兰索拉唑及其片剂的稳定性研究

杨应霓,余海宣,李庆南,罗梓河(广东省汕头市中心医院药学科,广东 汕头 515031)

摘要:目的 考察兰索拉唑原料及片剂的稳定性。方法 兰索拉唑原料及片剂在光照、高热条件下露置,包装条件下在湿热、室温、阴凉处、冷处贮存,定时取样,兰索拉唑的含量及降解产物,同时测定片剂的溶出度。结果 兰索拉唑光照、高热下均不稳定,在湿热条件下放置3个月均产生降解产物,同时含量下降近10%;原料在室温、凉暗处贮存24个月不稳定,在冷处贮存24个月基本稳定;片剂在室温下24个月不稳定,在凉暗处稳定。结论 兰索拉唑对光、热、湿均敏感,应避光,原料最好冷处贮存,片剂应置于阴凉处;有效期约为两年。

关键词:兰索拉唑原料及片剂;高效液相色谱法;稳定性

中图分类号:R975;R927.13 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2003)03-0203-02

Stability of lansoprazole and lansoprazole tablets

YANG Ying-ni, YU Hai-xuan, LI Qing-nan, LUO Zi-he (Central Hospital of Shantou, Shantou 515031, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To determine the stability of Lansoprazole and its tablets. **METHOD** Lansoprazole and its tablets are exposed to light and heat while stored under the conditions of wet heat, room temperature, cooling and coldness well packed, samples are taken out periodically and then the contents of Lansoprazole and its degradation product are determined by HPLC as well as the dissolution of the tablets. **RESULTS** Lansoprazole is unstable under light and heat, it can degrade after storing under wet heat for three months with its contents' descending by 10%. Also Lansoprazole is unstable when storing at room temperature and cool temperature while stable under coldness for 24 months. The tablets are unstable at room temperature while stable under cooling. **CONCLUSION** Lansoprazole is sensitive to light, heat and wetness. The term of validity is about two years.

KEY WORDS: lansoprazole; tablets; HPLC; stability

兰索拉唑为新型的抑制胃酸分泌的药物,对幽门螺杆菌也有抑制作用,在保护和促进胃黏膜溃疡愈合、降低溃疡复发率等方面具有良好作用^[1,2]。该片剂为肠溶制剂,临床上用于十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎等的治疗,疗效显著。该药为国家二类新药,为保证临床用药的安全有效,本实验对其原料及片剂光、热、湿的稳定性进行考察,并以HPLC对兰索拉唑的含量及降解产物进行检测,同时测定片剂的溶出度。

1 仪器与试剂

Waters-990色谱仪(包括510泵,990二极管检测器,990色谱工作站,7010进样阀,10 μ L定量环);岛津UV-160A紫外分光光度计,ZRS-4型智能药物溶出仪(天津大学无线电厂)。

兰索拉唑对照品(含量99.8%),原料及片剂(15mg/片)为鲮滨制药厂药物研究所合成室和制剂室提供;甲醇为色谱纯,其它试剂为分析纯。

2 检测项目

2.1 含量测定^[3,4]

2.1.1 色谱条件 Spherisorb C18柱(4.6mm $\times$ 250mm, 10 μ m);流动相:甲醇-水-三乙胺-磷酸(700:300:5:1.5),用磷酸溶液(1 $\rightarrow$ 10)调节pH值至(7.3 $\pm$ 0.1);检测波长为284nm。

2.1.2 系统适应性试验 用十八烷基硅烷键合硅胶为填充剂,理论塔板数按兰索拉唑峰计算,应不低于1500。

2.1.3 线性关系 取兰索拉唑对照品适量,精密称定,以甲醇配制成1mg $\cdot$ mL⁻¹的溶液,再以甲醇稀释成10,50,100,

200,300,400 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的系列浓度,精密量取10 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图,以浓度和兰索拉唑峰面积进行线性回归,得回归方程为: $Y=1.4896X-0.0225$, $r=0.9999$ 。这表明兰索拉唑在10~400 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内峰面积与浓度呈线性关系。最低检测量为2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

2.1.4 精密度试验 取本品,在相同色谱条件下重复实验,5次测定结果,原料日内差和日间差的RSD分别为0.65%和0.93%;片剂日内差和日间差的RSD分别为0.71%和1.02%。

