

文章编号:1674-2869(2020)04-0390-05

# 磷霉素(R)-1-苯乙胺盐合成工艺的优化

李雪<sup>1</sup>, 金学平<sup>2,3</sup>, 曾祥聪<sup>1</sup>, 李爽<sup>1</sup>, 李丽<sup>1</sup>, 余磊<sup>2,3</sup>, 朱伶俐<sup>2,3</sup>, 周委<sup>2,3</sup>, 祝宏<sup>\*1</sup>

1. 武汉工程大学化工与制药学院, 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学), 新型反应器与绿色化学工艺湖北省重点实验室(武汉工程大学), 湖北 武汉 430205;
2. 武汉市药物增溶工程技术研究中心, 湖北 武汉 430205;
3. 武汉软件工程职业学院, 湖北 武汉 430205

**摘要:**通过正交试验法优化磷霉素(R)-1-苯乙胺盐的合成工艺。以顺丙烯磷酸为原料, 考察了反应温度、催化剂用量、原料物质的量比、反应时间等影响因素对收率的影响, 以收率、光学纯度作为综合评价指标, 进行正交设计试验, 确定最佳合成方案。确定适宜的合成工艺条件为: 反应温度 65 ℃、催化剂用量 15%、原料物质的量比 1:1、反应时间 3 h, 在此条件下, 磷霉素(R)-1-苯乙胺盐收率达 47.3%。催化剂 R 重复套用 5 次, 其催化活性基本保持一致。验证试验表明: 按照正交设计得出的最优方案, 制备磷霉素(R)-1-苯乙胺盐的综合收率比现有工艺的收率提高 12.3%, 并在此基础上解决了催化剂难以回收的问题。

**关键词:** 磷霉素(R)-1-苯乙胺盐; 正交设计; 顺丙烯磷酸; 合成

中图分类号: TQ463<sup>+</sup>.4

文献标识码: A

DOI: 10.19843/j.cnki.CN42-1779/TQ.201911030

## Optimization of Synthesis Technology of Phosphonomycin (R)-1-Phenylethylamine Salt

LI Xue<sup>1</sup>, JIN Xueping<sup>2,3</sup>, ZENG Xiangcong<sup>1</sup>, LI Shuang<sup>1</sup>, LI Li<sup>1</sup>, YU Lei<sup>2,3</sup>, ZHU Lingli<sup>2,3</sup>,  
ZHOU Wei<sup>2,3</sup>, ZHU Hong<sup>\*1</sup>

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Key Laboratory of Green Chemical Process (Wuhan Institute of Technology), Ministry of Education, Hubei Key Laboratory of Novel Chemical Reactor & Green Chemical Technology (Wuhan Institute of Technology), Wuhan 430205, China; 2. Wuhan Drug Solubilization and Delivery Technology Research Center, Wuhan 430205, China; 3. Wuhan Vocational College of Software and Engineering, Wuhan 430205, China

**Abstract:** The aim of the present work is to optimize the synthetic process of phosphonomycin (R)-1-phenylethylamine salt by orthogonal design. Here, with cis-propylene phosphoric acid as raw material, the effects of various factors such as reaction temperature, amount of catalyst, reactant molar ratio and reaction time on phosphonomycin (R)-1-phenylethylamine salt yield were investigated. With yield and optical purity as the comprehensive evaluation standard, the optimum experimental scheme was determined by orthogonal design test. The yield of phosphonomycin (R)-1-phenylethylamine salt reaches 47.3% under the optimum synthetic conditions as follows: the reaction temperature of 65 ℃, the amount of catalyst of 15%, the molar ratio of raw material of 1:1, the reaction time of 3 h. Moreover, the catalytic R is recycled for 5 times, and its catalytic activity is basically consistent. According to the optimal scheme obtained from the orthogonal design, the comprehensive yield of the prepared phosphonomycin (R)-1-phenylethylamine salt increases by 12.3% compared with the existing process, and on this basis, the problem of catalyst recovery is solved.

