

高效液相色谱法测定盐酸利多卡因贴剂含量

柯光明¹ 王 丽² 杜洪光¹ 王树明² 郭洪猷^{1*}

(1. 北京化工大学理学院, 北京 100029; 2. 北京康倍得医药技术开发有限公司, 北京 100089)

摘 要: 文中建立了盐酸利多卡因贴剂含量的测定方法。用 Waters 公司 Xterra C₁₈ 柱(5 μm, 3.9 mm × 150 mm), 流动相为甲醇-0.05 mol L⁻¹的碳酸氢铵水溶液(用氨水调节 pH = 8.50, 体积比为 50 : 50), 流速 1.0 mL · min⁻¹。结果显示盐酸利多卡因在 20 ~ 640 mg · L⁻¹ 范围内呈现良好的线性关系, *r* 值为 0.999 8。利多卡因回收率为 99.77%, RSD 为 0.68%。本方法简单、灵敏、准确, 可作为该制剂内在质量的控制方法。

关键词: 高效液相色谱; 盐酸利多卡因; 贴剂

中图分类号: O657.72; R944.9

引 言

盐酸利多卡因为常见的局部麻醉药, 还具有抗心律失常作用。盐酸利多卡因贴剂可作为表面麻醉剂, 有止痛效果。另外, 盐酸利多卡因贴剂还可以减轻带状疱疹后遗神经痛(PHN), 和其它局麻药一样, 局部外用有一定的止痒作用^[1]。有关盐酸利多卡因各种制剂中药物含量测定的报道很多^[2-7], 其中大多是在酸性条件下进行检测。酸性条件下对盐酸利多卡因的测定虽然基本上可满足定量的要求, 但由于盐酸利多卡因出峰时间比较靠前, 柱效比较低, 理论塔板数难以达到中国药典要求的 2 000^[8], 而且由于药物出峰时间比较靠前, 容易出现辅料干扰药物的检测, 线性范围也较小。本文采用高效液相色谱(HPLC)法用碱性缓冲液作为流动相测定盐酸利多卡因贴剂中的药物含量, 通过调节缓冲液浓度和 pH 值, 可以方便地调整药物的出峰时间和峰形的对称性, 并且色谱柱理论塔板数能达到 4 500 以上。该方法简便, 重现性好, 结果准确。

1 仪器和材料

1.1 仪器和色谱条件

美国 Waters 公司高效液相色谱仪 2690, 2487

双通道紫外检测器。Waters 公司 Xterra C₁₈ 柱(5 μm, 3.9 mm × 150 mm), 流动相为甲醇-0.05 mol · L⁻¹的碳酸氢铵水溶液(用氨水调节 pH = 8.50, 体积比为 50 : 50), 流速 1.0 mL · min⁻¹, 柱温 30 °C, 检测波长 254 nm, 外标法定量。

1.2 试剂

盐酸利多卡因贴剂(自制); 盐酸利多卡因对照品(中国药品生物制品检定所); 甲醇(色谱纯, Fisher); 碳酸氢铵和氨水(优级纯, 北京化工厂); 水为 MILLIPORE 超纯水处理器处理的超纯水。

1.3 盐酸利多卡因贴剂

规格为 75 mg/片, 150 mg/片。

2 方法与结果

2.1 色谱分析条件的确定

2.1.1 供试品、空白基质和对照品溶液的制备 分别取十片规格为 150 mg/片的盐酸利多卡因贴剂和 30 cm²/片的空白贴剂, 分别浸入 50 mL 甲醇中, 在常温下浸泡 48 h, 然后用 0.2 μm 滤膜过滤甲醇浸出液, 取 1 mL 的滤液用流动相稀释到 10 mL, 作为供试品溶液和空白基质溶液。精密称取盐酸利多卡因对照品适量, 然后用流动相配成 300 mg L⁻¹的溶液作为对照品溶液。

2.1.2 色谱分析条件的确定 以甲醇-0.05 mol · L⁻¹的碳酸氢铵水溶液(pH = 8.50)(体积比为 50 : 50)为流动相, 流速 1.0 mL · min⁻¹, 检测波长为 254 nm, 分别取上述供试品、空白和对照品溶液 20 μL 进样, 记录色谱图, 结果见图 1。从图 1 可知, 在此

