

磺胺嘧啶铜的合成与质量控制

张友智*, 赵 瑛(武汉科技大学附属天佑医院, 武汉 430064)

中图分类号 R978.2;R914.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)05-0448-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.05.23

摘要 目的:合成磺胺嘧啶铜并建立其质量控制方法。方法:利用磺胺嘧啶与硫酸铜发生反应合成磺胺嘧啶铜;采用质谱、红外光谱和元素分析对产物进行结构、理化鉴别和确证,采用滴定法测定其含量。结果:合成物产率为93%,经质谱、红外光谱和元素分析证实合成物为磺胺嘧啶铜,理化鉴别反应均为阳性;含量测定方法学考察中平均回收率为97.73%(RSD=0.33%, $n=9$)。结论:本品合成方法简易可行,质量控制方法准确、可靠。

关键词 磺胺嘧啶铜;合成;鉴别;含量测定;质量控制

Synthesis and Quality Control of Sulfadiazine Copper

ZHANG You-zhi, ZHAO Ying(The Affiliated Tianyou Hospital of Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To synthesize sulfadiazine copper and to establish the method for quality control of it. METHODS: Sulfadiazine copper was synthesized by using sulfadiazine and copper sulfate. The structure, physical and chemical properties were identified and confirmed by mass spectrum, IR spectrum and element analysis; titration method was used for the content determination of sulfadiazine copper. RESULTS: The yield of compounds was 93%. The compounds were proved to be sulfadiazine copper by mass spectrum, IR spectrum and element analysis. The physical and chemical properties were positive. The average method recoveries were 97.73% (RSD=0.33%, $n=9$). CONCLUSIONS: The method is simple and feasible, and it is accurate and reliable for quality control.

KEY WORDS Sulfadiazine copper; Synthesis; Identification; Content determination; Quality control

大面积烧伤、烫伤致死的原因有50%~70%是细菌感染引起^[1-2],但由于其病理学的特殊原因,全身给药难以发挥作用,因此局部预防感染和抗感染是重要的治疗手段。目前临床常用的局部抗感染药有磺胺嘧啶银^[3],其抗感染作用强,但是银的局部吸收可产生许多不良反应。比如银离子在体内可以与铜离子拮抗,置换出酶中的铜,使酶的活性减弱,促进铜的排泄,使烫伤所引起的铜缺失加剧,导致免疫力低下、创面愈合时间延长^[4]。为获得更理想的局部抗感染药,我院临床药学科研制了磺胺嘧啶铜,其抗感染作用与磺胺嘧啶银相仿,在药理、药效研究中证实了其在局部有显著的收敛、杀菌、抗炎(免疫)和促进烫伤愈合等作用,铜的透皮吸收可提高血铜值,通过增强铜依赖性酶活性,提高机体的免疫力和抗感染能力,发挥全身治疗作用^[5]。其对大面积烫伤止痛作用好,促进溃疡快速愈合,并能最终治愈。本品原料药来源广泛、价格低廉、制备简便、疗效好、副作用少,是一理想的局部外用药物。本文从磺胺嘧啶铜的合成、化学结构的确证、理化性质、鉴别、含量测定等方面进行了报道。

1 材料

ZAB-2F型质谱仪(英国VG公司);IR-435型红外分光光度计(日本岛津公司);PE-2400型元素分析仪(美国PE公司)。

硫酸铜(CuSO_4 ,河南焦作市化工三厂,批号:20091229,分析纯);磺胺嘧啶(SD,郑州天耀科技有限公司,批号:20101126,纯度:>99%);10%氨水(药用浓氨水稀释,南京化学试剂有限公司)。

2 磺胺嘧啶铜的合成

* 副主任药师。研究方向:临床药学。电话:027-87276569。E-mail: zyz_0525@sina.com

2.1 合成方法

称取磺胺嘧啶100 g,加10%氨水(约250 ml)溶解,即得磺胺嘧啶铵盐的澄明液体。另取硫酸铜50 g,用蒸馏水溶解,加10%氨水(约200 ml)直至溶液为澄明,即得铜氨络合物溶液。将铜氨络合物溶液缓缓加入磺胺嘧啶铵盐溶液中,边加边搅拌,直至沉淀完全后,抽滤,水洗沉淀,至滤液pH值约为7。70℃干燥,即得含2个分子结晶水的磺胺嘧啶铜成品,产率约93%。

2.2 化学反应式



配料物质的量之比为磺胺嘧啶:硫酸铜($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)=2:1。采用元素分析、质谱、红外光谱等方法分析磺胺嘧啶铜化合物的结构,确定其为双核羧桥配合物。