**Keywords:** phosphonomycin (R)-1-phenylethylaminesalt; orthogonal design; cis-propylene phosphoric acid; synthesis

收稿日期: 2019-11-28

作者简介: 李雪, 硕士研究生。E-mail: 1427915013@qq.com

\*通讯作者: 祝宏, 教授。E-mail: z13871447010@163.com

引文格式: 李雪, 金学平, 曾祥聪, 等. 磷霉素(R)-1-苯乙胺盐合成工艺的优化研究[J]. 武汉工程大学学报, 2020, 42(4): 390-391.

磷霉素(R)-1-苯乙胺盐是磷霉素类药物的关键中间体,包括磷霉素钙、磷霉素钠以及磷霉素氨丁三醇<sup>[1-3]</sup>。磷霉素类药物主要用于敏感菌所致的单纯性下尿路感染和肠道感染,通过与细菌烯醇丙酮酸转移酶不可逆结合,抑制其活性,阻断*N*-乙酰葡萄糖胺和磷酸烯醇丙酮酸合成*N*-乙酰胞壁酸,干扰细菌细胞壁的合成,发挥广谱抗菌作用<sup>[4-5]</sup>。多重耐药菌的出现和流行使临床抗感染治疗面临日益严峻的挑战<sup>[6-8]</sup>,磷霉素抗菌机制独特,交叉耐药少,对于多种临床重要耐药菌仍有较高的抗菌活性,再度得到临床医师的重视<sup>[9-10]</sup>。

原研工艺采用Glamkowski合成法,进行手性拆分生产磷霉素(R)-1-苯乙胺盐,收率达32.5%,该工艺存在混旋盐拆分过程操作繁琐、能耗大,拆分技术不易掌握,收率不稳定等问题<sup>[11-12]</sup>。近年来有文献相继报道了以钨酸钠或钼酸钠催化顺丙烯膦酸-(R)-(+)- $\alpha$ -苯乙胺盐环氧化合成磷霉素(R)-1-苯乙胺盐的工艺,收率在28%~30%,该类工

艺解决了混旋盐拆分繁琐的问题,但收率并没有提升,且使用的催化剂存在回收困难,残留严重等问题,有着很大的改进空间<sup>[13-15]</sup>。

本文在上述基础上,以过氧树脂为载体,负载钨酸钠制备成高分子手性环氧催化剂R(图1),经验证具有良好的性能,并且能够多次重复套用;通过单因素试验和正交试验对合成条件进行优化,以顺丙烯膦酸为原料,反应温度、催化剂用量、原料物质的量之比、反应时间作为影响因素,收率、光学纯度作为评价指标,找到了最佳的合成方案<sup>[16-18]</sup>,解决了催化剂回收困难问题,提高了反应收率<sup>[19-21]</sup>;采用红外光谱,光学纯度分析,液相色谱法联用蒸发光散射检测器(high performance liquid chromatography-evaporative light-scattering detector, HPLC-ELSD),核磁共振氢谱(<sup>1</sup>H-nuclear magnetic resonance, <sup>1</sup>H-NMR)对其进行质量分析<sup>[22-23]</sup>,该方案制备工艺简单、稳定、质量可控,适合用于工业化生产<sup>[24-25]</sup>。

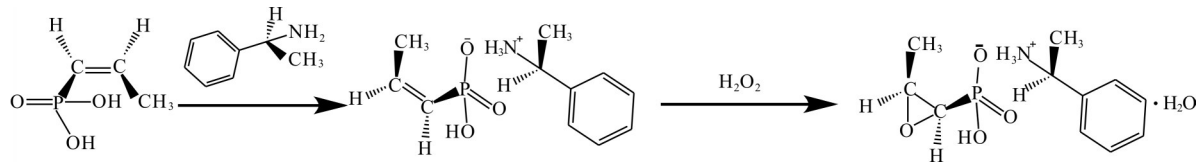


图1 磷霉素(R)-1-苯乙胺盐的合成路线

Fig. 1 Synthesis route of phosphonomycin (R)-1-phenylethylamine salt

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

1.1.1 仪器 DF-101S集热式恒温加热磁力搅拌器;旋转蒸发仪RE-52C;ZF<sub>7</sub>三用紫外分析仪;RY-1 熔点仪;AuTopolIV (365 nm);Agilent-Cary630;Agilent1260 II。

