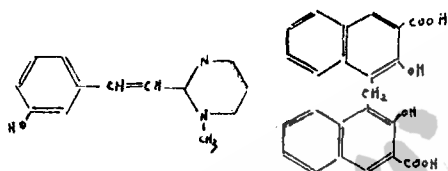


薄层层析法检测间酚嘧啶中有关杂质试验

杭州第一制药厂 许瑞庭

双羟萘酸间酚嘧啶(简称间酚嘧啶)是一种新型的治疗鞭虫病的药物。化学名为:反式-间位-[2-(1,4,5,6-四氢-1-甲基-2-嘧啶基)-乙基]酚的4,4'-甲撑-双(3-羟基-2-萘酸)盐。国外名称:Oxantel, meta-oxantel, Cp-14,445^[1]。结构式如下:



经临床治疗证明:本品驱鞭虫疗效较好,副作用小,为目前国内最好的驱鞭虫新药^[2]。

本品为化学合成药,在工艺过程中,可能夹杂有少量原料如间羟基苯甲醛、双羟萘酸、间酚嘧啶(盐基)及其他副产物等,从而影响成品纯度,有必要进行检查,制订限度控制,经试验^{[3][4]}采用薄层层析法作为双羟萘酸间酚嘧啶有关杂质限度的控制方法,现将试验结果如下:

一、实验部分

(一) 仪器与试剂

1. 仪 器

- (1) 层析缸: 8×13×22厘米。
- (2) 玻璃板: 10×20厘米。
- (3) 微量注射器(上海注射器三厂)10微升。
- (4) 紫外分析仪(上海科艺光学仪器厂)254nm。

2. 试 药

(1) 硅胶 GF₂₅₄ (青岛海洋化工厂、薄层层析用。)

(2) 羧甲基纤维素钠溶液: 配成1%水溶液,放置一星期以上,吸取上清液,用水稀释成0.5%溶液应用。

(3) 二甲亚砜: 二级试剂。

3. 供试品: 杭州第一制药厂生产的双羟萘酸间酚嘧啶。

(二) 操作方法

1. 薄层板制备 取硅胶 GF₂₅₄ 1份置研钵中,研细,逐渐加入0.5%羧甲基纤维素钠溶液3~4份,研磨使成糊状后铺板,室温干燥,于110℃活化1小时,保存于干燥器内备用。

2. 供试品溶液配制

(1) 间羟基苯甲醛溶液: 取本品适量,加二甲亚砜使成1ml中含0.1mg的溶液(100r/ml)。

(2) 双羟萘酸溶液 取本品适量,加二甲亚砜制成每1ml中含0.1mg的溶液(100r/ml)。

(3) 双羟萘酸间酚嘧啶溶液 取本品适量,加二甲亚砜制成每1ml中含10mg的溶液。

(4) 间酚嘧啶盐基溶液 取本品适量,加二甲亚砜制成每1ml中含0.1mg的溶液(100r/ml)。

3. 层析操作 取上述供试液,照薄层层析法(中国药典1977年版二部附录29页)试验,按规定量取样点样、展开、晾干、置紫外分析仪(254nm)下检视斑点大小、颜色深浅和分离情况。

(三) 层析条件的试验与结果

1. 吸附剂的选择 试验中曾试用浙江黄岩、西德MERCK、青岛硅胶 GF₂₅₈，试验结果以青岛海洋化工厂的层析用硅胶 GF₂₅₄ 层离速度快，分离效果较好(各斑点 R_f 值相差较大)，杂质检出灵敏度较高，如间羟基苯甲醛 0.03r 即可检出。

2. 展开剂的选择

(1) 应用乙酸乙酯-甲醇-二乙胺 (200:50:15)^[5] 为展开剂作各种成份分离能力试验结果如下：

按层析操作法依次在起点线上 1~6 各点上双羟基萘酸间酚嘧啉溶液 10μl (100r) 及双羟基萘酸各 2μl (0.2r)，间羟基苯甲醛溶液于 3~6 点分别为 10μl、5μl、1μl、0.5μl (各为 1r、0.5r、0.1r、0.05r)，结果见图 1。

