

泮托拉唑钠有关物质分析方法的比较

王婧斯^{1,2}, 李桂龙², 王成港^{2*}, 王春龙², 陈常青^{3*}

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 天津药物研究院 释药技术与药代动力学国家重点实验室, 天津 300193

3. 天津药物研究院, 天津 300193

摘要: 目的 比较并讨论《美国药典》和《中国药典》中泮托拉唑钠有关物质的检测方法, 为完善泮托拉唑钠肠溶胶囊及肠溶片中泮托拉唑钠有关物质的检测方法提供科学依据。方法 采用 Inertsil ODS-3 柱(梯度方法 100 mm×4.0 mm, 5 μm; 等度方法 250 mm×4.6 mm, 5 μm), 分别用《中国药典》2005 年版(ChP 2005)、2010 年版(ChP 2010) 和美国药典 32-NF27 版(USP 32-NF27) 原料及制剂方法测定泮托拉唑钠有关物质, 并对其专属性及酸破坏结果进行比较。结果 ChP 2010 与 USP 32-NF 27 原料方法专属性优于另外两种方法, 能将泮托拉唑钠及其有关物质较好地分离, 二者分离效果基本一致, 检出杂质的量也基本一致, 各杂质相对保留时间近似相同。结论 ChP 2010 尚无关于片剂或胶囊剂质量标准的相关规定。泮托拉唑钠肠溶胶囊国家药品标准 WS₁-(X-198)-2004Z 与泮托拉唑钠肠溶片国家药品标准 WS₁-(X-120)-2003Z 中有关物质检查项仍沿用 ChP 2005 方法, 检出杂质较少, 无法客观评价其质量。因此建议将泮托拉唑钠肠溶胶囊国家药品标准及泮托拉唑钠肠溶片国家药品标准有关物质检查方法改为更能客观评价其质量的 ChP 2010 泮托拉唑钠原料有关物质检查方法, 并对杂质峰的位置及单一杂质限度作出详细规定。

关键词: 泮托拉唑钠; 有关物质; 方法比较

中图分类号: R917

文献标志码: A

文章编号: 1674 - 6376 (2012) 02 - 0109 - 04

Comparison of analytical methods for related substances of pantoprazole sodium

WANG Jing-si^{1,2}, LI Gui-long², WANG Cheng-gang², WANG Chun-long², CHEN Chang-qing³

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. State Key Laboratory of Drug Delivery Technology and Pharmacokinetics, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

3. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To optimize the method for the determination of the related substances of Pantoprazole Sodium after comparing different HPLC methods in the *United States Pharmacopeia* (USP) and *Chinese Pharmacopoeia* (ChP). **Methods** Two Inertsil ODS-3 columns (100 mm × 4.0 mm, 5 μm for gradient elution and 250 mm × 4.6 mm, 5 μm for isocratic elution) were used according to the method in ChP 2005, ChP 2010, as well as the USP 32-NF 27 methods for bulk drug and pharmaceuticals, respectively, and the results of specificity and destructive tests were compared. **Results** The ChP 2010 and USP 32-NF 27 methods for the bulk drug, with consistent resolution, content, and retention time of the impurities, are of higher specificity than the others and could separate the related substances of pantoprazole sodium well. **Conclusion** Since there is no quality specification about enteric-coated capsules and tablets of Pantoprazole Sodium in ChP 2010, the method to determine the related substances of Pantoprazole Sodium enteric-coated capsules and tablets is still referred from ChP 2005 although with low specificity. The ChP 2010 method applied to the determination of the related substances of bulk drug is proposed to determine the related substances of pantoprazole sodium enteric-coated capsules and tablets, with the retention time and content limit of each impurity specified.

Key words: Pantoprazole Sodium; related substances; methods comparison

泮托拉唑是继奥美拉唑、兰索拉唑之后上市的第 3 种质子泵抑制剂, 用于治疗胃溃疡、十二指肠溃疡、返流性食管炎和卓 - 艾氏综合征。泮托拉唑通

过特异性地与胃酸分泌的最终环节——质子泵(即 H⁺K⁺-ATP 酶)结合, 抑制胃酸分泌。泮托拉唑钠(pantoprazole sodium)为 5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二

