

诺氟沙星注射液中沉淀物的分析

李芸 董善士¹ 祝昱¹ 杨敬荣¹ 王丽华¹

(杭州第一人民医院药剂科, 310006; ¹ 分析中心)

摘要 采用紫外、红外、质谱和核磁共振等现代分析手段, 对诺氟沙星注射液中的沉淀物进行了研究, 确定该沉淀物为诺氟沙星的脱羧产物, 并对产生沉淀的原因进行了分析, 对诺氟沙星注射液以及喹诺酮类其它药物的质量控制有指导意义。

关键词 诺氟沙星注射液; 脱羧产物

诺氟沙星注射液主要用于治疗泌尿系统、胃肠系统的细菌感染。如急性肾盂肾炎、慢性肾盂肾炎急性发作及菌痢等。本品经灭菌后, 往往产生棕黄色至棕色沉淀物, 影响产品质量。本文应用现代分析手段, 确定该沉淀物为诺氟沙星的脱羧产物, 并对产生沉淀的原因进行了分析, 对诺氟沙星注射液以及喹诺酮类其它药物的质量控制有指导意义。

1 实验与结果

1.1 仪器与试药

质谱仪(HP GC/MS 5988A 美国), 核磁共振仪(BRUKER 500 兆周 瑞士), 红外分光光度计(PE 983 美国), 紫外分光光度计(UV-2100 日本岛津), 微量熔点测定仪(德国), pH25型酸度计(上海甘泉五金厂), 诺氟沙星, 诺氟沙星注射液(0.4 g/100 ml), 硅胶 G 或硅胶 GF₂₅₄(山东海洋化工厂)。

1.2 沉淀物的收集

将含沉淀物的注射液静置4~5 d, 使沉淀物聚集在瓶底部, 吸出上清液, 转移沉淀物至洁净的离心管中, 离心沉淀, 移去上清液, 用高纯水洗涤数次, 最后将沉淀物经100℃真空干燥2 h后, 供测定用。

1.3 沉淀物的分析

1.3.1 形态观察 经解剖显微镜观察沉淀

物为棕黄色至棕色的粉末。

1.3.2 溶解度试验 沉淀物在水、甲醇、乙醇和醋酸乙酯中不溶, 在氢氧化钠液(0.1 mol/L)和N,N-二甲基甲酰胺中溶解。

1.3.3 注射液的酸度测定 注射液pH4.8, 溶液显酸性。

1.3.4 鉴别试验

紫外光谱 分别取沉淀物和诺氟沙星适量, 加氢氧化钠液(0.1 mol/L)制成每1 ml中约含5 μg的溶液; 分别绘制紫外吸收光谱, 见图1。两者图谱基本类同, 只在200~240 nm波长处有些差异。说明两者结构的母核基本相同。

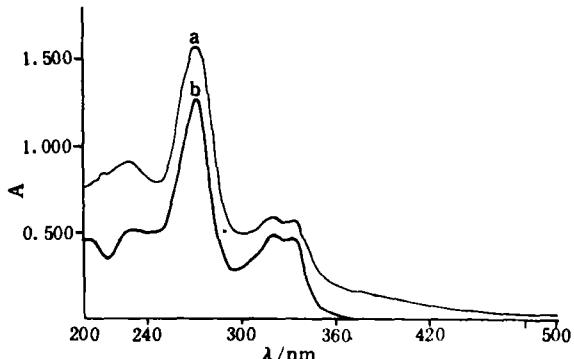


Fig 1. UV Spectrum
a-precipitate; b-norfloxacin

红外光谱 分别取沉淀物和诺氟沙星, KBr压片, 绘制红外吸收光谱, 见图2。图谱表

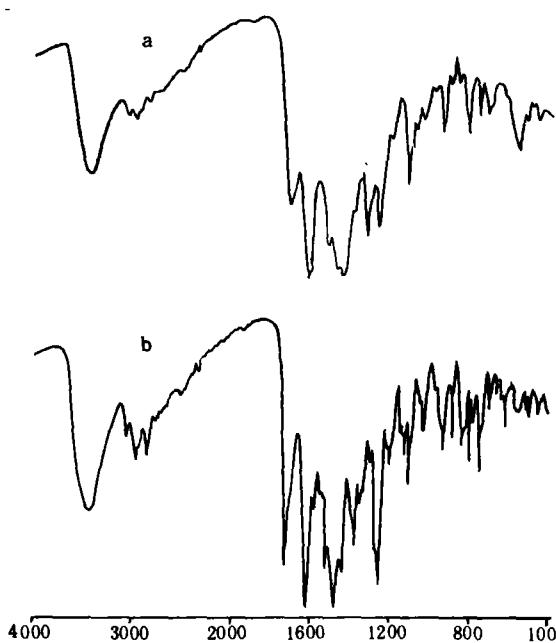


Fig. 2. IR Spectrum

a-precipitate; b-norfloxacin

明两者在特征区和指纹区有显著差异。诺氟沙星结构中 COOH $\nu_{\text{C=O}}$ 的强吸收带, 在沉淀物的红外图谱中基本消失。可初步推断该沉淀物为诺氟沙星的脱羧产物。

