

注射用兰索拉唑制备、质量控制及稳定性考察

曹永安¹, 刘留成², 吉同琴², 朱梅红², 陈祥峰^{2*}

(1. 江苏职工医科大学, 南京 210029; 2 江苏奥赛康药业有限公司, 南京 211112)

摘要 目的: 制备注射用兰索拉唑, 建立其质量控制方法并考察其稳定性。 **方法:** 制备注射用兰索拉唑; 采用高效液相色谱法测定其含量及有关物质, 并对制剂进行稳定性考察。 **结果:** 本品处方以每瓶 50 mg甘露醇作为赋形剂, 用 0.1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液调节 pH 为 11.0 兰索拉唑浓度在 20.51~205.1 μg·mL⁻¹ 范围内线性关系良好 ($r = 0.9999$ $n = 5$); 恒温加速试验 6 个月及长期留样 24 个月时主药含量及有关物质未见明显变化。 **结论:** 该制剂处方工艺可行, 质量可控, 稳定性良好; 所建立的含量测定方法重复性好, 专属性强, 结果准确可靠。

关键词: 注射用兰索拉唑; 制备; 质量控制; 稳定性

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254-1793(2009)09-1510-04

Preparation, quality control and stability study for lansoprazole for injection

CAO Yong-an¹, LU Liu-cheng², JI Tong-qin², ZHU Mei-hong², CHEN Xiang-feng²

(1. Jiangsu Staff Medical University, Nanjing 210029, China; 2. Jiangsu Aosaikang Pharmaceutical Co., Ltd., Nanjing 211112, China)

Abstract Objective To prepare lansoprazole for injection, establish its quality control and determine its stability. **Methods** The type and dosage of the excipients in the formula were optimized the lansoprazole for injection with its content determined by HPLC. Meanwhile its stability was tested. **Results** 50 mg per bottle mannitol solution was selected with 0.1 mol·L⁻¹ sodium hydroxide solution as the major excipient adjusting pH to 11.0. The linear range of lansoprazole was 20.51~205.1 μg·mL⁻¹, $r = 0.9999$ ($n = 5$); No obvious changes were observed at 6 months of an accelerated test or 24 months of long-term storage test. **Conclusion** The preparation is controllable and stable in quality, and the established method is reliable and specific for the quantitation of lansoprazole.

Key words lansoprazole for injection; preparation; quality control; stability

兰索拉唑 (lansoprazole)^[1] 是继奥美拉唑之后新一代质子泵抑制剂, 由日本武田公司开发, 1992 年在法国首次上市。因其作用机制独特, 作用特异性高, 作用强度大且时间长, 广泛用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、返流性食管炎等。本公司研发了注射用兰索拉唑, 并同时建立其质量控制方法和考察其稳定性。

1 仪器及试剂

岛津高效液相色谱仪系统包括 LC-10ATvp 泵, SPD-10Avp 紫外检测器, C-R6A 色谱数据处理仪; PHS-3C 型精密数显 pH 计 (上海精科); 303-1 电热培养箱 (江苏东台仪器厂)。

兰索拉唑对照品 (纯度: 99.64%; 批号:

050203); 兰索拉唑原料 (批号: 050201) 均由扬州市三药制药有限公司提供; 注射用兰索拉唑 (规格: 30 mg·支⁻¹; 批号: 20050301, 20050305, 20050309) 由江苏奥赛康药业有限公司提供; 甘露醇由山东烟台海藻工业公司提供; 乙腈为色谱纯; 其余试剂为分析纯; 注射用水为自制。

2 制备工艺

2.1 辅料的选择及用量与溶液 pH 的确定 按表 1 中的处方设计不同的冻干药液进行配制, 观察兰索拉唑溶解性及溶液的颜色。配制方法为按下述处方称取相应的主药与辅料, 加注射用水至刻度并用 0.1 mol·L⁻¹ 氢氧化钠溶液调节溶液 pH。过 0.22 μm 微孔滤膜精滤除菌, 灌装 (每

* 通讯作者 Tel: (025) 51198909 Fax: (025) 52162777; E-mail: njchenx@yahoo.com.cn

瓶 5 mL 药液), 半加塞, 冷冻干燥, 得注射用兰索拉唑。表 1 显示兰索拉唑溶解度随 pH 升高明显增加, 本品在 $\text{pH} \geq 11.0$ 时有良好的溶解度; 同时考虑到人体对 pH 的耐受程度, 故将本品的 pH 定

为 11.0。对冻干制品的成型性观察, 处方中加入 $50 \text{ mg} \cdot \text{支}^{-1}$ 甘露醇作为赋形剂, 成品成型良好, 呈疏松块状物及粉末。

