

表 2 回收率试验结果( $n=9$ )Tab 2 Results of recovery test ( $n=9$ )

加入百分比	加入量/ mg	测得质量/ mg	回收率/ %	平均 回收率/%	RSD/%
80%	7.68	7.68	100.07	100.63	1.12
	7.68	7.82	101.80		
	7.68	7.87	102.55		
100%	9.60	9.52	99.19		
	9.60	9.71	101.12		
	9.60	9.54	99.39		
120%	11.52	11.65	101.11		
	11.52	11.50	99.83		
	11.52	11.58	100.66		

照“1.2.1.2.1”项下色谱条件进样测定,记录峰面积。结果表明,OPM 的保留时间约 12 min,阴性对照对测定结果无干扰。色谱见图 3~4。

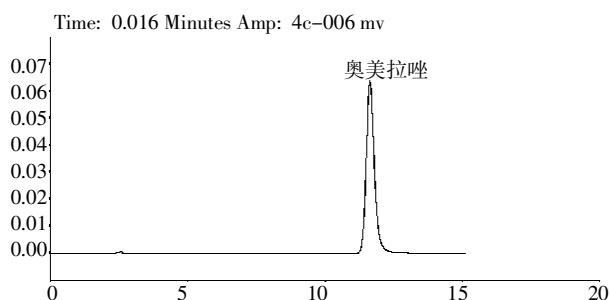


图 3 奥美拉唑原料药 HPLC 色谱图

Fig 3 HPLC chromatograms of omeprazole

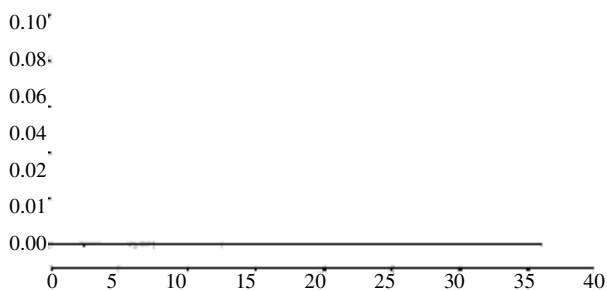


图 4 空白辅料 HPLC 色谱图

Fig 4 HPLC chromatograms of blank

2.2.2 奥美拉唑的标准曲线 以峰面积(A)对浓度(C)做线性回归的标准曲线,方程为  $A = 71\,627C - 9\,783$ ,  $r = 0.999\,9$  ( $n=3$ ),结果表明,OPM 在 2~30  $\mu\text{g/mL}$  的浓度范围内线性良好。

2.2.3 精密度结果 日内精密度的 RSD 为 0.60%,日间精密度的 RSD 为 0.56%,均小于 2%,方法重现性良好,符合要求。

2.2.4 稳定性试验结果 OPM 样品稳定性试验 RSD 为 0.54% ( $n=12$ ),OPM 避光保存在 24 h 内稳定。

2.2.5 重现性试验结果 OPM 的 RSD 为 0.66%

( $n=6$ ),表明本方法重复性良好。

2.2.6 回收率试验结果 OPM 的回收率为 98.00%~102.00%,RSD 均小于 2%,符合规定,见表 3。

表 3 回收率试验结果( $n=9$ )Tab 3 Results of recovery test ( $n=9$ )

加入百分比	加入量/ mg	测得质量/ mg	回收率/ %	平均 回收率/%	RSD/%
80%	1.6	1.58	99.11	100.64	1.1
	1.6	1.59	99.59		
	1.6	1.62	101.81		
100%	2.0	1.98	99.53		
	2.0	2.01	101.24		
	2.0	1.98	99.60		
120%	2.4	2.42	101.47		
	2.4	2.43	101.67		
	2.4	2.43	101.75		

2.2.7 含量测定结果 测得 3 个批次复方奥美拉唑胶囊中 OPM 的平均含量为 99.36%,RSD 为 0.57%。根据 2010 年版《中国药典》(二部)规定,OPM 含量应在 90.00%~110.00%之间,相对标准偏差小于 2%,符合要求。