1.1.2 试剂 顺丙烯膦酸,(R)-(+)- $\alpha$ -苯乙胺,乙醇,质量分数30%双氧水,水合钨酸钠、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>,以上(湖北迅达药业股份有限公司);过氧树脂[赛乐成尔(武汉)科技有限公司]。

1.2 实验内容

1.2.1 催化剂R的制备 称取50.0 g水合钨酸钠加至1 000 mL三口烧瓶中,加入500 mL纯化水搅拌至溶清,缓慢滴加50 mL的H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(6 mol/L),得白色乳浊液,再滴加4.0 mL磷酸溶液(质量分数为85%);向反应体系中加入过氧树脂50.0 g,剧烈搅拌并升温至60℃,反应8 h后降至室温,减压抽滤,滤饼用大量纯化水洗至滤液为中性,然后再用100 mL无水乙醇淋洗2次,将滤饼转移至鼓风干

燥箱50℃至无减重,得亮黄色固体85.2 g,催化剂负载量为70.4%。

1.2.2 顺丙烯膦酸- $\alpha$ -苯乙胺盐的合成 用量筒取50 mL(0.164 mol)顺丙烯膦酸溶液,加至250 mL三口瓶中,补加70 mL乙醇,匀速搅拌;缓慢匀速滴入(R)-(+)- $\alpha$ -苯乙胺21 mL(0.164 mol),控制温度低于40℃;滴加完毕,40℃恒温快速搅拌反应1.5 h,于零摄氏度以下抽滤,滤饼用环己烷(50 mL)洗涤3次,转移至鼓风干燥箱50℃至无减重,得灰白色固体38.72 g,收率97.1%。

1.2.3 磷霉素(R)-1-苯乙胺盐的合成 在250 mL三颈瓶中,加入上步骤全部产物固体38.72 g(0.148 mol)的顺丙烯膦酸- $\alpha$ -苯乙胺盐和120 mL乙醇,搅拌并升温至45℃,直至固体全部溶清;在搅拌的条件下慢慢加入催化剂3.0 g(相当于顺丙烯膦酸质量的15%),Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0.12 g(相当于顺丙烯膦酸质量的6%),然后用恒压滴液漏斗慢慢滴入质量分数30%的双氧水23 mL(0.197 mol),控制滴速约5秒/滴。滴加完毕,升温至65℃恒温反应3 h,趁热抽滤,回收催化剂,滤液送至冰箱冷冻析

晶5 h,再次抽滤,滤饼送至鼓风干燥箱 50 ℃干燥至恒重,得白色结晶状固体 22.1 g,收率 53.8%。  
m.p.137~139 ℃;  $[\alpha]_{365}^{20}+24.8^{\circ}$  (c3, DMF) [文献<sup>[11]</sup>]:  
收率 32.5%, m.p.132~134 ℃;  $[\alpha]_{405}^{25}+18.7^{\circ}$  (c3, DMF); <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O)  $\delta$ : 1.19~1.20 (d,  $J=4.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35~1.37 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64~2.69 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H, CH), 3.01~3.08 (m, 1H, CH), 4.23~4.27 (m, 1H, CH), 7.19 (s, 5H, ArH); IR (KBr)  $\nu$ : 3 178.11, 1 626.66, 1 534.58, 1 148.40, 1 046.68, 908.79, 847.08, 772.83, 700.52 cm<sup>-1</sup>。

