

丁基橡胶塞对普鲁卡因注射液稳定性的影响

吴汉斌,龙虹 (同济大学附属东方医院,上海 200120)

摘要:目的 研究丁基橡胶塞对普鲁卡因注射液稳定性的影响。方法 通过普鲁卡因注射液的不同包装生产工艺,丁基橡胶塞直接与注射液接触(样品1)和通过涤纶薄膜隔离注射液与丁基橡胶塞(样品2)二种方法制备普鲁卡因注射液,经过消毒后测定注射液中普鲁卡因的含量和其分解产物对氨基苯甲酸的含量。结果 样品1和样品2制备的注射液中普鲁卡因和对氨基苯甲酸的含量分别为 $0.2390\text{ g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$, $0.2270\text{ g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$ 和 $1957\text{ }\mu\text{g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$, $3215\text{ }\mu\text{g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$ 。结论 丁基橡胶塞对普鲁卡因注射液的稳定性有很大的影响。

关键词:丁基橡胶塞;普鲁卡因注射液;稳定性

中图分类号: R927.13 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2007)02-0162-02

Effect of Butyl Rubber Stopper on the Stability of Procaine Hydrochloride Injection

WU Han-bin, LONG Hong (East Hospital, Tongji University, Shanghai 200120, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of butyl rubber stopper on the stability of procaine hydrochloride injection. **METHODS** Determination of procaine hydrochloride and *p*-aminobenzoic acid in two procaine hydrochloride injections prepared by different methods (No1 preparation: butyl rubber stopper exposed to the injection and No2 preparation: isolated butyl rubber stopper from the injection with polyester film). **RESULTS** Contents of procaine hydrochloride and *p*-aminobenzoic acid in two different prepared procaine hydrochloride injections were $0.2390\text{ g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$, $0.2270\text{ g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$ and $1957\text{ }\mu\text{g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$, $3215\text{ }\mu\text{g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$. **CONCLUSION** Butyl rubber stopper has the effect on stability of procaine hydrochloride injection. **KEY WORDS:** butyl rubber stopper; procaine hydrochloride injection; stability

药品包装材料对药品质量的潜在影响已越来越为人们所关注。就橡胶塞而言,天然橡胶塞由于组分复杂,结构疏松,易对药物稳定性产生不良影响,在我国已于2004年底前停止使用,取而代之的是丁基橡胶塞,它耐热、耐酸、耐碱,耐臭氧氧化性能都很突出^[1]。虽然有许多实验证明丁基橡胶与多种药物的相容性良好^[2-3],而且丁基橡胶配方中化学成分难免会对药物产生不良的影响^[4-5],但丁基橡胶对制剂药物化学稳定性的影响的报道很少。我们工作中发现丁基橡胶塞对普鲁卡因注射液中普鲁卡因的稳定性有明显的影响,现将相关实验报告如下。

1 仪器和试剂

Beckman DU-640型紫外可见分光光度计(美国),PHS-3酸度计(上海精密科学仪器有限公司),超声清洗器(上海查理科技有限公司)。丁基橡胶塞(上海新亚医用橡胶厂),盐酸普鲁卡因对照品(中国药品生物制品检定所);对氨基苯甲酸对照品(中国药品生物制品检定所);盐酸普鲁卡因注射液(上海市东方医院制剂室, $0.25\text{ g}\cdot 100\text{ mL}^{-1}$);其他试剂均为分析纯。

2 方法和结果

2.1 标准液的制备

2.1.1 盐酸普鲁卡因标准液 精密称取105℃干燥至恒重

的盐酸普鲁卡因约0.125 g,于50 mL量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度,摇匀,备用。

2.1.2 对氨基苯甲酸标准液 精密称取105℃干燥至恒重的对氨基苯甲酸约0.005 g,于50 mL量瓶中,用蒸馏水稀释至刻度摇匀,备用。

2.2 标准曲线的绘制^[6]

2.2.1 盐酸普鲁卡因标准曲线的绘制 精密量取盐酸普鲁卡因标准液2.0,4.0,6.0,8.0,10.0 mL分别置于25 mL量瓶中,用0.01 mol·L⁻¹氢氧化钠稀释液(取氢氧化钠饱和溶液0.56 mol加入800 mL水中,搅拌,俟冷后,加入25 g氯化钠,溶解后,过滤后并加水至1000 mL),稀释至刻度,摇匀。精密量取稀释液10.0 mL置50 mL具塞试管中,并精密加入20.0 mL氯仿,超声乳化5 min,放置分层。精密量取氯仿层溶液1.0 mL置50 mL量瓶中,用乙醇稀释至刻度,摇匀,以无水乙醇为空白,在296.5 nm处测定紫外吸光度。以吸光度A对取样量W(mg)进行经线性回归处理得: $A = 0.04623W - 0.005$ ($r = 0.9998$, $n = 5$),取样量在5 mg~25 mg内呈良好的线性关系。

2.2.2 对氨基苯甲酸标准曲线的绘制 精密量取对氨基苯甲酸标准液1.0,2.0,4.0,6.0,8.0 mL分别置于25 mL量瓶中,用0.01 mol·L⁻¹氢氧化钠稀释液稀释至刻度,摇匀。精

密度量取稀释液 10.0 mL置 50 mL具塞试管中,并精密加入 20.0 mL氯仿,超声乳化 5 min,放置分层。精密量取水层溶液 5.0 mL于 20 mL量瓶中,用 0.01 mol• L⁻¹氢氧化钠稀释液稀释至刻度,摇匀,以 0.01 mol• L⁻¹氢氧化钠试液为空白,在 265.5 nm处测定紫外吸光度。以吸光度 A对取样量 W(μg)进行线性回归处理得: A=0.002 641 W - 0.003(r=0.999 8, n=5),取样量在 100~800 μg内呈良好的线性关系。

