

注射用雷贝拉唑钠的制备及安全性评价

谢建康^{1,2}, 梁文权¹ (1.浙江大学药学院, 杭州 310058; 2.杭州德默医药科技有限公司, 杭州 310052)

摘要: 目的 筛选注射用雷贝拉唑钠处方及制备工艺, 并对制剂的安全性进行评价。方法 应用化学动力学原理考察雷贝拉唑钠降解规律; 通过对pH、溶媒、金属离子、支撑剂、抗氧剂及活性炭用量等因素进行考察, 筛选出最佳处方和工艺, 并进行了血管刺激性、溶血及过敏试验。结果 雷贝拉唑钠对碱度的敏感度最大, 液体状态下需要调节pH11以上, 并筛选得到合适的支撑剂、抗氧剂及活性炭的用量; 制备的冻干粉针无血管刺激性、无溶血现象、无过敏反应。结论 制备所得的制剂质量稳定, 制备工艺简单可行, 制备的制剂安全性好。

关键词: 雷贝拉唑钠; 冷冻干燥; 制剂安全性; 稳定性

中图分类号: R944.11 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693 (2009) 05-0385-03

Preparation of Rabepazole Sodium for Injection and Its Animal Test on Safty

XIE Jiankang^{1,2}, LIANG Wenquan¹ (1.School of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; 2.Dualpharma Technology(Hangzhou)Co.,Ltd. Hangzhou 310052, China)

ABSTRACT: OBJECTIVES To chose the best prescription and prepare Rabepazole Sodium for injection and investigate its safety. **METHODS** Several kinds of parameter were chosen to prepare lyophilized injection of Rabepazole Sodium such as pH, solvent, Metal ions, excipient, antioxidant and activated carbon. The degradation pattern of Rabepazole Sodium and its effects were measured. At the same time, Irritative, anaphylaxis and haemolytic tests were performed to evaluate the injectable safety of Rabepazole Sodium for injection. **RESULTS** The pH of the solution should be adjusted above 11 and append a little antioxidant. The preparation had no hemolysis phenomenon, no significant irritation effect on vessels and no allergic response. **CONCLUSIONS** The technics of preparing Rabepazole Sodium for injection is simple. The animal tests on safety is up to grade and the preparation is stabilize.

KEY WORDS: pharmaceutics; Rabepazole Sodium; lyophilization; drug safty

雷贝拉唑 (Rabepazole) 是一种新型的质子泵抑制剂^[1-3], 化学名为2-[[[4-(3-甲氧基丙氧基)-3-甲基-2-吡啶基]甲基]亚磺酰基]-1H-苯并咪唑钠盐。用于治疗酸相关性疾病, 如消化性溃疡、胃食管反流性疾病、卓-艾氏综合征等。H₂受体拮抗剂和质子泵抑制剂是治疗酸相关消化性疾病最常用的2类药物, 它们均升高胃pH, 但质子泵抑制剂作用于H⁺/K⁺-ATP酶, 强烈抑制胃酸分泌, 并使胃pH产生较大且持久的升高。雷贝拉唑钠 (Rabepazole Sodium) 是最新的质子泵抑制剂, 与奥美拉唑 (Omeprazole)、兰索拉唑 (Lansoprazole) 和泮妥拉唑 (Pantoprazole) 等相比, 它的优势在于: 极少经P450同工酶代谢而无明显的药物相互作用; 能快速持久抑制胃酸分泌, 用药第1天即可缓解临床症状, 该品与奥美拉唑、兰索拉唑和泮妥拉唑比较, 抑酸作用更强、更快, 对酸相关性疾病的临床疗效更优越; 并有资料表明, 雷贝拉唑是唯一一个能增加胃粘蛋白量和粘液生成的质子泵抑制剂, 其独一

无二的药理学特性, 可能转化为在酸相关疾病中保护上消化道粘膜的附加临床优势。目前国内市场上只出现雷贝拉唑肠溶片, 本文主要研究了吸收更快捷的注射用雷贝拉唑钠的制备, 并对制剂的安全性进行评价。

1 仪器与材料

JAD 型冷冻干燥机 (杭州佳洁机电设备有限公司生产); Shimadzu LC-10AT液相色谱仪 (岛津仪器苏州有限公司生产); 注射用雷贝拉唑钠 (规格20 mg, 自制, 批号060901); 原料药来源 (丽珠集团常州康丽制药有限公司, 批号060302)。

