

分析测试

三波长吸收光谱法测定药物中的氨曲南

张淑琼, 吴小燕, 李娜, 胡金来, 江虹*

(长江师范学院化学化工学院, 长江师范学院武陵山片区绿色发展协同创新中心, 重庆408100)

摘要:在酸性 Tris-HCl 介质中, 氨曲南与甲基绿反应生成具有3个正吸收峰的绿色二元离子缔合物, 最大正吸收峰位于661 nm, 其他2个吸收峰分别位于565 nm和420 nm, 在此三波长处, 氨曲南的质量浓度在0~11.0 mg/L 范围内服从朗伯-比尔定律, 表观摩尔吸光系数(κ)分别为 1.25×10^4 (420 nm)、 1.91×10^4 (565 nm)、 2.33×10^4 L/(mol·cm) (661 nm), 当用双波长叠加法或三波长叠加法测定时, 其表观摩尔吸光系数(κ)可达 4.24×10^4 L/(mol·cm) (565 nm+661 nm)和 5.49×10^4 L/(mol·cm) (420 nm+565 nm+661 nm)。由此建立了测定氨曲南的单波长(SWO-VIS)、双波长(DWO-VIS)和三波长(TWO-VIS)吸收光谱法; 还探讨了吸收光谱特征、显色反应条件及共存物质的影响。将TWO-VIS法用于氨曲南实际药品的测定, 回收率为97.7%~103%, 相对标准偏差RSD($n=5$)为2.1%~2.7%。

关键词:氨曲南; 甲基绿; 显色反应; 吸收光谱

中图分类号: O657.3; R917

文献标志码: A

文章编号: 0253-4320(2019)01-0231-04

DOI: 10.16606/j.cnki.issn.0253-4320.2019.01.050

Determination of aztreonam in drugs by three-wavelength absorption spectrometry method

ZHANG Shu-qiong, WU Xiao-yan, LI Na, HU Jin-lai, JIANG Hong*

(Collaborative Innovation Center for Green Development in Wuling Mountain Areas, College of Chemistry and Chemical Engineering, Yangtze Normal University, Chongqing 408100, China)

Abstract: In an acidic Tris-HCl medium, aztreonam reacts with methyl green to form a green binary ion association complex with three positive absorption peaks. The maximum positive absorption peak locates at 661 nm and the other two absorption peaks arise at 565 nm and 420 nm, respectively. At these three wave lengths, the concentrations of aztreonam follow the Lambert-Beer law in the range of 0 to 11.0 mg·L⁻¹. The apparent molar absorptivity (κ) are 1.25×10^4 L/(mol·cm) (420 nm), 1.91×10^4 L/(mol·cm) (565 nm) and 2.33×10^4 L/(mol·cm) (661 nm), respectively. The apparent molar absorption coefficient (κ) can achieve 4.24×10^4 L/(mol·cm) (565 nm+661 nm) and 5.49×10^4 L/(mol·cm) (420 nm+565 nm+661 nm) when it is measured by dual-wavelength superposition method or three-wavelength superposition method. Hereinafter, single-wavelength (SWO-VIS), dual-wavelength (DWO-VIS) and three-wavelength (TWO-VIS) absorption spectrometry methods for the determination of aztreonam are established. This paper also discusses the absorption spectrum characteristics, color reaction conditions and the effects of coexisting substances. The recovery rates maintain in the range of 97.7%–103% and the relative standard deviations RSD($n=5$) stay in the array of 2.1%–2.7% when TWO-VIS method is applied to the determination of aztreonam in actual drugs.

Key words: aztreonam; methyl green; chromogenic reaction; absorption spectrum

氨曲南属 β -内酰胺类抗生素, 临床上主要用于敏感的革兰阴性菌所引起的感染, 包括胆道感染、骨及关节感染、腹腔感染、呼吸道感染、皮肤感染, 尤其适用于尿路感染, 与其他药物合用还可治疗革兰阳性菌和厌氧菌引起的感染。随着该药在临床上的广泛应用, 其引起的不良反应的报道也逐渐增多, 尤以神经与精神系统损害、皮肤损害及全身性(包括附

