

奥美拉唑镁肠溶片含量测定方法的改进

孙蕊¹, 刘世超²

(1.河南省洛阳市中心医院药剂科, 河南洛阳 471009; 2.河南省洛阳市妇女儿童医疗保健中心药剂科, 河南洛阳 471000)

[摘要] 目的:建立高效液相法测定奥美拉唑镁肠溶片含量的方法。方法:采用 Diamonsil-C₁₈(4.6 mm×150 mm, 5 μm) 色谱柱;流动相:甲醇-水-磷酸-三乙胺(65:35:0.12:0.3);检测波长:302 nm;流速:1.0 ml/min。结果:奥美拉唑镁在 13.3182~31.0758 μg 范围内与峰面积呈良好的线性关系($r=0.999\ 0$),平均回收率为 101.14%, $RSD=1.64\%$ 。结论:本法简便、准确、重现性好,可用于奥美拉唑镁肠溶片的质量控制。

[关键词] 高效液相法;奥美拉唑镁;奥美拉唑镁肠溶片;含量测定

[中图分类号] R927.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-7210(2011)01(a)-061-03

Improve method for the content determination of Omeprazole Magnesium Enteric-coated Tablets

SUN Rui¹, LIU Shichao²

(1.Department of Pharmacy, the Center Hospital of Luoyang City, Luoyang 471009, China; 2.Department of Pharmacy, Woman and Children Health Care Center in Luoyang City, Luoyang 471000, China)

[Abstract] **Objective:** To establish a method for the content determination of Omeprazole Magnesium in Omeprazole Magnesium Enteric-coated Tablets by HPLC. **Methods:** The Diamonsil-C₁₈ (4.6 mm×150 mm, 5 μm) column was used. The mobile phases consisted of methanol, water, phosphoric acid and triethylamine (65:35:0.12:0.3), the flow rate was 1.0 ml/min and the detection wavelength was at 302 nm. **Results:** The linear ranges of Omeprazole was at 13.318 2~31.075 8 μg ($r=0.999\ 0$), the average recovery was 101.14% with a RSD of 1.64%. **Conclusion:** The method is fast, reliable, accurate and can be used in the quality control of Omeprazole Magnesium in Omeprazole Magnesium Enteric-coated Tablets.

[Key words] HPLC; Omeprazole Magnesium; Omeprazole Magnesium Enteric-coated Tablets; Content determination

奥美拉唑(Omeprazole, OME)是一种苯并咪唑,通过选择性、非竞争性抑制壁细胞膜中的质子泵 H^+ , K^+ -ATP 酶而产生强力的、剂量依赖的抑制胃酸分泌的作用^[1],但奥美拉唑很不稳定,易变色;奥美拉唑镁为奥美拉唑的镁盐,较奥美拉唑稳定,不易破坏^[2]。

奥美拉唑镁肠溶胶囊国家标准 WS-729 (X-579)-2001 (试行)^[3]收载的含量测定方法为 HPLC 法,但在含量测定的试验中发现,依原方法操作,记录的 HPLC 色谱图峰形不太对称,色谱图出峰前沿上台,样品浓度越高,峰前沿上台也越高。由于上述原因对含量测定结果影响很大,造成检验结果稳定性较差,笔者对含量测定方法进行了研究和改进。

1 仪器与试剂

1.1 仪器

高效液相色谱仪(岛津 LC-10A);电子分析天平(美国奥豪斯 AR2410);超声波清洗器(德森 DSA50-JY2-1.6,深圳市友福科技有限公司)。

1.2 试剂

奥美拉唑镁对照品(许昌奥森药业制药有限公司,批号:

060821,含量:90.6%);奥美拉唑镁肠溶片(许昌奥森药业制药有限公司,规格:10 mg,批号:070701、070702、070703)。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

参照国家药品监督管理局《新药转正标准》第 18 册奥美拉唑肠溶胶囊的测定方法^[4],选择甲醇-水-磷酸-三乙胺(65:35:0.12:0.3)为流动相进行试验(经测定本溶液 pH 值约为 7.5),检测波长:302 nm;结果表明,本品在此流动相中,进样量在 5~30 μl 范围内,样品 HPLC 色谱图峰形对称、分离度及理论塔板数等指标均较好,同时试验了样品溶液与本流动相(1:1)混合,混合溶液颜色 8 h 内基本无差异,说明样品溶液在本流动相溶液中稳定,故最终选择甲醇-水-磷酸-三乙胺(70:30:0.12:0.3)为流动相进行样品分析。

