

奥美拉唑肠溶胶囊释放度的研究

陈新菊 张爱华(南昌 330029 江西省药物研究所)

摘要 对新药奥美拉唑肠溶胶囊的释放度进行了研究,制定了本品在酸中和缓冲液中释放量的测定方法。结果令人满意,为质量标准提供了可靠的依据。

关键词 奥美拉唑;肠溶胶囊;释放度

奥美拉唑(Ornepazole)是一种新型的胃酸分泌抑制剂,是治疗消化系统溃疡的有效药物之一。肠溶胶囊的释放度是评价药品质量的一个重要指标,为此我们在研制奥美拉唑肠溶胶囊时,进行了释放度的研究,以控制产品的质量。

1 仪器与试剂

1.1 日本岛津 LC-4A 液相色谱仪;C-R2AX 数据处理仪;SPD-2AS 检测器。

1.2 RC-药物溶出仪(天津医疗器械研究所)。

1.3 奥美拉唑对照品:由本所合成室提供;奥美拉唑肠溶胶囊:由本所研制与进口胶囊(洛赛克),规格为每粒含奥美拉唑 20mg。乙腈为色谱纯,其它试剂均为分析纯。

2 检测方法

2.1 色谱条件^[1]:色谱柱 Zorbax-C₈, 250mm × 4.6mm, 柱温 40℃,流动相为乙腈-磷酸盐缓冲液(pH 7.6)(34:66),理论板数按奥美拉唑峰计算应不低于 1000,反复进样 5 次,响应值的相对标准偏差应不大于 1.0%。

2.2 标准曲线的制备:取奥美拉唑对照品约 20mg 二份,一份置 100ml 量瓶中,加 20ml 乙醇溶解,用 0.01 mol/L 四硼酸钠溶液稀释至刻度,从中吸取 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 和 3.5ml 置 25ml 量瓶中,用四硼酸钠液稀释至刻度,摇匀。另一份置 100ml 量瓶中,用释放度缓冲液溶解,并稀释至刻度,从中吸取 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 和 3.5ml 置 25ml 量瓶中,加 0.25mol/L 氯化钠 4ml,用缓冲液稀释至刻度,摇匀。各取 20μl 注入液相色谱仪测定,用峰面积与浓度作标准曲线,在 8~28μg/ml 范围内,回归方程为 $Y = 55251x + 6753$ 和 $Y = 55048x + 1532$,相关系数均为 $r = 0.9998 (n = 6)$ 。

3 释放度的测定方法试验

3.1 释放介质的选择:奥美拉唑不溶于水,略溶于乙醇,在碱性溶液中溶解。由于人工肠液的 pH 为 6.8,在此溶液中奥美拉唑的释放受到影响,经试验,可在人工肠液(A 液)中加入 10% 的乙醇(B 液)以助溶。测定数据见表 1,结果较理想。因此选择含 10% 乙醇人工肠液

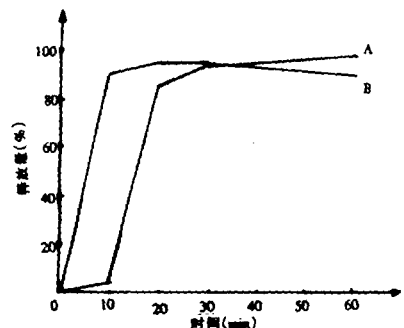
为缓冲液。

表 1 A、B 两液的累积释放量(%)比较

批号	溶液	时间(min)				
		10	20	30	45	60
920803	A 液	0.16	48.73	67.12	73.48	78.15
	B 液	2.28	85.05	93.08	96.44	98.30
920922	A 液	0	17.37	36.72	49.07	56.84
	B 液	0.43	85.58	99.83	104.03	101.91
洛赛克 (106050)	A 液	70.33	82.20	83.97	82.86	79.84
	B 液	90.64	95.21	95.15	93.11	89.18