收稿日期: 2012-01-18

作者简介: 王婧斯, 女, 硕士研究生。Tel: 13821093097 E-mail: wangjs.521@163.com

*通讯作者 王成港, 男, 副研究员。Tel: (022)23006879 E-mail: wcg666@gmail.com

陈常青, 男, 研究员。Tel: (022)23006821 E-mail: chencq@tjipr.com

甲氧基-2-吡啶基)甲基]-亚磺酰基}-1H-苯并咪唑钠盐^[1], 其苯并咪唑结构决定了它对光、湿、热均不稳定。泮托拉唑钠及其已知杂质(A~F)结构见图1。《中国药典》2005年版^[2](ChP 2005)、2010年版^[3](ChP 2010)、《美国药典》32-NF 27版^[4](USP 32-NF 27)和《英国药典》2010版^[5](BP 2010)均用高效液相色谱法对其原料有关物质进行了检查,且USP 32-NF 27版收录了泮托拉唑钠肠溶片(USP 32-NF 27制剂)^[4]。BP 2010方法与USP 32-NF 27原料方法除梯度程序外其他色谱条件相同;其他各方法色谱条件及限度均有较大差异(表1)。本实验分别采用ChP 2005、ChP 2010、USP 32-NF 27原料及制剂4种方法对泮托拉唑钠及其有关物质进行了检查,并对结果加以比较和分析。

1 仪器与试药

液相色谱系统,包括Waters 2487型紫外检测器、Thermo自动进样器、P3000泵。乙腈为色谱纯,水为蒸馏水,磷酸氢二钾、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、乙酸铵、四丁基硫酸氢铵、磷酸均为分析纯。

泮托拉唑钠原料(湖南华纳大药厂有限公司,批号090502);杂质对照品A, B, C, D+F, E(符合USP 32-NF 27标准);潘妥洛克(Nycomed GmbH,批号112831), U比乐(湖南华纳大药厂,批号100201), 泮立苏(杭州中美华东制药,批号091103), 健朗晨(湖南健朗药业有限责任公司,批号20080513)。

2 方法与结果

2.1 不同方法的专属性比较

为方便比较,梯度方法均采用Inertsil ODS-3柱(100 mm×4.0 mm, 5 μm),等度方法采用Inertsil ODS-3柱(250 mm×4.6 mm, 5 μm);方法见表1,体积流量1.0 mL/min;供试品质量浓度0.4 mg/mL,杂质对照品质量浓度0.002 mg/mL;进样量20 μL。分别记录不同色谱条件下供试品溶液及杂质对照品溶液的色谱图,比较其专属性,见表2。结果显示4种方法检出的泮托拉唑钠样品有关物质均符合各自规定。除ChP 2005方法外,其他3种方法均能对泮托拉唑钠及其已知杂质实现不同程度的有效分离,且测得最大杂质量与总杂质量的结果基本一致。ChP 2010方法与USP 32-NF 27原料方法相比,二者分离效果基本一致,各杂质相对保留时间近似相同,后者出峰较快,见图2。

2.2 破坏性试验结果比较

泮托拉唑钠原料对光、湿、热均不稳定,药物的溶解度和稳定性随pH值的升高而增加,在酸性环境中极不稳定,会迅速降解失效。因此比较4种方法在酸破坏条件下的色谱图。取泮托拉唑钠20 mg置50 mL量瓶中,加入2 mL 0.05 mol/L盐酸溶液振摇3 min,加适量0.001 mol/L氢氧化钠溶液-乙腈(1:1),超声使其溶解并稀释至刻度,摇匀,滤过,取续滤液作为供试品溶液。进样量20 μL。结果见图3。