件)损害最为多见, 也涉及胃肠、泌尿、呼吸、肝胆、肌肉骨骼等系统的异常^[1-2]。为了合理使用氨曲南, 保证患者的用药质量和安全, 对药物中氨曲南质量进行检测显得非常重要。目前, 国内外对氨曲南含量检测方法的研究并不多, 主要有高效液相色谱法^[3-8]、液-质联用法^[9]、原子吸收法^[10]、荧光法^[11-12]、电化学法^[13]等, 未见用可见吸收光谱法进

收稿日期: 2018-06-30; 修回日期: 2018-11-06

基金项目: 重庆市教委科技基金资助项目(KJ1401226); 长江师范学院科技基金资助项目(2017CXX158)

作者简介: 张淑琼(1963-), 女, 理学学士, 教授, 研究方向为分子光谱分析, zhangshuqiong2017@163.com; 江虹(1956-), 女, 理学学士, 教授, 研究方向为分子光谱分析, 通讯联系人, jianghongch@163.com。

行检测的报道。因此,笔者在酸性条件下,以碱性染料甲基绿为探针,采用可见光区三波长吸收光谱法来研究氨曲南的检测方法。

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

紫外-可见-近红外光谱仪,U-4100型,日本日立公司生产;精密酸度计,pHS-3C型,上海虹益仪器仪表有限公司生产。

氨曲南(ATN),对照品批号:130507-201303,质量分数为99.6%,中国食品药品检定研究院生产;标准溶液:435.4 mg/L 贮备液,准确称取适量ATN,用少许甲醇溶解完全后,转移至100 mL容量瓶中,用水稀至刻度,冰箱4℃保存,用时取适量贮备液稀释10倍;甲基绿(MTG)溶液,成都市科龙化工试剂厂;Tris-HCl溶液:适量Tris(三羟甲基氨基甲烷,0.20 mol/L)与适量盐酸(0.10 mol/L)混合,用酸度计测定,配成pH 3.0~9.7的系列溶液。所有试剂均为分析纯,水为二次蒸馏水。样品为市售不同厂家的注射用氨曲南(简称为1[#]和2[#])。

1.2 样品处理

取注射用氨曲南样1[#]和2[#]各1支,将内容物置于不同烧杯中,加少许甲醇,搅拌,待溶解完全后,转至1 000 mL容量瓶中,用水稀至刻度。取各溶液5.00 mL分别用水稀释至100 mL,即为待测液。

1.3 实验方法

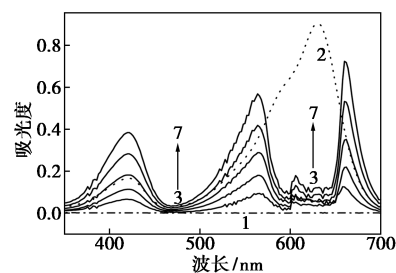
于10 mL具塞比塞管中准确加入适量43.54 mg/L ATN标准溶液(或适量样液),再加入1.50 mL pH 3.53 Tris-HCl溶液及1.50 mL 1.00×10^{-3} mol/L MTG溶液,用水稀至刻度。5 min后,在紫外-可见-近红外光谱仪上,以试剂空白作参比,扫描溶液的吸收光谱,分别用单波长法(SWO-VIS)、双波长法(DWO-VIS)及三波长法(TWO-VIS)测定溶液的吸光度A。

2 结果与讨论

2.1 吸收光谱特征

ATN与MTG体系的吸收光谱如图1所示。在可见光区,ATN溶液几乎无吸收(如图1中曲线1所示),MTG在pH 3.53的酸性溶液中有强吸收,最大吸收波长位于630 nm,当MTG溶液浓度为 1.50×10^{-5} mol/L时,其吸光度 $A=0.9006$ (如图1中曲线2所示)。当在MTG酸性溶液中加入ATN标准溶液后,光谱曲线上出现3个较强的吸收峰,最大吸收

