

对2010年版《中国药典》(二部)中盐酸普鲁卡因注射液鉴别试验(1)的探讨

石天松*(南宁食品药品检验所, 南宁 530001)

中图分类号 R927;971⁺.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)01-0074-02

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.01.26

摘要 目的:对2010年版《中国药典》(二部)所记载的盐酸普鲁卡因注射液鉴别试验(1)提出修改建议。方法:对盐酸普鲁卡因注射液中鉴别试验(1)所包含的氯化物鉴别试验、芳香第一胺类鉴别试验与附录Ⅲ一般鉴别试验的方法进行分析比较,并以实际操作进行验证。结果与结论:盐酸普鲁卡因注射液中氯化物及芳香第一胺类鉴别试验标准过于简化,不够明确,并由层层转述导致与附录Ⅲ的相关内容不一致。建议应将盐酸普鲁卡因注射液鉴别试验(1)标准描述重新拆分并使之具体化、一致化、明确化。
关键词 2010年版《中国药典》;盐酸普鲁卡因注射液;氯化物;芳香第一胺;鉴别试验;探讨

Exploration of Identification Test (1) of Procaine Hydrochloride Injection in 2010 Edition of *Chinese Pharmacopoeia* (II)

SHI Tian-song(Nanning Institute for Food and Drug Control, Nanning 530001, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To put forward some suggestions for the improvement of identification test (1) of Procaine hydrochloride injection in *Chinese Pharmacopoeia* (II) (2010 edition). METHODS: The identification test (1) of Procaine hydrochloride injection, including chloride identification test, first aromatic amine identification test, were analyzed and compared with general identification test in appendix III, and then checked by practical experience. RESULTS & CONCLUSIONS: The identification standard of chloride and first aromatic amine in Procaine hydrochloride injection were too simplified, not clear, and reported at all levels so that it was inconsistent with relevant content of appendix III. It ought to split the description of identification test (1) standard for Procaine hydrochloride injection again, and make it more specific, consistent and clear.

KEY WORDS 2010 edition of *Chinese Pharmacopoeia*; Procaine hydrochloride injection; Chloride; First aromatic amine; Identification test; Exploration

盐酸普鲁卡因是一种局部麻醉药,是国内外临床上广泛应用的基本药物之一,国内于1957年开始生产。《中国药典》(以下简称药典)自1953年版以来,历版均有收载^[1-5],其化学名为4-氨基苯甲酸-2-(二乙氨基)乙酯盐酸盐,因其含有芳伯胺基及盐酸根离子,所以历版药典均对这2个基因(离子)进行鉴别,作为验证盐酸普鲁卡因存在的依据之一。盐酸普鲁卡因注射液作为盐酸普鲁卡因的应用剂型之一,也须对这2个基因(离子)进行鉴别。笔者在检验中发现,由于盐酸普鲁卡因注射液中这2项鉴别试验是转述于盐酸普鲁卡因,后者又转述自药典附录Ⅲ中的“一般鉴别试验”中“芳香第一胺与氯化物的鉴别试验”,而品种标准与共性标准对物态的描述不一致,导致鉴别结果不一致、不明确,笔者对此分析如下。

1 材料

盐酸普鲁卡因注射液(天津药业集团新郑股份有限公司,批号:1011222、1012252;郑州羚锐制药股份有限公司,批号:1003272;规格均为:40 mg:2 ml)。

稀硝酸、硝酸银试液、氨试液、二氧化锰、硫酸、碘化钾淀粉试纸、纯化水、稀盐酸、0.1 mol/L亚硝酸钠溶液、碱性β-萘酚试液等试药纯度均符合要求(分析纯),试液、溶液均按2010年版药典(二部)所规定的方法制备并在有效期内使用。

2 方法与结果

2.1 品种方法

2.1.1 盐酸普鲁卡因注射液^[6]。鉴别:(1)取本品,照盐酸普鲁卡因项下的鉴别(3)、(4)项试验,显相同的反应。

* 副主任药师。研究方向:药物分析。电话:0771-3906191。E-mail:sts@nnifdc.com

2.1.2 盐酸普鲁卡因^[6]。鉴别:(3)本品显氯化物的鉴别反应(附录Ⅲ);(4)本品显芳香第一胺类的鉴别反应(附录Ⅲ)。

2.1.3 历版药典方法。除2005年版药典与上述描述一致外,之前的版本均描述为盐酸普鲁卡因项下(1)、(3)鉴别试验。经查证,这2项也分别为氯化物、芳香第一胺类的鉴别反应,故各版药典品种方法对此要求是一致的。

