

盐酸丁卡因含量和有关物质检测研究进展

陈虹*(武警后勤学院附属医院药材科,天津 300162)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)06-0860-02
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.06.46

摘要 目的:为盐酸丁卡因原料药及制剂的质量控制提供参考。方法:以“盐酸丁卡因”、“有关物质”和“测定”等为关键词对相关数据库进行检索,对其中收录的盐酸丁卡因原料药及制剂的含量和有关物质测定方法相关文献作简要综述。结果与结论:盐酸丁卡因原料药和含量较高的制剂可采用电位滴定法测定其含量;盐酸丁卡因含量较低且基质简单的制剂常用紫外-可见分光光度法测定其含量;而高效液相色谱法则适用于含量较低且基质较为复杂的盐酸丁卡因制剂的含量测定。盐酸丁卡因原料药及制剂中有关物质的测定以高效液相色谱法更为适用。

关键词 盐酸丁卡因;原料药;制剂;含量;有关物质;测定;综述

盐酸丁卡因(Tetracaine hydrochloride)化学名为4-(丁氨基)苯甲酸-2-(二甲氨基)乙酯盐酸盐,是一种表面局麻药,能暂时、完全和可逆地阻滞神经传导功能。注射用盐酸丁卡因常用于硬膜外阻滞、蛛网膜下腔阻滞、神经传导阻滞和黏膜表面麻醉。盐酸丁卡因的胶浆制剂,主要用于尿道、食道、阴道、肛门、直肠等腔道的诊疗和静脉穿刺插管手术前皮肤麻醉,起到局部润滑、松弛和止痛的作用。因盐酸丁卡因含有酯键,其结构极其不稳定,当受到酸、碱、氧化、光照、高温等影响时极易形成对丁氨基苯甲酸、对氨基苯甲酸、对氨基苯甲酸乙酯和对丁氨基苯甲酸乙酯等有关物质。本文以“盐酸丁卡因”、“有关物质”和“测定”等为关键词对相关数据库进行检索,对其中收录的盐酸丁卡因原料药及制剂的含量和有关物质测定方法相关文献作简要综述,以为盐酸丁卡因原料药及制剂的质量控制提供参考。

1 含量的测定

1.1 永停滴定法和电位滴定法

永停滴定法曾是医院制剂中测定盐酸丁卡因的常用方法。相比于药典中规定的非水滴定法,以亚硝酸钠溶液为滴定剂的永停滴定法操作更加简便。由于温度升高会导致测定结果偏低,故检测时应控制试验温度在15~20℃之间。孙康东等^[1]通过向溶液中加入碎冰块,将试验温度保持在3℃左右。这一调整不但使试验条件更易控制,也使测定结果的准确性有了一定的提高。

电位滴定法采用pH玻璃电极为指示电极,通过氢氧化钠溶液的滴定体积直接计算试样中盐酸丁卡因的含量。2010年版《中国药典》(二部)规定,纯度大于99.0%的盐酸丁卡因,其含量测定使用电位滴定法^[2]。电位滴定法简便、经济,用于盐酸丁卡因纯品的含量测定非常可靠,但对于盐酸丁卡因含量较低、基质较为复杂的药物制剂该法却并不适用。

1.2 紫外-可见分光光度法

由于紫外-可见分光光度法所用仪器简单,操作简便,是医院进行盐酸丁卡因原料药和院内简单基质制剂质控的常用方法。通过对紫外光谱扫描,可以发现盐酸丁卡因在228 nm和311 nm波长附近各有1个吸收峰。其摩尔吸光系数会随着溶液的pH改变而改变^[3]。基质比较简单的水性溶液中,常选择311 nm作为检测波长;当基质比较复杂,在311 nm波长处有干扰时,可以考虑在偏酸性溶液中于228 nm波长附近测定。另外,复杂基质样品测定时还要注意参比溶液的选择。

注射用盐酸丁卡因(粉末),通常每个安瓿含50 mg盐酸丁卡因。2010年版《中国药典》(二部)中规定使用紫外-可见分光光度法,以pH6.0的磷酸盐缓冲液为溶剂,通过测定310 nm波长处的吸光度进行定量分析^[2]。

盐酸丁卡因滴眼液在临床上常用于测量眼压、角膜异物剔除和眼科手术前的表面麻醉,是医院临床常用制剂。张秋月和黄玉兴等^[4-5]分别对院内自制的0.1%~1.0%盐酸丁卡因滴眼液进行了含量测定,测定波长分别为311 nm和310 nm,线性范围在2~15 µg/ml之间, r 值均在0.999以上。

吴佳滨等^[6]对院内自制的用于局麻的盐酸丁卡因溶液(盐酸丁卡因20 g,羟苯乙酯0.5 g,加注射用水至1 000 ml)进行了含量测定,将检样直接用水稀释后测定311 nm波长处的吸光度,盐酸丁卡因质量浓度在2.5~12.5 µg/ml范围内与吸光度线性关系良好($r=0.999\ 9$)。

