

薄层色谱法检查注射用盐酸丁卡因中的有关物质的研究

金大源¹, 姚爱平², 姜丽丽¹ (1. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006; 2. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310006)

摘要: 目的 检查新药注射用盐酸丁卡因的有关物质。方法 现版中国药典与美国药典均采用 TLC 法。结果 强光照射试验后中国药典法未检出杂斑点而美国药典法能检出杂斑点。结论 采用美国药典法适用于注射用盐酸丁卡因有关物质的检出。

关键词: 盐酸丁卡因; 中国药典; 美国药典; 有关物质

中图分类号: R917.101 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2003)03-0251-02

To examine the related substances in a new drug Tetracaine Hydrochloride for Injection with TLC

JIN Da-yuan¹, YAO Ai-ping², JIANG Li-li¹ (1. Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, China; 2. College of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310006, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To examine the related substances in a new drug - Tetracaine Hydrochloride for Injection. **METHOD** TLC Methods has been adopted in current edition of CP as well as in USP. **RESULTS** After exposure of the drug to a strong light, no impurity spots were detected by the method of CP, where as impurity spots could be detected by the method of USP. **CONCLUSION** The method of USP is suitable for detecting the related substances of Tetracaine Hydrochloride for Injection.

KEY WORDS: Tetracaine Hydrochloride; Chinese Pharmacopoeia(CP); The United States Pharmacopoeia(USP); Related Substances

盐酸丁卡因放置久后变黄,在受热及酸性条件下易引起脱羧反应,进一步发生 N^4 取代芳胺的重排反应生成芳香伯胺,因氨基和苯环间存在 $p-\pi$ 共轭效应,使环上电子云密度增加,易导致氧化变色,降解产物为对丁氨基苯甲酸与二甲氨基乙醇^[1]。因此现版中国药典与美国药典均将有关物质列入检查项目,并且都用“TLC”法。我们研制西药四类新药注射用盐酸丁卡因时,对两国药典的方法进行了实验研究。

1 材料与方法

1.1 薄层板(GF₂₅₄ 青岛海洋化工分厂生产);展开剂:乙醚(AR 杭州化学试剂有限公司)、正己烷(AR 杭州双林化工试剂厂)、冰醋酸(AR 杭州化学试剂有限公司)、氯仿(AR 浙江迪耳药业有限公司)、甲醇(AR 浙江迪耳药业有限公司)、异丙胺(CP 上海联合化工厂)。

1.2 供试品(注射用盐酸丁卡因,浙江省中医院研制产品);对照品(a.对氨基苯甲酸,中国药品生物制品检定所;b.对丁氨基苯甲酸(For. Laboratory) Aldrich Chem. CO)。

1.3 方法一(中国药典法,^[2]对照品为对氨基苯甲酸)检查,在新药稳定性试验研究过程中,发现本品光照(3000Lx)10天后,性状改变成黄色,却检不出有关物质,揭示该 TLC 系统对有关物质的检出灵敏度不够。

1.4 方法二(美国药典法,^[3]对照品为对丁氨基苯甲酸)检查,本品 3000Lx 光照 10 天后,性状改变成黄色,可检出 5 个杂质斑点,如对丁氨基苯甲酸、对氨基苯甲酸等,显示该 TLC 系统可用于本品有关物质的检查。

1.5 方法三,采用美国药典的方法,把对照品改为对氨基苯甲酸,并将对氨基苯甲酸进行了最低检出量研究(取对氨基苯甲酸加甲醇制成每 1 mL 中含 0.2mg 的溶液,分别点样 1、3、5、7 μ L 于同一块薄层板上,用氯仿-甲醇-异丙胺(98:7:2)作展开剂,展开后,晾干,置 254nm 紫外光灯下检视,可知在该系统条件下对氨基苯甲酸的最低检出量至少为 0.2 μ g),美国药典采用 0.2mg/mL 的对丁氨基苯甲酸 5 μ L(1 μ g)作对照,限度控制在 0.4%。因国内采购不到对丁氨基苯甲酸,我们采用对氨基苯甲酸作对照品,也可满足限度控制在 0.4%的要求。取注射用盐酸丁卡因,加氯仿制成每 1 mL 中含 50 mg 的溶液,作为供试品溶液。另取对氨基苯甲酸加甲醇制成每 1 mL 中含 0.2 mg 的溶液,作为对照品溶液。照薄层色谱法(中国药典 2000 年版二部附录 VB)试验,吸取上述两种溶液各 5 μ L,分别点于同一硅胶 GF₂₅₄ 薄层板上,以氯仿-

甲醇-异丙胺(98:7:2)为展开剂,展开后,晾干,置紫外光灯(254nm)下检视。供试品溶液如显杂质斑点,其颜色与对照品溶液的主斑点比较,不得更深。

1.6 强光照射试验:注射用盐酸丁卡因除去外包装直接将安瓶置注射剂澄明度测定仪下,调节距离,使光照度为 3000Lx,分别于 3、5、10 天取样检查,并与 0 天样品对照。

2 结果

表 1 注射用盐酸丁卡因(批号:970506、970508)强光照射后“TLC”检验结果:

Tab 1 TLC result of Tetracaine Hydrochloride for Injection (No:970506,970508) after exposure to strong light:

光照时间 (d)	外观	方法一	方法二或三
0	白色疏松块状物	未检出	未检出
3	微黄色疏松块状物	未检出	一个杂质点(<0.1%)
5	淡黄色疏松块状物	未检出	一个杂质点(<0.2%)
10	黄色疏松块状物	未检出	四个杂质点($\leq$ 1%)

3 讨论

按方法一对光照(3000Lx)3~10 天的注射用盐酸丁卡因进行有关物质检查,均未检出任何杂质斑点;采用方法二或三对光照(3000Lx)3~10 天的能检出 1~4 个杂质斑点,显示方法二或三适用于检出注射用盐酸丁卡因的有关物质与降解产物。浙江省药品检验所起草说明的注射用盐酸丁卡因(生产用)药品质量标准,对检查有关物质认为,采用方法三 TLC 法,以对氨基苯甲酸为杂质对照,限度为 0.4%,经复核,方法可行,但杂质对照的 R_f 只有约 0.15。本方法已用于西药四类新药《注射用盐酸丁卡因》(试行)标准 WS-084(X-073)-2000。

参考文献

- [1] 中国药典 1990 年版(二部)[S].药典注释 477~479.
- [2] 中国药典 2000 年版(二部)[S].543~544.
- [3] USP.24 1614~1617.

收稿日期:2002-09-26