峰位于661 nm,红移31 nm,其他2个峰分别位于565 nm(蓝移65 nm)和420 nm(紫移210 nm)。在此三波长处,随着ATN溶液浓度的增加,溶液的吸光度A呈线性增强(如图1中曲线3~7所示),并遵从比尔定律,故此三波长处均可用SWO-VIS法测定ATN的含量。鉴于吸光度的加和性,若采用DWO-VIS叠加法和TWO-VIS叠加法测定,ATN溶液的浓度与体系生成的新物质的吸光度仍服从比尔定律,仍可用于ATN的定量分析,但他们的灵敏度却比SWO-VIS法要高很多。DWO-VIS法的灵敏度是SWO-VIS法的1.8~3.4倍,TWO-VIS法的灵敏度是SWO-VIS法的2.4~4.4倍,故选择用TWO-VIS叠加法来测定溶液的吸光度。



1—4.35 mg/L ATN,水作参比;2— 1.50×10^{-5} mol/L MTG,水作参比;3~7—2.18、4.35、6.53、8.71、10.9 mg/L ATN— 1.50×10^{-4} mol/L MTG,试剂空白作参比;pH:3.53

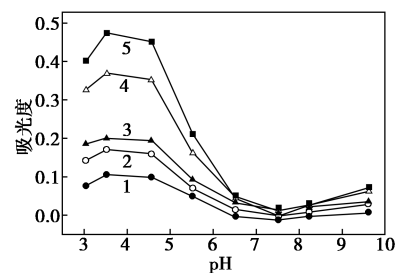
图1 氨曲南-甲基绿的吸收光谱

反应机理:MTG是一种阳离子染料,可以和ATN分子结构上的磺酸根离子和羧酸根离子以静电引力结合生成二元离子缔合物。光谱曲线的波移进一步表明,ATN与MTG间确实可以发生反应生成新物质。

2.2 反应条件

2.2.1 酸度及用量

当改变Tris-HCl pH时对ATN与MTG显色反应灵敏度的影响如图2所示。由图2可以看出,用SWO-VIS、DWO-VIS及TWO-VIS法测定时,最佳



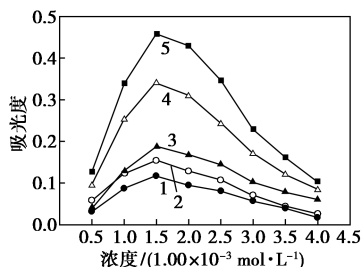
1—420 nm;2—565 nm;3—661 nm;4—(565+661) nm;5—(420+565+661) nm

图2 pH的影响

酸度均为 pH 3.53, 此时显色反应的吸光度 (A) 最大, 故用 pH 3.53 Tris-HCl 溶液控制反应酸度, 用量为 1.50 mL。3 种测定方法表明, TWO-VIS 法测定的灵敏度最高, 故选择用 TWO-VIS 叠加法测定溶液的吸光度。

2.2.2 显色剂的浓度

显色剂溶液浓度对 ATN 与 MTG 显色反应灵敏度的影响如图 3 所示。由图 3 可以看出, 用 SWO-VIS、DWO-VIS 及 TWO-VIS 法测定时, 最佳显色剂浓度均为 1.50×10^{-4} mol/L, 此时显色反应的吸光度 (A) 最大, 故实验用 1.00×10^{-3} mol/L MTG 溶液 1.50 mL。3 种测定方法的曲线表明, TWO-VIS 法测定的灵敏度最高, 故选择用 TWO-VIS 叠加法测定溶液的吸光度。



1—420 nm; 2—565 nm; 3—661 nm; 4—(565+661) nm;
5—(420+565+661) nm

图3 甲基绿浓度的影响

2.2.3 试剂加入顺序

考察了各试剂加入顺序对 ATN 与 MTG 显色反应灵敏度的影响。结果表明, 用 SWO-VIS、DWO-VIS 及 TWO-VIS 法测定时, 试剂加入顺序对显色反应的吸光度基本无影响, 但仍以 TWO-VIS 法测定的灵敏度最高, 故选择用 TWO-VIS 叠加法测定溶液的吸光度。

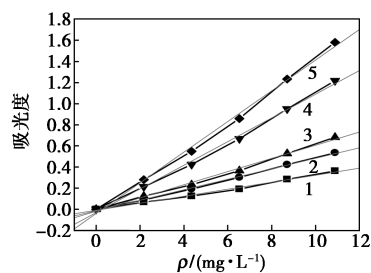
2.2.4 反应时间

考察了反应时间对 ATN 与 MTG 显色反应灵敏度的影响。结果表明, 用 SWO-VIS、DWO-VIS 及 TWO-VIS 法测定时, 显色反应在 5 min 内均可进行完全, 5 min 后, 显色反应生成的新物质的吸光度达最大且基本处于同一平台上, 稳定时间至少 1 h。从 3 种方法看, 仍以 TWO-VIS 法测定的灵敏度为最高, 故选用 TWO-VIS 叠加法测定溶液吸光度。

