

注射用奥美拉唑钠有关物质测定及杂质谱研究

刘荷英, 夏红英, 裴昆, 钟振华, 余师师, 程奇珍^{*}(江西省药品检验检测研究院, 国家药品监督管理局中成药质量评价重点实验室, 江西省药品与医疗器械质量工程技术研究中心, 南昌 330029)

摘要: 目的 通过对注射用奥美拉唑钠中有关物质的定性和定量分析, 研究注射用奥美拉唑钠的杂质谱。方法 采用 ACES-AQ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 以磷酸盐缓冲液(pH 7.0)-乙腈(75:25)为流动相 A, 乙腈为流动相 B, 进行梯度洗脱, 流速为 1.0 mL·min⁻¹, 检测波长为 280 nm。采用加校正因子的主成分自身对照法对注射用奥美拉唑钠中的 12 个已知杂质及 4 个未知杂质进行分离和定量测定。采用超高效液相色谱-三重四极杆质谱联用法对 4 个未知杂质进行结构推测。结果 奥美拉唑与其有关物质分离良好, 9 个杂质的校正因子在 0.48~1.14, 不同企业注射用奥美拉唑钠检出 3~8 个杂质。结论 所建的方法专属性好, 可有效地分离和测定注射用奥美拉唑钠中的有关物质。本研究为注射用奥美拉唑钠的杂质控制提供科学参考。

关键词: 奥美拉唑; 有关物质; 杂质; 高效液相色谱; 测定

中图分类号: R917.101

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2022)04-0487-08

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.04.009

引用本文: 刘荷英, 夏红英, 裴昆, 等. 注射用奥美拉唑钠有关物质测定及杂质谱研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(4): 487-494.

Study on Determination and Impurity Profile of Related Substances of Omeprazole Sodium for Injection

LIU Heying, XIA Hongying, PEI Kun, ZHONG Zhenhua, YU Shishi, CHENG Qizhen^{*}(Jiangxi Institute for Drug Control, NMPA Key Laboratory of Quality Evaluation of Traditional Chinese Patent Medicine, Jiangxi Provincial Engineering Research Center of Drug and Medical Device Quality, Nanchang 330029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the impurity profile of omeprazole sodium for injection by qualitative and quantitative analysis on the related substances of it. **METHODS** Chromatographic separations were performed on an ACES-AQ column(4.6 mm×250 mm, 5 μm). The gradient elution employed solutions A and B as mobile phase components. The solvent A was phosphate buffer (pH 7.0)-acetonitrile(75:25), while solvent B was acetonitrile. The mobile phase was pumped at 1.0 mL·min⁻¹. The detection wavelength was 280 nm. Twelve known impurities and other four unknown impurities in omeprazole sodium for injection were quantitatively determined by principal component self-control method with correction factor. The structures of four unknown impurities were inferred by high-performance liquid chromatography-triple quadrupole mass spectrometry. **RESULTS** Omeprazole and its related substances had good separation. The correction factors of nine impurities ranged from 0.48 to 1.14. Three to eight impurities were detected in omeprazole sodium for injection produced from different enterprises. **CONCLUSION** The developed method with good specificity can be used for the separation and determination of related substances in omeprazole sodium for injection and can help for the impurity control of omeprazole sodium for injection.

KEYWORDS: omeprazole; related substances; impurities; HPLC; determination

注射用奥美拉唑钠由瑞典阿斯利康制药有限公司研发, 用于治疗十二指肠溃疡、胃溃疡、反流性食管炎及 Zollinger-Ellison 综合征。中国注射用奥美拉唑钠及奥美拉唑钠原料药的现行质量标准均为中国药典 2020 年版二部^[1]1679-1682, 标准均设置了有关物质检查项, 采用 HPLC 测定。国外药典均未收载注射用奥美拉唑钠品种, 但英国药典 2020 年版^[2]477-478 和欧洲药典 9.0 版^[3]3428-3429 均收载了奥美拉唑钠原料药。此外中国药典^[1]1676-1677、英国药典^[2]474-475、欧洲药典^[3]3425-3427、美国药典^[4]和日本

