

## 泮托拉唑钠肠溶片溶出度的研究

陈冬华, 李智颖, 邹瑜, 严全鸿\*

(广东省药品检验所, 广州 510663)

**摘要 目的:**建立泮托拉唑钠肠溶片的溶出度测定方法。**方法:**参考《中国药典》2015年版四部通则溶出度与释放度测定法要求,建立HPLC法测定样品中泮托拉唑钠的溶出量,并进行方法学验证,同时将所建方法的结果与国内现行标准方法的结果比较。**结果:**泮托拉唑钠在 $3.57 \sim 89.33 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内线性关系良好( $r=0.9999$ ),回收率在 $98.4\% \sim 100.4\%$ ,精密度 $\text{RSD} < 1.5\%$ 。对比8个仿制企业制剂溶出曲线,仅有两家产品体外溶出曲线与原研参比制剂相似。9个不同企业17批样品的平均溶出量为 $93\% \sim 104\%$ ,其中4个企业8批样品按现行标准测得平均溶出量为 $100\% \sim 106\%$ 。**结论:**该法可用于泮托拉唑钠肠溶片溶出度的质量控制。

**关键词:**泮托拉唑钠肠溶片;溶出度测定;高效液相色谱法

中图分类号:R 921.2

文献标识码:A

文章编号:1009-3656(2020)-1-0000-0

doi:10.19778/j.chp.2020.01.00?

## Study on dissolution determination of pantoprazole sodium enteric tablets

CHEN Donghua, LI Zhiying, ZOU Yu, YAN Quanhong\*

(Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663, China)

**Abstract Objective:** To establish a method for dissolution of Pantoprazole Sodium Enteric Tablets. **Methods:** The dissolution method of Pantoprazole Sodium Enteric Tablets, referring to the dissolution assay of Chinese Pharmacopoeia 2015 Vol IV, was determined with HPLC. We methodologically validated the dissolution method. Moreover, the results of this method were compare with those of current domestic stander. **Results:** There was a linear relationship between Pantoprazole Sodium concentration and peak area within the concentration range of  $3.57 \sim 89.33 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$  ( $r=0.9999$ ). The recovery was  $98.4\% \sim 100.4\%$  and RSD was less than  $1.5\%$ . According to the dissolution curves of 8 generic enterprises, only tow preparations match the reference preparation. The average dissolution of 17 batches of samples from 9 enterprises was  $93\% \sim 104\%$ . The results of 8 batches of 4 enterprises showed that the average dissolution, using the current standard, was  $100\% \sim 106\%$ . **Conclusion:** This method can be used for the quality control of dissolution of Pantoprazole Sodium Enteric Tablets.

**Key words:** Pantoprazole sodium enteric tablets; Dissolution; HPLC

泮托拉唑钠化学名为5-二氟甲氧基-2-[(3,4-二甲氧基-2-吡啶基)甲基]亚磺酰基-1H-苯并咪唑钠盐,是继奥美拉唑和兰索拉唑之后全球第三个质

子泵抑制剂,用于十二指肠和胃溃疡及反流性食管炎等疾病的治疗<sup>[1-4]</sup>。1994年,德国百克顿公司首先研制成功并在南非上市。目前,泮托拉唑钠肠溶

第一作者简介:陈冬华,药师,研究方向:药物分析。Tel:13760639478;E-mail:cdh0083@163.com

\* \* 通讯作者简介:严全鸿,主任药师;研究方向:药品检验与质量控制。Tel:020-32447920;E-mail:23036138@qq.com

片在 USP42-NF37<sup>[5]</sup> 和 BP2018<sup>[6]</sup> 均有收载,《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2015 年版未收载该品种,我国现行标准为《国家药品标准》新药转正标准 36 册 WS<sub>1</sub>-(X-120)-2003Z<sup>[7]</sup> 及各企业注册标准<sup>[8-10]</sup>。国内现行标准溶出度测定项存在以下问题:国内标准中释放度和耐酸力均采用转篮法,与 USP、原研方法<sup>[11]</sup> 的桨法不一致;新药转正标准 36 册 WS<sub>1</sub>-(X-120)-2003Z 释放度项下未明确转速;除个别企业标准外,其余标准释放度项下均为直接在 pH 6.8 缓冲液介质中测试,忽略了在 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液中 2 h 对肠溶衣造成的影响;标准中释放度和耐酸力的测定方法均采用 UV 法测定,包衣膜对测定有干扰,专属性差。文献报道也多采用 UV 法测定<sup>[12]</sup>。本文拟建立 HPLC 法测定泮托拉唑钠肠溶片溶出度,并进行方法学验证,同时对多个企业制剂溶出曲线,为制定该制剂的质量标准提供依据。

