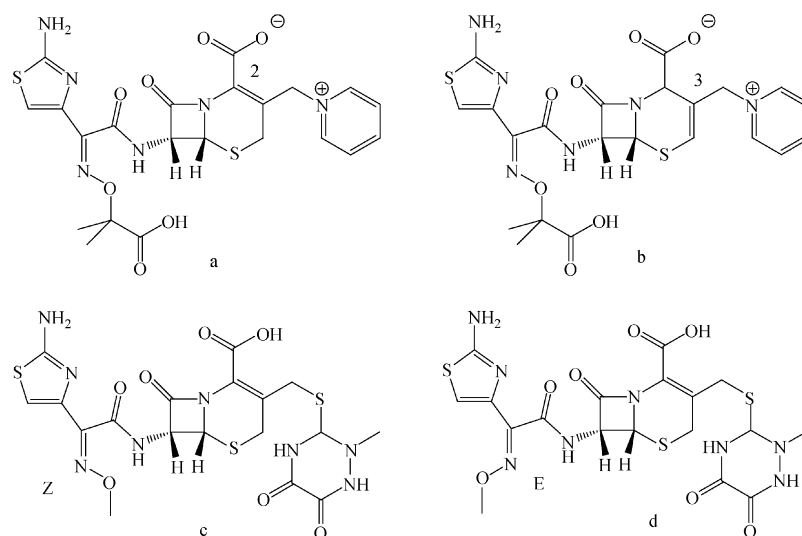


图1 头孢他啶(a)、头孢他啶 Δ_3 异构体(b)、头孢曲松(c)和头孢曲松E异构体(d)的化学结构
Fig. 1 Chemical structures of ceftazidime (a), Δ_3 isomer (b), ceftriaxone (c) and ceftriaxone E isomer (d)

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

6538 四极杆飞行时间质谱仪、6320 离子阱质谱仪:美国 Agilent 公司产品;KDS-100-CE 流动注射泵:美国 KD Scientific 公司产品。

头孢他啶和头孢曲松对照品:由中国食品药品检定研究院提供;头孢他啶 Δ_3 异构体和头孢曲松 E 异构体:美国药典标准品;甲醇(色谱纯):美国 Merck 公司产品;超纯水:美国 Millipore 公司产品。

1.2 质谱条件

1.2.1 四极杆飞行时间质谱仪 电喷雾离子源,正离子模式,毛细管电压 4 000 V,毛细管温度 300 °C,雾化气压力 241.325 kPa,干燥气流速 600 L/h,质量扫描范围 m/z 50~1 000,碰撞气为 N_2 ,流动泵进样速度 180 μ L/h。质谱数据采集模式为 Extended Dynamic Range (2 GHz),正离子模式下, m/z 121.050 8 和 m/z 922.009 8 作为内标离子,实时对样品测定结果进行校正;LC/MS 数据采用 Mass Hunter Qualitative Analysis B.04.00 软件分析。

1.2.2 离子阱质谱仪 电喷雾离子源,正离子模式,毛细管电压 4 000 V,毛细管温度 250 °C,雾化气压力 206.85 kPa,干燥气流速 600 L/h,质量扫描范围 m/z 50~1 000,碰撞气为 He,流动泵进样速度 500 μ L/h。

1.3 样品处理

精密称取各对照品 0.010 g,置于 200 mL 容量瓶中,用 50% 甲醇溶解并稀释至刻度,经 0.45 μ m 滤膜过滤,作为测试溶液。

2 结果与讨论

2.1 头孢他啶及其 Δ_3 异构体的质谱区分研究

正离子模式下,头孢他啶及其 Δ_3 异构体的二级质谱图示于图 2。头孢他啶经电喷雾电离容易形成质子化离子 $[A+H]^+$ (m/z 547),其二级质谱图示于图 2a,其中基峰离子 m/z 468 是由母离子 $[A+H]^+$ 失去一分子吡啶形成的。碎片离子 m/z 468 可进一步丢失一分子 CO 或 CO_2 ,形成二级碎片离子 m/z 440 或 m/z 424;碎片离子 m/z 396 可由二级离子 m/z 440 丢失一分子 CO_2 或由二级离子 m/z 424 丢失一分子 CO 形成;碎片离子 m/z 396 可再丢失一分子 NH_3 和一分子末端羧基基团形成碎片离子 m/z 277;碎片离子 m/z 167 则可由碎片离子 m/z 396 断裂羰基与肟基相连的单键形成。头孢他啶的碎裂途径示于图 3,该断裂方式与文献报道的一致^[24],并采用多级质谱进行确证,示于图 4。同时,上述碎片离子的元素组成均得到高分辨质谱数据的确证,结果列于表 1。