2 结果与讨论

2.1 工艺条件的优化

2.1.1 磷霉素(R)-1-苯乙胺盐的合成单因素试验 经过大量预试实验,发现顺丙烯膦酸与(R)-(+)- $\alpha$ -苯乙胺的物质的量之比、成盐反应温度、催化剂的用量、反应时间对磷霉素(R)-1-苯乙胺盐的合成试验结果影响较明显;因此,以顺丙烯膦酸与(R)-1-苯乙胺的物质的量之比( $n_1:n_2$ )、反应温度( $C$ )、催化剂用量( $B$ )、反应时间( $A$ )作为单因素考察条件,按上述实验内容进行试验,以收率( $Y$ )和光学纯度( $ee\%$ )作为参考指标,探索该反应的较为合适的条件。单因素试验因素及试验条件见表1,实验结果见图2。

表1 单因素试验因素及试验条件

Tab.1 Factors and levels for single factor experiment

因素	试验条件				
反应时间(A) $t/h$	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
催化剂用量(B) $/\%$	5	10	15	20	25
反应温度(C) $T/^\circ\text{C}$	50	55	60	65	70
物质的量比(D) ( $n_1:n_2$ )	1:0.8	1:1.0	1:1.2	1:1.4	1:1.8

由图2可知,反应时间在2~3 h、催化剂用量在10%~20%、反应温度在55~65 ℃、原料顺丙烯膦酸与(R)-(+)- $\alpha$ -苯乙胺物质的量比为1:1.0~1:1.5之间时,产率较高。考虑综合成本,顺丙烯膦酸与(R)-(+)- $\alpha$ -苯乙胺的物质的量比采用1:1.1~1:1.3作为最佳范围。

2.1.2 磷霉素(R)-1-苯乙胺盐的合成正交试验设计 根据单因素试验结果,以收率( $Y$ )、光学纯度( $ee\%$ )作为考察指标,选择四因素三水平正交表  $L_9(3^4)$  进行正交试验设计,为了使试验数据的分析准确度进一步提高,随机设置各因素水平,用来安排正交试验设计的因素与水平,具体见表2。

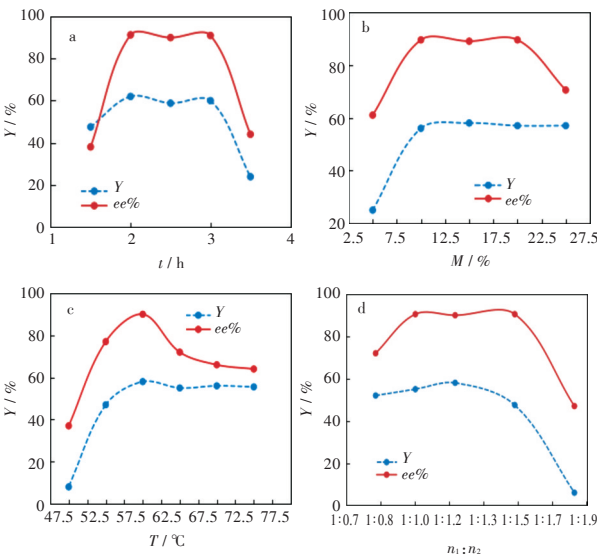


图2 单因素试验结果:(a)反应时间,(b)催化剂用量,(c)反应温度,(d)原料物质的量比  
Fig. 2 Results of single factor experiment: (a) reaction time, (b) amount of catalyst, (c) reaction temperature, (d) molar ratio of raw material

表2 正交试验设计因素水平

Tab. 2 Factors and levels for orthogonal test design

	因素A	因素B	因素C	因素D
水平	反应时间/ h	催化剂用量 / $\%$	反应温度/ $^\circ\text{C}$	物质的 量之比
1	2	10	55	1:1.0
2	2.5	15	60	1:1.2
3	3.0	20	65	1:1.5