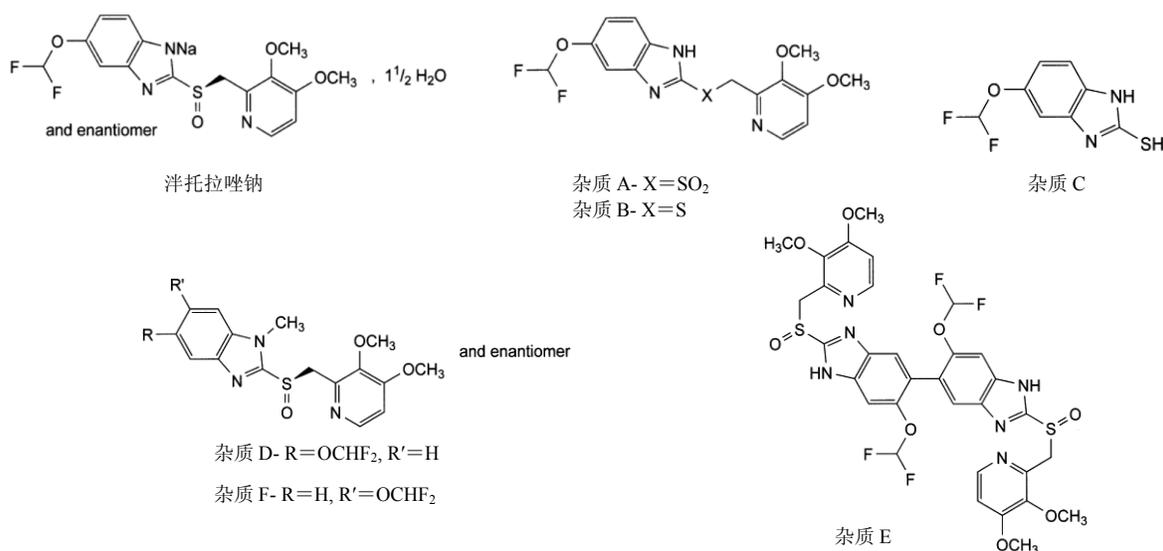


图1 泮托拉唑钠及其已知杂质结构

Fig. 1 Structures of Pantoprazole Sodium and its related substances

表1 泮托拉唑钠有关物质分析方法色谱条件比较(自身对照法)

Table 1 Comparison on HPLC conditions for determination of related substances of Pantoprazole Sodium (own control)

| 方法 | 色谱柱 | 流动相 | 体积流量/ (mL·min ⁻¹) | 检测波长/ nm | 柱温/ °C | 有关物质限度 |
|--------------------|-----------------------|---|----------------------------------|---------------------|-----------|--|
| ChP 2005 | C ₁₈ 柱 | 磷酸盐缓冲液(磷酸氢二钠 1.12 g, 磷酸二氢钠 0.18 g, 水溶解并稀释至 1 L, 调 pH 至 7.6)-乙腈 (70 : 30) | — | 288 | — | 总杂质≤对照溶液主峰面积 (供口服用) |
| ChP 2010 | C ₁₈ 柱 | 流动相 A 为 0.01 mol-磷酸氢二钾溶液 (磷酸调 pH 值至 7.0), 流动相 B 为 乙腈, 梯度洗脱* | — | 289 | 40 | 单个杂质峰面积≤对照溶液主峰面积的 0.3 倍; 各杂质峰面积之和≤对照溶液主峰面积的 1.0 倍 (供口服用) |
| USP32- NF27 原料 | 12.5 cm×4 mm, 5 μm | 流动相 A 为磷酸氢二钾(1.74 g/L), 磷酸溶液(330 g/L)调 pH 至 7.00±0.05, 流动相 B 为乙腈, 梯度洗脱# | 1.0 | 290 : 305 (杂质 C) | 40 | 杂质 A≤0.20%; 杂质 B≤0.15%; 杂质 C≤1.0%; 杂质 D+F≤2.0%; 杂质 E≤1.0%; 其他单个杂质≤1.0%; 总杂质≤0.5% |
| USP 32- NF27 制剂 | 25 cm×4.6 mm, 5 μm | [乙酸铵 3.85 g, 四丁基硫酸氢铵 1.1 g, 加水溶解并稀释至 1 L, 氨水溶液(氨水-水 1 : 1)调 pH 至 7.9]-乙腈(65 : 35) | 1.0 | 290 | — | 杂质 A≤0.5%; 杂质 B≤0.3%; 杂质 D+F≤0.5%; 其他单个杂质≤0.2%; 总杂质≤1.0% |

*梯度程序如下: 0~30 min, A 90%→60%, 30~45 min, A 60%→15%;

