

文章编号 1006-8147(2021)05-0529-05

论 著

# 注射用头孢米诺钠中有关物质 HPLC 检测方法的建立与验证

于涵光<sup>1,2</sup>, 徐亮<sup>1</sup>

(1.天津医科大学药学院药物分析教研室,天津 300070;2.泊诺(天津)创新医药研究有限公司,天津 300022)

**摘要** 目的:建立注射用头孢米诺钠的有关物质测定方法,并进行验证。方法:色谱条件:选用反相色谱柱;流动相为冰乙酸水溶液(1→100)-甲醇-四氢呋喃(990:5:5),流速为 1.0 mL/min,柱温为 30℃,进样量为 10 μL,检测波长为 254 nm。主峰保留时间约为 19.6 min,杂质 1~5 的保留时间分别约为:4.6、8.8、25.8、12.1、10.2 min。筛选色谱柱并优化稀释剂。验证方法的专属性、准确度、重复性、定量限与检测限、线性及范围,并计算出各有关物质的校正因子。采用该方法检测了 2 个规格共 6 批注射用头孢米诺钠。结果:最适合的色谱柱型号:Agilent Zorbax SB-Aq, 250 mm×4.6 mm, 5 μm;稀释剂为水-甲醇-四氢呋喃(990:5:5);方法专属性良好,准确度、精密度均满足要求;根据定量限与检测限及线性,确定了主物质及各杂质的浓度范围,进而得出各杂质的校正因子;杂质 1~5 的校正因子分别为:2.73, 0.32, 1.05, 1.21 及 1.15;6 批供试品的有关物质检测结果均符合质量标准的规定。结论:成功建立了检测注射用头孢米诺钠中的有关物质的 HPLC 方法,该方法具有良好的专属性、准确度、重复性、线性范围。

**关键词** 注射用头孢米诺钠;物质;HPLC

中图分类号 R917

文献标志码 A

## Development and validation of HPLC for determination of related substances in Cefminox Sodium for injection

YU Han-guang<sup>1,2</sup>, XU Liang<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmaceutical Analysis, College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2. Benova (Tianjin) Innovation Pharmaceutical Research Co., Ltd, Tianjin 300022, China)

**Abstract Objective:** To develop and validate a method for the determination of related substances in Cefminox Sodium for injection. **Methods:** The reversed-phase column was used; the mobile phase was acetic acid in water (1→100)-methanol-tetrahydrofuran (990:5:5), the flow rate was 1.0 mL/min, the column temperature was 30℃, the injection volume was 10 μL, and the detection wavelength was 254 nm. The retention time of the main peak is about 19.6 min, and the retention time of impurities 1-5 are about 4.6, 8.8, 25.8, 12.1 min and 10.2 min. The column and the diluent were optimized. The specificity, accuracy, repeatability, LOQ and LOD, linearity and range of the method were validated, and the correction factors of related substances were calculated. Six batches of Cefminox Sodium for injection of two specifications were detected by this method. **Results:** The most suitable column was: Agilent Zorbax SB-AQ, 250 mm×4.6 mm, 5 μm, and the diluent was: water-methanol-tetrahydrofuran (990:5:5). The method has good specificity, accuracy and precision meet the requirements. According to the limit of quantitation, detection limit and linearity, the concentration range of main substance and impurities was determined, and then the correction factors of impurities were obtained. The correction factors of impurities 1-5 are 2.73, 0.32, 1.05, 1.21 and 1.15. The test results of related substances of 6 batches of test samples were all meet the quality standard. **Conclusion:** The HPLC method for the determination of related substances in Cefminox Sodium for injection is successfully developed. The method has good specificity, accuracy, repeatability, range of linearity.