韦宁等^[7]对常用的院内制剂盐酸丁卡因胶浆(盐酸丁卡因10 g,药用淀粉70 g,甘油80 g,加纯净水至1 000 g)进行了含量测定。针对胶浆剂黏稠的特性,其使用称重法采集样品,提高了分析结果的准确性。样品用水溶解,经加热助溶,定容过滤后直接测定滤液在310 nm波长处的吸光度,盐酸丁卡因质量浓度在2.0~10.0 µg/ml范围内与吸光度呈良好的线性关系($r=0.999\ 3$)。

有研究者^[8-10]分别对内窥镜润滑凝胶、纤维肠镜润滑剂和胃镜检查液乳丁微硅油乳中的盐酸丁卡因进行了含量测定,有的用水作为溶剂,有的以100 ml/L醋酸-醋酸钠缓冲液(pH3.6)为溶剂,在2.0~12.0 µg/ml范围内都获得了较好的质量浓度-吸光度线性关系, r 值均>0.999。

1.3 高效液相色谱法

随着高效液相色谱仪的普及,采用高效液相色谱法检测药物制剂中盐酸丁卡因的研究愈发受到关注。这是因为该法通过分离的手段,不但可以准确测定复杂基质中的微量目标物,还可以同时分析多种化合物。目前,多采用反相高效液相色谱法对盐酸丁卡因进行含量测定。

在进行样品中盐酸丁卡因单组分含量测定时,多数研究者使用了有机相(乙腈或甲醇)约占55%~80%的流动相。检测波长采用310 nm^[11-19]。

为了使主峰与杂质峰有更好的分离,并减少峰拖尾现象,一些研究者向流动相中加入0.04%~0.5%的三乙胺或三乙醇胺^[12-16],并将流动相的pH调至3.0左右。有试验结果显示,盐酸丁卡因的保留时间会随流动相pH的降低而减小^[20]。

当多组分同时测定时,需要兼顾各个组分的分离度和响应值。罗亚虹等^[21]通过向流动相中加入少量(0.2%)的冰醋

* 副主任药师。研究方向:药物分析。电话:022-60578859。
E-mail:13820531802@139.com

酸,获得了较好的分离度。黄婧和范玉峰等^[18-19]为了使样品中的其他组分都有较好的响应,将检测波长调整为240 nm,获得较好的试验结果。如果检测器具有同时检测多个波长的功能,那么在分析多组分的时候便可有更多的色谱条件加以选择^[15-16]。

2 有关物质的测定

有关物质主要是指在生产过程中带入的起始原料、中间体、聚合体、副反应产物,以及贮藏过程中的降解产物等,其含量是反映药品纯度及其降解情况的直接指标,也是药品质量控制中的关键项目之一。

虽然《中国药典》和《美国药典》^[2,22]中都标注了使用薄层分析法测定盐酸丁卡因原料药和注射剂的有关物质对丁氨基苯甲酸,但由于还有其他结构相近的有关物质,且含量均较低,使得高效液相色谱法日渐成为有关物质分析测定的主要方法。

陈宁等^[23]用高效液相色谱法对盐酸丁卡因原料药的合成原料、中间体和降解产物对丁氨基苯甲酸、对氨基苯甲酸进行了分析。检测波长为280 nm,流动相为0.01 mol/L磷酸二氢钠溶液(含20 mmol/L十二烷基磺酸钠,用磷酸调pH至3.0)-甲醇(25:75, V/V)。在pH 3.0的流动相中使用离子对试剂十二烷基磺酸钠,可以调整保留时间,提高各组分间的分离度,改善分离效果。

李洁^[20]分析测定了注射用盐酸丁卡因及其降解物对丁氨基苯甲酸和对氨基苯甲酸。盐酸丁卡因的检测波长为315 nm,有关物质的检测波长为308 nm。流动相为甲醇-水(含0.4%三乙胺,用磷酸调pH至3.0)(55:45, V/V)。之所以没有在流动相中加入十二烷基磺酸钠,是担心色谱柱平衡时间较长,且长时间使用会缩短色谱柱寿命。

张舒等^[24]用磷酸盐缓冲液-乙腈梯度洗脱的方式同时测定了盐酸丁卡因胶浆中的有关物质和其中防腐剂醋酸氯己定的含量。经二极管阵列检测器检测,盐酸丁卡因及其主要降解产物对丁氨基苯甲酸、对氨基苯甲酸破坏试验降解产物在300 nm波长处均有较大吸收,故将300 nm作为盐酸丁卡因、对丁氨基苯甲酸、对氨基苯甲酸的测定波长;醋酸氯己定的测定波长定为258 nm。

陈利琴等^[25]对盐酸丁卡因药膜中的有关物质进行了分析。与李洁的色谱条件相似,将315 nm作为盐酸丁卡因的检测波长,308 nm作为有关物质的检测波长。但在流动相中增加了三乙胺,所用离子对试剂改为庚烷磺酸钠,并将甲醇的比例增加到60%。尽管增添了两种可能的降解产物对氨基苯甲酸乙酯和对丁氨基苯甲酸乙酯作为目标物,但在样品中也只是检测到了对丁氨基苯甲酸和对氨基苯甲酸。该结果提示,只要关注了对丁氨基苯甲酸和对氨基苯甲酸这两种主要的降解产物,大部分盐酸丁卡因的有关物质就可以被检测到。如还有其他杂质峰,按自身对照法也可以计算其含量。