2.1.3 工艺条件优化的分析 此步所有条件及操作不变,原料为第3步所得。实验结果见表3。

以50 mL母液(含顺丙烯膦酸20.0 g)为原料,按照1.2和表2的条件进行  $L_9(3^4)$  正交实验,分别测定产品收率和对映体过量百分率  $ee$  值,进行多指标综合评分。在合成物质纯度较高的条件下,产率是合成条件优良与否的主要评价指标,因而设权重系数为0.7,  $ee$  值越低,则表明产物的光学纯度越低,所以设权重系数为0.3。以综合评价的结果进行极差分析和方差分析,结果见表3、表4和表5。

以综合评价为指标,在实验选取条件的范围内,以  $A$ 、 $B$ 、 $C$ 、 $D$  四个因素作为变量,进行方差分析,无  $Sig.$  值和  $F$  值,  $D$  项的Ⅲ型平方和为0.137,远小于其他3个因素,所以将  $D$  因素作为误差项分析,不列入变量范围,再次进行方差分析,得到表5结果。

表3 正交试验设计的结果  
Tab. 3 Results of orthogonal test design

实验号	因素				收率 /		综评 /
	A	B	C	D	%	ee / %	%
1	2.0	10%	55	1.0	32.48	84.01	47.94
2	2.0	15%	60	1.2	51.18	83.88	60.99
3	2.0	20%	65	1.5	50.19	79.94	59.12
4	2.5	10%	60	1.5	44.35	82.53	55.80
5	2.5	15%	65	1.0	54.24	84.50	63.32
6	2.5	20%	55	1.2	32.12	84.37	47.80
7	3.0	10%	65	1.2	55.42	84.49	64.14
8	3.0	15%	55	1.5	47.56	84.40	58.61
9	3.0	20%	60	1.0	54.20	82.05	62.56
K <sub>1</sub>	168.04	167.88	154.35	173.81			
K <sub>2</sub>	166.92	182.92	179.35	172.93			
K <sub>3</sub>	185.31	169.47	186.57	173.53			
k <sub>1</sub>	56.01	55.96	51.45	57.94			
k <sub>2</sub>	55.64	60.97	59.78	57.64			
k <sub>3</sub>	61.77	56.49	62.19	57.84			
R	5.75	5.01	10.74	0.30			

表4 第一次方差分析结果  
Tab. 4 First analysis results of variance

主体间效应的检验					
源	III型平方和	df	均方	F	Sig.
校正模型	307.154	8	38.394	.	.
截距	30 075.537	1	30 75.537	.	.
A	70.838	2	35.419	.	.
B	45.513	2	22.757	.	.
C	190.666	2	95.333	.	.
D	0.137	2	0.068	.	.
误差	0.000	0	.		
总计	30 382.691	9			
校正的总计	307.154	8			
相关系数 R <sup>2</sup> =1.000(调整 R <sup>2</sup> =.)					

表5 第二次方差分析结果  
Tab. 5 Second analysis results of variance

主体间效应的检验					
源	III型平方和	df	均方	F	Sig.
校正模型	307.017	6	51.170	748.834	0.001
截距	30 075.537	1	30 075.537	440 136.250	0.000
A	70.838	2	35.419	518.337	0.002
B	45.513	2	22.757	333.028	0.003
C	190.666	2	95.333	1 395.138	0.001
误差	0.137	2	0.068		
总计	30 382.691	9			
校正的总计	307.154	8			
相关系数 R <sup>2</sup> =1.000(调整 R <sup>2</sup> =0.998)					