表 1 辅料及 pH 选择试验结果
Tab 1 Selection of excipients and pH

编号 (No.)	规格 (strength) mg per bottle	甘露醇 (mannitol) mg per bottle	溶液 (solution) pH	溶解性 (resolvable)	成型性 (molding)	pH	可见异物 (visible foreigner)
1	30	0	10.5	不溶 (insoluble)			
2	30	0	11.0	溶解 (dissolve)	粉末 (powder)	10.93	合格 (confirmed)
3	30	0	11.5	溶解 (dissolve)	粉末 (powder)	11.28	合格 (confirmed)
4	30	20	11.0	溶解 (dissolve)	一般 (general)	10.88	合格 (confirmed)
5	30	20	11.5	溶解 (dissolve)	一般 (general)	11.23	合格 (confirmed)
6	30	50	11.0	溶解 (dissolve)	良好 (good)	10.82	合格 (confirmed)
7	30	50	11.5	溶解 (dissolve)	良好 (good)	11.19	合格 (confirmed)

2.2 溶液稳定性考察 按表 1 中编号 6 的处方配制兰索拉唑溶液, 室温下放置, 于第 0, 1, 2, 4, 6, 8 h 分别取样, 考察溶液外观性状、可见异物、pH、含量及有关物质, 结果见表 2。实验结果表明: 注射用兰

索拉唑溶液于室温下放置 6 h, 各项考察指标未见明显变化; 放置 8 h, pH、有关物质略有变化, 但仍在标准范围内。故兰索拉唑从配制到灌装结束最好在 6 h 内完成。

表 2 溶液稳定性考察
Tab 2 The stability of solution

时间 (time) / h	外观性状 (appearance)	可见异物 (visible foreigner)	pH	含量 (assay) mg $\cdot$ mL $^{-1}$	有关物质 (related substance) %
0	无色澄清 (colourless clear)	符合规定 (confirmed)	11.05	6.04	0.36
1	无色澄清 (colourless clear)	符合规定 (confirmed)	11.03	6.05	0.36
2	无色澄清 (colourless clear)	符合规定 (confirmed)	11.03	6.03	0.35
4	无色澄清 (colourless clear)	符合规定 (confirmed)	11.02	6.04	0.38
6	无色澄清 (colourless clear)	符合规定 (confirmed)	10.99	6.03	0.38
8	无色澄清 (colourless clear)	符合规定 (confirmed)	10.92	6.01	0.51

3 质量控制

3.1 色谱条件 色谱柱: Shim-pack CLC-ODS (150 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 流动相^[2]: 水-乙腈-三乙胺 (60:40:1), 用磷酸调节 pH 至 7.0; 流速: $1.0 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$; 检测波长: 285 nm; 进样体积: 20 μL 。

3.2 系统适应性

3.2.1 辅料干扰性试验 取甘露醇约 42 mg 置 25 mL 量瓶中, 加混合溶剂 [水-乙腈-三乙胺 (60:40:1), 用磷酸调节 pH 至 10.0] 溶解并稀释至刻度, 摇匀; 另取本品内容物适量 (约相当于兰索拉唑 25 mg), 置 25 mL 量瓶中, 加混合溶剂溶解并稀释至刻度, 摇匀; 取上述 2 种溶液分别进样, 见图 1-A、B, 结果表明辅料对有关物质检查无干扰。

3.2.2 破坏性试验 酸破坏: 取本品内容物适量

(约相当于兰索拉唑 25 mg), 置 25 mL 量瓶中, 加 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 2 mL, 摇匀, 置室温下放置 10 min 后, 溶液显红色, 加混合溶剂稀释至刻度, 摇匀, 进样; 氧化破坏: 取本品内容物适量 (约相当于兰索拉唑 25 mg), 置 25 mL 量瓶中, 加 30% 双氧水溶液 2 mL, 摇匀, 置室温下放置 10 min 后, 溶液显淡黄色, 加混合溶剂稀释至刻度, 摇匀, 进样; 高温破坏: 取本品内容物适量 (约相当于兰索拉唑 25 mg), 置 25 mL 量瓶中, 加水 2 mL 使溶解, 置 100°C 水浴上加热 10 min 后, 放冷, 溶液显红色, 加混合溶剂稀释至刻度, 摇匀, 进样; 强光照破坏: 取本品内容物适量 (约相当于兰索拉唑 25 mg), 置 25 mL 量瓶中, 加混合溶剂溶解并稀释至刻度, 摇匀, 置强光下 (4500 lx) 放置 4 h, 溶液显淡

黄色, 摇匀, 进样。结果各破坏条件下均产生数个分解产物峰, 各分解产物峰与主峰得到很好分离, 此色谱条件能满足本品有关物质检查的需要。见图 1-C、D、E、F。