**Key words** Cefminox Sodium for injection; substances; HPLC

注射用头孢米诺钠(Cefminox Sodium for injection)其处方为头孢米诺钠(Cefminox Sodium)的无菌粉末,是头霉素衍生物,由半合成法制取。合成工艺由倪福震<sup>[1]</sup>总结王浩等采用了以 7-MAC 为原料的合成工艺路线<sup>[2]</sup>,分别经历了 7-MAC 的酰化,脱

羧酸保护基,与 D-半胱氨酸盐酸盐水合物的缩合制成粗品,重结晶精制;吴志军等<sup>[3]</sup>以 7-ACA 为原料,经历 4 步合成得到粗品,然后精制而成。头孢米诺钠其性质类似于第三代抗生素,具有抗 β-内酰胺酶的作用,体内分布广泛,血药浓度达峰时间快,几乎无不良反应,所以,此品种市场竞争力较大<sup>[4-6]</sup>。头孢米诺钠目前收载于中国药典(CP)、日本药典(JP)以及相关企业注册标准及内控标准中,品种分别为

基金项目 国家自然科学基金(81402889)

作者简介 于涵光(1987-),男,硕士在读,研究方向:药物分析;E-mail: yhg0815\_06@163.com。

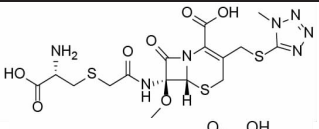
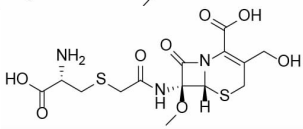
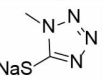
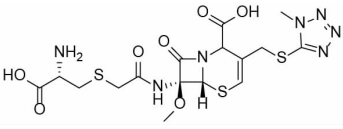
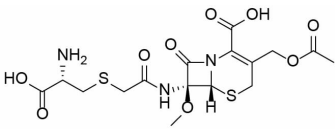
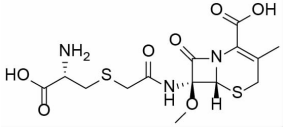
原料和注射剂。《中国药典》2020 年版二部(308 页) 收载了原料药头孢米诺钠及其制剂注射用头孢米诺钠, 有关物质 I 方法质量标准限度中没有订出已知杂质。《日本抗生物药典药品基准解说》中也没有对头孢米诺进行已知杂质标准的制定, 所以本文通过对工艺及降解途径的研究, 得出潜在已知杂质, 然后建立反相 HPLC 方法, 并对方法进行验证<sup>[7-8]</sup>。然后对 6 批样品进行有关物质的检测。

## 1 材料与方法

有关物质信息, 笔者研究了头孢米诺钠的工艺及降解途径, 得出了 5 个潜在杂质。其中, 杂质 1、5 为工艺杂质, 杂质 2、3、4 为降解杂质。主成分及各杂质信息见表 1。

表 1 头孢米诺钠中潜在杂质列表

Tab 1 List of potential impurities in Cefminox Sodium

名称	结构	杂质来源
头孢米诺		主物质
杂质 1		工艺杂质
杂质 2		主成分 3 位侧链降解杂质
杂质 3		$\delta$ -3 异构化降解杂质
杂质 4		4 位侧链水解降解杂质
杂质 5		工艺杂质

其中, 杂质 1 与杂质 5 为工艺杂质, 杂质 2 为主成分 3 位侧链水解产物, 杂质 3 为  $\delta$ -2 位异构化变为  $\delta$ -3 的产物, 杂质 4 为主成分 4 位侧链降解后与溶剂结合产物。笔者得到了各杂质对照品, 以《中国药典》2020 年版二部头孢米诺钠项下的有关物质方法为基础, 筛选条件, 建立方法。

1.1 供试品与对照品 注射用头孢米诺钠(韩国 Kukje 公司, 批号: MMX11918X, MMX11919X, MMX11920X, MMX21910X, MMX21911X, MMX21912X); 头孢米诺对照品(中国食品药品检定研究院, 批号: 130508-201604); 头孢米诺系统适用性对照品(中国食品药

品检定研究院, 批号: 130607-201802); 头孢米诺杂质 1(商业定制); 头孢米诺杂质 2(商业定制); 头孢米诺杂质 3(商业定制); 头孢米诺杂质 4(商业定制); 头孢米诺杂质 5(商业定制)。