将D因素作为误差项进行分析,A、B、C三值的Sig.值分别为0.02、0.03、0.01,均小于0.05,可认为因素A、B、C对综合评价的影响显著,即反应时间、催化剂的用量、反应温度对综合评价指标影响显著,且影响强度:反应温度>反应时间>催化剂的用量;顺丙烯膦酸与(R)-(+)-α-苯乙胺的物质的量之比对综合评价指标几乎没有影响。根据极差分析结果和方差分析结果以及从节约成本、提升光学纯度等方面来判断,最佳的合成工艺条件为A<sub>3</sub>B<sub>2</sub>C<sub>3</sub>D<sub>1</sub>,即反应时间3.0 h,催化剂用量质量15%,反应温度65℃,顺丙烯膦酸与(R)-(+)-α-苯乙胺的物质的量为1:1.0。

2.2 催化剂R活性验证

参照实验1.2.3,以最佳的合成工艺条件(即反应时间3.0 h,催化剂用量质量15%,反应温度65℃,顺丙烯膦酸与(R)-(+)-α-苯乙胺的物质的量为1:1.0)进行重复性实验,并将粗品以质量分数80%乙醇-水溶液精制,烘干得产出精品经HPLC检测纯度达99%以上视为合格,其中催化剂R经重复利用5次。实验结果见表6。

根据表6数据可知,该步反应平均收率为48.7%,催化剂R重复套用5次,其催化活性基本上保持一致,很好的解决了催化剂难以回收的问题。

表6 催化剂R重复利用实验结果  
Tab. 6 Experimental results for catalyst R recycle

批号	原料投料量 / g	产出精品 / g	HPLC检测值 / %		收率 / %
			10.3 min	12.9 min	
FMC-1	10.0	5.3	95.4	4.1	49.6
FMC-2	10.0	5.4	95.4	4.1	50.8
FMC-3	10.0	5.0	96.0	3.5	47.6
FMC-4	10.0	5.1	95.8	3.7	48.0
FMC-5	10.0	5.3	95.6	3.9	49.6
FMC-6	10.0	4.9	95.5	4.0	46.6

3 结 论

本研究在原研工艺Glamkowski合成法的基础上,综合了近年来以钨酸钠或钼酸钠催化顺丙烯膦酸-(R)-(+)-α-苯乙胺盐环氧化合成磷霉素(R)-1-苯乙胺盐的工艺,通过修饰催化剂并改变投料比、反应时间、催化剂用量以及温度等实验因素,找到较优反应条件。

通过正交试验设计[L<sub>9</sub>(3<sup>4</sup>)],以产率和光学纯度为考察指标,利用综合评分法对试验结果进行方差分析可知,反应时间3.0 h,催化剂用量15%,



反应温度 65 ℃, 顺丙烯膦酸与(R)-(+)- $\alpha$ -苯乙胺的物质的量为1:1.0为磷霉素(R)-1-苯乙胺盐的最优合成条件。通过对上述条件的优化, 以顺丙烯膦酸为原料制备磷霉素(R)-1-苯乙胺盐的综合收率达47.3%, 与现有工艺(30%~35%)相比有所提升, 并解决了催化剂难以回收的问题。此合成路线具有经济、易操作的特点, 且易于实现工业生产。