## 1 仪器与试药

### 1.1 仪器

METTLER XS205 电子分析天平;RC806D 智能溶出仪(天津天大天发科技有限公司);LC 20AT 高效液相色谱仪(日本岛津)。

### 1.2 试药

泮托拉唑钠对照品(中国食品药品检定研究院,批号:100575-201505);泮托拉唑钠肠溶片(共 9 家生产企业,其中一家为进口原研生产企业);乙腈(色谱纯);其余试剂均为分析纯。

## 2 溶出方法的研究

### 2.1 色谱条件

以色谱柱 Kromasil 100-5 C<sub>18</sub> (4.6 mm × 150 mm, 5 μm) 为固定相,以 0.01 mol·L<sup>-1</sup> 磷酸氢二钾溶液(用磷酸调节 pH 值至 7.0)-乙腈(65:35)为流动相,检测波长为 289 nm,柱温为 40 °C。理论板数按泮托拉唑峰计算不低于 2 500。

### 2.2 对照品溶液

精密称取泮托拉唑钠对照品适量,加磷酸盐缓冲液(pH 6.8)溶解并定量稀释制成每 mL 中含泮托拉唑约 20 μg(20 mg 规格)或 40 μg(40 mg 规格)的溶液,精密量取 5 mL,精密加 0.15 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液 1 mL,摇匀,作为对照品溶液。

### 2.3 溶出度测定方法

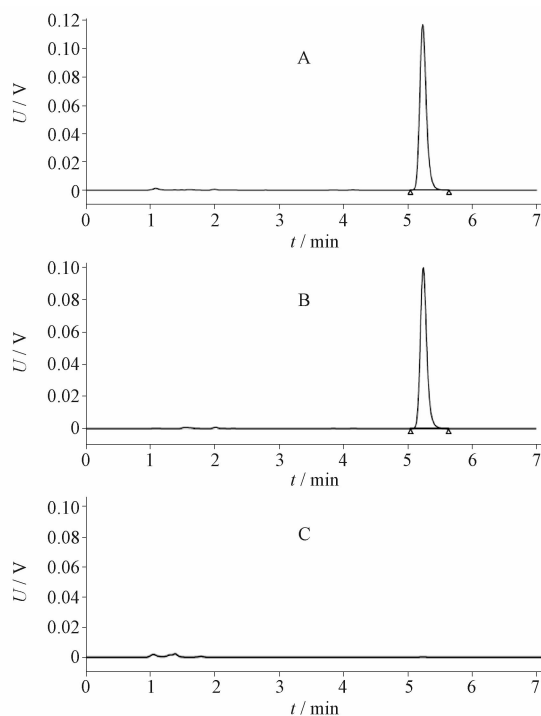
取本品,照溶出度与释放度测定法(《中国药

典》2015 年版四部通则 0931 第二法方法 2)<sup>[13]</sup>,以 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液 1 000 mL 为溶出介质,转速为 100 r·min<sup>-1</sup>,依法操作,经 120 min 时,弃去上述容器中的溶液,加 37 °C 的磷酸盐缓冲液(pH 6.8) 1 000 mL,转速不变,继续依法操作,经 45 min,取溶液滤过,精密量取续滤液 5 mL,精密加 0.15 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液 1 mL,摇匀,作为供试品溶液。按“2.1”项下色谱条件,精密量取供试品溶液与对照品溶液各 20 μL,分别注入液相色谱仪,按外标法以峰面积计算每片溶出量,限度为标示量的 80%。

磷酸盐缓冲液(pH 6.8)的配制:取 0.1 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液和 0.2 mol·L<sup>-1</sup> 磷酸钠溶液,按 3:1 混合均匀,用 2 mol·L<sup>-1</sup> 盐酸溶液或 2 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.8。