1.2 仪器与试剂 安捷伦 1260 液相色谱仪, Openlab 2.3 CDS 工作站; 赛多利斯 BT125D 十万分之一天平; 赛多利斯 MSA3.6P 百万分之一天平; 布兰德电子移液枪; 甲醇(色谱纯)、四氢呋喃(色谱纯), 冰乙酸(分析纯)。

## 1.3 方法的优化

1.3.1 《中国药典》2020 年版色谱条件 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂; 以醋酸溶液(1 $\rightarrow$ 100)-甲醇-四氢呋喃(990:5:5)为流动相; 检测波长为 254 nm; 进样体积 10  $\mu$ L。

1.3.2 色谱柱筛选 按照限度浓度配制主物质与各杂质的混合溶液作为定位溶液(取供试品及各杂质对照品稀释并溶解制成每 1 mL 约含头孢米诺 1.0 mg, 各杂质 2  $\mu$ g 的溶液), 分别选用安捷伦公司的 Zorbax XDB-C<sub>18</sub>, 250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m; Zorbax SB-Aq, 250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m; Zorbax SB-C<sub>18</sub>, 250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m 3 根色谱柱进样。

1.3.3 杂质稳定性考察 取上述定位溶液, 连续进样 6 次, 计算各杂质峰面积的 RSD%。

1.3.4 稀释剂的优化 将稀释剂由醋酸溶液(1 $\rightarrow$ 100)-甲醇-四氢呋喃(990:5:5)改为水-甲醇-四氢呋喃(990:5:5), 按照定位溶液配制方式, 连续进样 6 次, 计算各杂质峰面积的 RSD%。

1.3.5 方法的建立 稀释剂为水-甲醇-四氢呋喃(990:5:5)。取本品适量, 精密称定, 加稀释剂溶解并稀释制成每 1 mL 中约含头孢米诺 1.0 mg 的溶液, 作为供试品溶液(临用新制)。精密量取适量, 用稀释剂定量稀释制成每 1 mL 中约含头孢米诺 10  $\mu$ g 的溶液, 作为对照溶液; 精密量取对照溶液 1 mL, 用稀释剂定量稀释制成每 1 mL 中约含头孢米诺 0.5  $\mu$ g 的溶液, 作为灵敏度溶液。色谱条件为: 选用反相色谱柱(Agilent Zorbax SB-Aq, 250 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu$ m); 流动相为冰乙酸水溶液(1 $\rightarrow$ 100)-甲醇-四氢呋喃(990:5:5), 稀释剂为水-甲醇-四氢呋喃(990:5:5), 流速为 1.0 mL/min, 柱温为 30 $^{\circ}$ C, 进样量为 10  $\mu$ L, 检测波长为 254 nm。取灵敏度溶液注入液相色谱仪, 主成分峰高的信噪比应大于 10。取供试品溶液与对照溶液, 分别注入液相色谱仪, 记录色谱图至主成分峰保留时间约 3 倍, 供试品溶液色谱图中如有杂质峰, 杂质 1、2、3、4、5 的峰面积不得大于对照溶液主峰面积的 0.2 倍(0.2%), 其他单个未知

杂质峰面积不得大于对照溶液主峰面积(0.2%);各杂质峰面积的和不得大于对照溶液主峰面积的1.5倍(1.5%)。

### 1.3.6 方法的验证

1.3.6.1 对照品贮备液的配制:取头孢米诺对照品及各杂质对照品适量至不同量瓶中,精密称定,分别制成100  $\mu\text{g/mL}$ 的溶液。

1.3.6.2 专属性:取供试品适量,精密称定,分别精密移取各杂质对照品贮备液至此量瓶中,用稀释剂稀释溶解制成含头孢米诺钠1  $\text{mg/mL}$ ,各杂质2  $\mu\text{g/mL}$ 的溶液。将此溶液注入色谱仪,记录色谱图,测定所有色谱峰之间的分离度。