药典^[5]均采用 HPLC 测定奥美拉唑原料药中有关物质。奥美拉唑钠为消旋化合物, 其 S 构型化合物为艾司奥美拉唑钠。中国药典收载了艾司奥美拉唑钠原料药和制剂^[1]143-145, 国外药典未收载该品种。国内外药典中奥美拉唑相关品种的有关物质及其色谱条件见表 1。为方便区分, 本研究将各已知杂质统一命名为杂质 A~L, 其中杂质 A~I 与英国药典一致, 杂质 J~L 为艾司奥美拉唑的已知杂质, 杂质 D 与中国药典中奥美拉唑杂质 I 和艾司奥美拉唑杂质 I 相同, 各杂质命名和结构见图 1。

基金项目: 江西省药品监督管理局科研项目(2019JS09)

作者简介: 刘荷英, 女, 硕士, 副主任药师 E-mail: 276553071@qq.com

^{*}通信作者: 程奇珍, 女, 主任药师

E-mail: cqz1110@sina.com

表 1 国内外药典中奥美拉唑相关品种的有关物质及其色谱条件

Tab. 1 Related substances and chromatographic conditions of omeprazole related varieties in Pharmacopoeia at home and abroad

药品名称	标准名	色谱柱	流动相	检测波长/nm	控制的杂质
注射用奥美拉唑钠	Ch. P 2020	C ₁₈	硫酸氢四丁基铵溶液-磷酸盐缓冲液(pH 7.4)-乙腈(5 : 69 : 26)	280	杂质I
奥美拉唑钠	Ch. P 2020	C ₈	0.01 mol·L ⁻¹ 磷酸氢二钠溶液(磷酸调 pH 7.6)-乙腈(75 : 25)	280	/
	BP 2020 & EP 10.0	C ₈	1.4 g·L ⁻¹ 磷酸氢二钠溶液(磷酸调 pH 7.6)-乙腈(73 : 27)	280	杂质 A、B、C、D、E
奥美拉唑	Ch. P 2020	C ₈	0.01 mol·L ⁻¹ 磷酸氢二钠溶液(用磷酸调节 pH 值至 7.6)-乙腈(75 : 25)	280	杂质I
	BP 2020 & EP 10.0	C ₈	1.4 g·L ⁻¹ 十二水磷酸氢二钠溶液(磷酸调 pH 7.6)-乙腈(73 : 27)	280	杂质 A、B、C、D、E、 F、G、H、I
	USP 42	C ₈	磷酸盐缓冲液(pH 7.0)-乙腈, 梯度洗脱	264	与 EP 10.0 杂质 A~J 一致
	JP 17	C ₈	磷酸盐缓冲液(pH 7.6)-乙腈(29 : 11)	280	/
艾司奥美拉唑钠	Ch. P 2020	C ₁₈	水-磷酸盐缓冲液(pH 7.6)-乙腈(80 : 10 : 10)为流动相 A, 乙腈-磷酸盐缓冲液(pH 7.6)-水(80 : 1 : 19)为流动相 B, 梯度洗脱	302	杂质 I(与奥美拉唑杂质 I 一致)、II、III、 IV、V