2.1.5 回收率试验 精密称取兰索拉唑对照品50mg,按片剂处方比例加入适量的空白辅料,置25mL棕色量瓶中,加甲醇适量振荡使兰索拉唑溶解,用甲醇稀释至刻度,摇匀。经0.45 μm 滤膜滤过,弃去初滤液,精密量取续滤液2mL,置25mL棕色量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,精密量取10 μL 注入液相色谱仪,按外标法以峰面积计算,5份样品的平均回收率为99.64%,RSD为0.58%。

2.1.6 原料测定法 取本品约50mg,精密称定,置25mL棕色量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取2mL置25mL棕色量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,精密量取10 μL 注入液相色谱仪,记录色谱图;另取兰索拉唑对照品,同法测定,按外标法以峰面积计算,即得。

2.1.7 片剂测定法 取本品20片,除去肠溶衣,精密称定,研细,精密称取适量(约相当于兰索拉唑50mg),置25mL棕色量瓶中,加甲醇适量振荡使兰索拉唑溶解,用甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液,照兰索拉唑测定法项下自“精密量取2mL置25mL棕色量瓶中”起,依法测定,计算,即得。

2.2 降解产物测定方法^[3]

在含量测定项下记录的色谱图中,以归一法计算出杂质的总含量。

2.3 片剂的溶出度测定方法^[3,5]

取本品,照中国药典2000年版方法^[6],采用转篮法,以盐酸液(9→1000)1000mL为溶出介质,温度控制在(37±0.5) $^{\circ}\text{C}$ 范围内,转速为100r/min进行操作,经120min停转,立即将转篮升出液面,供试片不得有裂缝或崩解现象。将转篮浸入磷酸盐缓冲液(pH6.8)1000mL中,转速不变,依法操作,45min时取样过滤,精密量取续滤液2mL于10mL量瓶中,以磷酸盐缓冲液稀释至刻度作为供试液;另取兰索拉唑对照品适量,以磷酸盐缓冲液配制成3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的对照液,以分光光度法测定两者在284nm处的吸收度,计算即得。

3 稳定性试验

3.1 光稳定性

取兰索拉唑原料及片剂(15mg/片)各3个批号,露置日光灯下(光线强度为4000lx),照射10d,于放置5,10d取样,分别对性状、降解产物、含量、溶出度(片剂)等项目进行考察测定。

3.2 高温试验

同前取样,在密闭器皿中干热60 $^{\circ}\text{C}$ 放置10d,同前法进行考察测定。

3.3 加速试验

同前取样,在包装(原料置棕色瓶中,加盖密封;片剂铝塑包装,置纸盒中)条件下,于40 $^{\circ}\text{C}$,RH75%放置3个月,于0.5,1,3月时取样,同前法进行考察测定。

3.4 室温留样

同前取已包装样品,于室温(8~34) $^{\circ}\text{C}$,RH(45%~95)%条件下避光放置2年,分别在3,6,12,18,24个月时取样,同前法进行考察测定。

3.5 凉暗处留样

同前取已包装样品,贮存于20 $^{\circ}\text{C}$ 以下且避光,放置2年,分别在3,6,12,18,24个月时取样,同前法进行考察测定。

3.6 原料的冷处留样

同前取已包装样品,于(2~10) $^{\circ}\text{C}$ 避光放置2年,分别在3,6,12,18,24个月时取样,同前法进行考察测定。

4 结果与讨论

结果见表1~2,由于三个批号的样品考察结果数据相近,表中只列出一批数据。

4.1 兰索拉唑原料及片剂光照10d后,均产生一个杂质峰,外观变深,提示其对光不稳定,须避光放置。

4.2 兰索拉唑原料及片剂干热60 $^{\circ}\text{C}$ 考察10d后,原料产生二个杂质,片剂产生一个杂质,其外观均变深,含量略有下降但不明显,表明其对热不稳定。

4.3 兰索拉唑原料及片剂于40 $^{\circ}\text{C}$,RH75%考察3个月,其外观、降解产物、含量、溶出度均有明显变化,表明其对湿热均不稳定。

4.4 兰索拉唑原料在室温条件下放置至12个月,产生降解产物,外观变为灰棕色;在凉暗处放置至12个月时也产生降解产物;在冷处放置至24个月始产生降解产物,其它考察项目无明显变化。兰索拉唑片剂在室温条件下放置24个月,外观变为浅黄色,产生降解产物;在凉暗处放置24个月,各考察项目均无明显变化。故认为兰索拉唑原料应冷处避光贮存,片剂应凉暗处避光贮存;有效期约为2年。