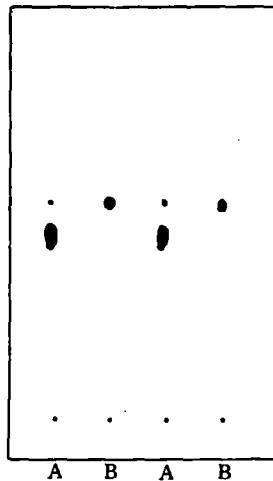


Fig. 3. TLC Figure

a-norfloxacin; b-precipitate

熔点测定 沉淀物的熔点 $>300^\circ\text{C}$, 而诺氟沙星的熔点为 $218\sim224^\circ\text{C}$ 。两者差别极大。

薄层层析 分别取沉淀物和诺氟沙星适量, 加 N,N -二甲基甲酰胺制成每 1 ml 中约含 2 mg 的溶液, 在硅胶 G 或硅胶 GF₂₅₄ (加 0.5% 羧甲基纤维素钠制板)薄层板上点样 1~3 μl , 在氯仿-无水甲醇-浓氨水(15:10:3)中展开, 展距为 10~13 cm, 置紫外光灯(254 nm)下检视, 结果见图 3。图谱表明沉淀物的 R_f 值与诺氟沙星主斑点的 R_f 值不同。

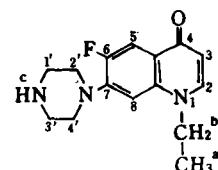
质谱分析 沉淀物质谱分析条件为: 电子轰击电压 -70 eV , 离子源温度 300°C , 程序升温 $50\sim250^\circ\text{C}$, $30^\circ\text{C}/\text{min}$ 。直接导入法测定, 结果为:

m/e	Presumed fragment
275	M^+
207	

核磁共振分析 以四甲基硅烷为内标, 二甲亚砜(DMSO)为溶剂, 沉淀物的¹H NMR 的结果见表 1。

Tab 1. ¹H NMR spectrum of the precipitate

Chemical shift, ppm	Multiplet	Intensity H	Assignment
1.223~1.403	multiplet	3	a
3.317~3.407	multiplet	8	1', 2', 3', 4'
4.604~4.736	q	2	b
7.209	d	1	3
7.335~7.356	d	1	8
7.960	s, (broad)	1	5
8.554	s	1	2
8.976	s	1	c



2 讨 论

2.1 红外光谱分析初步推断该沉淀物主要是诺氟沙星的脱羧产物。质谱和核磁共振光谱进一步确证该沉淀物的结构^[1],其化学名为1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢-7-(1-哌嗪基)喹啉。

2.2 在诺氟沙星结构中,3位碳上的 COOH,

属β酮酸类,它在酸性介质中易脱羧,若有金属离子的存在,则可加速脱羧进程;若在酸性条件下,加温过高,时间过长,也会加速脱羧进程,脱羧物慢慢沉淀下来,致使注射液的澄明度不合格。

参 考 文 献

- 1 安登魁主编. 药物分析. 济南出版社, 1992; 101-113, 193-202

Identification of the Unknown Precipitate Found in the Norfloxacin Injections

Li Yun, Don Shanshi¹, Zhu Yu¹, Yang Jingrong¹, Wang Lihua¹

Hangzhou People's Hospital No. 1, Pharmaceutics Division, 310006; ¹ Analytical Centre

The unknown precipitate found in the Norfloxacin Injections was analysed by modern analytical methods such as UV, IR, MS and NMR and was identified to be decarboxylate of norfloxacin. The cause of the formation of the precipitate was investigated. This is very important for good quality control of norfloxacin and other quinolone antibacterial drugs.

Key words Norfloxacin Injections; Decarboxylate

新书征订消息

最新版《中国药学年鉴》1992卷即将出版,每册订价(包括邮寄挂号费)30.00元,需订阅者可直接汇款(邮汇,信汇均可)至中国药学年鉴编辑部邮购。另外该编辑部尚有部分1986卷《中国药学年鉴》余书,实行折价优惠供应(原价:6.90元/本,现价:5.60元/本,另加邮寄费1.90元/本。合计:7.50元/本),欢迎新老订户订购。中国药学年鉴编辑部地址:南京童家巷24号,中国药科大学内。邮政编码:210009,银行帐号:中国银行南京城北办 830517014000。