1.3.6.3 准确度:标准品溶液:精密量取各杂质对照品贮备液至同一量瓶中,稀释制成各杂质2  $\mu\text{g/mL}$ 的溶液;未加标溶液:取供试品适量,精密称定,溶解并稀释制成含头孢米诺钠1  $\text{mg/mL}$ 的溶液;加标溶液:分别制备50%、100%、150%水平加标溶液:取供试品适量,精密称定,分别精密移取各杂质对照品贮备液至此量瓶中,用稀释剂稀释溶解制成含头孢米诺钠1  $\text{mg/mL}$ ,各杂质1、2、3  $\mu\text{g/mL}$ 的溶液。分别将各溶液注入液相色谱仪,记录色谱图。计算各加标溶液的回收率及回收率的RSD%,回收率的范围均应在90%~108%,RSD%应不大于3。

1.3.6.4 重复性:标准品溶液、未加标溶液、100%水平加标溶液的配制方式同1.3.6.3准确度项下。分别将各溶液注入液相色谱仪,记录色谱图。计算各加标溶液的回收率的RSD%,RSD%应不大于3。

1.3.6.5 定量限与检测限:逐级稀释各杂质对照品贮备液至同一量瓶中,注入色谱仪,记录色谱图。定量限混合溶液中,各物质的峰高的信噪比均应不小于10;检测限混合溶液中,各物质的峰高的信噪比均应在3~10。

1.3.6.6 线性与范围:精密移取各贮备液至同一量瓶中,分别稀释制成含各物质6、4、3、2、1.6、1  $\mu\text{g/mL}$ 的溶液(线性级别分别为:300%、200%、150%、100%、80%、50%),分别注入液相色谱仪,记录色谱图,得到浓度下的各物质峰面积。以浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线,得到标准曲线方程,计算相关系数R值。

1.3.6.7 校正因子:将得到的1.3.6.6项下的各杂质标准曲线的斜率分别除以头孢米诺标准曲线的斜率,即得到各杂质的校正因子。

1.3.6.8 耐用性:分别使用以下色谱条件进样标准品溶液、未加标溶液、100%水平加标溶液:柱温分别为25 $^{\circ}\text{C}$ 、35 $^{\circ}\text{C}$ ;流速分别为0.9、1.1  $\text{mL/min}$ ,检测波长252、

256  $\text{nm}$ 。各耐用性条件下各杂质含量按外标法计算,均应不大于2%。

1.3.6.9 样品检测:用建立并完成验证的方法检测6批供试品有关物质,计算各杂质含量。

## 2 结果

### 2.1 方法优化结果

2.1.1 色谱柱筛选 使用色谱柱1、2,杂质4、5分离度均小于1,色谱图中,两峰未分开,使用色谱柱3,各杂质均能良好分离,最小分离度为1.3。图略。

2.1.2 杂质稳定性考察 各杂质峰峰面积的RSD结果如表2所示。杂质2峰面积的RSD%>2。

表2 各杂质稳定性结果(峰面积)

Tab 2 Results of stability of the impurities(peak area)

进样序号	杂质1	杂质2	杂质3	杂质4	杂质5
1	6.419	44.721	31.797	22.805	18.499
2	6.693	46.612	31.478	22.783	18.780
3	6.421	49.664	30.599	21.947	18.824
4	6.564	48.601	30.257	22.733	19.180
5	6.528	49.926	30.922	22.631	19.046
6	6.399	50.664	30.482	22.774	18.826
RSD%	1.754	4.698	1.948	1.467	1.246

2.1.3 稀释剂的优化 笔者尝试不含乙酸的稀释剂,即:水-甲醇-四氢呋喃(990:5:5)。各杂质峰峰面积的RSD结果如表3所示。各杂质峰面积的RSD%均<2,本研究使用此稀释剂。

表3 优化稀释剂后各杂质稳定性结果(峰面积)

Tab 3 Results of stability of the impurities after optimize the diluent

(peak area)

进样序号	杂质1	杂质2	杂质3	杂质4	杂质5
1	7.594	75.357	12.351	11.059	10.431
2	7.340	76.290	12.546	11.343	10.333
3	7.403	74.686	12.387	10.994	10.337
4	7.234	76.410	12.779	10.992	10.399
5	7.222	75.703	12.355	10.731	10.137
6	7.292	75.176	12.029	10.846	10.604
RSD%	1.883	0.881	1.994	1.894	1.470

