

文章编号: (2007)03-0111-04

奥美拉唑钠在碱性溶液中的降解动力学研究

宋 扬, 王东凯, 杨秀丽, 孔俐文, 王丽君

(沈阳药科大学 药学院, 辽宁 沈阳 110016)

摘要: **目的** 研究抗溃疡药奥美拉唑钠在碱性溶液中的降解动力学。**方法** 采用经典恒温法进行试验, 通过高效液相色谱法测定奥美拉唑钠的含量。**结果** 奥美拉唑钠在碱性溶液中的水解反应符合一级动力学模型。在 pH 为 8.0、9.0、10.0、11.0 时的溶液中, 其水解反应活化能分别是 76.77、88.66、93.93、97.81 kJ·mol⁻¹。**结论** 奥美拉唑钠的稳定性随溶液的 pH 值的增大而增加, 当 pH ≥ 10.0 时相对有较好的稳定性。

关键词: 药剂学; 奥美拉唑钠; 降解动力学; 活化能

中图分类号: R94

文献标志码: A

奥美拉唑钠(omeprazole sodium)为苯并咪唑类质子泵抑制剂, 它能特异性地抑制胃壁细胞顶端膜构成的分泌性微管和胞浆内的管状泡上的 H⁺、K⁺-ATP 酶, 从而有效地抑制胃酸的分泌。本品是由瑞典 A. B. Astra 公司研究开发的抗溃疡药物, 现已在瑞典、法国、英国等十多个国家上市。奥美拉唑对酸、光、热均很敏感, 易发生降解并引起样品颜色的变化^[1]。本文作者研究奥美拉唑钠在碱性溶液中的降解动力学行为, 以期为该药的制剂开发提供参考。

1 仪器与试剂

pH S-3C 型酸度计(上海第二分析仪器厂); 岛津 LC-10A 型高效液相色谱仪(天津奥特赛斯仪器有限公司), 包括 LC-10A 泵和 SPD-10A 型紫外检测器, Anastar 色谱工作站。

奥美拉唑对照品(深圳迈瑞尔化学技术有限公司, 批号: FOC315); 奥美拉唑钠(锦州九泰药业有限责任公司, 批号: 20051101); 乙腈(色谱纯)为天津市康科德科技有限公司产品; 磷酸氢二钠由汕头市西陇化工厂生产。其余试剂均为分析纯。

2 实验方法与结果

2.1 缓冲液的配制

按文献[2]方法配制等离子强度、不同 pH 值的磷酸盐缓冲溶液。pH 分别为 8.0、9.0、10.0、11.0, 离子强度 *I* 为 0.2。

2.2 奥美拉唑钠的含量测定

2.2.1 色谱条件

Hypersil C₁₈ 柱(4.6 mm×300 mm, 5 μm, 大连依利特科学仪器有限公司); 流动相: 乙腈-磷酸氢二钠(0.01 mol·L⁻¹), 用磷酸调节 pH=7.60, 体积比为 70:30; 流速: 1.0 mL·min⁻¹; 检测波长: 302 nm。

收稿日期: 2006-11-10

作者简介: 宋扬(1982-), 女(汉族), 辽宁丹东人, 硕士研究生, Tel. 13609896812, E-mail songyan2004612@sina.com; 王东凯(1962-), 男(汉族), 辽宁新民人, 副教授, 硕士生导师, 主要从事药物新剂型的研究, Tel. 024-23986310, E-mail wangdksy@126.com。

2.2.2 标准曲线的绘制

精密称取奥美拉唑对照品 10 mg, 置 100 mL 量瓶中, 用乙醇溶解并稀释至刻度, 制成储备液。精密量取 1.0、1.5、2.0、2.5、3.0 mL 储备液, 分别置于 10 mL 量瓶中, 用流动相稀释成质量浓度依次为 10、15、20、25、30 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准溶液, 进样 20 μL , 记录峰面积 A 。

以峰面积(A)为纵坐标, 质量浓度(C)为横坐标进行线性回归, 得到标准曲线方程:

$A=111\ 355C+19\ 442$, $r=0.999\ 9$ 。结果表明在 10~30 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的质量浓度范围内, 线性关系良好。

2.2.3 精密度试验

取 20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的标准液, 于 1 d 内重复进样 5 次, 测定样品的含量, 计算 $\text{RSD}=0.48\%$ 。