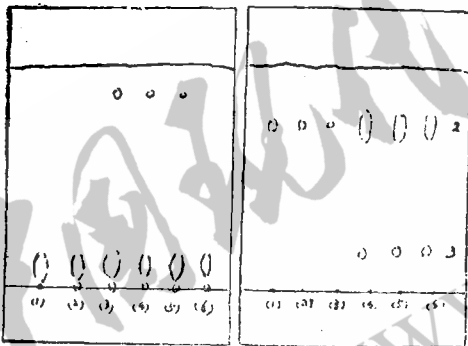


图 1

图 2

图中：1. 间羟基苯甲醛、2. 双羟基萘酸、3. 间酚嘧啉盐基(下同)。

从图 1 知：① 本展开剂对双羟基萘酸间酚嘧啉中双羟基萘酸及间酚嘧啉盐基不能分离。

② 间羟基苯甲醛最低检出灵敏度为 0.1r。

(2) 应用展开剂为乙酸乙酯-甲醇-二乙胺(100:100:30)各种成份分离能力试验结果如下：

按层析操作法，在起点 4、5、6 点上双羟基萘酸间酚嘧啉 10μl (100r) 在起点 1、2、

3、4、5、6 分别点上双羟基萘酸溶液 3μl、2μl、1μl、3μl、2μl、1μl (各为 0.3r、0.2r、0.1r、0.3r、0.2r、0.1r)，结果见图 2。

按层析操作，在起点 1—6 依次分别点上间羟基苯甲醛溶液 1μl、0.8μl、0.5μl、0.4μl、0.3μl、0.2μl (各为 0.1r、0.08r、0.05r、0.04r、0.03r、0.02r)；在起点 1—6 各点双羟基萘酸间酚嘧啉 10μl (100r)；在起点 1、2 依次各点上间酚嘧啉(盐基)溶液 1μl、5μl (各为 0.1r、0.5r)，结果见图 3。

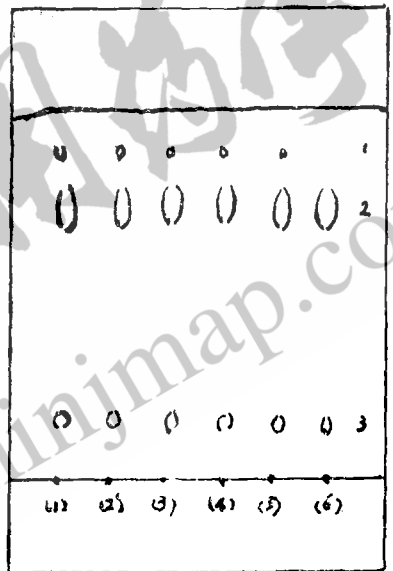


图 3

从图 2—3 知道：① 双羟基萘酸 0.2r 即显出斑点，若将少量双羟基萘酸加入双羟基萘酸间酚嘧啉中，由于双羟基萘酸间酚嘧啉供试液展开后，亦有此斑点，少量混入，不易分辨检出，故在生产时应注意投料配比准确，并用含量测定加以控制。

② 若有少量间酚嘧啉(盐基)混入双羟基萘酸间酚嘧啉中，亦不易分辨检出，理由及解决办法同①。

③ 间羟基苯甲醛 0.1r 即显出明显斑点，其检出灵敏度为 0.03r。

二、结 论

1. 应用醋酸乙酯-甲醇-二乙胺(200:50:15)作展开剂,检查双羟萘酸间酚嘧啶中的杂质,分离效果不好,检出灵敏度较低(双羟萘酸间酚嘧啶大于0.2r、间羟基苯甲醛大于0.5r)。

2. 应用醋酸乙酯-甲醇-乙二胺(100:100:30)为展开剂,对本品检查杂质,不仅分离效果较好,而且对双羟萘酸间酚嘧啶0.2r即可检出;间羟基萘甲醛检出灵敏度在100r双羟萘酸间酚嘧啶中约有0.03r(0.03%)即可检出。

3. 从上述试验验证所制订双羟萘酸间酚嘧啶有关杂质检查方法是可行的,其法如下:取本品,加二甲亚砜制成每1ml中含10mg的溶液,照薄层层析法(中国药典1977年版二部附录29页)试验,吸取上述溶液10 μ l,点于硅胶GF₂₅₄薄层板(用0.5%羧甲

基纤维素钠溶液制板)上,以醋酸乙酯-甲醇-二乙胺(100:100:30)为展开剂,避光展开后,晾干,置紫外灯(254nm)下检视,除显双羟萘酸和间酚嘧啶(盐基)斑点外,不得有其他斑点。

应用上述有关杂质检查法,对820109、820110、820112、820113、820114等五个批号,分析结果证明其各斑点分离效果、重现性较好。

本试验承上海医药工业研究院叶鼎彝工程师大力帮助,特此致谢。

参 考 文 献

- [1] J. M. C. 15(4) 365-8 1972
- [2] 浙江省卫生厅、浙江省医药管理局 驱鞭虫新药——双羟萘酸间酚嘧啶(间酚嘧啶)技术鉴定书 1981
- [3] 上海医药工业研究所、杭州医药工业研究所 间酚嘧啶及其片剂质量标准规格及其起草说明 1981
- [4] 南京药学院等 分析化学 410页 人民卫生出版社 北京 1977
- [5] U. S. P., 20ed P. 690 1980