(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 101481383 B
(45)授权公告日 2012.01.11

(21)申请号 200810164211.3

(22)申请日 2008.12.31

(73)专利权人 杭州奥默医药技术有限公司
地址 310011 浙江省杭州市祥园路39号7栋

(72)发明人 漆又毛 揭清 张冯敏 余葆春 余美平

(74)专利代理机构 杭州求是专利事务所有限公司 33200
代理人 张法高 赵杭丽

(51)Int.Cl.
C07D 501/22(2006.01)
A61P 31/04(2006.01)

(56)对比文件
CN 1415615 A,2003.05.07, 说明书第1页第11到12行,实施例1.

US 4559334 ,1985.12.17, 说明书第14栏第26-28行, 说明书第1栏第65行到第2栏第15行.

审查员 李强

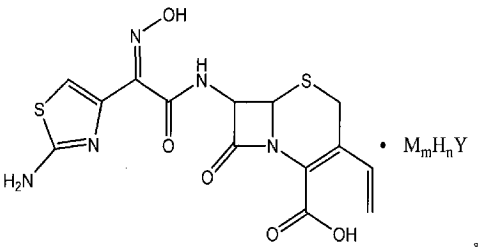
权利要求书 2 页 说明书 15 页

(54)发明名称

头孢地尼酸式复盐化合物及制备方法

(57)摘要

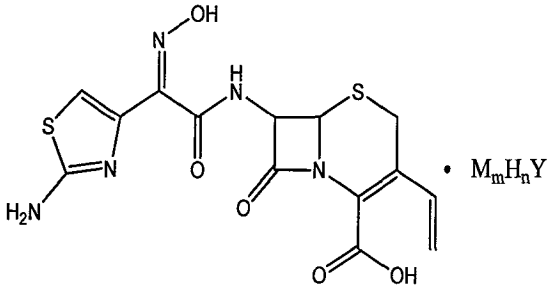
本发明提供一类头孢地尼酸式复盐,通过将头孢地尼与酸和碱金属元素或铵(包括氨)化合物反应或与酸式盐反应而得。当酸或酸式盐为硫酸根时,得到头孢地尼硫酸复盐,当酸或酸式盐为磷酸根时,得到头孢地尼磷酸复盐。本发明方法,设计合理,工艺稳定,生产可行性好。本发明提供的头孢地尼酸式复盐,具有溶解度好、生物利用度高等明显的优势,可制成口服固体制剂和注射剂,进一步发挥头孢地尼抗菌谱广、活性强、药效好的特点。本发明具有以下结构通式:



。

CN 101481383 B

1. 一类头孢地尼酸式复盐，具有以下结构通式：



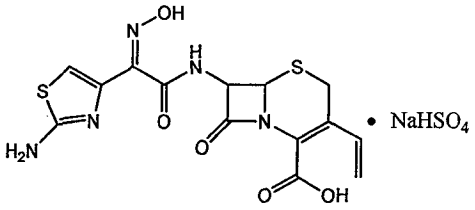
其中：

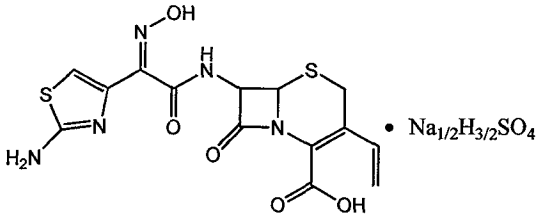
M 为 Na^+、K^+、NH_4^+ 或 Cs^+ 中的一种，

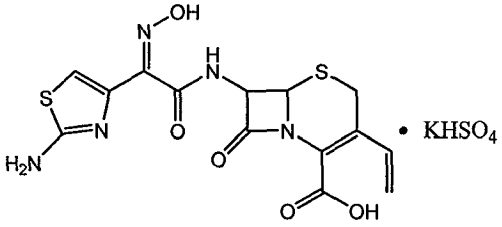
Y 为 $SO4^{2-}$ 时，m = 1，则 n = 1；m = 0.5，则 n = 1.5，