2.2.8 含量均匀度试验结果 复方奥美拉唑胶囊中:A+1.80S 为  $2.17 < 15.0$ ,符合规定,见表 4。

表 4 复方奥美拉唑胶囊的含量均匀度( $n=10$ )Tab 4 The content uniformity of compound omeprazole capsules ( $n=10$ )

样品	含量/%	平均含量/%	A	S	A+1.80S
1	100.04	100.13	0.13	1.13	2.17
2	99.75				
3	98.03				
4	101.34				
5	100.53				
6	101.45				
7	99.63				
8	98.78				
9	101.32				
10	100.45				

### 3 讨论

3.1 超声时间的确定 取 6 粒样品研细后,取 118.7 mg 置 50 mL 量瓶中,加入流动相,分别超声 5 min、10 min、20 min,静置,用流动相稀释定容。取一定量的溶液,离心 5 min,转速为 3 000 r/min。取上清液,用 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤。分别吸取续滤液 5 mL 至 10 mL 量瓶中,用流动相稀释定容,即得样品溶液,分别进样,计算结果表明:超声 20 min 的复方奥美拉唑胶囊中 OPM 的含量高于其他两种方法,因

(下转第 251 页)

表 6 上市品和自制片的  $f_2$  值比较

Tab 6 Similarity analysis of candesartan cilexetil and self-made tablets

时间(min)	自制片-1	自制片-2	自制片-3
5	12.67	12.85	15.06
10	33.70	36.17	38.46
20	69.22	71.32	72.64
30	91.95	89.76	91.07
45	101.30	102.00	102.10
60	103.70	103.00	103.60
$f_2$	85	75	69

### 3 讨论

溶出介质的筛选中首先采用 FDA 及《日本药局方》所提供的溶出介质, FDA 推荐的溶出介质为 0.35%吐温 20-pH6.5 磷酸盐缓冲液,《日本药局方》16 版坎地沙坦酯片溶出度检查的溶出介质为 1%吐温 20 溶液,试验过程中发现不同产地的吐温 20 所测得的累积溶出百分率差异较大,不能准确衡量坎地沙坦酯片的溶出情况,《国家药典委员会》0.25% SDS 溶出方法不能全溶出,而以 0.5%SDS 为溶出介质时所测得的累积溶出百分率与采用日本进口吐

温 20 按照 JP16 及 FDA 方法所得结果相似。故经过多次试验考察,最终选择 0.5%SDS 溶液为坎地沙坦酯片的溶出介质,此方法简便易行、适用性强、应用范围广,可为坎地沙坦酯片的质量控制提供参考。此外本试验仅对一批上市品进行测定,不同批次上市品仍待继续考察。

#### 参考文献:

- [1] 刘桂芹.坎地沙坦酯的临床应用及其研究进展[J].现代中西医结合杂志,2009,18(36):4592
- [2] 吕向群.抗高血压新药坎地沙坦研究进展[J].中国药业,2005,14(5):77
- [3] 陈凌,潘静薇,秦永文,等.坎地沙坦酯治疗轻中度高血压病人的疗效及安全性[J].药学服务与研究,2004,4(2):139
- [4] 日本药局方[S].第 16 版.2011:545
- [5] 国家药典委员会.(http://www.chp.org.cn/cms/home/)
- [6] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(二部)[S].2010 版.北京:化学工业出版社,2010:附录 X C:附录 85
- [7] 谢沐风.溶出曲线相似性的评价方法[J].中国医药工业杂志,2009,40(4):308
- [8] Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry bio-availability and bioequivalences studies for orally administered drug products:General considerations[S].1999.10

(2013-09-09 收稿)

.....