2.2.4 回收率试验

精密称取奥美拉唑对照品 16、20、24 mg 置于 100 mL 量瓶中, 用乙醇溶解并稀释至刻度。分别精密量取 5 mL 对照品溶液至 50 mL 量瓶中, 用流动相稀释成质量浓度分别为 16、20、24 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 分别取 20 μL 进样, 测得平均回收率为 101.07%, $\text{RSD}=0.84\%$ 。

方法学研究结果表明该方法准确、可靠, 可用于奥美拉唑钠的含量测定。

2.3 降解动力学研究

2.3.1 水解反应级数、反应速率常数的测定

精密称取奥美拉唑钠 25 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 用 pH 值分别为 8.0、9.0、10.0、11.0 的磷酸盐缓冲液溶解并稀释至刻度。置于 80 $^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴中, 在设定的时间内取样, 并用流动相稀释成质量浓度为 20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的溶液, 取 20 μL 进样, 用 HPLC 法测定奥美拉唑钠的含量, 按反应动力学方法计算反应级数及反应速率常数。参考文献[3]的规定, 采用作图法, 以质量浓度 c 对时间 t 作图, 若 $c-t$ 作图为直线则为零级反应, $\ln(c/c_0)-t$ 作图为直线则为一级反应, $1/c-t$ 作图为直线则为二级反应, $1/c^2-t$ 作图为直线则为三级反应。

在 80 $^{\circ}\text{C}$ 不同 pH 值的条件下, 以奥美拉唑钠的剩余浓度与初始浓度比值的对数 $\ln(c/c_0)$ 对时间 t 作图, 由图 1 可知, 在不同 pH 的条件下均呈直线趋势, 且其 r 值均大于 0.990 0。结果表明奥美拉唑钠在碱性溶液中的降解反应符合一级动力学模型。根据各直线的斜率求得各 pH 值条件下的降解反应的速率常数 k 值, pH 值为 8.0、9.0、10.0、11.0 时的 k 值分别为 0.683 6、0.314 7、0.105 8、0.016 2 h^{-1} 。同法可求得其他温度下不同 pH 溶液中的反应速率常数。

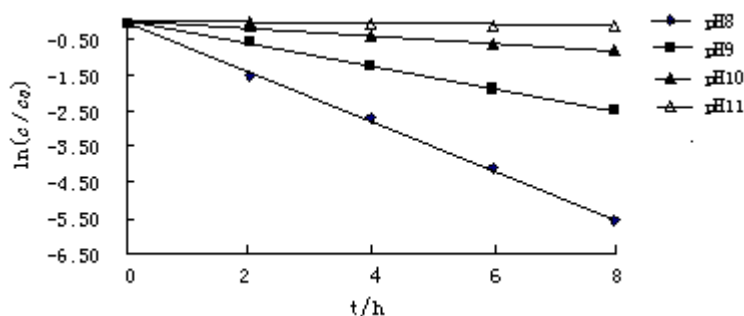


Fig.1 The $\ln(c/c_0)-t$ curve of omeprazole sodium at 80 $^{\circ}\text{C}$

2.3.2 反应活化能的测定

按照经典恒温法的操作进行试验。按上述方法配制不同 pH 值的奥美拉唑钠的供试品溶液, 分别置于 50、60、70 °C(T)恒温水浴上加热(避光操作), 按设定的时间点取样, 稀释后用 HPLC 法测定奥美拉唑钠的剩余浓度, 分别求得它在 4 种 pH 条件下不同温度时的 k (反应速率常数)值, 以 $1/T$ 对 $\ln k$ 作图, 求得直线的斜率, 根据公式 $E_a = -R \times \text{斜率}$, 求得反应活化能。并通过外推法求得 25 °C 时的反应速率常数, 从而求得 $t_{0.9}^{25^\circ\text{C}}$ 值。

以 $\ln k$ 对 $1/T$ 作图得奥美拉唑钠在 pH 值 8.0、9.0、10.0、11.0 的水溶液中降解反应的 Arrhenius 图(见图 2), 由各直线的斜率求出 4 种情况下每个反应的活化能 E_a , 并计算 $t_{0.9}^{25^\circ\text{C}}$ 值, 结果见表 1。