2.3 ATN 标准曲线及相关参数

ATN 在 0~11.0 mg/L 范围内与缔合物的吸光度呈线性关系, 服从比尔定律。ATN 的标准曲线如图 4 所示, 相关参数如表 1 所示。由图 4、表 1 可以看出, TWO-VIS 叠加法的灵敏度仍比其他方

法高。



1—420 nm; 2—565 nm; 3—661 nm; 4—(565+661) nm;
5—(420+565+661) nm

图4 标准曲线

表1 ATN 标准曲线相关参数

方法	回归方程	相关系数 r	表观摩尔吸光系数 $\kappa / [L \cdot (\text{mol} \cdot \text{cm})^{-1}]$
SWO-VIS	$A_{420} = -0.00911 + 0.03318\rho$	0.9967	1.25×10^4
SWO-VIS	$A_{565} = -0.01358 + 0.04964\rho$	0.9988	1.91×10^4
SWO-VIS	$A_{661} = -0.01742 + 0.06239\rho$	0.9973	2.33×10^4
DWO-VIS	$A_{565+661} = -0.03101 + 0.1120\rho$	0.9981	4.24×10^4
TWO-VIS	$A_{420+565+661} = -0.04012 + 0.1452\rho$	0.9979	5.49×10^4

2.4 共存物质的影响

利用 TWO-VIS 法进行测定时, 当相对误差 $\leq \pm 5\%$, 考察了某些常见无机物和有机物对测定 4.35 mg/L ATN 所产生干扰的情况。结果显示, 下列倍数的物质不干扰 ATN 的测定: 150 倍的 Na^+ 、 K^+ 、 NO_3^- 、蔗糖、葡萄糖、L-赖氨酸、L-亮氨酸、L-色氨酸、L-组氨酸、L-谷氨酸、甘氨酸; 100 倍的 NH_4^+ 、 Fe^{2+} 、 Sn^{2+} 、 $\text{C}_2\text{O}_4^{2-}$ 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 、 SO_3^{2-} 、L-白氨酸、L-异亮氨酸、麦芽糖; 40 倍的 Ba^{2+} 、 Sr^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、柠檬酸三钠、淀粉; 8 倍的 Cu^{2+} ; 4 倍的 Al^{3+} 和 Fe^{3+} 。 Fe^{3+} 、 Al^{3+} 的允许量虽较小, 但药物中一般很少有金属离子存在。故该方法有良好的选择性。

3 分析应用

取 1.2 中 1[#] 待测液 1.00 mL、2[#] 待测液 0.80 mL, 按实验所述方法配制溶液并扫描吸收光谱, 用 TWO-VIS 法测定各溶液中氨曲南的质量浓度, 最后推算出原始样品中每支针剂含氨曲南的质量, 各待测液均平行测定 5 份。回收实验: 做 3 种不同加梯度的试验, 各梯度均平行测定 5 份, 最后判断方法的准确度和精密度。结果如表 2 所示。

表 2 样品分析结果及回收试验 (n=5)

样品	测得值/	标示量/	取样量	加标量	测得值	平均回	RSD/ %
	(mg· 支 ⁻¹)	(mg· 支 ⁻¹)	ρ /(mg· L ⁻¹)	ρ /(mg· L ⁻¹)	ρ /(mg· L ⁻¹)	收率/ %	
ATN 1 [#]	493	500	2.46	1.74	4.16	97.7	2.7
				2.61	5.02	98.1	2.5
				3.48	5.87	98.0	2.1
ATN 2 [#]	995	1000	3.98	2.18	6.23	103	2.6
				3.92	8.00	102	2.4
				5.66	9.74	102	2.3

4 结论

ATN 与 MTG 显色反应的 SWO-VIS、DWO-VIS 及 TWO-VIS 法均可用于 ATN 的定量分析,且具有较高的灵敏度,但几种方法中以 TWO-VIS 法的灵敏度最高。用 TWO-VIS 法测定 ATN 具有方法简便、快速、所用仪器价廉易购、易于普及等特点,该方法具有较宽的线性范围、准确度和精密度,误差可满足定量分析要求。适于药物中 ATN 质量浓度的定量分析。

参考文献

- [1] Vardakas K Z, Kalimeris G D, Triarides N A, *et al.* An update on adverse drug reactions related to β -lactam antibiotics[J]. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2018, 17(5):499-508.
- [2] 王彦辉,张春,姜津杰,等. 氨基曲南不良反应近况文献概述[J].

