

# 左氧氟羧酸对映体的手性分离和纯度检查

王维剑, 李军, 刘琦, 刘斐\* (山东省食品药品检验所, 济南 250101)

关键词: 左氧氟羧酸; 高效液相色谱法; 手性分离; 对映体  
中图分类号: R917 文献标志码: A 文章编号: 1001-2494(2013)11-0937-02

左氧氟羧酸[化学名:(S)-9,10-二氟-3-甲基-7-氧代-2,3-二氢-(3S)-7H-吡啶并[1,2,3-de]-1,4-苯并噁唑-6-羧酸; CAS号: 100986-89-8; 分子式:  $C_{13}H_9F_2NO_4$ ; 英文名: levofloxacin carboxylic acid], 为左氧氟沙星的合成中间体, 在《中国药典》2010年版二部中被称为左氧氟沙星杂质A。《中国药典》2010年版二部新收载了左氧氟沙星的质量标准, 其中有关物质检查要求采用外标法测定左氧氟羧酸的含量<sup>[1]</sup>。左氧氟羧酸结构中, 与甲基相连的为手性碳原子, 存在一对光学异构体。查阅国内外文献, 笔者目前尚未见与左氧氟羧酸手性拆分相关的研究报告。本实验建立了左氧氟羧酸对映体的手性分离方法, 为左氧氟羧酸手性判断以及光学异构体检查提供了简便、高效的方法。

## 1 仪器与试剂

Agilent1200 高效液相色谱仪, 包括 UVD 检测器和 DAD 检测器(美国安捷伦科技有限公司); 左氧氟羧酸(批号: 091201, 091202, 091203; 含量分别为: 99.1%, 99.2%, 98.9%, 山东辰欣药业有限公司); 左氧氟羧酸消旋体(即欧洲药典氧氟沙星杂质A对照品, 批号: 00120010; 欧洲药典委员会)<sup>[2]</sup>; 水为纯化水; 甲醇为色谱纯; 其他试剂均为分析纯。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱条件

Agilent ZORBAX Extend-C<sub>18</sub> (4.6 mm × 250 mm, 5 μL) 色谱柱; 流动相为 D-苯丙氨酸硫酸铜溶液(取 D-苯丙氨酸 1.32 g 和硫酸铜 1.0 g, 加水 1 000 mL

使溶解)-甲醇(60:40)体积比。柱温为 40 °C, 进样量 20 μL; 检测波长为 325 nm。

### 2.2 溶液的制备

精密称取左氧氟羧酸约 10 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加 6 mol · L<sup>-1</sup> 氨溶液 1 mL 使溶解, 加 0.1 mol · L<sup>-1</sup> 盐酸溶液稀释至刻度, 作为供试品溶液; 精密称取左氧氟羧酸消旋体约 20 mg, 置 50 mL 量瓶中, 加 6 mol · L<sup>-1</sup> 氨溶液 1 mL 使溶解, 加 0.1 mol · L<sup>-1</sup> 盐酸溶液稀释至刻度, 作为对照溶液。

### 2.3 系统适用性实验

按“2.1”色谱条件进样测定色谱图见图 2。理论板数按左氧氟羧酸峰计为 8 998, 两峰分离度为 1.6。取对照溶液连续进样 6 次, 左氧氟羧酸及其对映体出峰时间的相对标准偏差(RSD)分别为 0.31% 和 0.55%, 峰面积的 RSD 分别为 0.76% 和 1.32%, 结果表明, 该方法重复性良好。

### 2.4 检测限及定量限

分别以 S/N 为 3 和 10 为考察指标, 测得左氧氟羧酸的检测限为 280 ng · mL<sup>-1</sup>, 定量限为 90 ng · mL<sup>-1</sup>。

### 2.5 线性范围

分别配制质量浓度为 1.04, 2.10, 4.20, 8.40, 16.80, 33.60 μg · mL<sup>-1</sup> 的左氧氟羧酸溶液, 分别取各浓度溶液 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图及峰面积。以质量浓度为横坐标( $\rho$ ), 峰面积为纵坐标( $A$ ), 绘制标准曲线。结果左氧氟羧酸在 1.04 ~ 33.60 μg · mL<sup>-1</sup> 内与峰面积呈良好的线性关系。回归后线性方程为:  $A = 27.409\rho + 1.9373$ ,  $r = 0.9998$ 。

### 2.6 稳定性实验

取对照溶液分别在第 0, 2, 4, 8, 12 h 进样, 结果左氧氟羧酸及其对映体峰面积的 RSD 分别为 1.07% 和 1.29%, 结果表明, 溶液在 12 h 内稳定。

### 2.7 样品测定

按照“2.1”项下方法配置左氧氟羧酸供试品溶液, 在“2.1”色谱条件下进样测定, 按照峰面积归一化法分别对 3 批样品(批号: 091201, 091202, 091203)中光学异构体的含量进行检查, 测定结果分别为 0.5%, 0.4%, 0.4%。

### 2.8 结论

本实验的方法简单快速, 重复性好, 能够用于左

基金项目: 国家科技重大专项课题-重大新药创制(2009ZX09313-023)

作者简介: 王维剑, 男, 硕士 研究方向: 药物分析 \* 通讯作者: 刘斐, 女, 本科 研究方向: 药物分析 Tel: (0531) 81216507 E-mail: michael19790623@hotmail.com