## 2.4 方法学验证

**2.4.1 专属性** 按处方量称取辅料,用磷酸盐缓冲液(pH 6.8)溶解,滤过,配制成空白辅料溶液。取对照品溶液、供试品溶液、空白辅料溶液各 20 μL 分别注入液相色谱仪,结果见图 1,由图谱可知空白辅料溶液对主峰测定无干扰。



A. 泮托拉唑钠对照品溶液(pantoprazole sodium reference solution)  
B. 供试品溶液(sample) C. 空白辅料溶液(blank excipient solution)

图 1 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC chromatograms

**2.4.2 线性及范围** 取泮托拉唑钠对照品约 11 mg,精密称定,置 50 mL 量瓶中,加磷酸盐缓冲液(pH 6.8)溶解并稀释至刻度,摇匀,作为标准曲线储备液。

精密量取标准曲线储备液 1 mL 三份,分别置 50、25、10 mL 量瓶中,加磷酸盐缓冲液(pH 6.8)稀释至刻度,摇匀,分别精密量取 5 mL,各精密加入 0.15 mol·L<sup>-1</sup>氢氧化钠溶液 1 mL,摇匀,作为 q<sub>1</sub>、q<sub>2</sub>、q<sub>3</sub> 溶液;精密量取标准曲线储备液 2、3、5 mL 分别置三个 10 mL 量瓶中,加磷酸盐缓冲液(pH 6.8)稀释至刻度,摇匀,分别精密量取 5 mL,各精密加入 0.15 mol·L<sup>-1</sup>氢氧化钠溶液 1 mL,摇匀,作为 q<sub>4</sub>、q<sub>5</sub>、q<sub>6</sub> 溶液。

分别精密量取 q<sub>1</sub>~q<sub>6</sub> 溶液各 20 μL,注入高效液相色谱仪,记录峰面积,以泮托拉唑钠浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,绘制标准曲线。回归方程为:

$$Y = 4.454 \times 10^4 X + 6385 \quad r = 0.9999$$

表明泮托拉唑钠在 3.57~89.33 μg·mL<sup>-1</sup> 浓度范围内线性关系良好。

**2.4.3 精密度试验** 精密称取泮托拉唑钠对照品适量,用磷酸盐缓冲液(pH 6.8)溶解并定量稀释制成浓度为 38.77 μg·mL<sup>-1</sup> 和 19.38 μg·mL<sup>-1</sup> 的溶

液,分别重复进样 6 次,峰面积的 RSD 分别为 0.03%、0.02%,因此该方法精密度良好。

**2.4.4 溶液稳定性** 取制备好的供试品溶液(企业 C),于室温放置 0、1、2、4、8、12 h 后进样,RSD 分别为 0.4% (40 mg 规格) 和 0.1% (20 mg 规格),结果表明,供试品溶液在 12 h 内基本稳定。

**2.4.5 回收率试验** 取泮托拉唑钠对照品 11 mg 两份,精密称定,分别置 50 mL 量瓶中,用磷酸盐缓冲液(pH 6.8)溶解并稀释至刻度,作为回收率储备液 A、B。精密量取回收率储备液 A 3、4、5 mL 各 3 份(20 mg 规格的精密量取回收率储备液 B 1.5、2、2.5 mL 各 3 份),分别置于 9 个已加入相当于处方量空白辅料的 20 mL 量瓶中,用磷酸盐缓冲液(pH 6.8)稀释至刻度,摇匀,滤过,分别精密量取续滤液 5 mL,精密加入 0.15 mol·L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液 1 mL,摇匀,作为供试品溶液。精密量取上述供试品溶液及“2.2”对照品溶液各 20 μL,注入高效液相色谱仪测定,按外标法计算回收率。在磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中,回收率分别为 99.3% (40 mg 规格) 和 99.7% (20 mg 规格),RSD 值均为 0.4%,结果表明本方法准确性好详见表 1、表 2。

表 1 回收率测定结果(40 mg 规格)

Tab. 1 Result of recovery test(40 mg specification)

| 编号<br>(number) | 加入量<br>(added)/mg | 测得量<br>(tested)/mg | 回收率<br>(recovery)/% | 平均回收率<br>(average recovery)/% | RSD/<br>% |
|----------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|-----------|
| 1              | 0.643 8           | 0.639 7            | 99.36               | 99.3                          | 0.4       |
| 2              | 0.643 8           | 0.638 2            | 99.13               |                               |           |
| 3              | 0.643 8           | 0.640 1            | 99.43               |                               |           |
| 4              | 0.858 4           | 0.853 5            | 99.43               |                               |           |
| 5              | 0.858 4           | 0.845 0            | 98.44               |                               |           |
| 6              | 0.858 4           | 0.851 4            | 99.18               |                               |           |
| 7              | 1.073 0           | 1.069 6            | 99.68               |                               |           |
| 8              | 1.073 0           | 1.070 5            | 99.77               |                               |           |
| 9              | 1.073 0           | 1.061 9            | 98.97               |                               |           |