(上接第 246 页)

此选择超声 20 min 的提取方法。

3.2 色谱条件的选择 不同流动相比比例的考察:分别配制甲醇-水-磷酸-三乙胺=61:39:0.12:0.3, 甲醇-水-磷酸-三乙胺=62:38:0.12:0.3, 甲醇-水-磷酸-三乙胺=59:41:0.12:0.3 不同比例的 3 种流动相,分别精密量取对照品 20  $\mu$ L 进样,流速均为 0.8 mL/min,观察 OMP 的出峰情况。含量测定结果显示,流动相的比例和流速有微小的变动对其几乎没有影响,说明本方法耐用性良好。

3.3 紫外分光光度法和 HPLC 法比较 两种质量控制方法的结果通过  $t$  检验进行分析, $P$  值均 $>0.05$ ,说明两种方法无显著性差异,由于杂质及有关物质检测的需要,所以首选 HPLC 法,紫外分光光度法可以作为溶出度结果的考察方法。

#### 参考文献:

- [1] 卞志家,何亦秋,何瑜,等.奥美拉唑的全球专利申请状况分析

[J].统计分析,2012,8(10): 57

- [2] Hiroshi I, Shingo K, Yusuke S, et al. Early effects of oral administration of omeprazole and roxatidine on intragastric pH[J]. J Zhejiang University, SCIENCE B, 2012,13(1):29
- [3] 梁建华,张石革.质子泵抑制剂的研究进展与临床应用[J].中国药房,2012,13(1): 51
- [4] FDA. Patent Counseling Information. ZEGERID (omeprazole/sodium bicarbonate) Powder for Oral Suspension and Capsules. http://www.rxlist.com/ zegerid-drug.htm
- [5] 娄伯琴,倪根珊.碳酸氢钠的近日临床应用[J].临床荟萃,1994,9(21):997
- [6] 国家药典委员会.《中国药典》2010 年版(二部)[M].北京:中国医药科技出版社,2010:1038-1041
- [7] 陈新玲,许晓,翟卫芳.紫外-可见分光光度法测定奥美拉唑钠中间品中奥美拉唑的含量[J].首都医药,2009,16(18):52
- [8] 王旭,李美珍,卢欣,等.3 种 HPLC 色谱条件下测定奥美拉唑含量方法的比较[J].天津医科大学学报,2012,18(4): 510
- [9] 王宇和,朱润峰,曹文宁.复方奥美拉唑胶囊的制备和质量控制[J].中国药业,2011,20(16):45

(2013-11-29 收稿)

文章编号 1006-8147(2014)03-0243-04

论 著

## 复方奥美拉唑胶囊质量控制方法的研究

胡晨<sup>1,2</sup>, 邓紫薇<sup>3</sup>, 王旭<sup>3</sup>, 房志仲<sup>3</sup>, 朱立勤<sup>1,2</sup>

(1.天津医科大学一中心临床学院, 天津 300192; 2.天津市第一中心医院药学部, 天津 300192; 3.天津医科大学药学院, 天津市临床药物关键技术重点实验室, 天津 300070)

**摘要** 目的:建立复方奥美拉唑胶囊的质量控制方法。方法:紫外分光光度法和高效液相色谱法测定复方奥美拉唑胶囊中奥美拉唑的含量。结果:分光光度法在 302 nm 波长下测定奥美拉唑的吸光度,在 2~17  $\mu\text{g/mL}$  的浓度范围内,线性关系良好。回收率试验为 100.63%,  $RSD$  为 1.12% ( $n=9$ );高效液相色谱法,色谱柱: Kromasil-C<sub>18</sub> 柱(200 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ),流动相为甲醇-水-磷酸-三乙胺=60:40:0.12:0.3,流速为 0.8 mL/min,检测波长为 302 nm,奥美拉唑在 2~30  $\mu\text{g/mL}$  的浓度范围内线性良好,回收率试验 100.64%,  $RSD$  为 1.1%,含量为标示量的 99.36%,  $RSD$  为 0.57%。结论:所建立的分析方法可用于复方奥美拉唑胶囊的质量控制。

**关键词** 奥美拉唑;复方胶囊;含量测定;质量控制

中图分类号 R927.11

文献标志码 A

### Study of the quality control of the compound omeprazole capsule

HU Chen<sup>1,2</sup>, DENG Zi-wei<sup>3</sup>, WANG Xu<sup>3</sup>, FANG Zhi-zhong<sup>3</sup>, ZHU Li-qin<sup>1,2</sup>

(1.The First Center Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2.Department of Pharmacy, The First Center Hospital of Tianjin, Tianjin 300192, China; 3.College of Pharmacy, Tianjin Medical University, Tianjin Key Laboratory on Technologies Enabling Development of Clinical Therapeutics and Diagnostics (Theranostics), Tianjin 300070, China)