在头孢他啶 Δ_3 异构体的二级质谱图中, $[B+H]^+$ 同样容易丢失一分子吡啶形成碎片离子 m/z 468 (基峰),示于图 2b。与 $[A+H]^+$ 不同的是, $[B+H]^+$ 在碎裂过程中不易产生碎片离子 m/z 440、424 和 396,却容易形成碎片离子 m/z 313,该特征碎裂可作为这对异构体的质谱识别。在 $[B+H]^+$ 结构中,六元环上的双键与 S 原子相连,碎片离子 **a** (m/z 468) 在正电荷的诱导下发生六元环的开环反应形成异构体 **b**;由于羧基官能团上羰基氧原子亲核进攻,结构 **b** 发生闭环反应形成异构体 **c**;并继续发

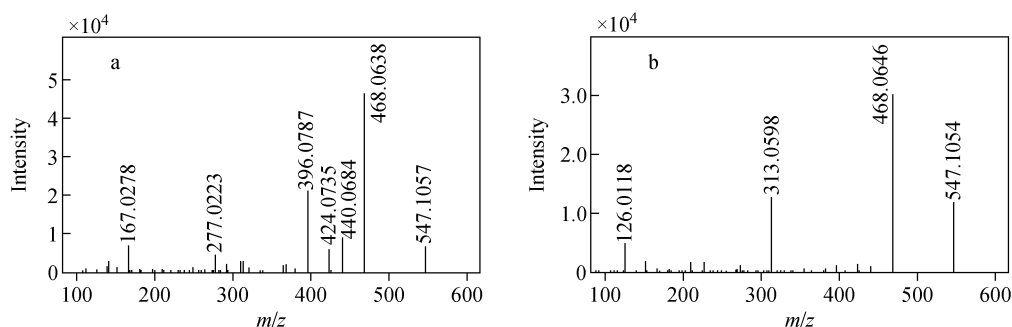


图 2 四极杆飞行时间质谱仪采集的头孢他啶(a)

及其 Δ_3 异构体(b)准分子离子的 MS^2 质谱图(12 V)

Fig. 2 MS^2 spectra of protonated ceftazidime (a) and Δ_3 isomer (b) acquired by Q-TOF MS (12 V)

生质子迁移形成结构 **d**; 由于电荷诱导, 相邻的酰胺 O 发生闭环反应产生结构 **e**; 由于芳构化作用, 结构 **e** 发生四元环开环反应产生碎片离子 m/z 313。由此可见, Δ_3 异构体结构中的双

键与硫原子相连, 从而引发形成碎片离子 m/z 313 的特征碎裂反应, 其裂解途径示于图 5。根据谱图中特征碎裂离子的显著差异, 这对异构体的质谱识别可以实现。