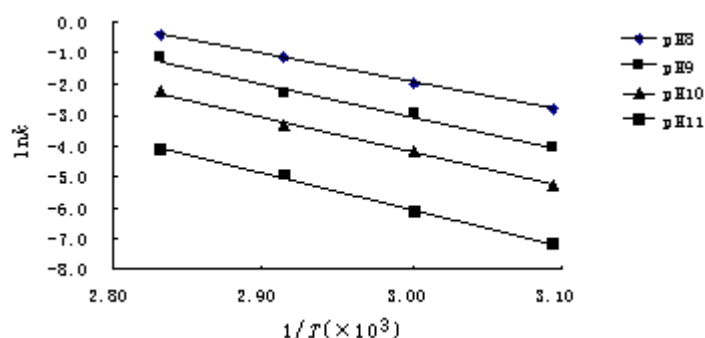


Fig.2 The $\ln k$ - $1/T$ curve of omeprazole sodium

Table 1 The activation energy and $t_{0.9}^{25^\circ\text{C}}$ of omeprazole sodium in solutions with different pH

pH	8.0	9.0	10.0	11.0
$E_a/\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$	76.77	88.66	93.94	97.81
$t_{0.9}^{25^\circ\text{C}}/\text{h}$	1.91	9.71	37.56	286.14

由此可见, pH 值对奥美拉唑钠的降解速率影响极大, 随着 pH 值的增大, 其反应活化能增大, 奥美拉唑钠就越稳定, 当 $\text{pH} \geq 10.0$ 时相对比较稳定。

3 结论

奥美拉唑钠在酸性条件下极不稳定, 易发生降解。本文的研究结果显示: 奥美拉唑钠在碱性溶液中具有一定的稳定性, 在 pH 值 ≥ 10.0 的溶液中相对比较稳定。

奥美拉唑钠可高度选择性地与胃壁细胞中的 H^+ 、 K^+ -ATP 酶结合, 从而控制和阻断胃酸分泌的最后环节, 对十二指肠溃疡、胃溃疡、返流性食管炎、Zollinger-Ellison 等疾病均有显著疗效^[6]。其治疗消化性溃疡具有疗效高、效程短、耐受性好及复发率低的特点。但由于其性质极不稳定, 给其制剂的研究带来不便, 使其应用受到限制。本文作者对其在不同 pH 值的碱性溶液中的稳定性进行了研究, 测定了其降解速率常数及其活化能, 为其制剂的研究开发提供了一定依据。

参考文献:

- [1] 陶巧凤, 陈雪帆, 金鑫, 等. 奥美拉唑原料及其肠溶胶囊有关物质检查方法的研究[J]. 药物分析杂志, 2005, 25(5): 576-578.

- [2] 美加里 D·克里斯琴.分析化学 [M]. 王令今, 张振宇, 译. 第三版. 北京: 化学工业出版社, 1988: 210.
- [3] 天津大学物理化学教研室. 物理化学:下册[M]. 第三版. 北京: 高等教育出版社, 1991: 230-242.
- [4] DELLA-GRECA M, INSCE M R, PREVITERA L, et al. Degradation of lansoprazole and omeprazole in the aquatic environment[J]. Chemosphere, 2006, 63(7):1087-1093.
- [5] SLUGGETT G W, STONG J D, ADAMS J H, et al. Omeprazole determination using HPLC with coulometric detection[J]. J Pharm Biomedical Anal, 2001, 25(3): 357-361.
- [6] 陶忠华, 尹宏文. 抗溃疡新药—国产奥美拉唑(奥克)的研究[J]. 中国新药杂志, 1993, 2(2): 1-3.

Study on degradation kinetics of omeprazole sodium in alkaline solutions

SONG Yang, WANG Dong-kai, YANG Xiu-li, KONG Li-wen, WANG Li-jun

(School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: Objective To study degradation kinetics of omeprazole sodium in alkaline solutions. **Methods** The experiments were carried out by the means of classical constant temperature. The content of omeprazole sodium was determined by HPLC. **Results** Hydrolysis reaction of omeprazole sodium in alkaline solutions followed first-order kinetics. Activation energy of the hydrolysis reaction at pH 8.0, pH 9.0, pH 10.0, pH 11.0 ($I=0.2$) was 76.77, 88.66, 93.93, 97.81 $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectively. **Conclusion** Stability of omeprazole sodium solution can increase as the pH increase, and it is relatively stable when the pH is more than 10.0.

Key words: pharmaceuticals; omeprazole sodium; degradation kinetics; activation energy

(本篇责任编辑: 秦 昕)