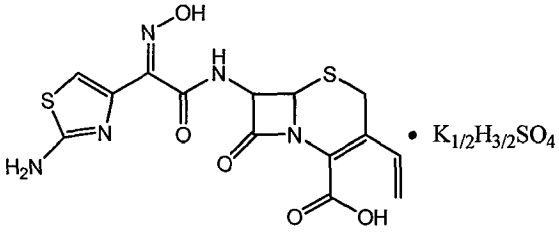
Y 为 $PO4^{3-}$ 时，m = 1，n = 2。

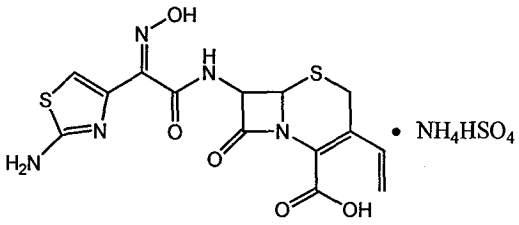
2. 选自下述头孢地尼的酸式复盐：：

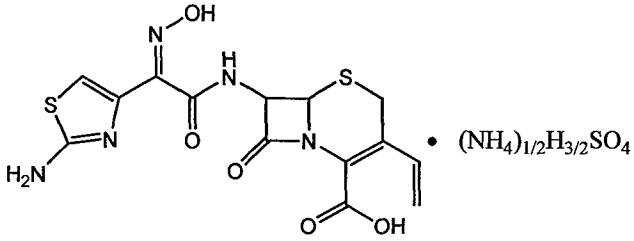


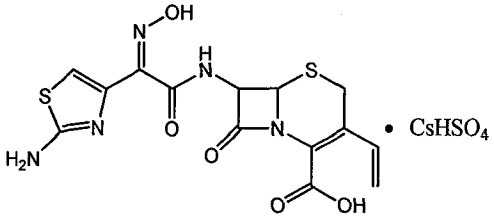


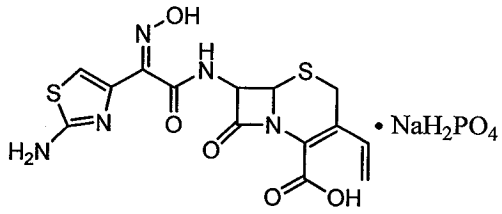


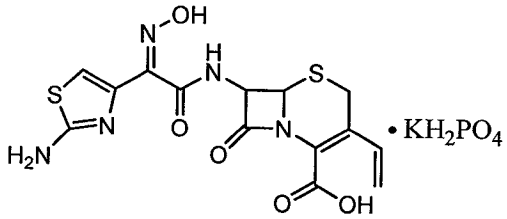


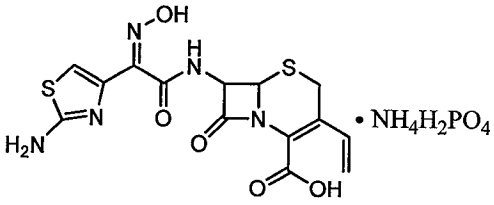


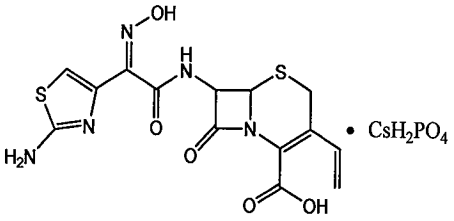





N-OH
H
N
S
S
N
O
H2N
O
N
O
OH
• NaH2PO4


N-OH
H
N
S
S
N
O
H2N
O
N
O
OH
• KH2PO4


N-OH
H
N
S
S
N
O
H2N
O
N
O
OH
• NH4H2PO4


N-OH
H
N
S
S
N
O
H2N
O
N
O
OH
• CsH2PO4

。

头孢地尼酸式复盐化合物及制备方法

技术领域

[0001] 本发明属化合物制备，涉及头孢地尼酸式复盐及制备方法和作用。

背景技术

[0002] 头孢地尼 (cefdinir) 是日本藤泽公司于 1988 年首次合成的第三代口服头孢菌素，是通过对头孢克肟的结构进行改造而来的，在头孢菌素母环 C 位上引入乙烯基，增加了口服吸收率；其侧链上的羟氨基、氨噻基，不仅增强了对革兰阴性菌的抗菌活性和对 β - 内酰胺酶的稳定性，而且增强了对革兰阳性球菌，尤其是金黄色葡萄球菌的抗菌活性。本品制剂于 1991 年 12 月首次在日本上市，商品名为 Cefzon；1997 年 12 月获美国 FDA 批准在美国上市，商品名为 Omnicef，美国药典 1998 年已预收载；1999 年在韩国上市；天津市中央药有限公司和天津药物研究院合作多年，共同研究开发了头孢地尼的生产合成技术，其胶囊剂商品名为世扶尼，2001 在国内上市。制剂有胶囊和颗粒剂。

[0003] 头孢地尼抗菌谱广，活性强，耐药性好，是一个非常优秀的三代类头孢菌素。但它有个很大的缺陷就是溶解度小，并且生物利用度比较低。原研厂的头孢地尼胶囊剂的生物利用度只有 16-20％，液体混悬剂也只有 25％。生物利用度低不仅造成药品资源的浪费，多余的抗生素也会造成肠道菌群紊乱，导致腹泻等胃肠道副作用。另外头孢地尼不溶于水，无法直接制成注射剂。

[0004] 头孢地尼口服生物利用度也低，又不溶于水，为此国内外很多研究者进行了不懈的努力，公开了很多专利。因头孢地尼结构中含有羧酸和氨基，所以既可以成为碱式盐，也可以成为酸式盐。

