

RP-HPLC测定兰索拉唑制剂中主药及有关物质的含量

缪玉山¹,倪冲²,罗少华¹,倪桃² (1.东南大学附属中大医院,南京 210009;2.中国药科大学制药有限公司,南京 210009)

摘要:目的 建立测定注射用兰索拉唑及兰索拉唑肠溶片中主药及有关物质含量的反相高效液相色谱法。方法 以 Shim-pack C₁₈ (5 μm, 250 mm × 4.6 mm) 为色谱柱;流动相为甲醇-水-三乙胺-磷酸 (620:380:5:1.5);检测波长为 UV 284 nm;流速为 1 mL·min⁻¹。结果 兰索拉唑在 16~320 μg·mL⁻¹ ($r=0.9999$) 内呈良好线性关系;注射用兰索拉唑和兰索拉唑肠溶片平均回收率分别为 100.0%和 99.63%, RSD 分别为 1.08%和 1.03% ($n=9$)。结论 该方法简便、快速、准确、重现性好,可同时适用于分离和测定注射用兰索拉唑及肠溶片中有关物质及主药含量。

关键词: 兰索拉唑;注射;肠溶片剂;含量;有关物质;高效液相色谱法

中图分类号: R943.3; R917.101; R975.6 文献标识码: B 文章编号: 1007-7693(2008)07-0663-02

Determination of Lansoprazole of preparations and related substances by HPLC

MIAO Yu-shan¹, NI Chong², LUO Shao-hua¹, NI Tao² (1. Zhongda Hospital, Southeast University, Nanjing 210009, China; 2. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To establish a RP-HPLC method for the determination of content of Lansoprazole in Lansoprazole for injection and enteric-coated tablets and related substances. **METHODS** A Shim-Pack C₁₈ (5 μm, 250 mm × 4.6 mm) column and methanol-water-triethylamine-phosphoric acid (620:380:5:1.5) as the mobile phase were used at the flow rate 1.0 mL·min⁻¹. The detection wavelength was 284 nm. **RESULTS** The calibration curve was linear in the range of 16~320 μg·mL⁻¹ ($r=0.9999$). The lansoprazole for injection and enteric-coated tablets the average recovery were 100.0% and 99.63% respectively, the RSD was 1.08% and 1.03% ($n=9$) respectively. **CONCLUSION** The method is simple, rapid, accurate and reproducible for the simultaneous separation and determination of lansoprazole for injection and its enteric-coated tablets and related substances. This method can be used to control the quality of the preparations.

KEY WORDS: lansoprazole; injection; enteric-coated tablets; related substances; content; RP-HPLC

兰索拉唑 (Lansoprazole) 系继奥美拉唑 (Omeprazole) 之后由武田公司开发的世界上的第二个质子泵抑制剂类抗溃疡药^[1-2]。1992年初本品由武田制药厂和赫特公司 (属 Roussel Uclaf 公司) 在法国正式投放市场, 商品名分别为 Ogasit 和 Lanzor。目前国内兰索拉唑的剂型有片剂、胶囊剂, 规格为 15, 30 mg。注射用兰索拉唑由美国的武田和雅培的合资企业 TAP 公司开发, 于 2004 年 5 月 27 日获得 FDA 批准, 尚未在国内上市销售。为了满足国内临床用药, 我们开发了兰索拉唑肠溶片剂及注射用兰索拉唑, 为控制其质量, 我们建立了兰索拉唑含量测定的高效液相色谱法。该方法简便、快速、准确、重现性好, 可同时适用于分离和测定注射用兰索拉唑及肠溶片中有关物质及主药含量。

1 仪器与试剂

Waters600E 高效液相色谱仪; Waters486 紫外检测器; HW 色谱工作站。兰索拉唑对照品 (珠海民彤制药厂, 纯度:

100.0%); 注射用兰索拉唑 (规格为 30 mg, 批号: 050408, 050409, 050410); 兰索拉唑肠溶片 (规格为 30 mg, 批号: 050511, 050513, 050515); 甲醇为色谱纯, 其余均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 色谱条件与色谱行为

色谱柱: Shim-pack C₁₈ (5 μm, 250 mm × 4.6 mm); 流动相: 甲醇-水-三乙胺-磷酸 (620:380:5:1.5), (用磷酸调节 pH 至 7.3), 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长: 284 nm; 进样量: 20 μL。理论塔板数按兰索拉唑峰计算, 应不低于 1500。

2.2 对照品溶液和供试品溶液的制备

2.2.1 精密称取兰索拉唑对照品 40 mg, 置 50 mL 棕色量瓶中, 加甲醇溶解, 并稀释至刻度, 摇匀, 备用。

2.2.2 分别取注射用兰索拉唑 5 瓶与兰索拉唑肠溶片 20 片 (除去肠溶衣), 倾出内容物, 研细, 精密称定 (约相当于兰索拉唑 50 mg), 置 25 mL 棕色量瓶中, 加流动相溶解并稀释

至刻度,摇匀,精密量取 2 mL,置 25 mL棕色量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,作为供试品 1 和 2 溶液备用;另分别按注射用兰索拉唑和兰索拉唑肠溶片处方比例及制备工艺制备不含主药的空白辅料,按“供试品”项下方法制成空白供试品 1 和 2 溶液备用。