2 方法与结果

2.1 含量测定方法

2.1.1 色谱条件^[4-5] Shimadzu LC-10AT液相色谱仪; SPD-10A紫外检测器; Diamonsil C₁₈, 检测波长286 nm; 流动相为磷酸盐缓冲液 (取磷酸氢二钠1.119 g和磷酸二氢钠0.179 g, 加水1 000 mL溶解, 混匀)-乙腈 (60:40), 流速1.0 mL·min⁻¹。

2.1.2 测定方法 将供试品加水配制成约含雷贝拉唑钠0.2 mg·mL⁻¹的溶液,精密量取20 μL注入液相色谱仪,按外标法以峰面积计算。

2.2 注射用雷贝拉唑钠的制备^[6]

2.2.1 pH值的确定 称取雷贝拉唑钠原料适量,用缓冲盐分别配制成pH 8~12范围的溶液,室温放置2 d,分别在2, 4, 6, 24, 48 h取样,测定雷贝拉唑钠峰面积,计算含量W(%),以logW对时间作图,结果见图1。

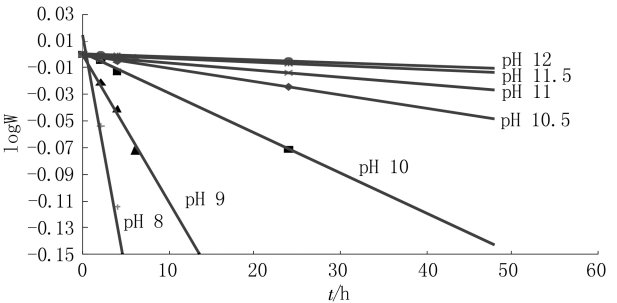


图1 雷贝拉唑钠在不同pH缓冲液中降解曲线图
Fig 1 Degradation curve of Rabeprazole Sodium in buffer solution

根据数据,随着时间的延长药物的浓度逐渐下降,经过模型嵌合其降解速率符合一级速率方程,即:

$$\log W = \frac{k}{2.303} t + \log W_0$$

一级降解常数及半衰期见表1。结果表明:随着溶液碱度的增大,雷贝拉唑钠降解的速率逐渐变小,说明雷贝拉唑钠的稳定性跟溶液碱度关系很大。最终确定本品在配制原液时的pH值为11~12。

表1 雷贝拉唑钠在不同pH的缓冲液中的一级降解常数和半衰期

Tab 1 Apparent first-order rate constants and half-lives of Rabeprazole Sodium in buffer solution			
pH	k _{obs} /h ⁻¹	t _{1/2} /h	r
8	0.353	0.89	0.999 6
9	0.011	27.32	0.999 4
10	0.003	100.44	0.999 2
10.5	0.001	300.33	0.997 9
11	0.000 5	599.66	0.985 1
11.5	0.000 3	1 001.77	0.989 7
12	0.000 2	1 503.65	0.906 7

2.2.2 溶媒的选择 分别用水、30%乙醇、50%乙醇、30%丙二醇、50%丙二醇溶解原料并配制成相同浓度的溶液,室温放置,以性状为指标,观察其在各种不同溶媒中的稳定情况。结果见表2,未调节酸碱度时,溶液性状变化快慢顺序为水>30%丙二醇>30%乙醇>50%丙二醇>50%乙醇。说明雷贝拉唑钠在有机溶媒中较稳定。但各条件均无法满

足注射小针的要求,考虑本品为冻干制品,故选择以水作为该制剂的原液配制溶剂。

表2 溶媒对雷贝拉唑钠稳定性的影响

Tab 2 Description of Rabeprazole Sodium in different solvents					
溶剂	水	乙醇		丙二醇	
		30%	50%	30%	50%
0 d	澄明	澄明	澄明	澄明	澄明
1 d	黑色	淡黄色	澄明	淡黄色 ⁺⁺	淡黄色 ⁺
5 d	黑色↓	黑色↓	淡黄色	黑色↓	黄色