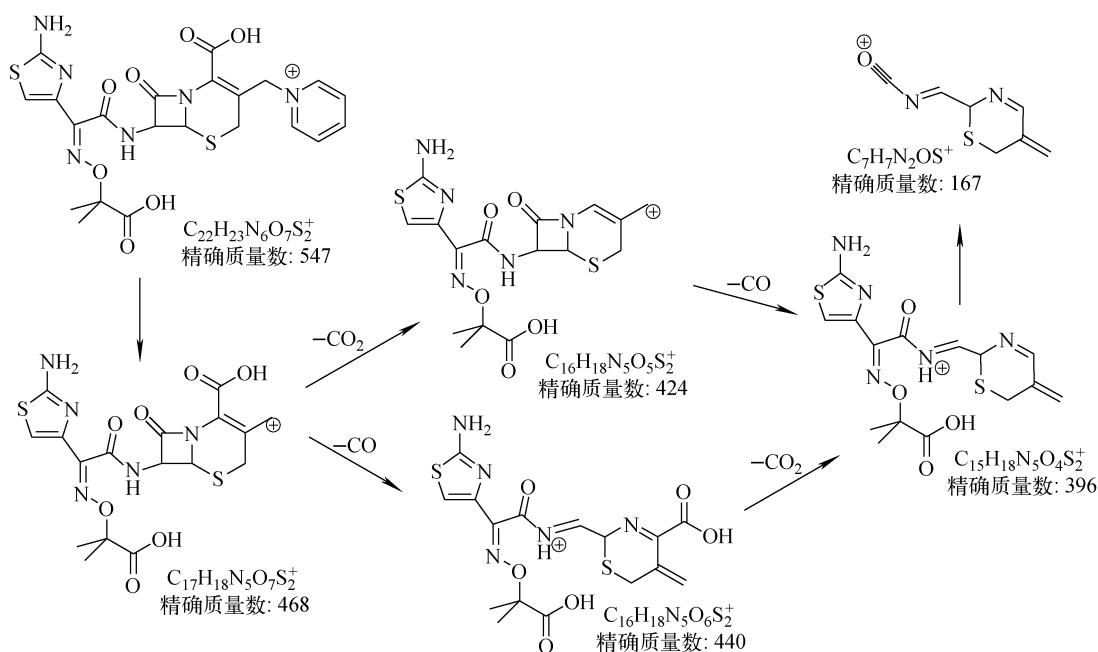


图 3 头孢他啶可能的碎裂途径

Fig. 3 Possible fragmentation pathways of ceftazidime

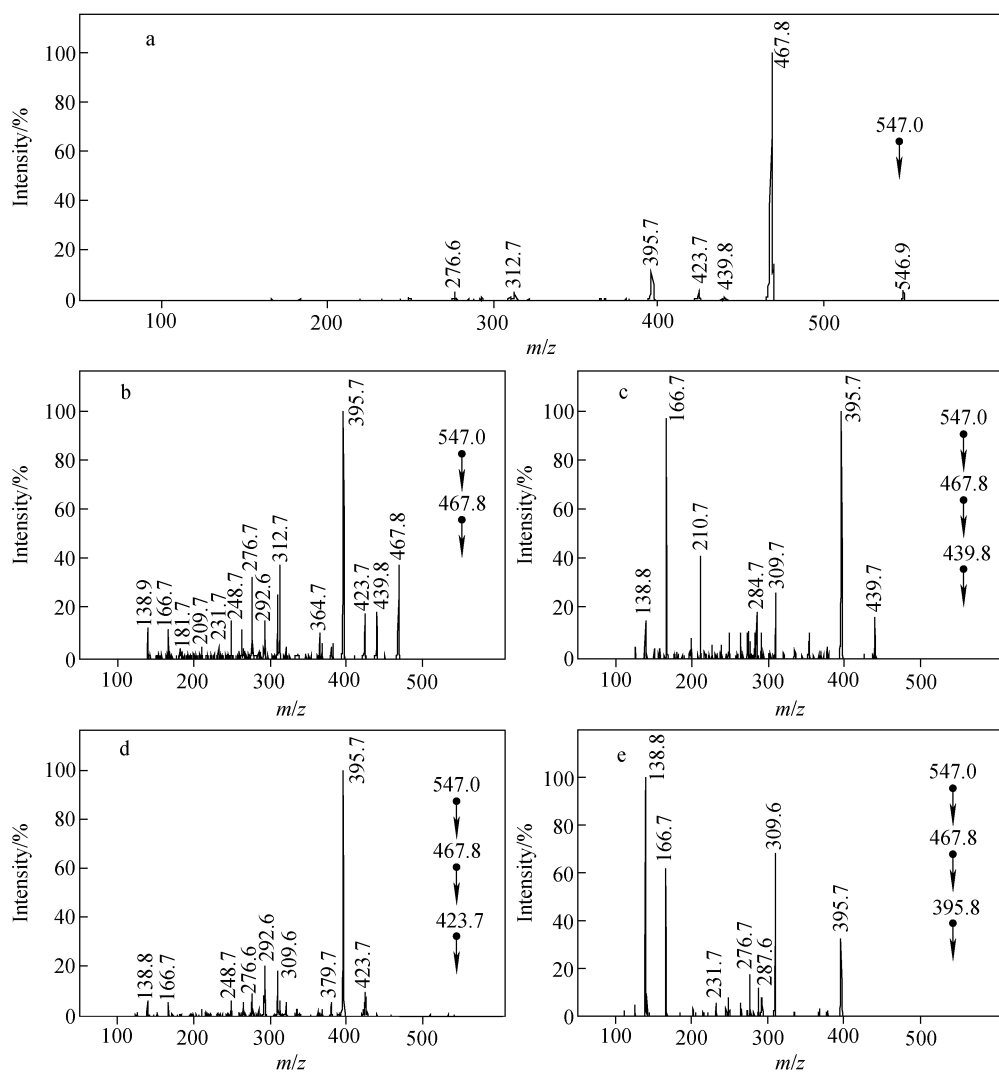
表 1 头孢他啶和头孢曲松的高分辨质谱数据

Table 1 Accurate mass measurements of ceftazidime and ceftriaxone

前体离子(m/z)	产物离子(m/z)	实验值/ u	计算值/ u	分子式	相对误差/ 10^{-6}
头孢他啶	—	547.1057	547.1064	$C_{22}H_{23}N_6O_7S_2^+$	-1.3
m/z 547	468	468.0638	468.0642	$C_{17}H_{18}N_5O_7S_2^+$	-0.9
	440	440.0684	440.0693	$C_{16}H_{18}N_5O_6S_2^+$	-2.0
	424	424.0735	424.0744	$C_{16}H_{18}N_5O_5S_2^+$	-2.1
	396	396.0787	396.0795	$C_{15}H_{18}N_5O_4S_2^+$	-2.0
	277	277.0223	277.0212	$C_{11}H_9N_4OS_2^+$	4.0
	167	167.0278	167.0274	$C_7H_7N_2OS^+$	2.4
头孢他啶 Δ_3 异构体	—	547.1054	547.1064	$C_{22}H_{23}N_6O_7S_2^+$	-1.8
m/z 547	468	468.0646	468.0642	$C_{17}H_{18}N_5O_7S_2^+$	0.9
	313	313.0598	313.0601	$C_{11}H_{13}N_4O_5S^+$	-1.0
	227	227.0601	227.0597	$C_8H_{11}N_4O_2S^+$	1.8
	210	210.0201	210.0206	$C_7H_6N_4O_2S^+$	-2.4
	152	152.0169	152.0165	$C_7H_6NOS^+$	2.6
	126	126.0118	126.0120	$C_4H_4N_3S^+$	-1.6
头孢曲松	—	555.0536	555.0533	$C_{18}H_{19}N_8O_7S_3^+$	0.5
m/z 555	396	396.0433	396.0431	$C_{14}H_{14}N_5O_5S_2^+$	0.5
	368	368.0479	368.0482	$C_{13}H_{14}N_5O_4S_2^+$	-0.8