#梯度程序如下: 0~40 min, A 80%→20%, 40~45 min, A 20%→80%, 45~55 min, A 保持 80%

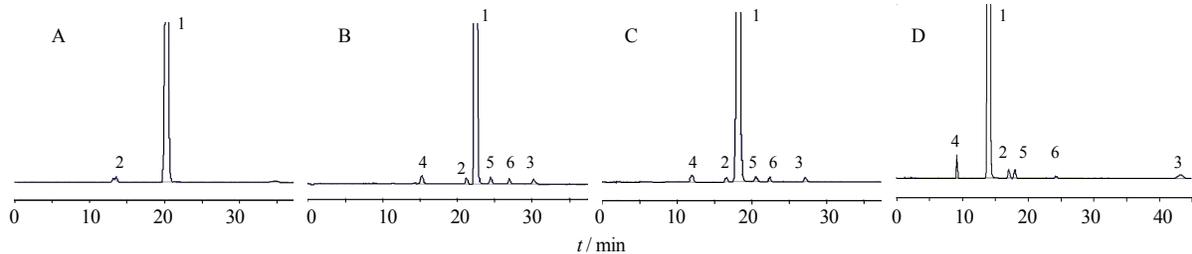
* Gradient program is as: 0-30 min, A 90%→60%, 30-45 min, A 60%→15%;

Gradient program is as: 0-40 min, A 80%→20%, 40-45 min, A 20%→80%, 45-55 min, A remained at 80%

表2 4种色谱条件下测定结果比较

Table 2 Comparison on results determined by four HPLC methods

| 方法 | t _R /min | 理论塔板数 | 拖尾因子 (T) | 分离度 (R) | 已知杂质个数 |
|----------------|---------------------|--------|----------|-------------|--------------|
| ChP 2005 | 18.345 | 12 561 | 0.89 | 主峰-A: 12.90 | 1 (杂质 A) |
| ChP 2010 | 22.135 | 80 867 | 0.93 | 主峰-A: 2.08 | 主峰-D+F: 3.53 |
| USP 32-NF27 原料 | 10.809 | 28 304 | 1.01 | 主峰-A: 2.21 | 主峰-D+F: 3.27 |
| USP 32-NF27 制剂 | 14.059 | 12 954 | 0.98 | 主峰-A: 5.27 | 5 |

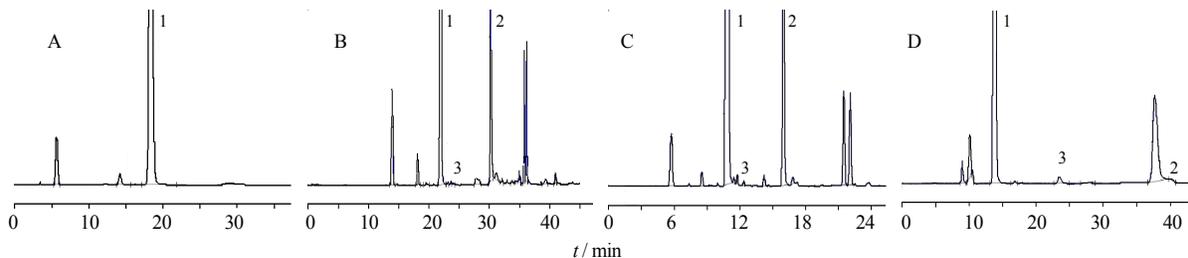


1-泮托拉唑钠 2-杂质 A 3-杂质 B 4-杂质 C 5-杂质 D+F 6-杂质 E

1- Pantoprazole Sodium 2- related substance A 3- related substance B 4- related substance C 5- related substance D+F 6- related substance E

图2 ChP 2005 (A)、ChP 2010 (B)、USP 32-NF 27 原料 (C) 和制剂 (D) 方法测得泮托拉唑钠及其已知杂质色谱图

Fig. 2 Chromatograms of Pantoprazole Sodium and its related substances by ChP 2005 (A), ChP 2010 (B), USP 32-NF 27 methods for bulk drug (C), and its pharmaceuticals (D)



1-泮托拉唑钠; 2-杂质 B; 3-杂质 D+F

1- Pantoprazole Sodium; 2- related substance B; 3- related substance D+F

图3 ChP 2005 (A)、ChP 2010 (B)、USP 32-NF 27 原料 (C) 和制剂 (D) 方法测得泮托拉唑钠酸破坏色谱图

Fig. 3 Chromatograms of acid- destroyed Pantoprazole Sodium ChP 2005 (A), ChP 2010 (B), USP 32-NF 27 methods for bulk drug (C), and pharmaceuticals (D)

结果显示酸破坏样品在不同色谱条件下, ChP 2005 方法仅能检出两个未知杂质; ChP 2010、USP 32-NF 27 原料和制剂方法能检出较多杂质, 其中均包括已知杂质 B 和 D+F, 但 USP 制剂方法所检出的杂质 B 峰形较差, 且与前面相邻未知杂质分离度较低。