2.2.3 金属离子的影响 将雷贝拉唑钠原料溶于适量注射用水中,调节溶液pH值11.5,平分6份,分别加入1 mmol的Cu²⁺、Fe³⁺、Fe²⁺、Mn²⁺、Zn²⁺等金属离子,室温放置与未加金属离子的原液进行比较。以含量为指标,观察金属离子对本品稳定性的影响。结果发现各金属离子对于雷贝拉唑钠的影响均不大。制备本品的冻干粉针剂时不需加入金属螯合剂。含量变化情况见表3。

表3 金属离子对雷贝拉唑钠溶液稳定性的影响(%)

Tab 3 Stability of Rabeprazole Sodium in different Metal ions(%)					
赋形剂	0 h	2 h	4 h	6 h	54 h
H ₂ O	100	99.5	99.0	99.2	96.9
Cu ²⁺	100	99.2	97.3	96.3	92.8
Fe ³⁺	100	99.9	99.2	99.5	97.2
Fe ²⁺	100	99.5	98.9	98.4	85.4
Mn ²⁺	100	99.6	99.9	99.6	94.3
Zn ²⁺	100	99.0	98.7	98.8	94.0

2.2.4 支撑剂的选择 将雷贝拉唑钠原料分别与适量甘露醇、氯化钠、磷酸氢二钠、葡萄糖和山梨醇混合后,加入适量注射用水,调节溶液pH 11.5,于室温下放置,以性状及含量比较其与未加赋型剂溶液的稳定性。结果表明在6 h内各赋形剂对溶液状态的雷贝拉唑钠的稳定性基本无影响。考察加入不同量的甘露醇(分别为0.1、0.2、0.3 g·瓶⁻¹)进行冻干预试验,结果发现用量为0.1 g·瓶⁻¹的制品外观有塌陷现象,用量为0.3 g·瓶⁻¹的制品配制时溶解较慢,故考虑在配制本品溶液加入甘露醇作为赋型剂,用量为0.2 g·瓶⁻¹。

2.2.5 抗氧剂的影响 将雷贝拉唑钠原料溶于适量注射用水中,加入1 mg·mL⁻¹亚硫酸钠,调节溶液pH值11.5,室温放置。以性状及含量比较其稳定性。结果在室温放置2 d后,未加抗氧剂的溶液已变成混浊淡黄色,加入抗氧剂的溶液仍澄清无色。表明抗氧剂的加入对于雷贝拉唑钠的稳定性有一定提高作用,故考虑加入在本品冻干制品中加入适量的亚硫酸钠作为本品的抗氧剂。

2.2.6 活性炭用量的筛选 按处方配制雷贝拉唑钠药液, 之后分别加入质量浓度0、0.05、0.1、0.2 g·L⁻¹的活性炭吸附热原, 搅拌0.5 h之后滤过, 观察药液的澄明度, 并考察主药含量的变化, 结果见表4。处方中活性炭用量在0.1~0.2 g·L⁻¹内对主药含量的影响不大, 且药液的澄明度均符合规定, 故在处方中活性炭用量选为0.1 g·L⁻¹。

表4 活性炭对雷贝拉唑钠的影响

Tab 4 The effect of activated carbon to Rabeprazole Sodium

活性炭质量浓度/g·L ⁻¹	澄明度	雷贝拉唑钠含量/%
0	澄明	100.0
0.05	澄明	98.4
0.1	澄明	97.9
0.2	澄明	95.0

2.2.7 低共熔点的测定及冻干曲线的设计 用电阻法测定本品共熔点, 先将制品溶液冷冻, 再逐渐加热, 同时测定电阻变化, 观察电阻突跃点为-6 ℃。

冻干曲线设计: 将药液于冷冻干燥箱中预冻温度-45 ℃, 预冻时间5 h, 升华温度-20 ℃, 抽真空≤20 Pa, 升华时间约18 h, 然后升温干燥, 干燥温度低于40 ℃, 干燥时间约8 h。

2.2.8 注射用雷贝拉唑钠处方及制备工艺 根据上面实验结果, 确定注射用雷贝拉唑钠的处方为: 雷贝拉唑钠20 g, 甘露醇200 g, 亚硫酸钠2 g, 注射用水加至2 000 mL, 制成1 000 支。