表 1 兰索拉唑原料(No.980601) 稳定性试验结果

Tab 1 Stability study results of Lansoprazole

贮存条件	贮存时间		考察项目		贮存时间	考察项目		含量
	(mo)	性状	降解产物	含量		(mo)	性状	
			(%)	(%)			(%)	(%)
初始		白色结晶粉末	未检出	99.48				
光照	5d	淡棕黄色	未检出	99.58	10d	浅棕黄色	一个杂质峰 0.18 %	99.73
高温	5d	淡棕黄色	一个杂质峰 0.31 %	99.18	10d	浅棕黄色	二个杂质峰 0.51 %	98.90
40 ℃	0.5	浅棕黄色	一个杂质峰 0.24 %	99.04	1	棕黄色	二个杂质峰 0.38 %	98.24
RH75 %	2	棕黄色	二个杂质峰 0.89 %	96.08	3	棕黄色	四个杂质峰 2.92 %	90.82
	3	白色结晶粉末	未检出	99.46	6	白色	未检出	99.52
室温	12	灰棕色	0.85	97.11	18	灰棕色	1.61	94.32
	24	灰棕色	3.16	89.79				
	3	白色结晶粉末	未检出	99.66	6	白色	未检出	99.40
阴凉处	12	类白色	0.41	98.14	18	灰棕色	0.98	96.19
	24	灰棕色	1.47	93.63				
	3	白色结晶粉末	未检出	99.32	6	白色	未检出	99.42
冷处	12	白色	未检出	100.05	18	类白色	未检出	99.31
	24	类白色	0.36	98.74				

表 2 兰索拉唑片(No.980611) 稳定性试验结果

Tab 2 Stability study results of Lansoprazole tablets

贮存条件	贮存时间		考察项目			贮存时间	考察项目		含量	
	(mo)	性状	降解产物	溶出度	含量		(mo)	性状		降解产物
			(%)	(%)	(%)			(%)	(%)	(%)
初始		白色片	未检出	91.2	99.81					
光照	5d	白色片	未检出	91.4	99.76	10d	浅黄色片	一个杂质峰 0.21 %	90.5	99.02
高温	5d	白色片	未检出	90.5	99.20	10d	浅黄色片	一个杂质峰 0.32 %	89.2	98.62
40 ℃	0.5	浅黄色片	未检出	90.5	99.68	1	浅棕黄色片	一个杂质峰 0.38 %	90.2	98.91
RH75 %	2	棕黄色片	一个杂质峰 0.91 %	86.2	93.51	3	褐色片	二个杂质峰 2.81 %	80.1	90.21
	1	白色片	未检出	92.3	99.61	3	白色片	未检出	90.5	100.1
室温	6	白色片	未检出	91.2	99.38	12	白色片	未检出	89.5	100.2
	18	类白色片	未检出	88.7	99.51	24	浅黄色片	一个杂质峰 0.29 %	86.4	98.68
	1	白色片	未检出	92.3	100.3	3	白色片	未检出	90.8	99.25
阴凉处	6	白色片	未检出	91.3	100.1	12	白色片	未检出	90.2	99.62
	18	白色片	未检出	89.8	99.38	24	类白色	未检出	88.1	99.29

参考文献

[1] Hideain, Nobuhiro, Hiroshis. Differences in the anti-secretery action of the proton-pump inhibitor AG-1749 (lansoprazole) and the histamine H₂ receptor antagonist famotidine in rats and dogs[J]. Japan J Pharmacol, 1991, 55: 425.

[2] Tomoyuki I, Hiroshis, Masafumi N, et al. Lansoprazole a novel benzimidazole proton pump inhibitor and its related compounds have selective activity against helicobacter pylori[J]. Antimicrob

Agents Chemother, 1991, 3: 490.

[3] 卫生部药品标准(试行)[S]. WS-134(X106)-98.

[4] 林斌. 反相 HPLC 法测定兰索拉唑及片剂的含量[J]. 广东药学院学报, 1998, 14(4): 247.

[5] 曾小耘, 郑若纯, 庄静波, 等. 兰索拉唑肠溶片及肠溶胶囊溶出度的比较[J]. 中国药房, 2001, 12(3): 171.

[6] 中国药典. 2000 年版二部[M]. 2000: 附录 XD 第二法.

收稿日期: 2002-02-19