中国药物滥用防治杂志,2016,22(3):175-176,173.

- [3] 吴高芬,任荣军,刘伟,等.HPLC 法测定注射用氨基曲南的有关物质[J]. *药物分析杂志*, 2010, 30(12):2381-2384.
- [4] Huang X J, Kok W T H, Fabre H. Determination of aztreonam by liquid chromatography with UV and amperometric detection [J]. *Journal of Liquid Chromatography*, 1991, 14(14):2721-2733.
- [5] Ye Q, Ding W, Rinaldi F, *et al.* Structural characterization of low level degradants in aztreonam injection and an innovative approach to aid HPLC method validation [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2016, 124:358-364.
- [6] 刘浩,仇士林. 注射用氨基曲南高效液相色谱法含量测定[J]. *中国抗生素杂志*, 1998, 23(3):197-202.
- [7] 陈秀兰,李祥,蔡乾铭,等.HPLC 测定 Azolam 血药浓度及药代动力学的研究[J]. *中国药理学杂志*, 1992, 27(8):475-477.
- [8] 左登平. HPLC 测定注射用氨基曲南含量的不确定度评估[J]. *北方药学*, 2015, 12(5):4-5.
- [9] 施妍,卜俊,沈敏. 超高效液相色谱串联质谱法检测血液中的氨基曲南及甲硝唑[J]. *复旦学报(医学版)*, 2017, 44(增刊):11-15.
- [10] Alaa S A, Hisham M A. Utilization of colorimetric and atomic absorption spectrometric determination of aztreonam through ion pair complex formation [J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2000, 205(1):35-41.
- [11] Hoda M. Spectrophotometric and fluorimetric determination of aztreonam in bulk and dosage forms [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2003, 31(4):767-774.
- [12] 李苑,朱小月,周娟,等. 荧光光谱法研究氨基曲南与牛血清白蛋白的相互作用[J]. *分析试验室*, 2011, 30(6):28-31.
- [13] Nagwa A E M. Electrochemical behaviour of the monobactam antibiotic aztreonam at different electrodes and in biological fluids [J]. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 1998, 45(2):281-286. ■

朗盛加强全球阻燃剂生产网络

2018 年 12 月 10 日,朗盛宣布计划在未来 3 年内投资约 2 亿欧元,加强建设其全球阻燃剂资产基础。朗盛运行着一个涵盖有卤、无卤两极整合的溴基/磷基阻燃剂生产网络,该网络覆盖了设在美国(查尔斯顿、埃尔多拉多、格林斯博罗)、德国(勒沃库森、克雷菲尔德-乌丁根)、法国(Épierre)和英国(曼彻斯特)的数家工厂。

朗盛聚合物添加剂业务负责人 Karsten Job 说道:“在 2017 年春季收购美国科聚亚公司后,我们已成为全球领先的阻燃添加剂供应商之一。通过一系列的投资,我们将在这个不断增长的市场中进一步巩固自身地位。”

在整合原科聚亚的溴化阻燃添加剂、溴和溴衍生物业务后,朗盛显著提升了其阻燃添加剂的市场地位。这些产品具有高效性,因此广泛应用于建筑行业,是朗盛现有磷基阻燃添加剂业务的理想补充。

除了阻燃剂生产网络外,朗盛还在美国诺格塔克和德国勒沃库森运营着两个阻燃剂产品技术开发中心。“除勒沃库森和诺格塔克之外,我们也正在推动全球创新,如反应聚合物型阻燃剂,”Job 说道。朗盛的 Emerald Innovation 3000 反应聚合物型阻燃剂的需求量不断增长,因为它们相较于普通阻燃剂更符合可持续发展的要求。(杨颀)