称取处方量的甘露醇、亚硫酸钠, 加入总量80%的注射用水, 搅拌使溶解。待溶液冷却至室温, 用氢氧化钠试液调节溶液pH至11.5。在避光条件下, 精密称入处方量的雷贝拉唑钠, 搅拌使溶解。加注射用水至全量。加入0.1 g·L⁻¹的针用活性炭室温搅拌30 min, 脱炭过滤至澄明, 再用0.22 μm微孔滤膜过滤除菌, 分装至5 mL的西林瓶中, 2 mL·支⁻¹。置冷冻干燥箱中, 按“2.1.7”项下方法冷冻干燥后, 压塞、轧盖, 即得。全部操作应在无菌条件下进行。

2.3 稳定性试验^[7]

对制得的注射用雷贝拉唑钠进行稳定性试验, 结果加速试验(25℃±2℃, RH 60%±10%) 6个月, 样品的含量下降2%, 有关物质增加1%; 长期试验(6℃±2℃) 6个月, 样品的含量和有关物质基本无变化。表明本法制得的制剂质量稳定。

2.4 注射用雷贝拉唑钠安全性试验^[8]

以5 mL (含雷贝拉唑钠20 mg) ·只⁻¹的剂量给家兔右耳静脉注射给药。结果未见对家兔耳缘静脉及周围组织有明显的刺激作用。

以0.5 mL (含雷贝拉唑钠2 mg) ·只⁻¹的剂量给豚鼠腹腔注射给药。豚鼠在注射后行动自如, 未见出现如竖毛、呼吸困难、打喷嚏、干呕或咳嗽等过敏现象。

分别以含雷贝拉唑钠4、2、1、0.5 mg·mL⁻¹的浓度作为供试溶液, 采用2%兔红细胞进行溶血试验。结果表明, 含雷贝拉唑钠0.5 mg·mL⁻¹的浓度的供试品溶液对兔红细胞无溶血和凝集作用。其他浓度的溶液均有不同程度的溶血。以0.9%氯化钠溶液溶解雷贝拉唑钠原料进行试验, 结果相同。

3 讨论

3.1 通过调节溶液pH值大于11并加入适量抗氧剂后, 雷贝拉唑钠水溶液的稳定性有很大的提高, 其它如金属离子、溶媒及支撑剂等因素对于雷贝拉唑钠的稳定性影响不大或基本无影响。生产的制品外观饱满, 复溶性好。该法工艺简单, 快捷易行。

3.2 本品剂量为20 mg, 按拟临床试用推注浓度(4 mg·mL⁻¹) 进行试验, 出现溶血和血球凝集反应现象, 浓度在0.5 mg·mL⁻¹以下时, 未出现溶血和凝集作用。故可将本品溶解于40 mL以上等渗注射液中注射使用, 不推荐将本品溶于5 mL注射液中直接推注使用。注射剂的溶血可由多种理化因素和毒素引起, 在体外, 如低渗溶液、机械性强力振荡、突然低温冷冻(-20~-25 ℃) 或突然化冻、过酸或过碱, 以及酒精、乙醚、皂碱、胆碱盐等均可引起溶血, 扣除本品所用辅料等其他因素, 以等渗的氯化钠溶液溶解雷贝拉唑钠原料后仍然未能改善, 说明原料本身存在溶血问题。具体原因有待于进一步研究。

REFERENCES

- [1] LI J. Pariet [J]. Chin New Drugs J (中国新药杂志), 2001, 10(8): 623-624.
- [2] MINER P, KATZ P O, CHEN Y, et al. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole and rabeprazole: a five-way crossover study [J]. Am J Gastroenterol, 2003, 98 (12): 2616-2620.
- [3] FENG C L, GUO X Q. Clinical Application of Rabeprazole [J]. Heilongjiang Med J (黑龙江医学), 2004, 28(1): 61-62.
- [4] National standard (YBH11012004)[S].
- [5] PEI X L, LIU Y M, et al. Assay and test for related substances of sodium rabeprazole by HPLC [J]. Chin Pharm J (中国药学杂志), 2004, 39(8): 631
- [6] TU X D, ZHANG J S, ZHU J B. Pharmaceuticals [M]. 3rd. Beijing: People's Medical Publishing House. 2004: 314-321.
- [7] Ch.P(2005) Vol II (中国药典 2005 年版. 二部)[S]. 2005: Appendix: 176-179.
- [8] SFDA, Guidance Documents for INDs [S]. 2005: 243-256.

收稿日期: 2008-03-31