2.3 确证化学结构的检查方法

2.3.1 质谱。(1)供试品的制备:称取样品约0.3 g,置于具塞锥形瓶中,精密加入10%氨水50 ml,称质量,超声处理20 min,放冷,用0.45 μm滤膜滤过,取续滤液作为质谱分析样品。(2)测定条件:离子源:电喷雾离子源(ESI源);扫描方式:正离子扫描;检测方式:多反应监测;毛细管电压:3.5 kV;萃取电压:10 V;射频透镜电压:1.0 V;离子源温度:120℃;脱溶剂气温度:350℃;去溶剂气体流速:500 L/h;锥孔气体流速:50 L/h;光电倍增器电压:650 V;碰撞气体:氩气;扫描方式:全扫描一级质谱;质谱采集范围:100~1 200 amu。(3)结果:磺胺嘧啶铜除有与磺胺嘧啶相同的碎片峰(m/z 187、186、185、156、103、93、92)外,还具有铜及其同位素峰(m/z 64、65、63)、水(m/z 108)及大碎片峰。质谱见图1。

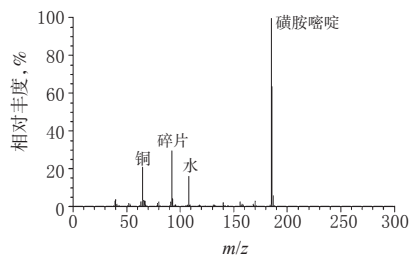


图1 磺胺嘧啶铜质谱图

Fig 1 Mass spectrum of sulfadiazine copper

2.3.2 红外光谱。(1)供试品的制备:取样品约2 mg,加50倍量的KBr晶体细粉混匀后用手快速红外试样压片器压制成试样盐片,另取KBr晶体细粉压制成参比盐片。(2)方法:KBr压模法。将“(1)”中制成的盐片分别压制并固定在不锈钢套管内,放入预先固定在红外分光光度计光路上的承载支架上,从4 000~600 cm^{-1} 进行波数扫描。扫描完毕后将试样盐片连同套管置于红外灯下烘烤10 min,再作扫描(可二等分试样交替进行),反复3~4次,放置1 d后再扫描。(3)结果:红外光谱比较官能团波数 cm^{-1} 峰一致,但图谱有较大差异。红外光谱见图2。

波数, cm^{-1}	归属
3 470, 3 335, 3 225	胺及酰胺 $\nu_{\text{N-H}}$
1 640	胺 δ_{NH}
1 660, 1 560, 1 450, 1 420	嘧啶和苯环 $\nu_{\text{C=C}}, \nu_{\text{C=N}}$
1 295, 1 145	磺酰胺 $\nu_{\text{S=O}}$

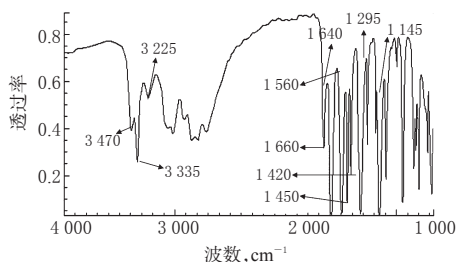


图2 磺胺嘧啶铜红外光谱图

Fig 2 IR spectrum of sulfadiazine copper

2.3.3 元素分析。根据文献^[6]方法测定碳、氢、氮、氧的含量,采用等离子仪测定铜的含量。结果,本品分子式为 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2\text{Cu}$,结果见表1。

表1 磺胺嘧啶铜的元素分析(质量分数,%)

Tab 1 Elemental analysis of sulfadiazine copper (mass fraction, %)

项目	元素				
	碳	氢	氮	氧	铜
计算值	40.78	3.76	16.29	19.02	10.59
实测值	40.73	3.46	15.65	18.46	10.79

由表1可见,样品的元素分析结果计算值与实测值基本符合。

2.3.4 图谱综合解析。(1)本品主环为苯和嘧啶, m/z 92、93为苯胺基入嘧啶环,胺基与苯环相连,红外光谱1 640 cm^{-1} ,红外光谱、质谱的光谱特征与磺胺嘧啶铜相似。(2)结构中存在有铜离子, m/z 为64。(3)分子中有结晶水存在, m/z 为18。(4)元素分析的实测值与计算值相吻合。

综上所述,结构中存在有磺胺嘧啶、铜离子和结晶水。

3 理化性质与鉴别

3.1 理化性质

本品为绿色结晶性粉末,无味。本品在水、乙醇、氯仿或乙醚中不溶,在稀盐酸及氨溶液中易溶。

3.2 鉴别^[7]