2.3 线性关系考察

精密称取兰索拉唑对照品溶液 0.5, 2.0, 4.0, 5.0, 6.0, 10.0 mL,分置 25 mL棕色量瓶中,用流动相稀释至刻度,摇匀,得系列浓度的溶液,分别量取 20 μ L注入液相色谱仪,记录色谱图,以兰索拉唑浓度(X)为横坐标,峰面积 Y为纵坐标,绘制标准曲线,回归方程为 $Y=30\,596.40X+71\,028.31$, $r=0.999\,9$ ($n=6$);结果表明:兰索拉唑在 16~320 μ g $\cdot$ mL $^{-1}$ 内色谱峰面积与浓度之间具有良好的线性关系。

2.4 精密度试验

精密称取兰索拉唑对照品溶液 20 μ L(浓度为 160 μ g $\cdot$ mL $^{-1}$),重复进样,按上述色谱条件测定峰面积积分值, $RSD=0.90\%$ ($n=6$),说明本法的精密度较好。

2.5 重复性试验

分别精密称取同一批号注射用兰索拉唑(批号 050408)和兰索拉唑肠溶片(批号 050511)样品,按供试品 1 和 2 的方法分别制备溶液,同时取兰索拉唑对照品同法操作,分别进样 20 μ L,记录色谱图,按外标法计算其含量,注射用兰索拉唑与兰索拉唑肠溶片的 RSD 分别为 0.83%和 0.90%,说明本法的重复性较好。

2.6 辅料干扰试验

在试验确定条件下,分别取空白供试品 1 溶液和空白供试品 2 溶液 20 μ L注入液相色谱仪,记录色谱图。结果表明:辅料对兰索拉唑峰无干扰,主峰与杂质峰的分离度好。

2.7 最低检测限

在试验确定条件下,按信噪比为 3($S/N=3$)对最低检测限进测定,结果表明:浓度为 50 ng $\cdot$ mL $^{-1}$,进样 20 μ L时,兰索拉唑峰信号约为噪音的 3 倍,即最低检测限为1 ng。

2.8 回收率试验

分别精密称取注射用兰索拉唑 10 瓶处方量辅料置研钵中,混匀,研细,再分别精密称取 10 瓶处方量 80%,100%,120%的兰索拉唑,加入,制成相应的低、中、高三种浓度的模拟样品,分别精密称取上述细粉适量,置 25 mL棕色量瓶中,加甲醇适量振摇使主药溶解,用甲醇稀释至刻度,摇匀,滤过,精密量取续滤液 2 mL置 25 mL棕色量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液;另分别精密称取兰索拉唑肠溶片 10 片处方量辅料置研钵中,以下同注射用兰索拉唑回收率试验制备方法。分别精密量取上述两种溶液 20 μ L进样,照含量测定项下的条件测定,计算回收率,测得注射用兰索拉唑的平均回收率为 100.0% ($n=9$), RSD 为 1.08%;

测得兰索拉唑肠溶片的平均回收率为 99.63% ($n=9$), RSD 为 1.03%。

2.9 样品的含量测定(峰面积外标法)

分别精密吸取对照溶液与供试品 1 溶液和供试品 2 溶液各 20 μ L注入液相色谱仪,记录色谱图,按外标法计算含量,即得。结果见表 1。

表 1 样品含量(标示量%, $n=3$)及有关物质测定结果

Tab 1 Results of samples of contents(labeled amount %, $n=3$) and related substances of determination

样品	批号	标示含量 /%	有关物质 /%
注射用索拉唑	050408	100.4	0.15
	050409	99.89	0.16
	050410	100.9	0.13
兰索拉唑肠溶片	050511	101.6	0.43
	050513	99.98	0.42
	050515	98.91	0.41

2.10 有关物质检查(峰面积归一法)

取注射用兰索拉唑及兰索拉唑肠溶片(除去肠溶衣),精密称取适量(约相当于兰索拉唑 50 mg),置 25 mL棕色量瓶中,加流动相溶解并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液;精密量取供试品溶液各 1 mL,置 100 mL棕色量瓶中,加流动相稀释至刻度,摇匀,作为对照溶液。量取对照溶液 20 μ L,注入液相色谱仪,调节仪器灵敏度,使主成分峰峰高为满量程的 20%~25%,再分别精密量取供试品溶液与对照溶液各 20 μ L注入液相色谱仪,记录色谱图至主成分峰保留时间的 3 倍。供试品溶液色谱图中如有杂质峰,量取各杂质峰面积,计算有关物质的量。结果见表 1。

3 讨论

建立的 HPLC可实现兰索拉唑与辅料的有效分离,两者之间的分离度大于 1.5,色谱柱效高。

本品在 16~320 μ g $\cdot$ mL $^{-1}$ 浓度范围内与色谱峰面积线性良好,含量测定回收率高且重现良好,可克服辅料及有关物质的干扰,具有准确、可靠、灵敏度高等特点,对控制其相关制剂的质量具有重要的意义。

参考文献

[1] HUANG Y J. Progress of pharmacological and clinical application of lasoprazole, a new proton pump inhibitor[J]. Chin New Drugs J(中国新药杂志), 1997, 6(2): 107-109.
[2] ZHANG X L. Clinical Drug Reference (药物临床信息参考) [M]. Vol2. Sichuan: Science and technology Press, 2004: 549-550.

收稿日期: 2007-08-21