## 2.5 溶出度测定结果

对 9 个不同企业生产的 17 批样品,按“2.3”项下方法进行实验,结果见表 3。取其中 4 个企业生产的 8 批样品,按各自标准方法进行释放度测定,结果见表 4。

## 3 溶出曲线研究

### 3.1 溶出曲线考察

以“2.3”溶出度测定条件,对原研制剂及其余 8

家企业制剂进行试验,在转换至磷酸盐缓冲液(pH 6.8)中进行释放度测试后,分别于 5、10、15、20、25、30、45、60 min 时取样,计算各时间点累积溶出量并绘制溶出曲线,结果见图 2。

### 3.2 溶出曲线相似度比较

由图 2 结果可见,以磷酸盐缓冲液(pH 6.8)为溶出介质,原研制剂在 30 min 时溶出量 ≥ 85%,约 45 min 达到平台,其他企业制剂溶出量达 85% 以上的时间不等,部分受试制剂释放速率

较快,在 20 min 时溶出量达到 85% 以上。根据美国 FDA 推荐采用相似因子( $f_2$ )法评价参比药品和受试药品的体外溶出度差异,当  $f_2$  因子数值高于 50 时,可认为两条曲线相似<sup>[14]</sup>。分别计算

各溶出曲线  $f_2$  因子,只有 C、G 两家企业受试制剂与原研参比制剂的溶出曲线的  $f_2$  因子大于 50,故认为这两家产品与原研参比制剂的溶出曲线相似。

表 2 回收率测定结果(20 mg 规格)

Tab. 2 Result of recovery test(20 mg specification)

| 编号<br>(number) | 加入量<br>(added)/mg | 测得量<br>(tested)/mg | 回收率<br>(recovery)/% | 平均回收率<br>(average recovery)/% | RSD/<br>% |
|----------------|-------------------|--------------------|---------------------|-------------------------------|-----------|
| 1              | 0.321 3           | 0.319 9            | 99.56               | 99.7                          | 0.4       |
| 2              | 0.321 3           | 0.319 6            | 99.47               |                               |           |
| 3              | 0.321 3           | 0.318 5            | 99.13               |                               |           |
| 4              | 0.428 4           | 0.426 7            | 99.60               |                               |           |
| 5              | 0.428 4           | 0.428 6            | 100.05              |                               |           |
| 6              | 0.428 4           | 0.427 5            | 99.79               |                               |           |
| 7              | 0.535 5           | 0.534 6            | 99.83               |                               |           |
| 8              | 0.535 5           | 0.537 5            | 100.37              |                               |           |
| 9              | 0.535 5           | 0.531 0            | 99.16               |                               |           |

表 3 溶出度测定结果

Tab. 3 The results of dissolution determination

| 企业<br>(enterprise)               | 批号/规格<br>(lot number/specification) | 溶出量<br>(dissolution)/% |     |     |     |     |     |  | 平均溶出度<br>(average dissolution)/% |
|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|--|----------------------------------|
| A                                | a/40 mg                             | 101                    | 99  | 97  | 99  | 94  | 98  |  | 98                               |
|                                  | b/40 mg                             | 97                     | 97  | 97  | 97  | 97  | 97  |  | 97                               |
| B                                | a/40 mg                             | 97                     | 95  | 97  | 93  | 100 | 99  |  | 97                               |
|                                  | b/40 mg                             | 93                     | 96  | 100 | 96  | 97  | 100 |  | 97                               |
| C                                | a/40 mg                             | 102                    | 99  | 107 | 102 | 98  | 102 |  | 102                              |
|                                  | b/20 mg                             | 102                    | 105 | 94  | 96  | 96  | 96  |  | 98                               |
| D                                | a/40 mg                             | 99                     | 98  | 100 | 97  | 99  | 98  |  | 99                               |
|                                  | b/20 mg                             | 105                    | 103 | 104 | 103 | 103 | 107 |  | 104                              |
| E                                | a/40 mg                             | 99                     | 96  | 98  | 98  | 98  | 97  |  | 98                               |
|                                  | b/40 mg                             | 102                    | 96  | 95  | 95  | 96  | 95  |  | 97                               |
| F                                | a/40 mg                             | 94                     | 93  | 91  | 91  | 94  | 94  |  | 93                               |
|                                  | b/20 mg                             | 95                     | 98  | 96  | 100 | 95  | 95  |  | 97                               |
| G                                | a/40 mg                             | 98                     | 98  | 98  | 98  | 97  | 98  |  | 98                               |
|                                  | b/40 mg                             | 95                     | 96  | 99  | 96  | 96  | 99  |  | 97                               |
| 原研(original research enterprise) | a/40 mg                             | 95                     | 98  | 100 | 97  | 95  | 98  |  | 97                               |
| I                                | a/40 mg                             | 104                    | 104 | 93  | 101 | 97  | 93  |  | 99                               |
|                                  | b/40 mg                             | 99                     | 95  | 101 | 94  | 88  | 90  |  | 95                               |