[0005] CN1415615 公开了头孢地尼钠及制备方法；CN1251590 头孢地尼公开了二环己基胺形成的盐；CN1512996 公开了结晶盐为硫酸或甲磺酸头孢地尼；US4559334 公开了头孢地尼盐包括：钠、钾、钙、镁、铵、有机铵、盐酸、硫酸、溴酸、磷酸、甲酸、乙酸、三氟醋酸、马来酸、酒石酸、甲磺酸、苯甲磺酸、精氨酸、天门冬氨酸、谷氨酸；KR20070088757 公开了头孢地尼铯盐制备及其对头孢地尼纯化的作用；DE60311869 公开了头孢地尼磷酸盐制备及其对头孢地尼纯化的作用。

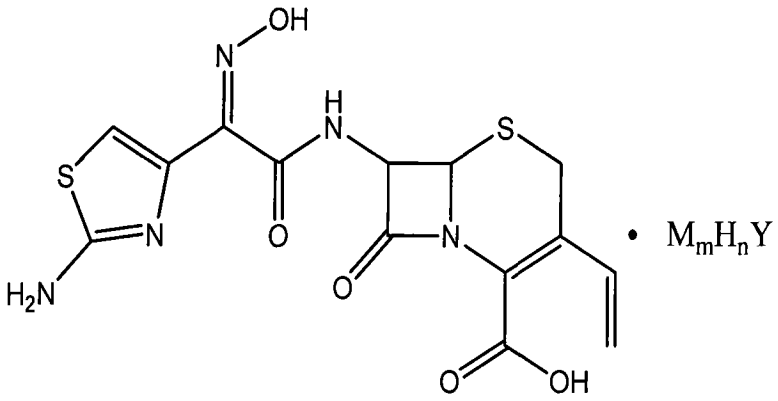
[0006] 有专利报道头孢地尼碱式盐稳定性不好。

[0007] 上述专利中头孢地尼成盐的目的很大一部分只是作为纯化头孢地尼的一种方式，全世界至今未见有任何头孢地尼酸式盐、碱式盐原料和制剂申报和上市。

发明内容

[0008] 本发明的目的在于提供一类头孢地尼酸式复盐，具有以下结构通式：

[0009]



[0010] 其中：

[0011] M 为 Na^+（钠离子），K^+（钾离子），$NH4^+$（铵离子）、Cs^+（铯离子）中的一种。

[0012] Y 为 804^{2-}（硫酸根）时，m ＝ 1，则 n ＝ 1 ；m ＝ 0.5，则 n ＝ 1.5。

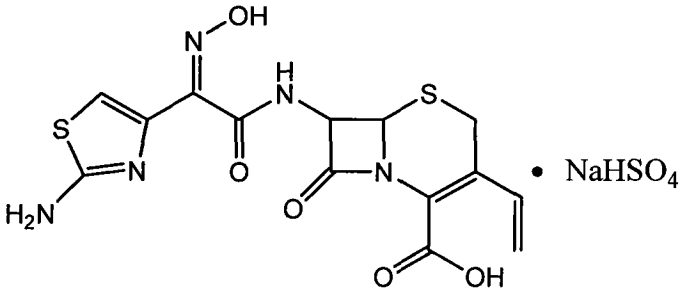
[0013] Y 为 $P04^{2-}$（磷酸根）时，m ＝ 1，n ＝ 2。

[0014] 本发明的另一个目的是提供所述头孢地尼酸式复盐的制备方法，通过以下步骤实现：将头孢地尼与酸和碱金属元素或铵（包括氨）化合物反应或与酸式盐反应而得。当酸或酸式盐为硫酸根时，得到头孢地尼硫酸复盐，当酸或酸式盐为磷酸根时，得到头孢地尼磷酸复盐。

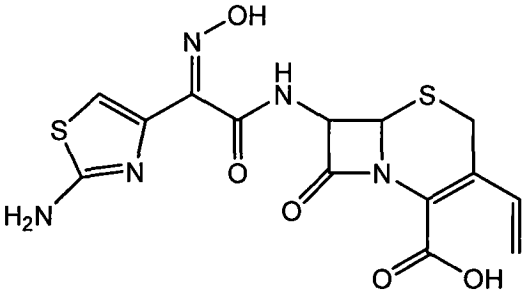
[0015] 所述头孢地尼硫酸复盐的制法为①头孢地尼与等摩尔的硫酸混合后，再加入与头孢地尼摩尔比为 0.5 ： 1 或 1 ： 1 的碱金属元素化合物，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼硫酸 (1 或 1.5) 氢 (1 或 0.5) 钠复盐或头孢地尼硫酸 (1 或 1.5) 氢 (1 或 0.5) 钾复盐或头孢地尼硫酸 (1 或 1.5) 氢 (1 或 0.5) 铯复盐。②头孢地尼与等摩尔的硫酸混合后，再加入与头孢地尼摩尔比为 0.5 ： 1 或 1 ： 1 的醋酸铵、氨气或氨水，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼硫酸 (1 或 1.5) 氢 (1 或 0.5) 铵复盐。③头孢地尼与等摩尔的硫酸氢钠或硫酸氢钾或硫酸氢铵混合，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼硫酸的复盐。