### 2.2 方法的验证

2.2.1 专属性 所得色谱图及各色谱峰之间的分离度结果如表4、图1所示。所有峰之间的分离度均大于1.2,专属性良好。

2.2.2 准确度 各加标溶液的回收率及RSD%如表5所示。所有杂质回收率均在90%~108%,回收率RSD%均小于3,均符合规定。

2.2.3 重复性 各100%加标溶液中,杂质1、2、3、4、5的回收率的RSD%分别为1.832、0.472、0.724、0.484、0.654,均小于3,符合规定。



表 4 专属性溶液峰结果

Tab 4 Peak results of specific solution		
峰名称	保留时间(min)	分离度
杂质 1	4.640	N/A
未知杂质 1	7.329	9.126
未知杂质 2	8.327	2.739
杂质 2	8.824	1.338
杂质 5	10.155	3.293
杂质 4	12.121	3.961
头孢米诺	19.615	10.432
杂质 3	25.813	6.179

2.2.4 定量限与检测限 当各杂质峰高信噪比约为 10 时,头孢米诺、杂质 1、2、3、4、5 浓度分别为 0.103、0.123、0.016、0.129、0.081、0.060  $\mu\text{g/mL}$ ,即为方法的定量限;当各杂质峰高信噪比约为 3 时,头孢米诺、杂质 1、2、3、4、5 浓度分别为 0.041、0.049、0.007、0.052、0.033、0.024  $\mu\text{g/mL}$ ,即为方法的检测限。

2.2.5 线性与范围、校正因子 头孢米诺及各杂质的线性及范围结果为:头孢米诺在 0.10~6.20  $\mu\text{g/mL}$  范围内线性关系良好,回归方程为  $Y=9.523\ 2X-0.173\ 3$ ,

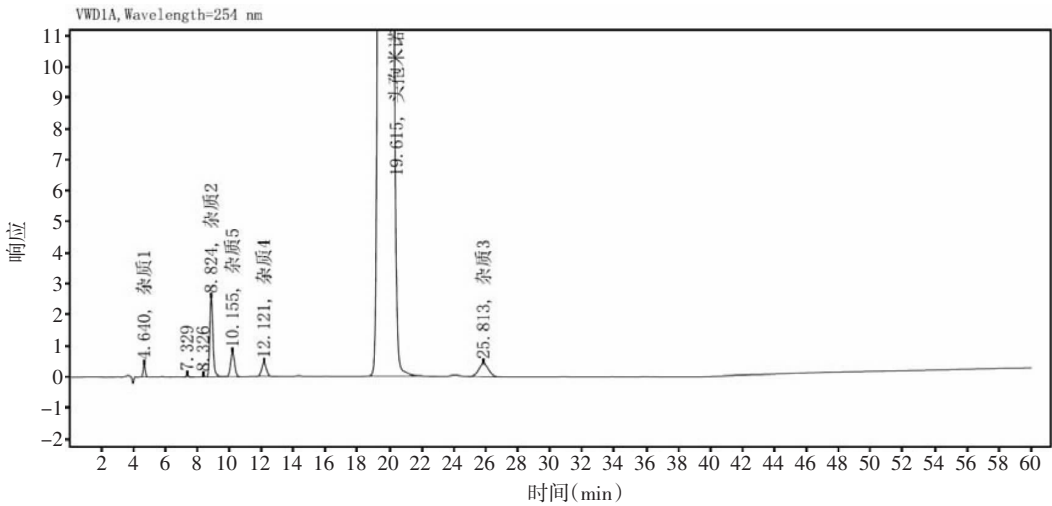


图 1 加标供试品溶液图谱  
Fig 1 Chromatogram of spiked test solution

表 5 各杂质回收率结果(%)