(1) Cu^{2+} 的鉴别:取本品0.5 g,加稀盐酸5 ml溶解后,溶液显铜盐的鉴别反应。(2)磺胺嘧啶的鉴别:取本品1.0 g,加盐酸5 ml使溶解,加水20 ml,加亚铁氰化钾试液,即析出红色沉淀,继续加亚铁氰化钾试液至沉淀完全;滤过,滤液用氢氧化钠溶液(1→10)中和至对酚酞指示液显浅红色,加稀醋酸2 ml,即析出白色沉淀。滤过,沉淀用水洗净,在105 $^{\circ}\text{C}$ 干燥1 h后,取沉淀物约50 mg,加稀盐酸1 ml,振摇使溶解,加0.1 mol/L亚硝酸钠液数滴,加碱性 β -萘酚试液数滴,即生成桔红色沉淀。(3)磺胺嘧啶的鉴别:取上述沉淀物0.1 g,加水与0.4%氢氧化钠溶液各3 ml,振摇使溶解,滤过,取滤液加硫酸铜试液1滴,即生成黄绿色沉淀,放置后变为紫色。(4)磺胺嘧啶铜的鉴别:本品的红外吸收图谱应与对照品的图谱一致。

4 含量测定

4.1 测定方法^[7]

4.1.1 铜。取本品约1.0 g,精密称定,置于碘量瓶中,加稀盐酸20 ml,振摇使溶解,加水50 ml,加碘化钾2 g,密塞,摇匀,在暗处放置10 min。用硫代硫酸钠滴定液(0.1 mol/L)滴定,至近终点时,加硫氰酸钾2 g,强力振摇,加沉淀指示液2 ml,继续滴定至蓝色消失,溶液显乳黄色,并将滴定的结果用空白试验校正。每1 ml的硫代硫酸钠滴定液(0.1 mol/L)相当于56.21 mg $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2\text{Cu}$ 。

4.1.2 磺胺嘧啶。取本品约0.5 g,精密称定,照永停滴定法^[7],用亚硝酸钠滴定液(0.1 mol/L)滴定。每1 ml的亚硝酸钠滴定液(0.1 mol/L)相当于28.10 mg的 $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2\text{Cu}$ 。

4.2 回收率测定及结果

取经105 $^{\circ}\text{C}$ 干燥至恒重的3个批号磺胺嘧啶铜适量,每个批号称定3份供试品,精密称定后,置于量瓶中加入适量稀盐酸振摇使其溶解。另取磺胺嘧啶对照品进行对照,然后分别按“4.1”项下方法进行含量测定,计算回收率,结果平均回收率为97.73%, $\text{RSD}=0.33\%$ ($n=9$),详见表2。

表2 磺胺嘧啶铜回收率测定结果($n=9$)

Tab 2 Recovery test results of sulfadiazine copper ($n=9$)

批号	加入量, g	实测值, g	回收率, %	平均回收率, %	RSD, %
111020A1	0.503 5	0.496 3	98.57		
111020A2	0.503 3	0.496 0	98.55		
111020A3	0.501 9	0.493 9	98.41		
111020B1	0.502 7	0.483 4	96.16		
111020B2	0.503 0	0.484 1	96.24	97.73	0.33
111020B3	0.502 0	0.483 0	96.22		
111020C1	0.503 1	0.495 4	98.47		
111020C2	0.503 5	0.496 0	98.51		
111020C3	0.502 3	0.494 3	98.41		

4.3 磺胺嘧啶铜的含量测定结果

3批合成物的含量测定结果见表3。

表3 3批合成物的含量测定结果(% , $n=6$)

Tab 3 Content determination of 3 batches of samples (% , $n=6$)

批号	磺胺嘧啶	铜
111020A	98.52	96.32
111020B	99.13	95.61
111020C	98.67	96.57

5 讨论

磺胺嘧啶铜合成原料价廉易得,合成方法简便,产物纯

HPLC法测定注射用阿奇霉素枸橼酸二氢钠的含量及有关物质

柏大为*, 陈佳(泰州市食品药品检验所, 江苏泰州 225300)

中图分类号 R927.2;R978.1*5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)05-0450-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.05.24

摘要 目的:建立注射用阿奇霉素枸橼酸二氢钠含量和有关物质的测定方法。方法:采用高效液相色谱法,并与该制剂标准采用的含量测定方法(抗生素微生物检定法)及有关物质检查方法(薄层色谱法)测定结果进行比较。色谱柱为资生堂C₁₈MG II柱,流动相为磷酸盐缓冲液(pH 8.2)-乙腈(45:55, V/V),流速为1.0 ml/min,检测波长为215 nm,柱温为35 ℃。结果:阿奇霉素检测质量浓度线性范围为0.5~3.0 mg/ml($r=0.9999$),平均回收率为100.2%,RSD=0.7%($n=9$)。本方法主药含量测定结果与原标准方法结果一致,有关物质检查方法优于原标准方法。结论:建立的方法简便、准确、专属性强、重复性好,可用于注射用阿奇霉素枸橼酸二氢钠含量及有关物质的测定。