[0016] 头孢地尼硫酸的复盐为如下结构中的一种：

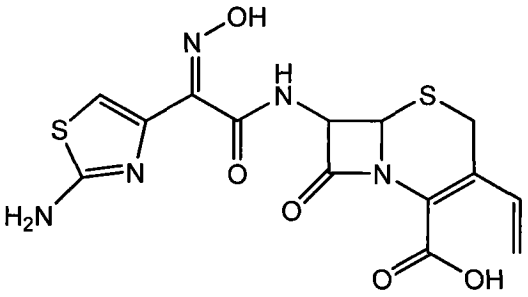
[0017]



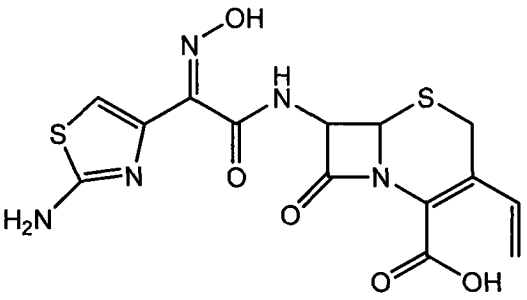
• $NaHSO_4$



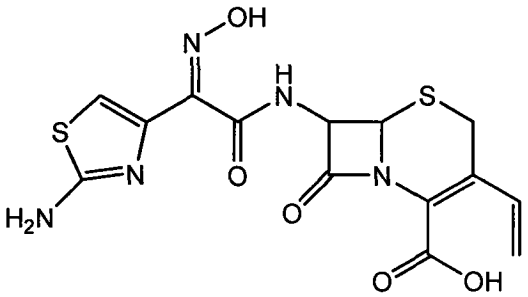
• $Na_{1/2}H_{3/2}SO_4$



• $KHSO_4$

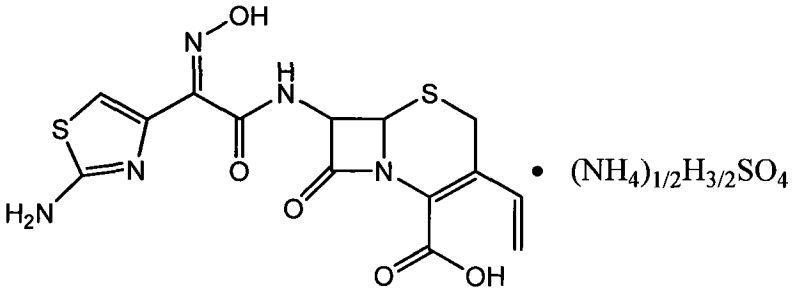


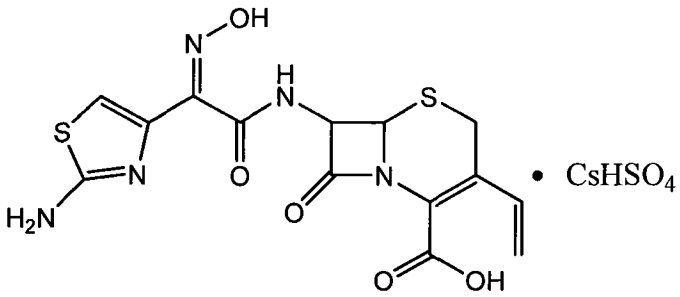
• $K_{1/2}H_{3/2}SO_4$

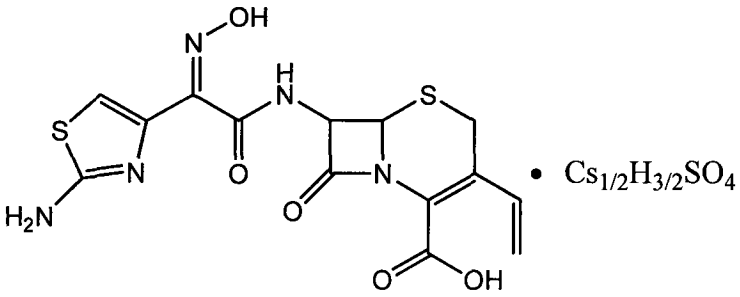


• NH_4HSO_4

[0018]