**Abstract** **Objective:** To develop a method for controlling the quality of compound omeprazole capsules. **Methods:** HPLC and ultraviolet spectrophotometry method were adopted to determine the contents of omeprazole in compound omeprazole capsules. **Results:** The concentration of omeprazole was determined by ultraviolet spectrophotometric method under 302 nm wavelength. The linear range of omeprazole was 2~17  $\mu\text{g/mL}$  ( $r=0.999\ 8$ ) and the average recovery rate was 100.63% ( $RSD=1.12\ \%$ ,  $n=9$ ). The concentration of omeprazole was determined by HPLC; column was represented by Kromasil-C<sub>18</sub> (200 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ ) while mobile phase: methanol-water-phosphoric acid-triethylamine was 60:40:0.12:0.3; the examine wavelength was 302 nm and velocity of flow was 0.8 mL/min; the injection volume was 20  $\mu\text{L}$ . At the concentration of omeprazole between 2~30  $\mu\text{g/mL}$ , it indicated a fine linear relationship with peak area, with the average recovery rate of 100.64% ( $RSD=1.1\%$ ). The content of omeprazole was 99.36% in labeled amount ( $RSD=0.57\%$ ). **Conclusion:** The methods can be used for quality control of compound omeprazole capsules.

**Key words** omeprazole; compound capsule; determination of content; quality control

奥美拉唑(omeprazole, OMP)是一种  $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶(质子泵)抑制剂, OMP 与特异性  $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶有两个结合位点,对胃酸分泌有明显抑制作用,起效迅速,适用于消化性溃疡(胃、十二指肠溃疡)、反流性食管炎和胃泌素瘤<sup>[1-2]</sup>。该药作为第一代质子泵抑制剂具有疗效显著、复发率低、不良反应少及服用方便等特点,临床应用广泛<sup>[3]</sup>。2006 年,由 Santarus 公司研制、商品名为 Zegerid 的复方奥美拉唑胶囊上市,即将 OMP 与碳酸氢钠制成复方制剂,为首个上市的质子泵抑制剂速释制剂,每粒胶囊中含 OMP 20 mg 与碳酸氢钠 1 100 mg,处方中碳酸氢钠可以保护 OMP 不被降解,同时起到中和胃酸的作用,

起效迅速<sup>[4]</sup>。碳酸氢钠为吸收性抗酸药,口服能被吸收而影响体液的酸碱平衡。主要用于治疗胃酸过多症、代谢性酸中毒、与磺胺类药合用碱化尿液<sup>[5]</sup>。根据文献报道,笔者研制了该复方胶囊,并建立了相应的质控方法,为申报仿制药物制剂奠定理论基础。

### 1 材料和方法

#### 1.1 仪器与试剂

1.1.1 仪器 美国高效液相色谱仪 Spectra-Physics, 检测器 Spectra Focus100, 输液泵 SP8810, Anastar 色谱工作站;色谱柱 TIANHE® Kromasil C<sub>18</sub> (200 mm $\times$ 4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ );紫外可见分光光度计(UV-3310, 日立公司);RCZ-8A 智能药物溶出仪(天津市鑫州科技有限公司);KQ-100B 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司);ALC-210.4 型电

作者简介 胡晨(1985-)男,硕士在读,研究方向:临床药学;通信作者:房志仲, E-mail:fangzhizhong@tjmu.edu.cn。

子分析天平(北京赛多利斯系统仪器有限公司);80-2B 型台式离心机(上海安亭科学仪器有限公司);酸度计 PHS-25(数显)pH 计(上海精密科学仪器有限公司)。

1.1.2 试剂 奥美拉唑对照品(中国药品生物制品检定所,批号:100367-201104);奥美拉唑原料(湖北远诚药业,批号:A-10411107001);复方奥美拉唑胶囊(本室自制);甲醇(天津市康科德科技有限公司,色谱纯);乙腈(天津市康科德科技有限公司,色谱纯);其它试剂均为市售分析纯;重蒸水(自制)。