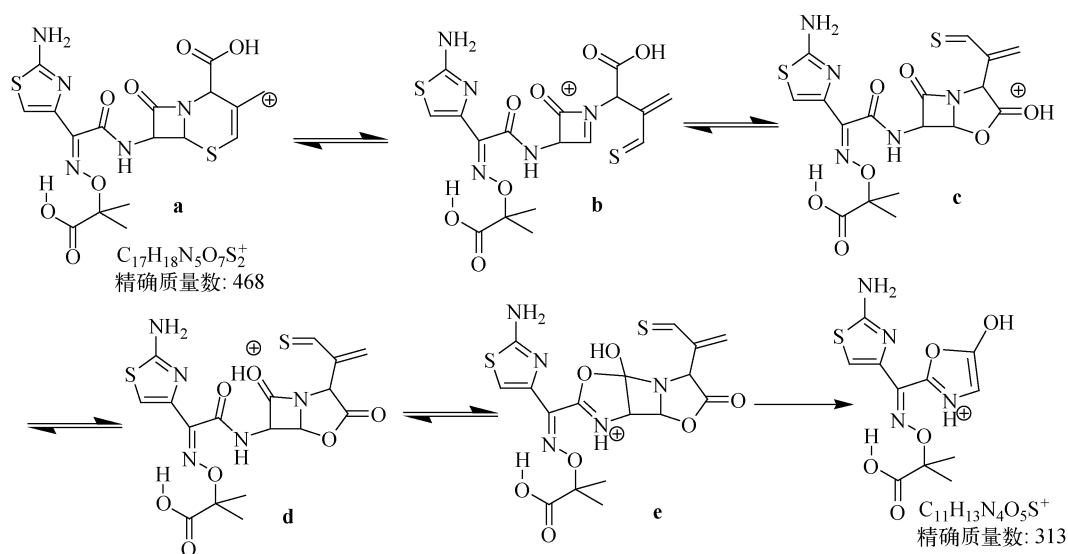
续表 1

前体离子(m/z)	产物离子(m/z)	实验值/ u	计算值/ u	分子式	相对误差/ 10^{-6}
头孢曲松 E 异构体 m/z 555	352	352.0530	352.0533	$C_{13}H_{14}N_5O_3S_2^+$	-0.9
	324	324.0583	324.0583	$C_{12}H_{14}N_5O_2S_2^+$	0
	241	241.0391	241.0390	$C_8H_8N_4O_3S^+$	0.4
	167	167.0269	167.0274	$C_7H_7N_2OS^+$	-3.0
	—	555.0520	555.0533	$C_{18}H_{19}N_8O_7S_3^+$	-2.3
	396	396.0429	396.0431	$C_{14}H_{14}N_5O_5S_2^+$	-0.5
	368	368.0483	368.0482	$C_{13}H_{14}N_5O_4S_2^+$	0.3
	352	352.0529	352.0533	$C_{13}H_{14}N_5O_3S_2^+$	-1.1
	324	324.0577	324.0583	$C_{12}H_{14}N_5O_2S_2^+$	-1.9
	293	293.0394	293.0400	$C_{11}H_{11}N_5OS_2^{++}$	-2.0
	112	112.0214	112.0215	$C_5H_6NS^+$	-0.9



注: a. $MS^2(m/z\ 547 \rightarrow)$; b. $MS^3(m/z\ 547 \rightarrow m/z\ 468 \rightarrow)$; c. $MS^4(m/z\ 547 \rightarrow m/z\ 468 \rightarrow m/z\ 440 \rightarrow)$;
d. $MS^4(m/z\ 547 \rightarrow m/z\ 468 \rightarrow m/z\ 424 \rightarrow)$; e. $MS^4(m/z\ 547 \rightarrow m/z\ 468 \rightarrow m/z\ 396 \rightarrow)$

图 4 离子阱质谱仪采集的头孢他啶准分子离子的 MS^n 质谱图Fig. 4 MS^n spectra of protonated ceftazidime acquired by ion trap MS

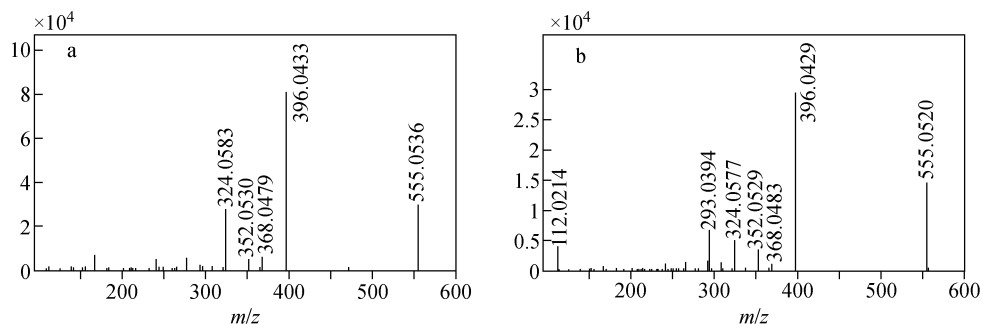
图5 头孢他啶 Δ_3 异构体 (m/z 313) 可能的裂解途径Fig. 5 Possible fragmentation pathways of ceftazidime Δ_3 isomer (m/z 313)

2.2 头孢曲松 Z/E 异构体的质谱区分研究

电喷雾正离子模式下,头孢曲松 Z/E 异构体的二级质谱图示于图 6。头孢曲松容易产生质子化离子 $[C+H]^+$, 其二级质谱图示于图 6a, 母离子 $[C+H]^+$ (m/z 555) 容易发生 C—S 键断裂而形成碎片离子 m/z 396 (基峰)。与头孢他啶类似, 头孢曲松的碎片离子 m/z 396 分别丢失一分子 CO 或 CO_2 , 形成二级碎片离子 m/z 368 或 m/z 352; 而三级碎片离子 m/z 324 则由离子 m/z 368 丢失一分子 CO_2 或由离子 m/z 352 丢失一分子 CO 形成, 裂解途径示于图 7a。上述碎片离子的化学式均得到高分辨质谱数据的确证, 结果列于表 1。