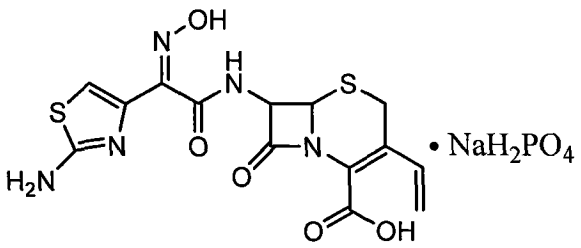




[0019] 所述头孢地尼磷酸二氢复盐的制法为①头孢地尼与等摩尔的磷酸混合后，再加入与头孢地尼等摩尔的碱金属元素化合物，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼磷酸二氢钠复盐或头孢地尼磷酸二氢钾复盐或头孢地尼磷酸二氢铯复盐。②头孢地尼与等摩尔的磷酸混合后，再加与头孢地尼等摩尔的氨气或氨水或醋酸铵，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，过滤，将固体干燥，即得头孢地尼磷酸二氢铵复盐。③头孢地尼与等摩尔的磷酸二氢钠或磷酸二氢钾或磷酸二氢铵混合，反应完全后，浓缩，加乙醚析晶，析出固体过滤，将固体干燥，即得头孢地尼磷酸二氢钠或头孢地尼磷酸二氢钾或头孢地尼磷酸二氢铵复盐。

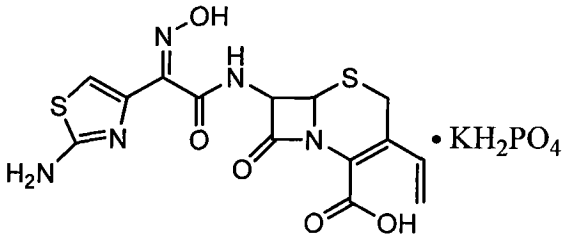
[0020] 得到的头孢地尼磷酸二氢复盐为如下结构中的一种：

[0021]



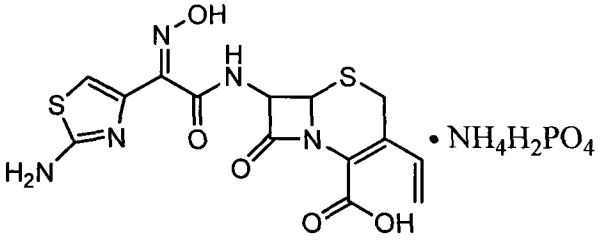
[0022] 头孢地尼磷酸二氢钠复盐

[0023]



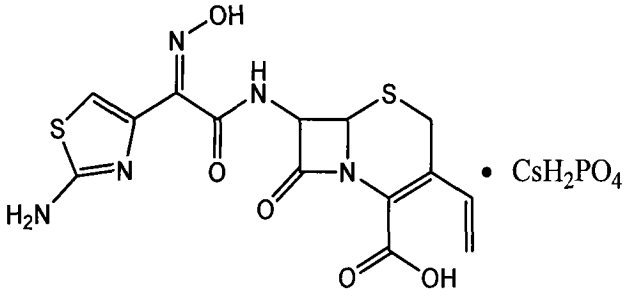
[0024] 头孢地尼磷酸二氢钾复盐

[0025]



[0026] 头孢地尼磷酸二氢铵复盐

[0027]



[0028] 头孢地尼磷酸二氢铯复盐

[0029] 上述头孢地尼酸式复盐制备过程中所用的碱金属元素化合物包括：甲醇钠、甲醇钾、甲醇铯、乙醇钠、乙醇钾、乙醇铯、丙醇钠、丙醇钾、丙醇铯、丁醇钠、丁醇钾、丁醇铯、异丙醇钠、异丙醇钾、异丙醇铯、特丁醇钠、特丁醇钾、特丁醇铯、醋酸钠、醋酸钾、醋酸铯、丙酸钠、丙酸钾、丙酸铯、丁酸钠、丁酸钾、丁酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾或氢氧化铯中的一种。

[0030] 所述的铵（包括氨）化合物选用氨、氨水、醋酸铵、丙酸铵或丁酸铵中的一种。

[0031] 头孢地尼硫酸复盐包括 (-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟亚氨基-乙酰氨基]-8-氧代-3-乙烯基-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸硫酸氢钠、(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟亚氨基-乙酰氨基]-8-氧代-3-乙烯基-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸硫酸氢钾、(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟亚氨基-乙酰氨基]-8-氧代-3-乙烯基-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸硫酸氢铵和 (-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟亚氨基-乙酰氨基]-8-氧代-3-乙烯基-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸硫酸氢铯的复盐；头孢地尼硫酸复盐还包括 (-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟亚氨基-乙酰氨基]-8-氧代-3-乙烯基-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸硫酸3/2氢1/2钠、(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟亚氨基-乙酰氨基]-8-氧代-3-乙烯基-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]辛-2-烯-2-羧酸硫酸3/2氢1/2钾、(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2-氨基噻唑-4-基)-2-羟亚氨基-乙酰氨基]-8-氧代-3-乙

烯基 -5- 硫杂 -1- 氮杂双环 [4.2.0] 辛 -2- 烯 -2- 羧酸硫酸 3/2 氢 1/2 铵、(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2- 氨基噻唑 -4- 基)-2- 羟亚氨基 - 乙酰氨基]-8- 氧代 -3- 乙烯基 -5- 硫杂 -1- 氮杂双环 [4.2.0] 辛 -2- 烯 -2- 羧酸硫酸 3/2 氢 1/2 铯的复盐 ;