## 1.2 方法

### 1.2.1 奥美拉唑的质量控制方法

#### 1.2.1.1 紫外分光光度法的建立<sup>[6-7]</sup>

1.2.1.1.1 样品溶液的制备:(1)对照品溶液的制备:精密称取干燥至恒重的 OMP 对照品 10 mg 置 100 mL 量瓶中,加入少量甲醇超声溶解,再稀释至刻度。过滤,所得续滤液作为浓度为 100  $\mu\text{g/mL}$  储备液;(2)样品溶液的制备:取 20 粒胶囊内容物,混匀,研细后,取 118.7 mg(相当于 OMP 2 mg),置 50 mL 棕色量瓶中,用甲醇稀释,超声 20 min,静置至室温,用甲醇稀释定容。取一定量的溶液,离心,3 000 r/min,5 min。取上清液,经 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤。取续滤液 2.5 mL 置 10 mL 棕色量瓶中,用甲醇稀释定容,即得样品溶液;(3)空白溶液的制备:按照制剂处方去除 OPM 制成空白胶囊,其它操作同样品溶液的制备过程,得到空白溶液。

1.2.1.1.2 标准曲线的绘制:精密吸取 0.2、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.7 mL 储备液于 10 mL 的量瓶中,稀释成 2、5、7.5、10、12.5、15、17  $\mu\text{g/mL}$  标准溶液,以甲醇为空白溶液,测定其吸光度,计算回归方程。

1.2.1.1.3 精密度试验:将 OMP 对照品配制成 10  $\mu\text{g/mL}$  浓度溶液,用甲醇定容,一天内重复测定 6 次,得日内精密度;连续测定 6 d,得日间精密度,计算 *RSD*。

1.2.1.1.4 稳定性试验:按照“1.2.1.1.1 (2)”项下操作,其中一份避光放置,一份不避光,分别在 0、3、6、9、12、24 h 测定其吸光度,计算 *RSD*。

1.2.1.1.5 重复性试验:精密量取同一批样品适量,共 6 份,分别按照“1.2.1.1.1 (2)”项下供试品制备方法制备供试品溶液,在 302 nm 处测定吸光度,结果 OPM 的 *RSD*=0.66%(*n*=6),表明本方法重复性良好。

1.2.1.1.6 含量测定:按照“1.2.1.1.1 (2)”项下操作,制备样品溶液,在 302 nm 处测定吸光度,计算含量。

1.2.1.1.7 回收率试验:精密称取干燥至恒重的 OMP 对照品 50 mg,于 50 mL 量瓶中,配制成 1 mg/mL

储备液,分别吸取 0.8、1、1.2 mL(即处方量 80%、100%、120%),分别加入处方量的辅料置 50 mL 棕色量瓶中,用甲醇溶解,超声振荡 20 min 后定容至刻度,3 000 r/min 离心 10 min,吸取 5 mL 置 10 mL 棕色量瓶中,照分光光度法在 302 nm 波长下测定其吸光度值,并将测得值与加入值比较,计算其回收率。

#### 1.2.1.2 HPLC 方法的建立<sup>[8-9]</sup>

1.2.1.2.1 色谱条件的选择:选用反向硅胶色谱柱 TIANHE® Kromasil-C<sub>18</sub> 柱(200 mm×4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ )为固定相,流动相:甲醇-水-磷酸-三乙胺=60:40:0.12:0.3,流速为 0.8 mL/min,柱温为室温。

1.2.1.2.2 专属性试验:分别以流动相作溶剂,配制复方奥美拉唑胶囊的溶液、OMP 原料药溶液及各种辅料的溶液。将所配溶液按照确定色谱条件进行测定,记录色谱图。

1.2.1.2.3 样品溶液的制备:(1)对照品溶液的制备:精密称取干燥至恒重的 OMP 对照品 10 mg,于 50 mL 量瓶中,先加入少量流动相超声溶解,再稀释至刻度,过滤,所得续滤液作为浓度为 200  $\mu\text{g/mL}$  储备液;(2)样品溶液的制备:按照“1.2.1.1.1(2)”项下操作,即得样品溶液;(3)空白溶液的制备:按照“1.2.1.1.1(3)”项下操作,得到空白溶液。