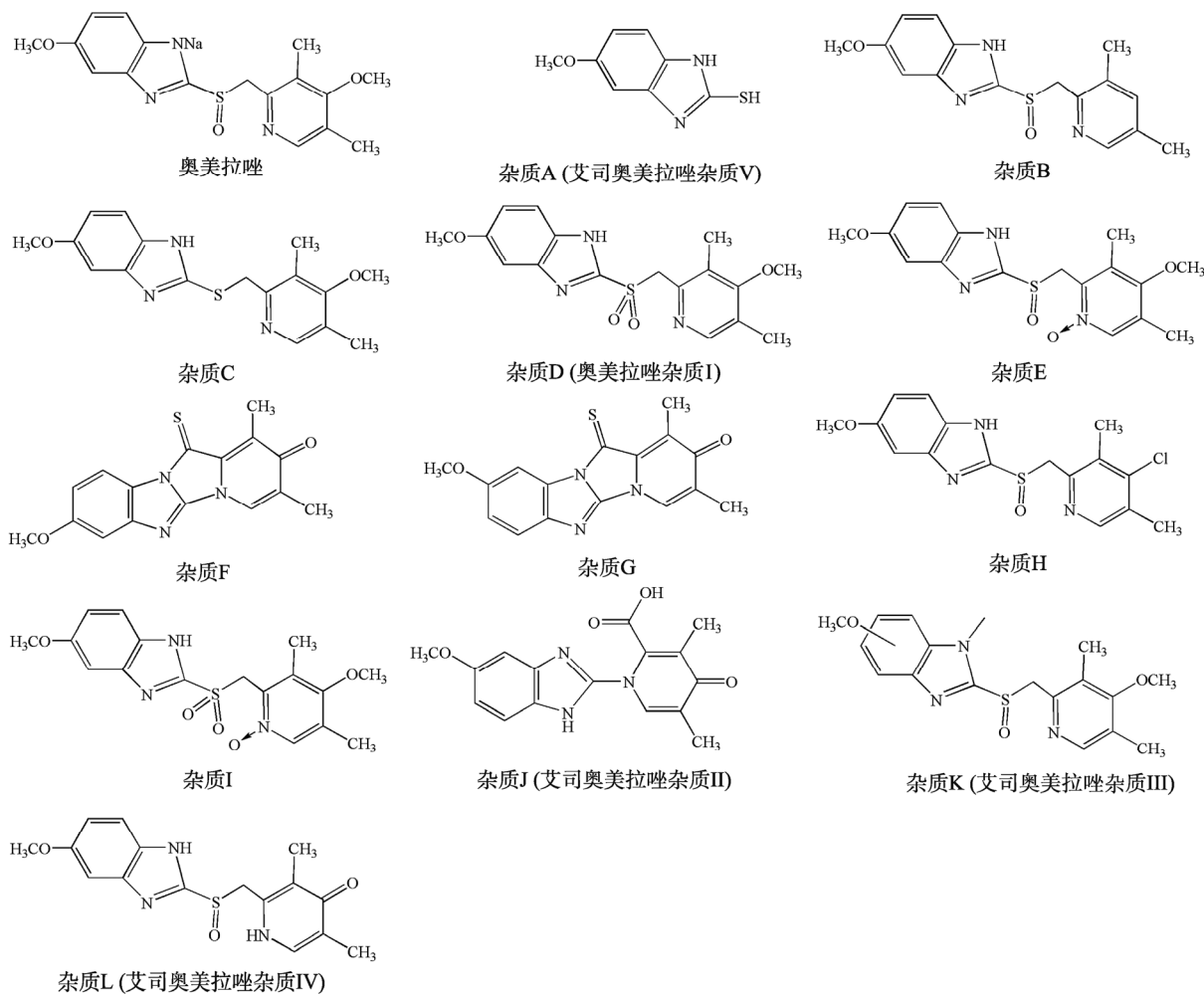


图 1 国内外药典中已知的奥美拉唑相关杂质结构(杂质 J~L 为本研究自主命名)

Fig. 1 Structure of known omeprazole related impurities in Pharmacopoeia at home and abroad(impurities J-L are named independently in this study)

国内外文献中有许多奥美拉唑系列品种的有关物质测定方面的报道,如采用 HPLC 测定注射用奥美拉唑钠^[6-7]和奥美拉唑钠^[8]中的有关物质,对杂质 A、B、C、D、E 进行了定量测定。文献报道了艾司奥美拉唑钠^[9-13]和注射用艾司奥美拉唑

钠^[14]的有关物质测定,包含已知杂质 A、C、D、E、I、L 的测定。也有研究报道了奥美拉唑原料药中有关物质的测定^[15-16],包含已知杂质 A、B、C、D、E、F、G、H 的测定。但目前对注射用奥美拉唑钠的杂质研究仅局限于杂质 A~E 5 个已知杂质,

未研究其他相关的已知杂质和未知杂质。奥美拉唑不稳定,遇酸、热、光照和氧化剂等均易变质降解^[17],与生理盐水和葡萄糖注射液配伍后易变色^[18],因此对其有关物质的控制尤为重要。