对比头孢曲松 Z/E 异构体的二级质谱图可以发现, Z 异构体 $[C+H]^+$ 在碎裂过程中容

易形成碎片离子 m/z 324, E 异构体 $[D+H]^+$ 却容易形成碎片离子 m/z 293 和 m/z 112, 因此二者异构体可实现质谱区分, 其二级质谱图示于图 6b。其中, E 异构体中的碎片离子 m/z 293 可以由碎片离子 m/z 324 进一步丢失甲氧基自由基产生。在 Z 异构体结构中, 酰胺键的氮原子上的 H 原子容易与脞基上的 O 原子形成较稳定的分子内氢键 (六元环), 故碎片离子 m/z 324 较稳定, 相对丰度较高; 而在 E 异构体结构中, 酰胺键的氮原子上的 H 原子却与脞基上的 N 原子形成分子内氢键 (五元环), 故进一步促进了碎片离子 m/z 324 丢失甲氧基, 形成相对丰度较高的碎片离子 m/z 293, 其裂解途径示于图 7b。上述区分与头孢吡肟 Z/E 异构体的相似^[20]。

图6 四极杆飞行时间质谱仪采集的头孢曲松 Z 异构体 (a) 和 E 异构体 (b) 准分子离子的 MS^2 质谱图 (10 V)Fig. 6 MS^2 spectra of protonated ceftriaxone Z isomer (a) and E isomer (b) acquired by Q-TOF MS (10 V)