1.2.1.2.4 标准曲线的制备:精密吸取 0.1、0.25、0.5、0.75、1.00、1.25、1.50 mL 储备液于 10 mL 的量瓶中,用流动相稀释成 2、5、10、15、20、25、30  $\mu\text{g/mL}$  标准溶液,分别进样 20  $\mu\text{L}$ ,记录峰面积,以峰面积(*A*)为纵坐标,浓度(*C*)为横坐标进行线性回归。

1.2.1.2.5 精密度试验:吸取“1.2.1.2.3 项下”储备液 1 mL 置 10 mL 量瓶中,用流动相稀释,所得溶液按照确定色谱条件同一天内平行进样 6 次,计算 *RSD* 值,得到日内精密度。连续进样 6 d,计算 *RSD* 值,得到日间精密度。

1.2.1.2.6 稳定性试验:取同一供试品溶液适量,按照“1.2.1.2.1”项下色谱条件分别于制备后 0、3、6、9、12、24 h 进样 20  $\mu\text{L}$  测定,记录峰面积。

1.2.1.2.7 重现性试验:精密量取同一批样品适量,共 6 份,分别按照“1.2.1.2”项下供试品制备方法制备供试品溶液,按照“1.2.1.2.1”项下色谱条件各取 20  $\mu\text{L}$  进样测定,记录峰面积。

1.2.1.2.8 回收率试验:处理方法同“1.2.1.1.1 (2)”项下供试品制备方法制备供试品溶液,溶剂由甲醇改成流动相。

1.2.1.2.9 含量测定:取 20 粒胶囊内容物研细后,取 118.7 mg(相当于 OMP 2 mg),置 50 mL 棕色量瓶中,用流动相稀释,超声 20 min,静置至室温,用流

动相稀释定容。取一定量的溶液,离心,3 000 r/min、5 min。取上清液,用 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤。取续滤液 5 mL 置 10 mL 棕色量瓶中,用流动相稀释定容,即得样品溶液。按照“1.2.1.2.1”项下色谱条件进样,测定峰面积(A),按照外标一点法,计算浓度,测定 OMP 的含量,将其结果与紫外分光光度法的结果进行  $t$  检验,比较两种方法是否存在显著性差异。

1.2.1.2.10 含量均匀度试验:取本胶囊 1 粒,称重,精密称量取所有囊壳内细粉,置于 50 mL 量瓶中,用流动相冲洗胶囊壳,冲洗液加入量瓶中,加适量流动相稀释,超声 20 min,放冷定容。取一定量的溶液,离心,3 000 r/min、5 min。取上清液,用 0.45  $\mu\text{m}$  微孔滤膜过滤。取续滤液 5 mL 置 10 mL 棕色量瓶中,用流动相稀释定容,即得样品溶液。按此要求共检测 10 粒。按照上述色谱条件进样,测定峰面积(A),按照外标一点法,计算浓度,测定 OMP 的含量,应符合药典规定。

## 2 结果

### 2.1 奥美拉唑对照品紫外分光光度法的结果

2.1.1 检测波长的选择 由图 1 和图 2 可以看出,OMP 对照品在 302 nm 处有最大吸收,且辅料在此波长处对主药的测定无干扰,所以确定 302 nm 为药物的检测波长。