3 结语

盐酸丁卡因原料药及制剂在临床上有广泛的应用。在日常的药品质控工作中,需要对其含量及其有关物质进行测定。由于样品中含量和基质的差异,使得测定方法的适用性有所不同。盐酸丁卡因原料药可以采用电位滴定法、紫外-可见分光光度法和高效液相色谱法进行分析;其组成简单的制剂可以选择紫外-可见分光光度法和高效液相色谱法进行分析;当组成复杂或需要同时测定多种组分的时候,高效液相色谱法则是首选。同时,高效液相色谱法还是盐酸丁卡因原料药及制剂有关物质测定的主要方法。

参考文献

[1] 孙康东,赵建涛.对永停滴定法测定盐酸丁卡因注射液含

量方法的改进[J].新疆医科大学学报,2007,30(8):896.
[2] 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,2010:630.
[3] 江日容.盐酸丁卡因在不同pH溶液中的紫外吸收光谱[J].齐齐哈尔医学院学报,2008,29(2):172.
[4] 张秋月,张晔.紫外分光光度法测定盐酸丁卡因滴眼液的含量[J].河北医药,2006,28(2):148.
[5] 黄玉兴.盐酸丁卡因滴眼液的含量测定[J].中国现代药物应用,2008,2(16):31.
[6] 吴佳滨,冯惠平,胡甜.紫外分光光度法测定盐酸丁卡因溶液的浓度[J].海峡药学,2006,18(1):82.
[7] 韦宁.盐酸丁卡因甘油胶浆的制备及质量控制[J].中国药师,2005,5(8):803.
[8] 张韬.紫外分光光度法测定内窥镜润滑凝胶中盐酸丁卡因的含量[J].西北药学杂志,2011,26(4):263.
[9] 卢玉兰,陈元俊.紫外分光光度法的盐酸丁卡因含量测定[J].东南国防医药,2011,13(2):125.
[10] 冯锁民,罗国平,弥曼,等.丁微硅油乳中盐酸丁卡因的含量测定[J].应用化工,2012,14(3):510.
[11] 朱晶,刘鹏飞,陈庆先.HPLC法测定盐酸丁卡因胶浆中盐酸丁卡因的含量[J].中国医药指南,2011,9(29):235.
[12] 朱迎军,王伟娇,杨汉初.HPLC法测定盐酸丁卡因滴眼液中盐酸丁卡因的含量[J].中国药品标准,2013,14(5):356.
[13] 冯锁民,任淑娟,李惠民,等.HPLC法测定丁微硅油合剂中盐酸丁卡因的含量[J].成都医学院学报,2015,10(6):1.
[14] 李伏燕,彭芬芬,吴立兵.高效液相色谱法测定维地西林涂剂中盐酸丁卡因的含量[J].儿科药学杂志,2013,19(6):47.
[15] 陈伟,周海燕,杨谨成,等.HPLC同时测定复方盐酸丁卡因凝胶中盐酸丁卡因和乳酸依沙吖啶的含量[J].中国现代应用药学,2015,32(10):1 214.
[16] 叶婷婷,林珠.HPLC同时测定复方硫酸新霉素药膜中盐酸丁卡因和克霉唑的含量[J].中国现代应用药学,2012,29(6):536.
[17] 汪燕.HPLC法同时测定口腔溃疡液中3组分的含量[J].中国药师,2011,14(6):809.
[18] 黄婧.HPLC法测定复方庆大霉素膜中盐酸丁卡因和醋酸地塞米松的含量及含量均匀度[J].中国药品标准,2013,14(2):103.
[19] 范玉峰,詹新卫,胡守莲,等.HPLC法测定复方地塞米松丁卡因乳膏中醋酸地塞米松和盐酸丁卡因的含量[J].中国药事,2007,21(8):596.
[20] 李洁.RP-HPLC法测定注射用盐酸丁卡因含量、含量均匀度及有关物质[J].药物分析杂志,2012,32(10):1 877.
[21] 罗亚虹,陈莹,乔艳.高效液相色谱法测定盐酸丁卡因滴眼液中两组分含量[J].中国药业,2009,18(14):31.
[22] U. S. Pharmacopeial Convention. USP32-NF27[S].2008:3 688.
[23] 陈宁,周卫,丁逸梅,等.盐酸丁卡因有关物质的HPLC法测定[J].中国医药工业杂志,2010,41(6):453.
[24] 张舒,吴永江.HPLC同时测定盐酸丁卡因胶浆中的有关物质和醋酸氯己定的含量[J].中国现代应用药学,2015,32(10):1 224.
[25] 陈利琴,陈虹,张文洁,等.反相高效液相色谱法测定盐酸丁卡因药膜的有关物质及含量[J].分析试验室,2014,33(4):377.

(收稿日期:2015-02-29 修回日期:2016-01-18)
(编辑:周 簪)