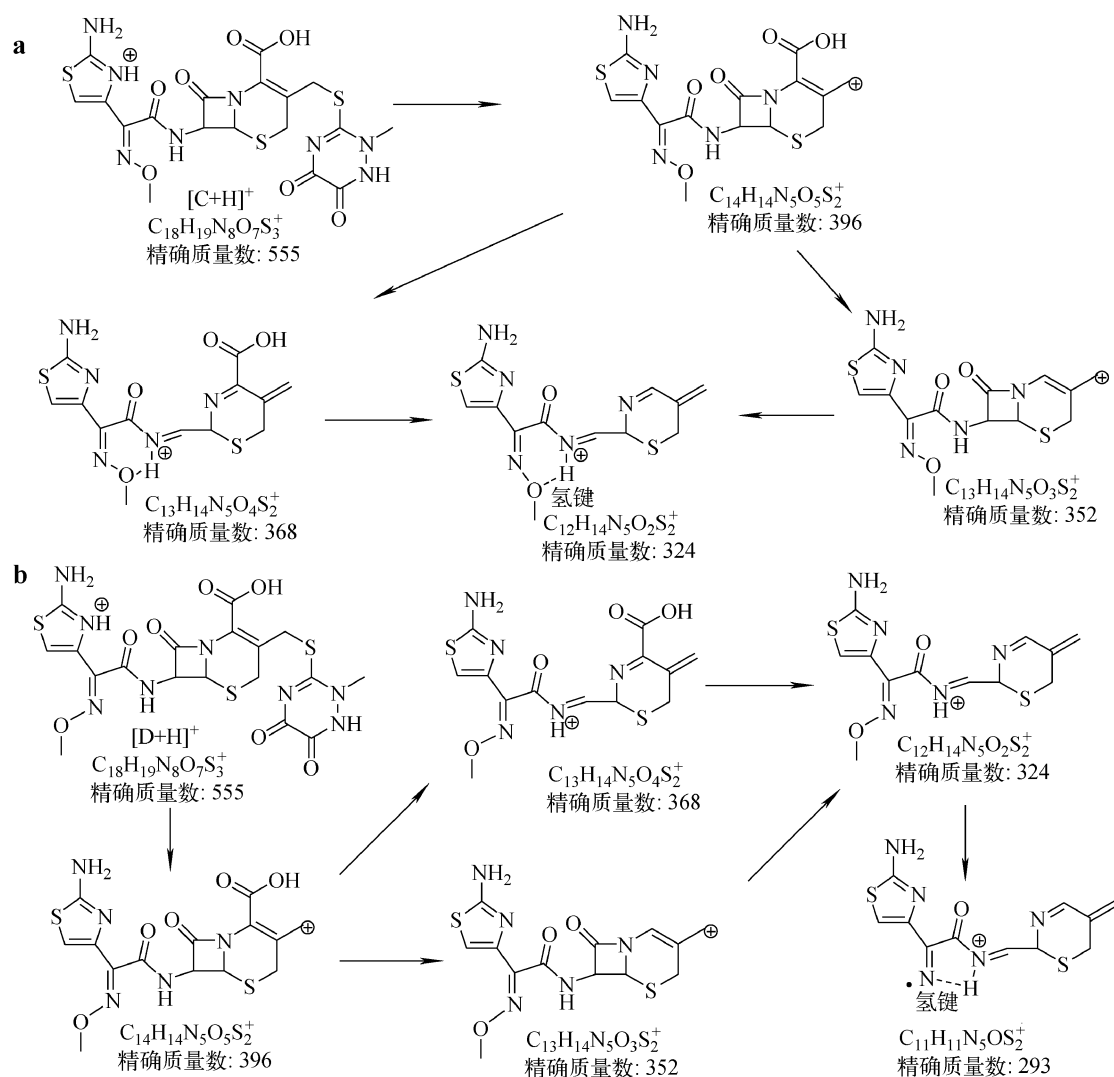


图7 头孢曲松 Z 异构体(a)和 E 异构体(b)准分子离子可能的碎裂途径

Fig. 7 Possible fragmentation pathways of protonated ceftriaxone Z isomer (a) and E isomer (b)

3 结论

本工作采用四极杆飞行时间质谱技术对头孢他啶及其 Δ_3 异构体,以及头孢曲松 Z/E 异构体进行碎裂研究,并使用离子阱质谱技术对头孢他啶的碎裂途径进行验证。由于双键位置产生移动,导致了头孢他啶及其 Δ_3 异构体六元环稳定性的差异,产生了各自特征的质谱碎裂模式。头孢曲松 Z/E 异构体可以形成不同的分子内氢键,导致碎片离子的稳定性不同,且区分较为明显。上述结果表明,由于空间结构不同,导致头孢菌素异构体的裂解方式或难易程度不同,从而在二级质谱图中表现出明显的差异。因此,可以使用质谱技术对异构体进行有效地区分,该结果也

可为类似样品中异构体杂质的分离鉴定提供实验数据支持。

参考文献:

- [1] PATEL I H, KAPLAN S A. Pharmacokinetic profile of ceftriaxone in man[J]. The American Journal of Medicine, 1984, 77(4C): 17-25.
 - [2] SOBACK S, ZIV G. Pharmacokinetics of ceftazidime given alone and combination with probenecid to unweaned calves[J]. American Journal of Veterinary Research, 1989, 50(9): 1 566-1 569.
 - [3] 薛雨,陈宇瑛. 头孢菌素类抗生素的最新研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2011, 36(2): 86-92.
- XUE Yu, CHEN Yuying. New development of cephalosporin antibiotics[J]. Chinese Journal of

- Antibiotics, 2011, 36(2): 86-92(in Chinese).
- [4] 蒋煜,张哲峰,王虹. β -内酰胺类抗生素异构体杂质研究和质控进展[J]. 中国抗生素杂志, 2010, 35(8): 561-566.
- JIANG Yu, ZHANG Zhefeng, WANG Hong. Isomeric impurity research and quality control of β -lactam antibiotics[J]. Chinese Journal of Antibiotics, 2010, 35(8): 561-566(in Chinese).
- [5] MANDELBAUM A. Stereochemical effects in mass spectrometry[J]. Mass Spectrometry Reviews, 1983, 2(2): 223-284.
- [6] VAIRAMANI M, SARASWATHI M. Mass spectral study of geometrical (E)- and (Z)- isomers[J]. Mass Spectrometry Reviews, 1991, 2(2): 491-517.
- [7] ZHANG X P, ZHU P X, ZHANG H R, et al. The competing radical eliminations in the tandem mass spectrometry of the OH-deprotonated benzyl vanillate[J]. Journal of Mass Spectrometry, 2015, 50(2): 432-436.
- [8] WU Y Q, GUO C, ZHANG N W, et al. Rapid differentiation of *ortho*-, *meta*-, and *para*-isomers of halogenated phenylmethylidene hydrazinecarbodithioates by metal complexation and electrospray ionization mass spectrometry [J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2014, 28(19): 2 111-2 120.
- [9] WAN D B, YANG H M, YAN C Y, et al. Differentiation of glucose-containing disaccharides isomers by fragmentation of the deprotonated non-covalent dimers using negative electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. Talanta, 2013, 115: 870-875.