Tab 5 Results of recovery for each impurity(%)					
	杂质 1	杂质 2	杂质 3	杂质 4	杂质 5
50%加标 1	100.767	103.567	106.022	98.599	99.864
50%加标 2	99.710	102.891	95.751	98.594	99.089
50%加标 3	100.556	102.589	100.465	97.099	99.989
100%加标 1	100.676	102.899	100.371	99.004	100.046
100%加标 2	101.346	103.311	100.818	98.145	100.973
100%加标 3	100.860	102.700	98.910	98.081	100.102
150%加标 1	100.908	105.043	100.624	97.266	102.212
150%加标 2	101.084	104.016	99.366	97.390	100.918
150%加标 3	101.376	102.706	100.704	96.965	100.103
相对标准偏差(RSD%)	0.495	0.778	2.656	0.763	0.888

$R^2=1.000\ 0$ ;杂质 1 在 0.05~6.23  $\mu\text{g/mL}$  线性关系良好,回归方程为  $Y=3.479\ 6X-0.355\ 5$ ,  $R^2=0.999\ 1$ ,校正因子为 2.73;杂质 2 在 0.01~6.82  $\mu\text{g/mL}$  线性关系良好,回归方程为  $Y=29.909\ 0X-0.858\ 1$ ,  $R^2=0.999\ 9$ ,校正因子为 0.32;杂质 3 在 0.09~6.78  $\mu\text{g/mL}$  线性关系良好,回归方程为  $Y=9.068\ 7X-0.284\ 9$ ,  $R^2=0.999\ 9$ ,校正因子为 1.05;杂质 4 在 0.05~6.13  $\mu\text{g/mL}$  线性关系

良好,回归方程为  $Y=7.847\ 1X-0.141\ 3$ ,  $R^2=1.000\ 0$ ,校正因子为 1.21;杂质 5 在 0.05~6.84  $\mu\text{g/mL}$  线性关系良好,回归方程为  $Y=8.286\ 1X-0.178\ 6$ ,  $R^2=0.999\ 9$ ,校正因子为 1.15。

2.2.6 耐用性 各耐用性条件下,均有杂质含量变化超过 2%,更换条件均不能满足耐用性要求。此方法应严格按照方法进行。各耐用性条件下各杂质含量变化如表 6 所示。

2.2.7 样品检测 6 批样品检测结果如表 7 所示。其结果均满足质量标准的要求。

表 6 耐用性结果(杂质含量,%)

Tab 6 Results of durability( content of impurities, % )						
	波长 252 nm	波长 256 nm	流速 0.9 mL/min	流速 1.1 mL/min	柱温 25℃	柱温 35℃
杂质 1	6.266	2.308	6.828	0.432	2.300	5.696
杂质 2	9.705	4.522	1.299	1.152	4.121	8.758
杂质 3	5.442	2.778	3.257	4.029	29.572	0.540
杂质 4	10.298	6.358	2.816	0.442	4.938	4.964
杂质 5	3.828	0.093	1.726	2.479	3.561	3.821

(下转第 537 页)

则和改进措施。笔者对性能欠佳的项目在实施相应质控规则和改进措施前后的 $\sigma$ 值进行了对比,如图2所示,性能欠佳的项目 $\sigma$ 值平均提高43.8%, $\sigma < 2$ 的不可接受的项目已消除,改进后各项目 $\sigma$ 显著提高,经配对样本 $t$ 检验,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),表明笔者基于 $\sigma$ 和QGI分析的质控规则和改进措施可以有效提高生化项目检测性能水平。

综上所述,建议在实验室的日常分析工作中,逐步推广西格玛性能验证图、Westgard 西格玛规则及QGI分析,以进一步提高检验质量,降低检验过程中产生误差的概率,指导检验质量持续改进。