[0032] 头孢地尼磷酸二氢复盐包括 (-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2- 氨基噻唑 -4- 基)-2- 羟亚氨基 - 乙酰氨基]-8- 氧代 -3- 乙烯基 -5- 硫杂 -1- 氮杂双环 [4.2.0] 辛 -2- 烯 -2- 羧酸磷酸二氢钠、(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2- 氨基噻唑 -4- 基)-2- 羟亚氨基 - 乙酰氨基]-8- 氧代 -3- 乙烯基 -5- 硫杂 -1- 氮杂双环 [4.2.0] 辛 -2- 烯 -2- 羧酸磷酸二氢钾、(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2- 氨基噻唑 -4- 基)-2- 羟亚氨基 - 乙酰氨基]-8- 氧代 -3- 乙烯基 -5- 硫杂 -1- 氮杂双环 [4.2.0] 辛 -2- 烯 -2- 羧酸磷酸二氢铵、(-)-(6R,7R)-7-[(Z)-2-(2- 氨基噻唑 -4- 基)-2- 羟亚氨基 - 乙酰氨基]-8- 氧代 -3- 乙烯基 -5- 硫杂 -1- 氮杂双环 [4.2.0] 辛 -2- 烯 -2- 羧酸磷酸二氢铯的复盐。

[0033] 上述头孢地尼硫酸复盐、头孢地尼磷酸二氢复盐稳定性好，溶解度明显增大，生物利度显著提高。可选择口服给药和注射给药二种途径。

[0034] 本发明新化合物溶点不明，均在 203℃以上开始变黄，270℃以上开始颜色加深，变成褐色，303℃未消失。这与 CN1415615A 中的头孢地尼钠不同，该权利中的化合物 160℃左右变黄，190℃左右变黑而分解。本发明新化合物稳定性明显提高。

[0035] 头孢地尼抗菌谱较广，对革兰氏阳性和阴性细菌均有较好的抗菌作用，对粘膜炎莫拉氏菌、肺炎克雷伯氏菌、变形菌、大肠埃希氏菌和革兰氏阳性菌等引起的呼吸系统感染、泌尿系感染及皮肤软组织感染均有较好的治疗效果 ；另外，头孢地尼对 β - 内酰胺酶高度稳定，对一些产酶的细菌也有较好的抗菌作用。本发明涉及硫酸头孢地尼复合盐，因其水溶性好，可制成口服固体制剂和注射剂。

[0036] 本发明提供的头孢地尼酸式复盐未见任何报道，未见与已公布的专利有重叠。本发明所述的制备方法，工艺稳定，生产可行性好。本发明所述的化合物具有溶解度好、生物利用度高等明显的优势。在临床上可进一步发挥头孢地尼抗菌谱广、活性强、药效好的特点。

具体实施方式

[0037] 本发明结合实施例作进一步的说明。不能用其任何形式对本发明进行限制。

[0038] 实施例 1

[0039] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀 ；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 0.273g 甲醇钠，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥，即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 98％，含量 98.5％，纯度≥ 99％。

[0040] 实施例 2

[0041] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀 ；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 0.1365g 甲醇钠，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸 1.5

氢 0.5 钠。得率 98.1%，含量 98.4%，纯度≥ 99%。

[0042] 实施例 3

[0043] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水丙酮 10ml 稀释成硫酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 0.355g 甲醇钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢钾。得率 97%，含量 98.1%，纯度≥ 99%。

[0044] 实施例 4

[0045] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水丙酮 10ml 稀释成硫酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 0.1775g 甲醇钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钾。得率 96.5%，含量 97.1%，纯度≥ 99%。

[0046] 实施例 5

[0047] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水甲醇 10ml 稀释成硫酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，密封条件慢慢通入 0.086g 氨，密封反应 15 分钟，停止反应，30℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加正己烷析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铵。得率 96.4%，含量 98.6%，纯度≥ 99%。

[0048] 实施例 6

[0049] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，密封条件慢慢通入 0.043g 氨，密封反应 15 分钟，停止反应，30℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 铵。得率 96.7%，含量 97.7%，纯度≥ 99%。

[0050] 实施例 7

[0051] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸氢钠 0.516g，用无水乙醇 30ml 混匀，缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 97%，含量 98.4%，纯度≥ 99%。

[0052] 实施例 8

[0053] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取硫酸氢钾 0.689g，用无水甲醇 30ml 混匀，缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢钾。得率 97%，含量 98%，纯度≥ 99%。

[0054] 实施例 9

[0055] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取硫酸氢铵 0.582g，用无水甲醇 30ml 混匀，缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，

干燥即得头孢地尼硫酸氢铵。得率 98%，含量 98.7%，纯度≥ 99%。

[0056] 实施例 10

[0057] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 0.273g 甲醇钠，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 96%，含量 98.5%，纯度≥ 99%。