- [10] ZHANG X P, LI F, LV H Q, et al. On the origin of the methyl radical loss from deprotonated ferulic and isoferulic acids: Electronic excitation of a transient structure[J]. Journal of American Society for Mass Spectrometry, 2013, 24(6): 941-948.
- [11] JIANG K Z, BIAN G F, PAN Y J, et al. Recognizing *ortho*-, *meta*- or *para*- positional isomers of S-methyl methoxyphenylmethylenehydrazine dithiocarboxylates by ESI-MS²: The positional effect of the methoxyl substituent[J]. International Journal of Mass Spectrometry, 2011, 299(1): 13-19.
- [12] SUN C R, ZHU P X, HU N, et al. Differentiation of lisinopril and its RSS diastereomer by liquid chromatography combined with collision-induced dissociation mass spectrometry[J]. Journal of Mass Spectrometry, 2010, 45(1): 89-96.
- [13] MAYER-HELM B, HOFBAUER L, PANI J. Different responses of E/Z-isomers of pesticides in liquid chromatography-electrospray ionization-mass spectrometry[J]. Journal of Mass Spectrometry, 2010, 45(7): 715-721.
- [14] RAMESH M, RAJU B, SRINIVAS R, et al. Characterization of N^ε-Fmoc-protected dipeptide isomers by electrospray ionization tandem mass spectrometry (ESI-MSⁿ): Effect of protecting group on fragmentation of dipeptides[J]. Rapid Communications in Mass Spectrometry, 2011, 25(14): 1 949-1 958.
- [15] 孙靖辉,吴巍,郭迎迎,等. 利用 ESI-Q-TOF-MS/MS 区分人参皂苷 Rh₂ 和 CK[J]. 质谱学报, 2014, 35(2): 158-162.
- SUN Jinghui, WU Wei, GUO Yingying, et al. Differentiation of Ginsenoside Isomer Rh₂ and CK using ESI-Q-TOF-MS/MS[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2014, 35(2): 158-162(in Chinese).
- [16] 郭泽琴,霍佳丽,王建华,等. β -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.
- GUO Zeqin, HUO Jiali, WANG Jianhua, et al. Study on the cleavage rule of β -lactam antibiotics by electrospray quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2014, 35(1): 45-51 (in Chinese).
- [17] 李惠琳,邢俊鹏,刘志强,等. 头孢菌素类抗生素的电喷雾多级串联质谱分析[J]. 质谱学报, 2005, 26(4): 198-202.
- LI Huilin, XING Junpeng, LIU Zhiqiang, et al. Analysis of cephalosporins by electrospray ionization multi-stage tandem mass spectrometry[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2005, 26(4): 198-202(in Chinese).
- [18] RABBOLINI S, VERARDO E, da COL M, et al. Negative ion electrospray ionization tandem mass spectrometry in the structural characterization of penicillins[J]. Rapid Communications in Mass