2.2 对照品溶液制备

取奥美拉唑镁对照品约 4 mg,精密称定,置 100 ml 量瓶中,加甲醇适量溶解并稀释至刻度,摇匀,作为贮备液,再精密量取 1 ml 置 50 ml 量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀,作为对照品溶液。

[5] 武剑峰,姜晓冬,滕义生,等.高效液相色谱法测定降脂宁颗粒中 2,3,5,4-一四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷的含量[J].中国药事,2006,20(11):693-694.

[6] 周元瑶,李芳.用反相高效液相色谱法考察盐酸黄连素的质量[J].药物分析杂志,1984,4(3):13.

[7] 李宝明,何丽一.高效液相法测定制霉灭滴胶片中盐酸小檗碱的含量[J].药物分析杂志,2000,20(2):128.

[8] 张旭香,张兴运,许志红.薄层扫描法测定长安升白颗粒中小檗碱的含量[J].中草药,2002,33(7):619.

(收稿日期:2010-10-14)

2.3 供试品溶液制备

取奥美拉唑镁肠溶片约 2 mg,精密称定,置 100 ml 量瓶中,加甲醇适量溶解并稀释至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

2.4 阴性对照液制备

取处方量空白辅料,加甲醇制成空白辅料溶液,超声处理 20 min,滤过,得阴性对照液。

2.5 专属性试验

精密量取对照品溶液、供试品溶液和阴性对照液,各 20 μ l,分别注入液相色谱仪,记录色谱图。见图 1。结果显示,未有色谱峰出现,说明辅料不干扰样品的含量测定。

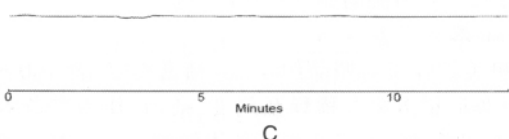
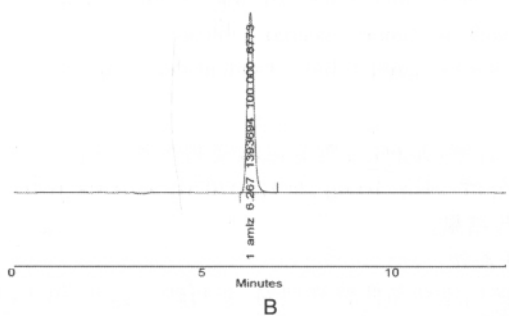
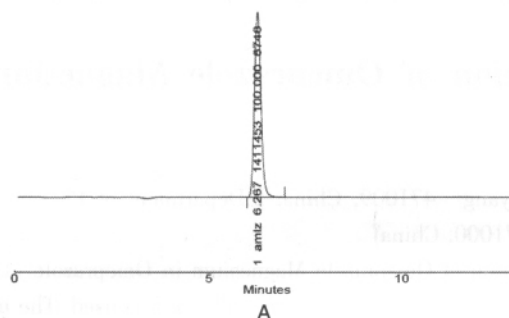


图 1 HPLC 色谱图

(A.对照品;B.供试品;C.阴性样品)

Fig.1 HPLC chromatography

(A.Reference substance; B.Sample; C.Negative sample)

2.6 线性关系考察

精密称取奥美拉唑镁对照品 24.5 mg (含量:90.6%),置

100 ml 量瓶中,加甲醇适量使溶解并稀释至刻度,摇匀,作为贮备液。精密量取 3、4、5、6、7 ml,分别置 50 ml 量瓶中,加甲醇稀释至刻度,摇匀,分别精密量取 20 μ l 注入液相色谱仪,记录色谱图,以样品浓度(C)为横坐标、色谱图峰面积(A)为纵坐标进行线性回归,得线性方程: $A=48\ 003C-104\ 972$ ($r=0.999\ 0$),结果表明,奥美拉唑镁在 13.318 2~31.075 8 μ g/ml 浓度范围内呈良好线性关系。见表 1、图 2。