本研究采用加校正因子的主成分自身对照法对注射用奥美拉唑钠中 12 个已知杂质(杂质 A~L)及其他未知杂质进行测定,并采用 LC-MS/MS 对 4 个未知杂质进行了结构推测。

1 仪器与试剂

Agilent 1260、Agilent 1200 高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司); Waters Xevo TQ-S 型液相色谱-串联四级杆质谱仪(美国 Waters 公司); MS105 电子分析天平(瑞士梅特勒公司)。

甲醇、乙腈(色谱纯, Sigma); 水为超纯水。对照品:奥美拉唑钠(中国食品药品检定研究院,批号:100760-201504;含量:95.2%);杂质 A(东京化成工业株式会社,批号:N5R3G-RK;纯度:99.9%);杂质 B(山东博洛德生物科技有限公司,批号:AMLZZZ20170501;纯度:98.36%);杂质 C[(上海)化成工业发展有限公司,批号:FRIFI-LL;纯度:99.9%];杂质 D(欧洲药品质量管理局,批号:3.0;纯度:100%);杂质 E(北京百灵威科技有限公司,批号:LF30Q06;纯度:98.60%);杂质 F~G 混合对照品(批号:24-AZC-73-1,纯度:96%)、杂质 H(批号:21-AZC-153-1,纯度:98%)、杂质 I(批号:19-AZC-63-1,纯度:98%)均购自 Toronto Research Chemicals Inc.;杂质 J(艾司奥美拉唑杂质 II,江苏奥赛康药业有限公司,批号:S18012901,纯度:94.2%);杂质 K(Esomeprazole impurity H193,批号:31171;纯度:98.06%)、杂质 L(Esomeprazole impurity H21501,批号:36768;纯度:97.85%)均购自 Comprison。注射用奥美拉唑钠(企业 A~J 各 1 批,批号分别为 180B04,171106A,1708031,170902102,2017070402,171001,517045102,170801-7,21317005-4,171017-1;规格:40 mg)为市售。

2 方法与结果

2.1 HPLC-PDA 色谱条件

色谱柱 1:ACES-AQ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm); 色谱柱 2: Inertsil ODS 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm)(仅用于耐用性试验),柱温:30 °C,以磷酸盐缓冲液(0.725 g 磷酸二氢钠和 4.472 g 磷酸氢二钠溶解于 4 000 mL 水中,用磷酸调 pH 7.6)-乙腈(75:25)为流动相 A,乙腈为流动相 B,梯度洗脱:0~20 min, 100%A; 20~48 min, 100%→

66.5%A; 48~70 min, 66.5%A; 70~71 min, 66.5%→100%A; 71~80 min, 100%A; 流速:1.0 mL·min⁻¹; PDA 检测波长:280 nm;扫描波长:200~400 nm;进样量:10 μL。

2.2 LC-MS/MS 条件

2.2.1 色谱条件 色谱柱: Waters ACQUITY UPLC BEH C₁₈ (2.1 mm×50 mm, 1.7 μm); 柱温:20 °C;以 5 mmol·L⁻¹ 乙酸铵水溶液为流动相 A,乙腈为流动相 B,梯度洗脱:0~4 min, 85%A; 4~18 min, 85%→35%A; 18~18.1 min, 35%→85%A; 18.1~22 min, 85%A; 流速:0.2 mL·min⁻¹; PDA 检测波长:280 nm;扫描波长:200~400 nm;进样量:1 μL。

2.2.2 质谱条件 条件①: ESI 离子源,正离子化(ESI⁺);去溶剂温度:500 °C;干燥气流量:8 L·h⁻¹;毛细管电压:1.5 kV;质谱全扫描模式下质量数扫描范围 *m/z*: 100~1 000;锥孔电压:10 V;子离子扫描范围 *m/z*: 50~250;碰撞能量 55 V。