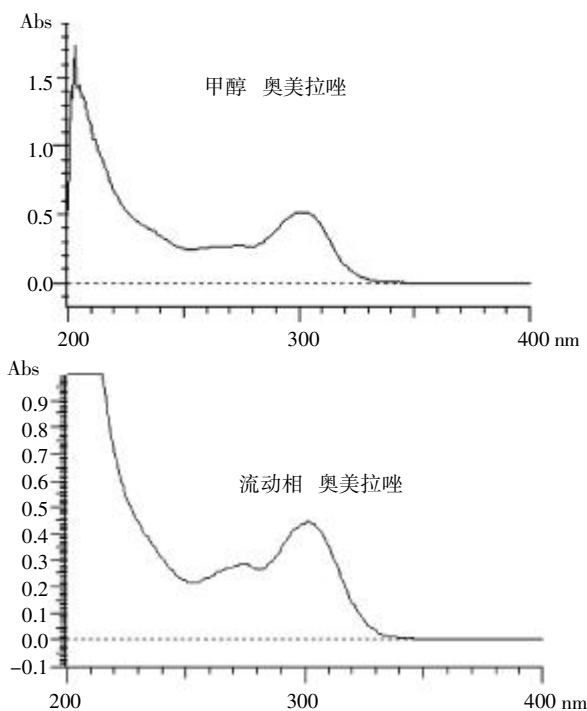


图 1 奥美拉唑对照品的甲醇溶解和流动相溶解的紫外扫描图

Fig 1 UV spectrum of omeprazole reference in methanol and in mobile phase

2.1.2 奥美拉唑对照品的标准曲线 以吸光度值(A)对浓度(C)作线性回归,得标准曲线,方程为: $y=$

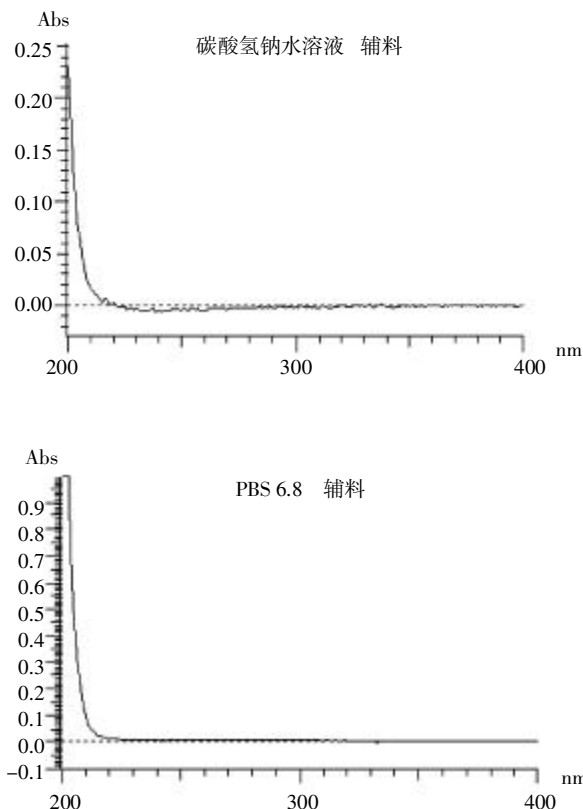


图 2 空白辅料在碳酸氢钠水溶液和 PBS 6.8 中的紫外扫描图

Fig 2 UV spectrum of blank excipients in sodium bicarbonate solution and in PBS 6.8

$0.0503x - 0.0066, r=0.9998$ 。结果表明,在 2~17  $\mu\text{g/mL}$  的浓度范围内,线性关系良好。

2.1.3 精密度试验结果 日内精密度的  $RSD$  为 0.44%,日间精密度的  $RSD$  为 0.75%,均小于 2%,方法重现性良好,符合要求。

2.1.4 样品溶液稳定性考察结果 未避光放置的样品溶液在 9 h 时测量其吸光度值降低,而采取避光处理的样品溶液在 24 h 内的稳定性符合要求,  $RSD < 2\%$ ,提示奥美拉唑见光易降解,需要避光保存。见表 1。

表 1 奥美拉唑样品稳定性试验( $n=12$ )

Tab 1 Stability of omeprazole sample by the UV analysis ( $n=12$ )

条件	0 h	3 h	6 h	9 h	12 h	24 h	$RSD/\%$
光照	0.497	0.502	0.495	0.488	0.480	0.475	1.95
避光	0.497	0.497	0.496	0.497	0.498	0.498	0.15

2.1.5 回收率试验结果 方法回收率为 98%~102%,  $RSD < 2.0\%$ ,符合规定。证明在高、中、低 3 个浓度范围内,本处方辅料不影响 OMP 的测定,该方法具有良好准确度。见表 2。

### 2.2 奥美拉唑 HPLC 测定结果

2.2.1 专属性试验结果 分别取“1.2.1.2.3”项下对照品溶液、供试品溶液、阴性对照溶液各 20  $\mu\text{L}$ ,按