3.2 转速的选择:取奥美拉唑肠溶胶囊,经无酶胃液抗酸 2h 后,以缓冲液 1000ml 为溶剂,用转篮法与浆法作对比试验,转速为 100r/min,在 30min 取样测定,结果基本相同。同法中以转速为 150r/min;100 和 50r/min 的释放量比较,结果是 150 与 100r/min 差别不大,50r/min 的结果偏低。因此选择转篮法 100r/min。

3.3 自制品与进口品的释放曲线比较:照释放度测定法第二法^[2],经抗酸 2h 后,再用缓冲液 1000ml,依法操作,分别在 10, 20, 30, 45 和 60min 时,取样 10ml,滤过,同时补入缓冲液 10ml,精取滤液 5ml,加 0.25mol/L 的氯化钠 1ml,混匀。取 20μl 样液测定,计算累积释放量,绘成曲线(见附图)。



附图 奥美拉唑肠溶胶囊释放曲线图

A—研制产品;B—进口产品

3.4 均一性试验:取一批产品(批号:951016)作均一性试验($n = 6$),结果见表 2。

表2 均一性试验结果(%)

	时间(min)				
	10	20	30	45	60
1	0.47	74.50	89.97	93.41	94.07
2	0.25	69.82	84.09	90.13	89.62
3	0.19	69.20	83.98	88.18	88.89
4	0.22	68.76	82.54	86.90	87.26
5	0.31	70.29	85.98	91.34	92.05
6	0.30	70.01	84.32	88.87	88.90
$\bar{x}$	0.29	70.46	85.15	89.97	90.13
CV(%)	3.43	2.89	3.06	2.50	2.75

4 样品的测定

取样品7批,采用转篮法 100r/min,按下列方法测定。

4.1 酸中释放量的测定:因奥美拉唑在酸中迅速分解,无法直接测定其在酸中释放量,因此采用测定其未被释放的奥美拉唑的含量。

取经抗酸2h后的样品,用0.01mol/L的四硼酸钠溶液将内容物定量转移置100ml量瓶中,加乙醇20ml,超声10min,用四硼酸钠溶液稀释至刻度,摇匀,滤过,吸取续滤液2.5ml,置25ml量瓶中,用四硼酸钠溶液稀释至刻度,摇匀,作为供试液。另取对照品20mg,精密称定,置100ml量瓶中,照样品配制方法配成对照品溶液。供试液和对照液各取20 μ l注入色谱仪,按外标法以峰面积计算每粒中未被破坏的奥美拉唑量,以此控制酸中释放量。结果见表3,色谱图见图2。

4.2 缓冲液中释放量的测定:本品先经抗酸2h后,再

在缓冲液中释放30min,取溶液,滤过,取滤液5ml,加0.25mol/L氯化钠1ml,混匀,作为供试液。取对照品适量,用同种缓冲液作溶剂,配成0.02mg/ml的浓度,从中精取5ml,加0.25mol/L氯化钠1ml,混匀,作为对照品溶液。同法测定。结果见表3,色谱图见图2。

表3 奥美拉唑肠溶胶囊释放度测定结果

批号	酸中未破坏量(%)	缓冲液中释放量(%)
950506	98.98	93.25
950508	103.21	99.34
950510	101.45	89.39
951016	95.73	85.15
951018	95.87	87.27
951019	100.22	89.25
洛赛克(108050)	100.56	95.15

5 讨论

5.1 因奥美拉唑在酸中易分解,样品在缓冲液中释放后,加入氯化钠制成的供试液,经稳定性试验,结果表明此液在4h内稳定,不可久置。

5.2 本品释放度结果的检测方法为HPLC外标法,胶囊的辅料对含量测定无干扰,结果令人满意,可作为质量标准的测定方法。

参考文献

- 1 陈新菊,张爱华,吴联奎.奥美拉唑及其胶囊剂HPLC测定方法的研究.江西药学,1995,3(3):18.
- 2 中国药典.二部.1995:附录X D.