关键词 高效液相色谱法;阿奇霉素;有关物质;含量测定

Content Determination and Related Substances of Azithromycin Sodium Dihydrogen Citrate for Injection by HPLC

BAI Da-wei, CHEN Jia (Taizhou Institute for Food and Drug Control, Jiangsu Taizhou 225300, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To establish a method for the content determination of azithromycin and its related substances in Azithromycin sodium dihydrogen citrate for injection. METHODS: HPLC method was adopted and compared with the results of standard method for content determination of the preparation (antibiotic microbiological assay) and TLC for related substances. The determination was performed on C₁₈ MG II column with mobile phase consisted of phosphate buffer (pH 8.2)-acetonitrile (45:55, V/V) at flow rate of 1.0 ml/min. The detection wavelength was set at 215 nm and column temperature was 35 ℃. RESULTS: The linear range for azithromycin was 0.5-3.0 mg/ml ($r=0.9999$) with average recovery of 100.2% (RSD=0.7%, $n=9$). The results of content determination of main component are concordant with those of standard method. The method for the determination of related substance was better than previous method. CONCLUSIONS: The method is simple, accurate, specific and reproducible, and suitable for the content determination of azithromycin and its related substances in Azithromycin sodium dihydrogen citrate for injection.

KEY WORDS HPLC; Azithromycin; Related substances; Content determination

净,产率高(93%),质量易控制。磺胺嘧啶铜利用磺胺嘧啶的铵盐与硫酸铜共沉淀制得,由于铵盐及SO₄²⁻均溶于水,所以制备中用蒸馏水充分洗涤沉淀至pH约为7,干燥后即可得纯度>97%的样品。

含量测定采用经典的容量分析方法,分别用亚硝酸钠法和碘量法测定磺胺嘧啶铜中2种不同基团(苯胺基和铜)。与《中国药典》“磺胺嘧啶锌”项下方法比较^[7],本法双重控制其含量,方法简便、准确。铜的测定是用间接碘量法,由于磺胺嘧啶铜不溶于水,应先加稀盐酸,待样品完全溶解后,再加水稀释。笔者对所加入稀盐酸的量进行了试验,从10~30 ml不等,结果测得的数据基本一致,但盐酸的量太少,样品不易溶解,因此加入20 ml较为适中。在滴定过程中,因Cu²⁺与I⁻作用生成的CuI同时也能吸附部分I₂,使终点难以判断,故加入硫酸氰钾,使CuI转化成溶解度更小的CuSCN,同时将所吸附的I₂释放,使终点更加敏锐。

检索近30年的有关资料表明,本品是一种新的合成化合物,其合成工艺等已经向国内有关部门申请专利。本品是国际上之首创,具有广阔的发展前景,蕴藏着巨大的经济效益和社会效益。磺胺嘧啶铜抗菌谱广、作用强,抗炎、收敛效果好,

因其难溶,局部外用能在创面保留较高的浓度和较长的时间,有利于疗效的发挥。

参考文献

- [1] 郭振荣.我国大面积深度烧伤创面处理的进展[J].继续医学教育,2007,21(13):26.
- [2] 祁义平,王顺宾.1999—2009年医院烧伤创面细菌菌群及药敏分析[J].中外医学研究,2011,9(26):51.
- [3] 李辉.磺胺嘧啶银临床应用回顾[J].河北北方学院学报,2005,2(4):71.
- [4] Cunningham JJ, Leffell M, Harmatz P, et al. Burn severity, copper dose, and plasma ceruloplasmin in burned children during total parenteral nutrition[J]. *Nutrition*, 2003, 19(4):329.
- [5] 张友智,赵瑛.磺胺嘧啶铜对实验性口腔黏膜溃疡的药效学[J].中国医院药学杂志,2007, 27(8):1 055.
- [6] 戴新志,樊凤秋.水合磺胺嘧啶锌和氨合磺胺嘧啶锌结构的研究[J].河南师范大学学报,1992,20(1):108.
- [7] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:1 146-1 147、附录21、附录45.

* 主管药师,硕士。研究方向:药物分析。电话:0523-86200631。
E-mail: e11_nol@163.com

(收稿日期:2012-02-28 修回日期:2012-05-13)