[0058] 实施例 11

[0059] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 0.355g 甲醇钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 96.8%，含量 98.7%，纯度≥ 99%。

[0060] 实施例 12

[0061] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水丙酮 10ml 稀释成磷酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，密封条件慢慢通入 0.086g 氨，密封反应 25 分钟，停止反应，30℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铵。得率 92.4%，含量 98.6%，纯度≥ 99%。

[0062] 实施例 13

[0063] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸二氢钠 0.607g，用无水甲醇 40ml 混匀，缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加正己烷析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 96.8%，含量 98.7%，纯度≥ 99%。

[0064] 实施例 14

[0065] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20mlDMF、混匀；称取磷酸二氢钠 0.607g，用 DMF40ml 混匀，缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收 DMF，浓缩，用滴液漏斗滴加正己烷析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 96.7%，含量 97.5%，纯度≥ 99%。

[0066] 实施例 15

[0067] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100mll 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸二氢钾 0.688g，用无水乙醇 30ml 混匀，缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 93.6%，含量 98.7%，纯度≥ 99%。

[0068] 实施例 16

[0069] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100mll 反应瓶中，再加入 20mlDMSO 混匀；称取磷酸二氢钾 0.688g，用 DMSO30ml 混匀，缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收 DMSO，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 95.4%，含量 97.2%，纯度≥ 99%。

[0070] 实施例 17

[0071] 称量 2.0g 头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸二氢铵 0.582g，用无水乙醇 30ml 混匀，缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铵。得率 96.4%，含量 98.7%，纯度≥ 99%。

[0072] 实施例 18

[0073] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔乙醇钠，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥，即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 98.2%，含量 98.3%，纯度≥ 99%。

[0074] 实施例 19

[0075] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 2.53 毫摩尔丙醇钾，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸 3/2 氢 1/2 钾。得率 98.3%，含量 98.8%，纯度≥ 99%。

[0076] 实施例 20

[0077] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水丙酮 10ml 稀释成硫酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丁醇铯，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铯。得率 97.3%，含量 98.5%，纯度≥ 99%。

[0078] 实施例 21

[0079] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水丙酮 10ml 稀释成硫酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 2.53 毫摩尔异丙醇钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钾。得率 96.5%，含量 97.1%，纯度≥ 99%。

[0080] 实施例 22

[0081] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水甲醇 10ml 稀释成硫酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，密封条件慢慢通入 2.53 毫摩尔氨水，密封反应 15 分钟，停止反应，30℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加正己烷析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铵。得率 96.4%，含量 98.6%，纯度≥ 99%。

[0082] 实施例 23

[0083] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特丁醇钠，反应 15 分钟，停止反应，35℃减

压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥，即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 98.6%，含量 97.3%，纯度≥ 99%。

[0084] 实施例 24

[0085] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 2.53 毫摩尔醋酸钾，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钾。得率 95.3%，含量 97.8%，纯度≥ 99%。

[0086] 实施例 25

[0087] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水丙酮 10ml 稀释成硫酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丙酸铯，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铯。得率 96.3%，含量 98.4%，纯度≥ 99%。

[0088] 实施例 26

[0089] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；取硫酸 0.496g，用无水丙酮 10ml 稀释成硫酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 2.53 毫摩尔异丙酸钠，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钠。得率 96.5%，含量 97.1%，纯度≥ 99%。

[0090] 实施例 27

[0091] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 浓缩瓶，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到上述头孢地尼溶液中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特丁酸钠，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥，即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 96.6%，含量 96.7%，纯度≥ 99%。

[0092] 实施例 28

[0093] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔乙醇钠，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 96.8%，含量 97.5%，纯度≥ 99%。

[0094] 实施例 29

[0095] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丙醇钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 97.3%，含量 96.5%，纯度≥ 99%。

[0096] 实施例 30

[0097] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水丙酮，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水丙酮 10ml 稀释成磷酸的无水丙酮溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，慢慢加入 5.06 毫摩尔氨水，密封反应 25 分钟，停止反应，30℃减压回收丙酮，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铵。得率 95.4%，含量 96.6%，纯度≥ 99%。

[0098] 实施例 31

[0099] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丁醇铯，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铯。得率 96.8%，含量 97.5%，纯度≥ 99%。

[0100] 实施例 32

[0101] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔异丙醇钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 97.5%，含量 97.3%，纯度≥ 99%。

[0102] 实施例 33

[0103] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特丁醇钠，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 98.1%，含量 97.6%，纯度≥ 99%。

[0104] 实施例 34

[0105] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔醋酸钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 93.6%，含量 96.3%，纯度≥ 99%。

[0106] 实施例 35

[0107] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔醋酸钠，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 92.6%，含量 97.3%，纯度≥ 99%。

[0108] 实施例 36

[0109] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特丙酸钠，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙

醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 95.2%，含量 98.6%，纯度≥ 99%。

[0110] 实施例 37

[0111] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丁酸钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 92.6%，含量 98.3%，纯度≥ 99%。