收稿日期: 2004-02-23

第一作者: 男, 1969 年生, 博士生

*通讯联系人

E-mail: guohy @public.fhnet.cn.net

色谱条件下,辅料不干扰药物的测定,盐酸利多卡因出峰时间为 6.688 min。峰的对称因子为 1.025,理论塔板数大于 4 500。

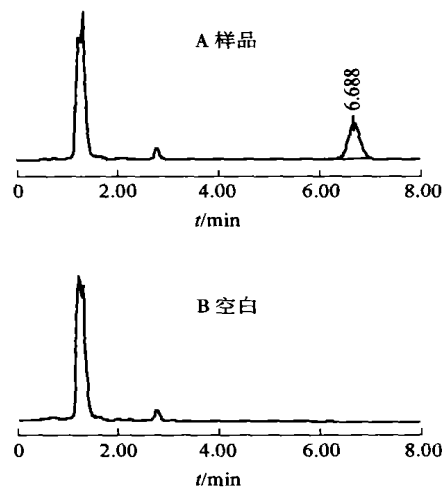


图 1 样品和空白色谱图
Fig. 1 HPLC spectrum of sample and blank sample

2.2 线性关系

精密称取盐酸利多卡因 32 mg,用 10 mL 甲醇使之溶解,配成质量浓度为 3 200 mg L⁻¹的标准储备液,-20 保存备用。临用时将标准储备液用流动相稀释至所需浓度,即得标准系列工作液 640,320,160,80,40,20 mg L⁻¹。将上述标液分别取 20 μL 进样,测定峰面积(Y),以峰面积(Y)对浓度(X)进行线性回归,得回归方程 $Y = 761 X + 1\,060$ ($r = 0.9998$),盐酸利多卡因在 20~640 mg L⁻¹范围内线性关系良好。

2.3 回收率实验

将一空白贴剂加入到装有 50 mL 甲醇的锥形瓶中,浸泡 48 h。取 10 mL 浸出液,加入 32 mg 盐酸利多卡因,振荡使之溶解,用 0.2 μm 的滤膜过滤。取 0.5 mL 滤液用流动相稀释到 10 mL,取 20 μL 进样,样品数为 $n = 10$,计算平均回收率为 99.77%,平均标准偏差(S)为 0.68%。

2.4 精密度实验

配制质量浓度分别 20,80,640 mg L⁻¹低、中、高三个浓度的溶液,溶液配成后室温放置。每一个浓度进行 5 个平行样品分析,连续进行 3 d,并与标准曲线同时进行分析,以当日的标准曲线计算样品的测得浓度,与配制浓度对照,求得样品测定方法的精密度,数据见表 1。

表 1 精密度试验结果

Table 1 Precision test results ($n = 5$)		
质量浓度/(mg L ⁻¹)	日内精密度/%	日间精密度/%
20	0.50	1.01
80	0.32	0.82
640	0.64	1.26

2.5 含量测定

各取 10 片规格为 75 mg/片,150 mg/片的盐酸利多卡因贴剂,分别浸入 50 mL 甲醇中,在常温下浸泡 48 h 后,用 0.2 μm 滤膜过滤甲醇浸出液,分别取 1 mL 滤液用流动相稀释到 10 mL,进样 20 μL,用外标法进行定量。实验结果见表 2。

表 2 盐酸利多卡因贴剂含量测定结果

Table 2 Measured results of the content in lidocaine hydrochloride patch ($n = 10$)		
规格	质量分数/%	S/%
75 mg/片	99.28	0.64
150 mg/片	101.48	0.86

3 讨论

3.1 用甲醇而不是用流动相萃取贴剂中的盐酸利多卡因,能保证药物有足够高的萃取回收率,同时可避免贴剂中的水性基质溶出来,干扰药物的分析。

3.2 目前很多文献报道^[3-7]的方法是通过调节流动相的 pH 值为酸性,抑制盐酸利多卡因的电离,从而增加药物在色谱柱的保留,但由于盐酸利多卡因的水溶性强,流动相的酸性很难抑制盐酸利多卡因的电离,盐酸利多卡因难在色谱柱中保留,容易被流动相带走,使其出峰时间很靠前,理论塔板数低,柱效低。