- Spectrometry, 1998, 12(22): 1 820-1 826.
- [19] TENCONI S, de FILIPPO L, da COL M, et al. Electrospray mass spectrometry in the structural characterization of cephalosporins[J]. Journal of Mass Spectrometry, 1999, 34(4): 268-275.
- [20] 王少敏, 邹大鹏, 张建业, 等. 高效液相色谱/串联质谱法快速鉴定 Z/E 盐酸头孢吡肟异构体[J]. 分析化学, 2006, 34(9): 1 278-1 282.
- WANG Shaomin, ZOU Dapeng, ZHANG Jianye, et al. Rapid identification of Z/E cefepime dihydrochloride by high performance liquid chromatography/tandem time of flight mass spectrometry[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2006, 34(9): 1 278-1 282(in Chinese).
- [21] 赵玲, 郭继芬, 张爱军, 等. LC-MS/MS 法快速鉴定盐酸头孢吡肟中的同分异构体杂质[J]. 药学学报, 2005, 40(4): 361-364.
- ZHAO Ling, GUO Jifen, ZHANG Aijun, et al. Rapid identification of isomeric impurity in raw drugs of cefepime dihydrochloride by liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2005, 40(4): 361-364(in Chinese).
- [22] WANG J, RUAN D, SHAN W G. Separation and characterization of the impurities and isomers in cefmenoxime hydrochloride by HPLC-UV MSⁿ [J]. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 2013, 36 (15): 2 125-2 141.
- [23] 朱培曦, 蒋可志, 郑金琪, 等. 液质联用法快速鉴定头孢丙烯及 7-APRA 的 Z/E 异构体[J]. 质谱学报, 2014, 35(3): 262-268.
- ZHU Peixi, JIANG Kezhi, ZHENG Jinqi, et al. Rapid identification of cefprozil and 7-APRA Z/E isomers by HPLC-MS/MS[J]. Journal of Chinese Mass Spectrometry Society, 2014, 35(3): 262-268(in Chinese).
- [24] CHONG X M, HU C Q. Compilation of an ESI-MS library of β -lactam antibiotics for rapid identification of drugs[J]. Chromatographia, 2008, 68 (9/10): 759-766.