表 1 标准曲线测定结果

Tab.1 Result of standardized curve

序号	1	2	3	4	5
浓度(μ g/ml)	13.318 2	17.757 6	22.197 0	26.636 4	31.075 8
峰面积	550 291	724 579	960 468	1 162 413	1 388 724

奥美拉唑镁线性关系曲线图

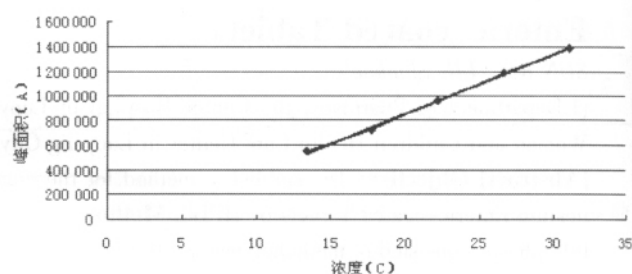


图 1 标准曲线

Fig.1 Standardized curve

2.7 精密度试验

精密称取样品(批号:070701)粉末适量,照含量测定项下的方法处理,得供试品溶液。精密量取供试液 20 μ l,重复进样 6 次,测定峰面积,计算 RSD。结果 RSD 不超过 2.0%,结果表明仪器精密度较好。

表 2 精密度试验

Tab.2 Precision experiment

序号	1	2	3	4	5	6
峰面积	1 030 900	1 020 413	1 011 380	1 025 638	1 035 760	1 048 784
平均值	1 028 813					
RSD(%)	1.26					

2.8 稳定性试验

精密称取样品(批号:070701)粉末适量,照含量测定项下方法处理,得供试品溶液。分别于 0、1、2、3、5、8 h 精密量取供试液 20 μ l,注入液相色谱仪,记录色谱图,测定峰面积, RSD 为 1.25%。结果表明样品溶液在 8 h 内基本稳定。

表 3 稳定性试验

Tab.3 Stability experiment

时间(h)	0	1	2	3	5	8
峰面积	991 188	981 853	975 748	962 335	966 870	991 648
平均值	978 274					
RSD(%)	1.25					

2.9 重复性试验

精密称取样品(批号:070701)粉末适量,共 6 份,分别照

含量测定项下方法处理，得供试品溶液。精密量取供试液 20 μ l，注入液相色谱仪，记录色谱图，测定峰面积，*RSD* 为 1.78%。结果表明样品重复性良好。

2.10 加样回收试验

精密称取奥美拉唑镁对照品适量（约相当于奥美拉唑 20 mg），共 6 份，分别置 100 ml 量瓶中，加入处方辅料，加甲醇适量，超声使奥美拉唑镁完全溶解，加甲醇至刻度，摇匀，滤过；精密量取续滤液 5 ml，置 50 ml 量瓶中，加甲醇稀释至刻度，摇匀，作为供试液。分别精密量取供试液 20 μ l，注入液相色谱仪，记录色谱图，测定峰面积，计算回收率。结果见表 4。

表 4 回收率试验结果 (<i>n</i> =6)					
Tab.4 Results of recovery test (<i>n</i> =6)					
序号	回收量 (mg)	加样量 (mg)	回收率 (%)	平均回收 率 (%)	<i>RSD</i> (%)
1	19.30	22.0	99.89	101.14	1.64
2	19.09	21.7	100.14		
3	19.50	22.2	100.03		
4	21.00	23.1	100.27		
5	20.18	22.2	103.51		
6	19.19	21.2	103.03		

2.11 样品含量测定

取 3 批样品，照“2.3”项下方法制备供试品溶液，精密量取供试品溶液 20 μ l，注入液相色谱仪，记录色谱图，以峰面积按外标法计算相应奥美拉唑肠溶胶囊中奥美拉唑镁的含量，结果见表 5。

3 讨论

国家标准采用甲醇-水-磷酸 (65:35:0.1) 系统作为流动

表 5 样品含量测定结果 (%，*n*=3)