4 讨论

4.1 供试品溶液稳定性的优化

由于泮托拉唑钠在溶液 pH 值小于 8.0 时不稳定,故释放度第二阶段磷酸盐缓冲液(pH 6.8)的 pH 值对泮托拉唑钠的稳定性影响较大,选择测定前加入碱溶液使供试品溶液 pH 大于 8.0。经试验确

定为“精密取续滤液 5 mL,精密加 0.15 mol · L<sup>-1</sup> 氢氧化钠溶液 1 mL,摇匀,作为供试品溶液”,此时溶液 pH 值约为 10.8。

4.2 溶出度方法的选择

由于现行标准及各企业标准溶出度方法均使用转篮法,经过前期考察,使用转篮法和桨法溶出情况

存在差异,参考原研标准,本法使用溶出度第二法(桨法)。

### 4.3 样品溶液测定方法的选择

由表3、表4结果可知,虽然本法和各企业标准测定的溶出度结果均符合规定,但 HPLC 和 UV 两

种测定方法的结果存在一定差异且采用 UV 法测定的结果较采用本法高。这是由于部分企业使用的辅料在泮托拉唑最大吸收波长处也有一定的吸收,供试品溶液过滤后仍有颜色,干扰主成分的测定,而采用 HPLC 法,辅料对主成分测定无干扰。

表4 原标准方法的溶出度测定结果

Tab.4 Determination results of dissolution by the original standard method

| 企业<br>(enterprise) | 批号/规格<br>(lot number/specification) | 溶出量<br>(dissolution)/% |     | 平均溶出度<br>(average dissolution)/% |     |
|--------------------|-------------------------------------|------------------------|-----|----------------------------------|-----|
| B                  | a/40 mg                             | 103                    | 105 | 104                              | 103 |
|                    | b/40 mg                             | 106                    | 101 | 103                              | 106 |
| C                  | a/40 mg                             | 105                    | 110 | 109                              | 104 |
|                    | b/20 mg                             | 106                    | 111 | 104                              | 103 |
| G                  | a/40 mg                             | 99                     | 101 | 103                              | 101 |
|                    | b/40 mg                             | 100                    | 99  | 100                              | 101 |
| I                  | a/40 mg                             | 109                    | 108 | 100                              | 108 |
|                    | b/40 mg                             | 109                    | 106 | 99                               | 94  |