2.2 共性方法

2.2.1 氯化物的鉴别试验(附录Ⅲ)^[2-5]。(1)取供试品溶液,加稀硝酸使成酸性后,滴加硝酸银试液,即生成白色凝乳状沉淀;分离,沉淀加氨试液即溶解,再加稀硝酸酸化后,沉淀复生成。如供试品为生物碱或其他有机碱的盐酸盐,须先加氨试液使成碱性,将析出的沉淀滤过除去,取滤液进行试验。(2)取供试品少量,置于试管中,加等量的二氧化锰,混匀,加硫酸湿润,缓缓加热,即发生氯气,能使用水湿润的碘化钾淀粉试纸显蓝色。

2.2.2 芳香第一胺类的鉴别试验(附录Ⅲ)^[2-5]。取供试品约50 mg,加稀盐酸1 ml,必要时缓缓煮沸使溶解,放冷,加0.1 mol/L亚硝酸钠溶液数滴,滴加碱性β-萘酚试液数滴,视供试品不同,生成由橙黄到猩红色沉淀。

2.3 实际操作结果分析

2.3.1 氯化物鉴别试验。(1)银盐沉淀试验。取上述3批样品,按照药典附录Ⅲ的方法(从结构判定为有机碱的盐酸盐)进行试验(即:先加氨试液使成碱性,将析出的沉淀滤过除去,取滤液进行试验),其试验现象与结果均与附录Ⅲ的描述不一致(实际情况为:加入氨试液后,开始迅速生成白色沉淀,振摇时,沉淀又慢慢溶解并生成油状物,无法滤除本应除去的普鲁

卡因沉淀;在后续操作中加氨试液时,氯化银溶解却又析出普鲁卡因沉淀,使沉淀与溶解的现象不能明显区分),致使检验者无法作出正确判断。经试验,如按普通氯化物的方法操作(即:不预先加入氨试液而直接将供试品溶液加稀硝酸酸化)则可以很好地对氯化物进行验证,反应现象与附录Ⅲ所描述的一致。(2)氯气生成试验。对比上述标准可知,盐酸普鲁卡因注射液是取“本品”(即:直接取盐酸普鲁卡因注射液)而附录Ⅲ是取“供试品”进行氯气生成试验,两者的规定不具等同性。为验证2种方法的可行性,笔者分别对上述3批样品按“本品”及“2.1.2”项鉴别(3)项下的残渣(“取本品约相当于盐酸普鲁卡因80 mg,水浴蒸干……”)进行试验,结果直接法未能生成氯气,未使用水湿润的碘化钾淀粉试纸显蓝色;而残渣法的反应现象非常明显,同时可以闻到氯气特有的刺激性气味。

2.3.2 芳香第一胺类鉴别试验。取上述3批样品进行该试验,均生成猩红色沉淀,而共性标准(附录Ⅲ)的描述为“供试品不同,生成由橙黄到猩红色沉淀”,这种供试品与颜色不是一一对应关系的描述可能导致错误的结论(对一个首次做该品种此项鉴别试验的检验者而言,由于没有借鉴,如果试验结果是生成橙黄色沉淀或红色沉淀,依据标准的字面表述,都可以判断为呈正反应、符合规定,显然这是错误的)。

3 讨论

3.1 品种特殊性

从盐酸普鲁卡因鉴别(1)^[5]得知,其在碱性溶液中于加热的条件下是可以发生反应而溶解的。而本试验证实,盐酸普鲁卡因注射液在室温的条件下(10~30℃)也可以溶于以氨试液调节的碱性溶液中,所以不能通过预先调节溶液为碱性除去普鲁卡因。若按一般情况处理则不会发生上述问题,因为对盐酸普鲁卡因而言,加稀硝酸使成酸性后,普鲁卡因在此环境中是以盐态溶于体系中的,滴加硝酸银试液所生成白色凝乳状沉淀正是氯化银;分离时,硝酸普鲁卡因一起随溶液被弃去,往后的操作不必担心被其干扰。建议将附录Ⅲ中的表述“……须先加氨试液使成碱性……”修改为“……必要时先加氨试液使成碱性……”,检验者则优先按一般方法进行试验,若有生物碱或有机碱干扰再考虑加氨试液将其除去,这样的表述才没有歧义,并可兼顾一些特殊品种;也可以将该鉴别方法在品种项下予以详述。