3.3 本文采用碱性的流动相来检测盐酸利多卡因,是基于在碱性条件下,盐酸利多卡因碱化为利多卡因碱(在碱性条件下测定盐酸利多卡因和利多卡因碱,发现两者的出峰时间一致),利多卡因碱在水中的溶解度为 6.8 mg·mL⁻¹^[9],比盐酸利多卡因小得多,因此比较容易在色谱柱上保留。利多卡因碱的 pKa 为 7.9^[10],选择碳酸氢铵水溶液的 pH 为 8.50,高于利多卡因碱的 pKa,也是出于增加其在色谱柱的保留考虑。选择碳酸氢铵水溶液的浓度为 0.05 mol L⁻¹,是为了保证流动相有足够的缓冲能力,使样品峰有很好的对称性。一般来说,流动相缓冲盐的 pH 大于待分析药物的 pKa 2.0 为宜,碳酸

氢铵缓冲液的 pH 越高,药物的保留时间将会延长,色谱柱理论塔板数也随着提高。本研究采用的色谱条件能够充分满足定量的要求,方法的专属性和峰的对称好,柱效高,因此未选择更高 pH 的缓冲液。

3.4 采用 Waters 公司的 Xterra C₁₈ 柱,调节流动相缓冲盐的 pH 大于药物的 pK_a,不但可以进行盐酸利多卡因的检测,而且该方法还可以推广到其它盐酸盐的检测。该方法操作简单,结果准确,重现性好,可作为该制剂内在质量的控制方法。

参 考 文 献

- [1] Eichenfield L F, Cunningham B B. Decreasing the pain of dermatologic procedures in children [J]. *Curr Probl Dermatol*, 1999, 11(1): 1 - 36
- [2] 孙淑娟,谷大建,杨久丽,等. 高效液相色谱法测定复方利多卡因乳膏中丙胺卡因与利多卡因的含量[J]. *中国医院药学杂志*, 2002, 22(11): 675 - 677
- [3] 王秋明. 高效液相色谱法测定复方利多卡因气雾剂中利多卡因和醋酸氯己定的含量[J]. *药物分析杂志*, 1999, 19(3): 199 - 220
- [4] 徐风华,张志萍,雷 兰,等. 高效液相色谱法测定注射液中普鲁卡因和利多卡因含量[J]. *药物分析杂志*, 1999, 19(1): 53 - 54
- [5] 张 莉,陈咏昕. HPLC 法测定复方双氯芬酸钠注射液双氯芬酸钠和利多卡因的含量[J]. *药物分析杂志*, 2002, 22(5): 407 - 409
- [6] 许爱霞,葛 斌. HPLC 法测定疱痛平喷雾剂中盐酸利多卡因含量[J]. *辽宁药物与临床*, 2003, 6(1): 14 - 15
- [7] 陆步实,徐 斌,周 卫,等. 高效液相色谱法同时测定双氯芬酸钠和利多卡因含量[J]. *中国医院药学杂志*, 2003, 23(3): 147 - 148
- [8] 中国药典委员会. 中华人民共和国药典(二部) [M]. 北京: 化学工业出版社, 2000, 610 - 611
- [9] Brodin A, Nyqvist-Mayer A, Wadsten T, *et al.* Phase diagram and aqueous solubility of lidocaine-prilocaine binary system[J]. *J Pharm Sci* 1984, 73: 481 - 484
- [10] Strichartz G R, Sanchez V, Arthur G R. Fundamental properties of local anesthetics, Measured octanol: buffer partition coefficients and pK_a values of clinical used drugs[J]. *Anesth Analg*, 1990, 71: 158 - 170

Measurement of lidocaine hydrochloride in patch by HPLC

Ke Guang-ming¹ Wang Li² Du Hong-guang¹ Wang Shu-ming² Guo Hong-you¹

(1. College of Science, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029;

2. Beijing KBD Pharmaceutical Technology Development Ltd, Beijing 100089, China)

Abstract: A high performance liquid chromatography (HPLC) method for the measurement of lidocaine hydrochloride in patch was developed. It was performed by using Xterra C₁₈ column (5 μm, 3.9 mm × 150 mm). The mobile phase, consisting of methanol - 0.05 mol L⁻¹ ammonium hydrogen carbonate solution (50 : 50, v/v) adjusted to pH = 8.50 with ammonia solution, was maintained to a flow-rate of 1.0 mL · min⁻¹. The calibration curve had a good linearity in the range of 20 ~ 640 mg L⁻¹. The average recovery was 99.77 % and RSD was 0.68 %. This method was simple, sensitive and accurate. It can be used for the quality control of the patch.

Key words: HPLC; lidocaine hydrochloride; patch

(责任编辑 曾宪玉)

本刊获全国高校科技期刊优秀编辑出版质量奖

本刊在 2004 年全国高校科技期刊评比活动中,荣获优秀编辑出版质量奖。