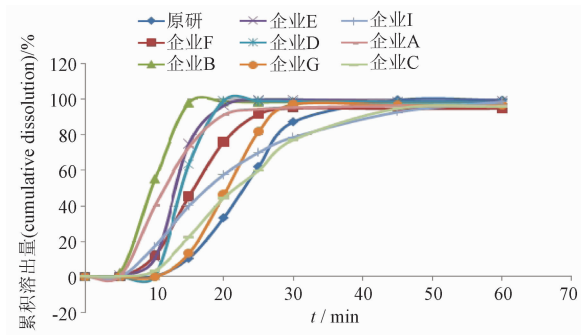


图2 9家企业制剂的溶出度曲线

Fig.2 Dissolution curves of 9 enterprise preparations

### 4.4 溶出行为差异的分析

泮托拉唑钠在生物药剂学分类系统(BCS)中属于高溶解低渗透的BCSIII类药物,渗透性是药物体内吸收的限速步骤。泮托拉唑钠在小肠中溶解后,靠特异酶进行转运,若释放太快,会因其在肠液中(pH6.8)滞留而不稳定。由“3.1”各企业制剂溶出曲线可见,有4家企业在20min时释放量超过85%,与原研制剂相比释放速率过快。这种情况可能是由处方差异所引起的:部分受试制剂片芯处方中采用高效崩解剂羧甲基淀粉钠(CMS),其具有较强的吸水性和膨胀性,在水中能很快泡涨,使片芯迅速崩解。体外释放行为的差异提示企业及监管部门应注意其可能引起的体内差异,进而影响临床疗效。另一方面,由表3、表4结果可知,若采用单点溶出度取样分析,在45min时取样结果均符合规定,但不

能完全反映制剂实际释放情况,可考虑使用多点取样分析,监测泮托拉唑钠的释放情况,通过溶出曲线行为来评价产品质量。

## 5 小结

溶出度是固体制剂在规定介质中溶出的速率和程度,与体内生物利用度密切相关,可用于评价口服固体制剂的内在质量。本文通过对不同规格的泮托拉唑钠肠溶片的方法学研究,建立了质量可控的溶出度测定方法。从包括原研在内的9个不同企业共17批样品的测定结果来看,本方法区分度高,专属性强,精密度好,结果准确,适用性好,可用于泮托拉唑钠肠溶片的质量控制。

## 参考文献

- [1] 张敏,张庆伟.泮托拉唑钠联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎效果观察[J].山东医药,2015,55(40):68  
ZHANG M, ZHANG QW. Pantoprazole sodium combined with somatostatin in the treatment of severe acute pancreatitis [J]. Shandong Med, 2015, 55 (40) :68
- [2] 王淑珍.泮托拉唑钠对十二指肠溃疡疗效的临床效果分析[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(43):8495  
WANG SZ. Clinical Effect of pantoprazole sodium on duodenal ulcer [J]. J Clin Med, 2017, 4(43) :8495
- [3] 胡先进,周贵兵.泮托拉唑钠联合阿莫西林治疗胃溃疡的疗效观察[J].临床合理用药杂志,2013,6(27):65  
HU XJ, ZHOU GB. Observation on the efficacy of pantoprazole sodium combined with amoxicillin in the treatment of gastric ulcer

- [J]. Chin J Clin Rational Drug Use, 2013, 6(27):65
- [4] 王虹. 注射用泮托拉唑钠治疗胃溃疡的疗效分析[J]. 中国社区医师, 2018, 34(32):29  
WANG H. Efficacy of pantoprazole sodium for injection in the treatment of gastric ulcer[J]. Chin Comm Doct, 2018, 34(32):29
- [5] USP42-NF37[S]. 2019:3366
- [6] BP2018[S]. 2018:1030
- [7] 国家药品标准新药转正标准第36册[S]. 2014:36  
National Drug Standards New Drug Conversion Standard vol 36[S]. 2014:36
- [8] YBH21552006 国家食品药品监督管理局标准[S]. 2006  
YBH21552006 The State Food and Drug Administration Standard[S]. 2006
- [9] YBH13392008 国家食品药品监督管理局标准[S]. 2008  
YBH13392008 The State Food and Drug Administration Standard[S]. 2008
- [10] YBH04202013 国家食品药品监督管理局标准[S]. 2013  
YBH04202013 The State Food and Drug Administration Standard[S]. 2013
- [11] JX20150131 国家食品药品监督管理总局进口药品注册标准[S]. 2015  
JX20150131 The State Food and Drug Administration Registration Standards for Imported Drugs[S]. 2015
- [12] 赵嘉兰, 王悦敏, 秦凌浩. 泮托拉唑钠肠溶片溶出度测定方法学验证[J]. 广东化工, 2018, 45(3):10  
ZHAO JL, WANG YM, QIN LH. Methodological validation of solubility of pantoprazole sodium enteric tablets[J]. Guangdong Chem Ind, 2018, 45(3):10
- [13] 中华人民共和国药典 2015 年版. 四部[S]. 2015:121  
ChP 2015. Vol IV[S]. 2015:121
- [14] 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  
XIE MF. Evaluation methods of comparability of dissolution curve[J]. Chin J Pharm, 2009, 40(4):308

(收稿日期:2019-04-04)