3.2 物态兼属性

药典附录Ⅲ中使用“供试品”及“供试品溶液”这2个修饰词是有区别的:“供试品”是指某一样品物质,一般是固态的;而“供试品溶液”一般是指某一样品物质的水溶液(未指明何种溶剂时),其是液态的。如果标准要求以“供试品”和(或)“供试品溶液”进行不同的鉴别试验,检验者必须严格按照规定操作,否则可能无法作出正确鉴别。现根据氧化还原反应中的有关原理及能斯特方程式^[6]对此进行分析,在标准状态(20℃,各物质的量均为1 mol/L)下, $MnO_2 + 4H^+ + 2e^- \rightarrow Mn^{2+} + 2H_2O$ 的 $E^{\circ}(V)$ 为1.208,而 $Cl_2 + 2e^- \rightarrow 2Cl^-$ 的 $E^{\circ}(V)$ 为1.358 3,此时是不能生成氯气的。为逆转上述反应从而生成氯气,该反应体系必须 $\varepsilon = 1.208 + (0.059\ 2/2) \lg \frac{[MnO_2][H^+]^4}{[Mn^{2+}]} - 1.358\ 3 - (0.059\ 2/2) \lg (P_{Cl_2}/[Cl^-]^2) > 0$ 。假设取本品1 ml、二氧化锰1 g、硫酸1 ml进行试验,则 $[Cl^-]$ 约为0.04 mol/L(注射液规格:40 mg:2 ml,分子量为272.77)^[5]; $[MnO_2]/[Mn^{2+}]$ 、 P_{Cl_2} 为一定值。此时以“残渣”作反应物的 $[H^+]$ 、 $[Cl^-]$ 为上述反应体系中的2倍、50倍,影响分别为 $2^4 = 16$ 倍、 $50^2 = 2\ 500$ 倍,即:反应体系有水时,不利于氯气的生成,当 $[H^+]$ 、 $[Cl^-]$ 小到一定数值(即水越多)时, $\varepsilon \leq 0$,则将不能生成氯气;当反应体系的水很少或

基本无水时, $[MnO_2]/[Mn^{2+}]$ 及 P_{Cl_2} 不变, $[H^+]$ 、 $[Cl^-]$ 均很大,则越有利于氯气的生成。所以,为确保反应的顺利进行并体现重现性,按药典附录Ⅲ的要求,以“供试品(残渣)”进行试验是最妥的,但盐酸普鲁卡因注射液标准的表述过于节省篇幅导致描述过于简单,忽略了物态要求,造成了顾此失彼的局面。应与共性规定不同的标准部分在品种中表述,相同部分再标明“按附录Ⅲ……”即可消除歧义。

3.3 结果唯一性

芳香第一胺类鉴别试验是一大类物质的鉴别试验,作为这类物质的共性描述,兼顾了所有物质的反应现象,所以描述为“视供试品不同,生成由橙黄到猩红色沉淀”,这是一个较宽的颜色区域描述。然而,对于具体品种来说,其反应后生成是唯一的、固定的颜色,其与共性描述不是一一对应关系,必须在具体品种中标明,否则则失去鉴别意义。建议所有属于芳香第一胺类的药物都应在具体品种中明确规定其生成的颜色,方可消除误判。

3.4 项目延续性

2010年版药典中,从段落及序号编排来看,盐酸普鲁卡因注射液鉴别试验有3项,而从内容上看应有4项,其中鉴别试验(1)包含了盐酸普鲁卡因鉴别试验的(3)、(4)共2项。这样一来,不但造成与盐酸普鲁卡因鉴别试验的项目数量与顺序不一致,还导致检验者对项目把握的偏差、检验机构出具检验项目数的困惑性和随意性,甚至可能引起不必要的争议或法律纠纷,这种过于自由的裁决度相当于将标准缺陷所带来的风险转移到检验者及检验机构身上。笔者认为,将现行版标准中的(3)、(4)项分别修改为(1)、(2)项,而将(1)项拆分为与盐酸普鲁卡因(3)、(4)项鉴别试验一致的内容表述即能消除由此所产生的所有问题。盐酸普鲁卡因注射液鉴别试验(1)之所以出现上述问题,是由于标准2次转述后出现项目合并的情况,这种情况仅仅是由描述不当引起而不是原文的含义,是过度节省篇幅所产生的。这种节省篇幅思路引发的标准缺陷应引起相关部门足够重视,应注意品种标准与共性标准之间的连贯性与涵接度,使所引用的不同标准之间具有很好的逻辑性、流畅性。

3.5 修改建议

综上所述,笔者建议将盐酸普鲁卡因注射液鉴别试验(1)修改如下:(3)取本品,加稀硝酸酸化后,应显氧化物的鉴别反应(1);取本品2 ml蒸干,残渣应显氧化物的鉴别反应(2)。(4)取本品,按芳香第一胺类的鉴别反应(附录Ⅲ)进行试验,应产生猩红色沉淀。

参考文献

- [1] 卫生部药典委员会.中华人民共和国药典:药典注释:二部[S].1990年版.北京:化学工业出版社,1990:603-605.
- [2] 卫生部药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].1995年版.北京:化学工业出版社,1995:713、附录14-16.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2000年版.北京:化学工业出版社,2000:685、附录23-25.
- [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2005年版.北京:化学工业出版社,2005:580、附录20-21.
- [5] 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,2010:793-794、附录20-22.
- [6] 章琦.无机化学[M].北京:人民卫生出版社,2001:160-170.
(收稿日期:2012-01-04 修回日期:2012-02-20)