Tab.5 Content determination results of samples (%， <i>n</i> =3)		
样品批号	含量 (mg/g)	<i>RSD</i> (%)
070701	99.31	1.78
070702	98.26	1.79
070703	101.38	1.65

相，溶液 pH 值约为 2.2。经试验，本品对酸性溶液非常敏感，在酸性溶液中会很快发生变化，使含量下降。经查找原因，发现是样品与流动相不匹配。当样品注射到酸性的流动相中时，样品很快发生反应^[5-6]，使 HPLC 色谱图峰形随之也发生变化，导致峰形不太对称。按修订后的含量测定方法，对本品 3 批样品进行了检验，结果表明，试验结果准确、快速、简便、稳定性和重现性好，可用于奥美拉唑镁肠溶片的质量控制。

[参考文献]

[1] 张允历,刘厚钰.奥美拉唑——一种新的胃酸分泌抑制剂[J].国外医学:消化系疾病分册,1991,1:38-41.
[2] 徐瑞明,张守仁.奥美拉唑镁对大鼠实验性胃溃疡及胃酸分泌的影响[J].中国医学研究与临床,2004,2(5):3-4.
[3] 国家药品监督管理局.奥美拉唑镁肠溶胶囊[S].WS-729(X-579)-2001(试行).
[4] 国家药品监督管理局.新药转正标准——奥美拉唑肠溶胶囊[S].18 册.北京:中国医药科技出版社,2005.
[5] 张俊松,戚燕,王晓利,等.注射用奥美拉唑溶液配伍稳定性研究[J].中国药师,2007,10(4):352-354.
[6] 黄荣富,孙俊峰,余平.奥美拉唑钠在不同 pH 值条件下的稳定性考察[J].中国现代临床医学,2008,7(5):72.

(收稿日期:2010-10-08)

(上接第 58 页)

2.9 样品含量测定

分别取 3 批银翘解毒颗粒样品，按供试品制备方法制备成供试品溶液。分别精密吸取对照品溶液和供试品溶液各 10 μ l，注入色谱仪，按上述色谱条件测定，计算样品中连翘苷和牛蒡子苷的含量，结果见表 2。

表 2 样品含量测定 (mg/g)		
Tab.2 Content determination results of samples (mg/g)		
批号	含量	
	连翘苷	牛蒡子苷
20100578	0.043 18	1.073
20100123	0.043 06	1.070
20100689	0.043 10	1.071

3 讨论

本实验在参考其他文献的基础上，分别考察了不同流动相(甲醇-水系统、乙腈-水系统)、不同柱温、不同检测波长下连翘苷和牛蒡子苷与其他成分的分离情况。甲醇-水系统时，样品中连翘苷峰有干扰。实验结果表明，乙腈-水系统基线平

稳，分离较好。连翘苷在 205、228、277 nm 波长处均有最大吸收，牛蒡子苷在 208、224、280 nm 波长处均有最大吸收。采用 280 nm 波长测定时，峰型较好。杂质干扰少。

供试品的制备曾采用甲醇超声提取后，直接进样，结果连翘苷和牛蒡子苷分离效果不好且干扰多。因而本文采用连翘苷常见的中性氧化铝柱对样品进行预处理。

[参考文献]

[1] 牛新华.连翘体外抑菌作用的研究[J].时珍国医国药,2002,13(6):342.
[2] 国家药典委员会.中华人民共和国药典[S].一部.北京:化学工业出版社,2005:48.
[3] 任常胜,朱庆玲.牛蒡子的研究概况[J].中国民族医药杂志,2003,9(12):36.
[4] 刘怀远.反相高效液相色谱法测定银翘解毒颗粒中绿原酸的含量[J].中外医疗,2008,27(25):113.
[5] 李成网.高效液相色谱法测定银翘解毒颗粒中绿原酸的含量[J].中国实验方剂学杂志,2004,10(5):101.
[6] 熊胜元,李洪刚,李洪斌.反相高效液相色谱法测定银翘解毒颗粒中连翘苷的含量[J].中国药业,2004,13(6):38.
[7] 国家药典委员会.中国药典[S].一部.北京:化学工业出版社,2005:116.

(收稿日期:2010-10-25)