3 讨论

泮托拉唑钠在 ChP 2005、ChP 2010 及 USP 32-NF 27 中均有收载, 但有关物质检查方法及限度差异较大: ChP 2010 方法较 ChP 2005 方法在色谱条件及有关物质限度方面均有所提高, 其中色谱条件由 2005 年版的等度改为 2010 年版的梯度, 有关物质限度由仅限制总杂质的量改为限制单个杂质的量及总杂质量; USP 32-NF 27 原料及肠溶片剂方法对色谱柱的规格、体积流量、杂质峰的位置、限度等均作了详细规定, 实际操作时较为方便。

ChP 2005 方法无法将已知杂质全部检出, 仅能检出杂质 A; ChP 2010 方法与 USP 32-NF 27 原料方法专属性好, 破坏性试验检出杂质较多, 二者分离效果基本一致, 检出杂质的量也基本一致, 各杂质相对保留时间近似相同; USP 32-NF 27 制剂方法

虽然同样能实现泮托拉唑钠及其已知杂质的有效分离, 但酸破坏样品检出杂质较 ChP 2010 方法及 USP 32-NF 27 原料方法少, 且杂质 B 与相邻未知杂质分离度较低, 不利于色谱分析。

泮托拉唑钠上市口服制剂主要为片剂和胶囊剂, ChP 2010 尚没有关于片剂或胶囊剂质量标准的相关规定。泮托拉唑钠肠溶胶囊国家药品标准与泮托拉唑钠肠溶片国家药品标准中有关物质检查项仍沿用 ChP 2005 方法。泮托拉唑钠是临床使用较多, 范围较广的药物, 其有关物质检测方法的改进及杂质限度的提高将有利于进一步控制泮托拉唑钠质量, 保证药品使用的安全性和可靠性。本实验采用 ChP 2010 方法对部分上市品(包括原研产品潘妥洛克、湖南华纳大药厂 U 比乐、杭州中美华东制药立苏、湖南健朗药业健朗晨)进行了检测, 检测结果符合 ChP 2010 规定, 且专属性良好, 见图 4。因此建议将泮托拉唑钠肠溶胶囊国家药品标准及泮托拉唑钠肠溶片国家药品标准有关物质检查方法改为专属性更好的 ChP 2010 泮托拉唑钠原料有关物质检查方法, 并对杂质峰的位置及单一杂质限度作出详细规定。

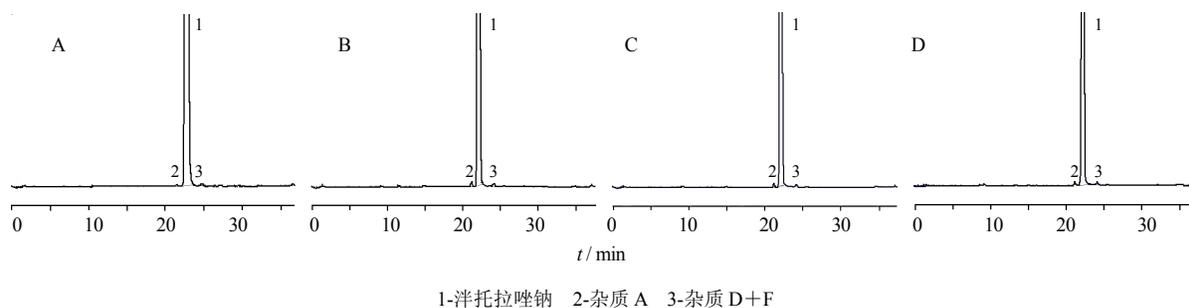


图4 潘妥洛克(A)、U比乐(B)、泮立苏(C)、健朗晨(D)中的有关物质色谱图

Fig. 4 Chromatograms of released products of different postmarketing drugs

参考文献

- [1] Robinson M. Proton pump inhibitors update on their role in acid-related gastrointestinal diseases [J]. Int J ClinPract, 2005, 59: 709-715.
- [2] 中国药典 [S]. 二部. 2005.
- [3] 中国药典 [S]. 二部. 2010.
- [4] 美国药典 [S]. 32-NF 27 版. 2009.
- [5] 英国药典 [S]. 2010.