[0112] 实施例 38

[0113] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丁酸铯，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铯。得率 92.6%，含量 97.3%，纯度≥ 99%。

[0114] 实施例 39

[0115] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特氢氧化钠，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钠。得率 97.2%，含量 96.2%，纯度≥ 99%。

[0116] 实施例 40

[0117] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔氢氧化钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢钾。得率 90.6%，含量 97.7%，纯度≥ 99%。

[0118] 实施例 41

[0119] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.4966g，用无水甲醇 10ml 稀释成磷酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔氢氧化铯，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铯。得率 89.6%，含量 98.3%，纯度≥ 99%。

[0120] 实施例 42

[0121] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取硫酸 5.06 毫摩尔，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔特氢氧化钠，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢钠。得率 96.2%，含量 98.5%，纯度≥ 99%。

[0122] 实施例 43

[0123] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；取硫酸 5.06 毫摩尔，用无水甲醇 10ml 稀释成硫酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔氢氧化钾，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢钾。得率 90.6%，含量 97.7%，纯度≥ 99%。

[0124] 实施例 44

[0125] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；取硫酸 5.06 毫摩尔，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔氢氧化铯，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铯。得率 87.6%，含量 98.7%，纯度≥ 99%。

[0126] 实施例 45

[0127] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水甲醇，搅拌、混匀；取硫酸 5.06 毫摩尔，用无水甲醇 10ml 稀释成硫酸的无水甲醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔醋酸铵，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铵。得率 91.6%，含量 98.7%，纯度≥ 99%。

[0128] 实施例 46

[0129] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；取硫酸 5.06 毫摩尔，用无水乙醇 10ml 稀释成硫酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔丙酸铵，反应 15 分钟，停止反应，40℃减压回收甲醇，浓缩，用滴液漏斗滴加石油醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼硫酸氢铵。得率 89.6%，含量 98.1%，纯度≥ 99%。

[0130] 实施例 47

[0131] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔醋酸铵，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铵。得率 94.2%，含量 97.6%，纯度≥ 99%。

[0132] 实施例 48

[0133] 5.06 毫摩尔头孢地尼，投入 100ml 反应瓶中，再加入 20ml 无水乙醇，搅拌、混匀；称取磷酸 0.496g，用无水乙醇 10ml 稀释成磷酸的无水乙醇溶液，在冰浴下缓慢滴加到反应瓶中，待溶液澄清后，加入 5.06 毫摩尔醋酸铵，反应 15 分钟，停止反应，35℃减压回收乙醇，浓缩，用滴液漏斗滴加乙醚析晶，边搅边滴，析出固体、过滤，干燥即得头孢地尼磷酸二氢铵。得率 89.2%，含量 98.6%，纯度≥ 99%。

[0134] 实施例 49

[0135] 按中国药典 2005 版溶解度名词术语解释，本发明新化合物在水的溶解度见表 1，头孢地尼难溶于水，本发明所述的化合物溶解度提高了 100 倍以上。

[0136] 表 1

[0137]

序号	新化合物	溶解度
1	头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钠	溶解
2	头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钾	溶解
3	头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 铵	溶解
4	头孢地尼硫酸氢钠	微溶
5	头孢地尼硫酸氢钾	微溶
6	头孢地尼硫酸氢铵	微溶
7	头孢地尼磷酸二氢钠	微溶
8	头孢地尼磷酸二氢钾	微溶
9	头孢地尼磷酸二氢铵	微溶

[0138] 实施例 50

[0139] 生物利用度试验，采用 beagle 犬，雌雄各半，体重 10kg，禁食 12h，不禁水；对照组用头孢地尼上市品胶囊剂。将本发明药物直接套成胶囊（以头孢地尼计均为 200mg）灌胃，灌胃后约 3 小时进食，分别在灌胃后 0h、0.5h、1h、1.5h、2h、2.5h、3h、4h、6h、8h 和 10h 静脉采血约 0.5mL，测定头孢地尼血药浓度，结果见表。说明本发明所述的化合物比上市制剂的头孢地尼生物利用度提高了 20％以上，最好的提高了 156％。

[0140] 表 2 本发明化合物与头孢地尼胶囊生物利用度比较

[0141]

药物	Cmax (μg/ml)	达峰时间 (h)	AUC(0-10) (μg·h/ml)	生物利用度提高百分数
上市品胶囊	21.80	3	102.11	/
头孢地尼硫酸氢钠	65.43	3	255.27	149％
头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钠	50.23	3	239.96	135％
头孢地尼硫酸氢钾	54.13	2.5	261.41	156％
头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 钾	47.65	3	213.40	109％
头孢地尼硫酸氢铵	43.63	3	202.18	98％
头孢地尼硫酸 1.5 氢 0.5 铵	34.12	2.5	160.31	57％

头孢地尼磷酸二氢钠	27.28	2.5	123.55	20%
头孢地尼磷酸二氢钾	30.37	3	152.15	49%