2.3 重复性试验

精密称取 105℃干燥至恒重的盐酸普鲁卡因约 0.10, 0.20, 0.40 g分别用水溶解并稀释至 100 mL,以及精密称取 115℃干燥至恒重的对氨基苯甲酸约 0.05, 0.10, 0.15 g,分别用水溶解并稀释至 1 000 mL,按“2.6”项下方法测定吸光度。重复 3次,平均回收率分别是 100.22%和 99.14%; RSD分别是 0.16%(n=9)和 0.21%(n=9)。

2.4 加样回收率试验

精密量取盐酸普鲁卡因注射液(批号: 051023,盐酸普鲁卡因和对氨基苯甲酸含量分别为 2.428 mg• mL⁻¹和 19.57 μg• mL⁻¹) 5.0 mL置于 25 mL量瓶中,精密加入盐酸普鲁卡因 5 mg或对氨基苯甲酸 500 μg,按“2.6”项下“用 0.01 mol• L⁻¹氢氧化钠稀释液稀释至刻度……”测定吸光度并计算回收率,结果回收率分别为 100.02%和 99.25%, RSD分别为 0.46%和 0.57%。

2.5 样品制备

按文献[7]要求制备普鲁卡因注射液,在半成品测定后分装于西林瓶时,样品 1:直接用经洗涤的丁基橡胶塞包装;样品 2:用经洗涤的丁基橡胶塞加洗净涤纶薄膜隔离后包装,然后铝盖轧口,100℃流通蒸汽灭菌,即得。

2.6 样品的测定

取盐酸普鲁卡因注射液,精密量取 5.0 mL置于 25 mL量瓶中,用 0.01 mol• L⁻¹氢氧化钠稀释液稀释至刻度,摇匀。精密量取稀释液 10.0 mL置 50 mL具塞试管中,并精密加入 20.0 mL氯仿,超声乳化 5 min,放置分层。精密量取氯仿层溶液 1.0 mL置 50 mL量瓶中,用乙醇稀释至刻度,摇匀,以无水乙醇为空白,在 296.5 nm处测定紫外吸光度。再精密量取水层溶液 5.0 mL于 20 mL量瓶中,用 0.01 mol• L⁻¹氢氧化钠稀释液稀释至刻度,摇匀,以 0.01 mol• L⁻¹氢氧化钠试液为空白,在 265.5 nm处测定紫外吸光度。代入标准曲线,计算普鲁卡因和对氨基苯甲酸的含量。结果见表 1。

2.7 样品 pH值测定

样品半成品和各成品按文献[7]要求测定 pH值。结果见表 1。

表 1 样品测定结果

Tab 1 Results of determination of samples

样品	pH	普鲁卡因含量	对氨基苯甲酸含量
		/(g• 100 mL ⁻¹)	/(μg• 100mL ⁻¹)
半成品	4.54	0.2428	22.58
样品 1	6.45	0.2270	3215
样品 2	5.63	0.2390	1957

3 讨论

普鲁卡因注射液为局麻药,由于其分子中含有酯键结构,其水溶液不稳定易受温度及 PH值等因素影响而水解失效。而丁基橡胶塞与注射液直接接触后,其加工过程中加入的多种化学助剂在消毒过程中迁移到注射液中,这些化合物对普鲁卡因有直接作用,本实验显示这些化合物能促使普鲁卡因酯键的分解,使普鲁卡因含量明显下降,其分解产物对氨基苯甲酸含量明显提高, PH值明显提高。在用涤纶薄膜隔离丁基橡胶塞与普鲁卡因药液后可使普鲁卡因酯键的分解降低到最低程度,有效地证制剂的质量。

参考文献

[1] CHEN X X. The developing situation and future prospect of our national drug packaging materials [J]. Tianjin Pharm (天津药学), 2004, 16(5): 70-73.

[2] YANG H X, GAO X S, PAN Y X. Experimental study on compatibility between rubber stopper and penicillin sodium [J]. Liaoning Pharmacy and Clinical Rehedics (实用药物与临床), 2005, 8 (Suppl): 8-9.

[3] YAN Y D, GU H M, HOU H M. Elastomeric closures and quality of antibiotics for injection [J]. Chin J Pharm (中国医药工业杂志), 2003, 34(4): 190-191.

[4] XIN Y F. Studies on preparation of improving clarity examination of 100 ml diatrizoate [J]. Shanghai Med Pharm J(上海医药), 1999, 20(8): 41.

[5] CHEN Z W, ZHANG Y D, QIN J, et al. Investigation on the effect on moisture content of freeze-dried powder of biological products [J]. Prog Microbiol Immunol(微生物学免疫学进展), 2002, 30 (4): 44-47.

[6] ZHANG M Q, CHEN Y Z, WU GY. Analysis of procaine hydrochloride and p-amobenzoic acid by Dual-phase UV spectrophotometry synchronously [J]. West China J Pharm Sci(华西药科学杂志), 2003, 18(3): 206-208.

[7] Medicine Certificate Bureau of China's Ministry of Health of the People's Republic of China. Chinese Hospital' Preparation Standards (Western Medicines) (中国医院制剂规范) [M]. 2 th. ed. Beijing: Chinese Medical Science and Technology Press, 1995: 219-220.

收稿日期: 2006-01-04