#### 参考文献:

- [1] 赵海建,张宝传,周伟燕,等.应用六西格玛管理方法评价脂类检验项目质量水平[J].中华检验医学杂志,2014,37(4):311
- [2] NEVALAINEN D, BERTE L, KRAFT C, et al. Evaluating laboratory performance on quality indicators with the six sigma scale[J]. Arch Pathol Lab Med, 2000, 124(4):516
- [3] YANG F M, WANG W J, LIU Q, et al. The application of six sigma to perform quality analyses of plasma proteins[J]. Ann Clin Biochem, 2019, 11(8):121
- [4] WS/T 403-2012. 临床生物化学检验常规项目分析质量指标[S]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 2012
- [5] MONICA V, KIRAN D. Assessment of quality control system by sigma metrics and quality goal index ratio: a roadmap towards preparation for NABL[J]. World J Methodol, 2018, 8(3):44
- [6] WS/T 641-2018 临床检验定量测定室内质量控制[S]. 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 2018
- [7] ZHOU B F, WU Y, HE H, et al. Practical application of six sigma management in analytical biochemistry processes in clinical settings[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 32(1):e23126
- [8] 李润青,宫丽君,王腾蛟,等.西格玛方法在临床生化检验质量管理中的应用[J].中华检验医学杂志,2017,40(9):727
- [9] 王宏斌,王丹. Westgard 西格玛规则和标准化性能验证图在临床生化质量持续改进中的应用[J].国际检验医学杂志,2018,39(27):2677

(2021-01-01 收稿)

(上接第 532 页)

表7 6批样品有关物质检测结果(%)

Tab 7 Test results of 6 batches of sample(%)

批号	MMX11918X	MMX11919X	MMX11920X	MMX21910X	MMX21911X	MMX21912X
杂质1(%,限度0.2)	0.001	0.002	0.001	0.001	0.001	0.001
杂质2(%,限度0.2)	0.055	0.049	0.045	0.051	0.045	0.043
杂质3(%,限度0.3)	0.111	0.103	0.104	0.104	0.102	0.109
杂质4(%,限度0.2)	0.010	0.010	0.010	0.010	0.009	0.013
杂质5(%,限度0.2)	0.060	0.055	0.056	0.056	0.056	0.060
其他单杂(%,限度0.2)	0.015	0.017	0.016	0.021	0.015	0.013
总杂(%,限度1.5)	0.286	0.258	0.266	0.274	0.259	0.266

### 3 讨论

本研究建立了注射用头孢米诺钠中的有关物质的HPLC检测方法,以《中国药典》中头孢米诺钠项下的质量标准为基础,根据各杂质的性质筛选了反相色谱柱及稀释剂条件,其中筛选色谱柱使得各物质的分离度符合要求,筛选稀释剂增加了杂质的稳定性,使得方法验证能顺利进行。然后对此方法进行了方法验证,验证结果表明,该方法具有良好的专属性、准确度、重复性、线性范围,并计算出了各杂质的校正因子,方法需严格按照标准进行。最后检测了6个批次的样品,结果均符合质量标准的要求。综上,本方法成功建立,能准确检测本公司的样品。

#### 参考文献:

- [1] 倪福震. 头孢米诺钠的市场情况及合成工艺路线[J]. 煤炭与化工, 2013, 36(12):24
- [2] 王浩. 头孢米诺钠的合成工艺和质量标准的研究[D]. 天津大学化工学院, 2007
- [3] 吴志军,赵玉新,王喜军,等.一种头霉素中间体的制备方法:中华人民共和国, CN102268021A[P]. 2015-08-18
- [4] 张欣媛,熊鑫,陈旭,等.西药药剂头孢米诺的临床应用研究[J]. 中国医药指南, 2020, 18(11):158
- [5] 孙春莲. 临床西药药剂头孢米诺的应用效果观察[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(13):84
- [6] 张锋,景元彬. 头孢米诺钠治疗糖尿病合并社区获得性下呼吸道感染临床分析[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(9):72
- [7] 魏宝康. 头孢米诺钠高效液相色谱法含量测定和杂质检测的研究[J]. 海峡药学, 2004(4):70
- [8] 张涛. 高效液相色谱法测定注射用头孢米诺钠含量[J]. 天津药学, 2006(5):15
- [9] 中华人民共和国药典[M]. 化学工业出版社, 国家药典委员会编, 2020

(2021-01-24 收稿)