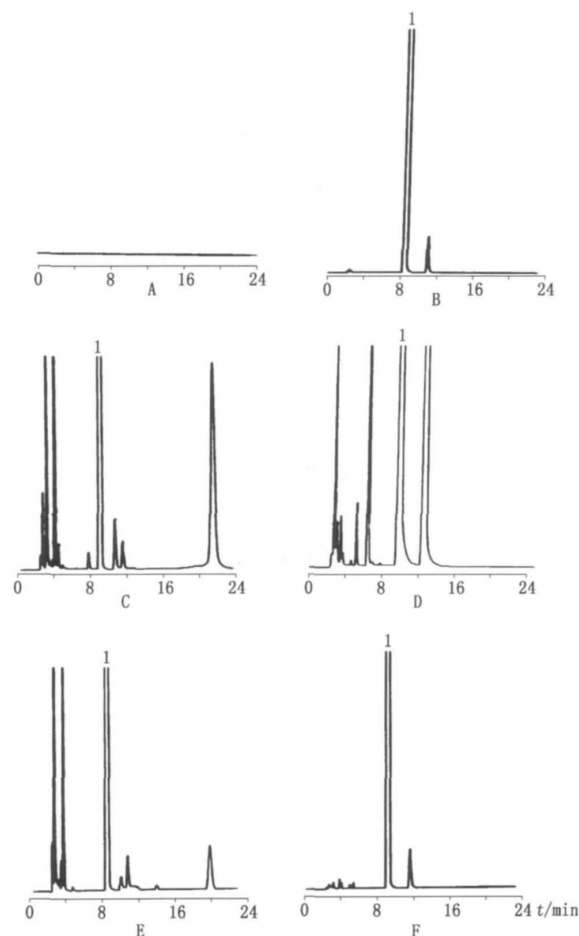


图 1 HPLC 强力破坏试验色谱图

Fig 1 HPLC chromatograms of forced degradation studies

A. 辅料 (adjuvant) B. 样品 (sample) C. 酸破坏 (samples treated with acid) D. 氧化破坏 (samples treated with H_2O_2) E. 热破坏 (samples treated by heat) F. 光破坏 (samples treated by light)
1. 兰索拉唑 (lansoprazole)

3.3 线性关系考察 取以氢氧化钾为干燥剂室温减压干燥至恒重的兰索拉唑对照品适量 (约 50 mg), 精密称定, 置 50 mL 量瓶中, 先加入少量乙醇溶解, 再加混合溶剂稀释至刻度, 摇匀; 分别精密量取该溶液 1, 3, 5, 7, 10 mL, 置 50 mL 量瓶中, 加混合溶剂稀释至刻度, 摇匀, 即得浓度为 20.51, 61.53, 102.6, 143.6, 205.1 $\mu g \cdot mL^{-1}$ 对照品系列溶液; 精密量取上述系列溶液各 20 μL , 注入液相色谱仪, 记录色谱图, 以进样浓度 (C) 为横坐标, 兰索拉唑峰面积 (A) 为纵坐标进行线性回归, 得回归方程:

$$A = 7.692 \times 10^4 C + 648.8, \quad r = 0.9999 (n = 5)$$

结果表明, 兰索拉唑进样浓度在 20.51~205.1 $\mu g \cdot mL^{-1}$ 的范围内, 与峰面积呈良好的线性关系。

3.4 精密度的试验 进样精密度: 精密量取“3.3”项下浓度为 102.6 $\mu g \cdot mL^{-1}$ 对照品溶液 20 μL 连续进样 5 次, 峰面积的 RSD = 0.22%, 精密度良好。中间精密度: 取同一批样品, 照“3.9”项下的方法, 由 2 人于不同时间在不同的液相色谱仪上分别测定含量, 结果 RSD = 0.27% ($n = 8$)。

3.5 重复性试验 取同一批样品, 照“3.9”项下的方法, 平行制备 6 份供试品溶液, 分别测定其含量。结果平均含量为 99.4%, RSD = 0.23%。

3.6 供试品溶液的稳定性试验 取“3.5”项下供试品溶液 1 份, 分别于 0, 1, 2, 4, 6, 8 h 进样, 测定兰索拉唑峰面积, 结果 RSD = 0.21%, 表明供试品溶液在 8 h 内稳定。

3.7 回收率试验 按本品处方主药量的 80%, 100%, 120%, 精密称取兰索拉唑对照品适量, 按处方工艺加入辅料配制, 精密分装后冻干, 取冻干品, 照“3.9”项下方法, 分别测定每批样品中兰索拉唑的含量, 根据测得量与加入量的比值, 计算回收率, 结果见表 3。