#### 参考文献

- [1] SASTRY S, DOI Y. Fosfomycin: resurgence of an old companion[J]. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2016, 22(5):273-280.
- [2] FALAGAS M E, VOULOUMANOU E K, SAMONIS G, et al. Fosfomycin [J]. *Clinical Microbiology Reviews*, 2016, 29(2): 321-347.
- [3] FALAGAS M E, MARAKI S, KARAGEORGOPOULOS D E, et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive non-urinary isolates to fosfomycin [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2010, 35 (5) : 497-499.
- [4] LU C L, LIU C Y, HUANG Y T, et al. Antimicrobial susceptibilities of commonly encountered bacterial isolates to fosfomycin determined by agar dilution and disk diffusion methods [J]. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2011, 55(9):4295-4301.
- [5] SAHOO B, MOHANTY S, GUPTA K, et al. Fosfomycin for treatment of multidrug-resistant pathogens causing urinary tract infection[J]. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 2020, 96(3):1-6.
- [6] 沈震, 王明贵. 口服磷霉素治疗多重耐药菌尿路感染的临床回顾性研究[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(2):208.
- [7] 徐溯, 杨帆. 耐药形势下磷霉素的临床应用[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2018, 18(4):434-439.
- [8] 周迎, 徐晓刚. 磷霉素的抗菌作用、耐药机制及临床应用[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(6):709-712.
- [9] SCHITO G C, NABER K G, BOTTO H, et al. The ARESC study: an international survey on the antimicrobial resistance of pathogens involved in uncomplicated urinary tract infections [J]. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2009, 34(5):407-413.
- [10] SAHAR T, FAZLOLLAH S, MOSTAFA R, et al. Fosfomycin: a look at its various aspects [J]. *Gene Reports*, 2020, 19(19):1-26.
- [11] GLAMKOWSKI E J, GAL G, PURICK R, et al. A new synthesis of the antibiotic phosphonomycin [J]. *Journal of Organic Chemistry*, 1970, 35 (10) : 3510-3512.
- [12] GLAMKOWSKI E, ROSAS C, SLETZINGER M, et al. Process for the preparation of cis-1-propenylphosphonic acid: US, 3,733,356[P]. 1973-05-15.
- [13] 石鸿昌, 王歆燕, 樊新印. 一种以顺丙烯膦酸为原料合成磷霉素的方法:CN1385435 [P]. 2002-12-18.
- [14] 冯晓玲, 韩亮, 李郁锦, 等. (1R,2S)-(-)-cis-1,2-环氧丙基膦酸(R)-(+)- $\alpha$ -苯乙胺盐的合成[J]. *中国医药工业杂志*, 2009, 40(4):255-257.
- [15] 古风强. (R)-(+)- $\alpha$ -苯乙胺和(1R,2S)-(-)-1,2-环氧丙基膦酸-(R)-(+)- $\alpha$ -苯乙胺盐合成新工艺[D]. 广州: 广州大学, 2013.
- [16] 盛永莉. 正交试验设计及其应用[J]. *济南大学学报(社会科学版)*, 1997, 7(3): 69-73.
- [17] 吴涵, 王凌, 吴雪茹, 等. 多指标综合评价法优化温通膏的提取工艺[J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(5): 716-719.
- [18] 于敏, 翟颖, 焦连, 等. 多指标综合加权评分法优选人参五味子水提工艺[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15(7):137-139.
- [19] 张星海, 李振, 秦昆明, 等. 多指标正交试验优化菊花提取工艺[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(6): 821-824.
- [20] 陈宗礼, 陈昱宇. 基于 Microsoft Excel 表的有重复正交试验结果的方差分析[J]. *延安大学学报(自然科学版)*, 2013, 32(4): 92-96.
- [21] KOZAK J, WÓJTOWICZ M, GAWENDA N, et al. An automatic system for acidity determination based on sequential injection titration and the monosegmented flow approach [J]. *Talanta*, 2011, 84 (5) : 1379-1383.
- [22] LIU H, WANG H, BRUCE S V. Determination of fosfomycin trometamol and its related substances in the bulk drug by ion-pair HPLC with evaporative light scattering detection [J]. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 2006, 29(1):15-24.
- [23] 刘浩, 仇士林. 应用离子对 HPLC-ELSD 法测定磷霉素钠中磷霉素及有关物质的含量(英文)[J]. *中国抗生素杂志*, 2007(6):344-346, 361.
- [24] 袁红梅, 宋燕玲, 席志芳. 高效液相色谱-蒸发光散射检测法测定磷霉素钙胶囊含量[J]. *中国抗生素杂志*, 2006(4):257-258.
- [25] 张芬芬, 蒋孟虹, 沈文斌, 等. 定量核磁共振(QNMR)技术及其在药学领域的应用进展[J]. *南京师范大学学报(工程技术版)*, 2014, 14(2):8-18.