表 3 回收率试验结果

Tab 3 Result of recovery tests

加入量 (added) /mg	测得量 (found) /mg	回收率 (recovery) /%	平均回收率 (average recovery) /%	RSD /%
20.18	20.07	99.4	99.7	0.45
20.07	20.12	100.2		
20.13	20.01	99.4		
25.25	25.24	100.0	99.9	0.24
25.19	25.10	99.6		
26.14	26.17	100.1		
30.30	30.25	99.8	99.7	0.60
31.02	30.72	99.0		
30.79	30.86	100.2		

3.8 有关物质测定 取本品内容物适量 (约相当于兰索拉唑 25 mg), 精密称定, 置 25 mL 量瓶中, 加混合溶剂溶解并稀释至刻度, 摇匀, 即得供试品溶液; 精密量取供试品溶液 1 mL, 置 100 mL 量瓶中, 加混合溶剂稀释至刻度, 摇匀, 作为对照溶液。照“3.1”项下的色谱条件, 取对照溶液 20 μL 注入液相色谱仪, 调节检测灵敏度, 使主成分色谱峰的峰高为满量程的 10%~25%, 再精密量取供试品溶液与对照溶液各 20 μL 注入液相色谱仪, 记录色谱图至

主成分峰保留时间的 2 倍。量取各杂质峰面积之和,用自身对照法测定有关物质的含量,测得 20050301, 20050305, 20050309 批样品中有关物质分别为 0.35%, 0.33%, 0.35%。

3.9 含量测定 精密称取内容物适量(约相当于兰索拉唑 50 mg),置 50 mL 量瓶中,加混合溶剂溶解并稀释至刻度,摇匀,精密量取 5 mL 置 50 mL 量瓶中,加混合溶剂稀释至刻度,摇匀,即得供试品溶液;另取兰索拉唑对照品适量,精密称定,先用少量乙腈振摇使溶解,再加混合溶剂制成每 1 mL 中约含 0.1 mg 的溶液作为对照品溶液。照“3.1”项下的色谱条件,精密量取对照品溶液和供试品溶液各 20 μ L,注入液相色谱仪,记录色谱图。按外标法以峰面积计算,测得 20050301, 20050305, 20050309 批样品的标示百分含量分别为 101.3%, 98.5%, 99.7%。

4 稳定性考察^[3]

4.1 影响因素试验 取注射用兰索拉唑在光照(4500 $\pm$ 500) lx 高温(60 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C、低温(4 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C 条件下放置 10 d 分别于 0.5, 10 d 取样考察,结果外观性状、溶液的澄清度与颜色、碱度、标示量、有关物质等指标与放置前相比均无明显变化。

4.2 恒温加速试验 取 3 批注射用兰索拉唑(批号: 20050301, 20050305, 20050309)置于温度(40 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C, RH 75% $\pm$ 5% 条件下,放置 6 个月,在此期间分别于第 0, 1, 2, 3, 6 个月取样,考察其外观性状、溶液的澄清度与颜色、碱度、标示量、有关物质等方面的变化,结果显示本品在加速试验条件下放置 6 个月,各项考察指标与放置前比较均未发生明显变化。

4.3 长期留样试验 取 3 批注射用兰索拉唑(批号: 20050301, 20050305, 20050309)置于温度(25 $\pm$ 2) $^{\circ}$ C, RH 60% $\pm$ 10% 条件下,放置 24 个月,在此期间分别于第 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 个月取样考察,结果其外观性状、溶液的澄清度与颜色、碱度、标示量、无菌、细菌内毒素等方面与放置前相比均无明显变化;随着放置时间的延长,有关物质略有增加,但仍在合格范围内。结果显示本品在长期试验条件下放置 24 个月较为稳定。

5 讨论

5.1 注射用兰索拉唑碱度为 10.8 左右,在临床使用过程中^[4],加入到 250 mL 生理氯化钠溶液中,测得 pH<10.0 在人体可以耐受的范围内,从而减少其对人体的刺激性。

5.2 处方中加入 0.1 mol $\cdot$ L⁻¹ 氢氧化钠溶液调节 pH,而不采用氢氧化钠固体,原因是兰索拉唑遇热不稳定,当加入氢氧化钠固体时瞬间产生大量热量,使得兰索拉唑降解产物明显增加。

参考文献

- 1 Maich NM, Smith C. Lansoprazole IV: A new delivery method for an established PPI Formulary, 2003 38(12): 705
- 2 USP 30- NF 25. 2007 Asian Edition. Volume 2, Official Monographs lansoprazole (2451- 2452)
- 3 ChP(中国药典). 2005. Vol III (二部): Appendix(附录) XIX C
- 4 YANG Yan(杨艳). Compatibility of lansoprazole for injection with four infusion solution(注射用兰索拉唑与常见输液的配伍稳定性). *Chin J New Drugs*(中国新药杂志), 2007, 16(10): 794

(本文于 2008 年 7 月 15 日修改回)