条件②: APCI 离子源,正离子化(APCI⁺);去溶剂温度:450 °C;干燥气流量:8 L·h⁻¹;毛细管电压:1.5 kV;质谱全扫描模式下质量数扫描范围 *m/z*: 100~1 000;锥孔电压:10 V;子离子扫描范围 *m/z*: 50~350;碰撞能量 55 V。

2.3 溶液配制

对照品储备液:分别精密称取奥美拉唑钠和杂质 A~L 对照品适量,分别加溶剂[磷酸盐缓冲液(取磷酸钠 0.34 g 与磷酸氢二钠 0.627 g,加水溶解并稀释至 1 000 mL,调节 pH 值至 11.0±0.2)-乙腈(75:25)]溶解并稀释成浓度各约为 100 μg·mL⁻¹ 的对照品储备液(杂质 L 临用新制)。

系统适用性溶液:称取注射用奥美拉唑钠细粉适量(相当于奥美拉唑 10 mg),加杂质 A~L 对照品储备液各 1 mL,加溶剂溶解并稀释至 10 mL。

供试品溶液:取注射用奥美拉唑钠 5 瓶,用溶剂溶解并稀释至 200 mL,即得(临用新制)。

对照溶液:精密量取供试品溶液 1 mL,用溶剂稀释至 100 mL。

2.4 系统适用性试验

取系统适用性溶液和供试品溶液按“2.1”项下色谱条件进行分析,结果各杂质峰之间,及各杂质与奥美拉唑峰之间均分离良好,结果见图 2。供试品溶液色谱图中,在相对奥美拉唑保留时间约为 0.10 处检出一个含量>0.1%的未知杂质峰,将其命名为杂质 M。

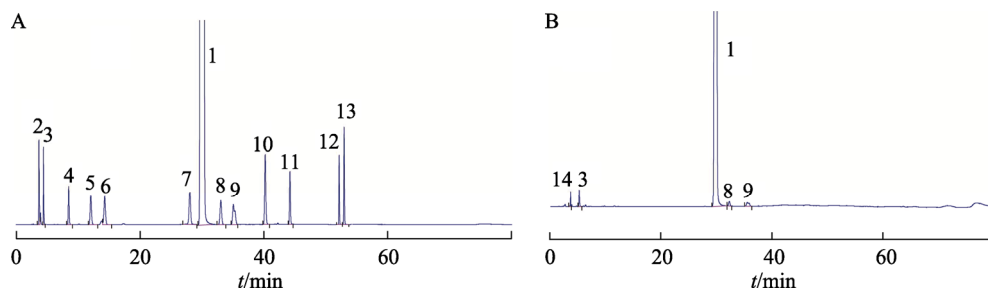


图2 高效液相色谱图

A-系统适用性溶液; B-供试品溶液; 1-奥美拉唑; 2-杂质 J; 3-杂质 L; 4-杂质 A; 5-杂质 E; 6-杂质 I; 7-杂质 B; 8-杂质 D; 9-杂质 K; 10-杂质 H; 11-杂质 C; 12-杂质 F; 13-杂质 G; 14-杂质 M。

Fig. 2 HPLC chromatograms

A-system suitability solution; B-test solution; 1-omeprazole; 2-impurity J; 3-impurity L; 4-impurity A; 5-impurity E; 6-impurity I; 7-impurity B; 8-impurity D; 9-impurity K; 10-impurity H; 11-impurity C; 12-impurity F; 13-impurity G; 14-impurity M.

2.5 专属性试验

2.5.1 空白辅料 10 家生产企业的注射用奥美拉唑钠, 涉及辅料共 8 种, 分别为依地酸二钠、依地酸钙钠、甘露醇、葡甲胺、亚硫酸氢钠、磷酸二氢钠、氢氧化钠、聚乙二醇 400。按处方配制空白辅料溶液, 结果辅料均不干扰测定。

2.5.2 强制降解试验 取 A 企业注射用奥美拉唑钠(批号: 180B04)进行强制降解试验: ①强酸破坏溶液: 取内容物 11.43 mg 置 10 mL 量瓶中, 加 $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液 1 mL, 振摇溶解, 1 min 后中和, 用溶剂稀释至刻度。②强碱破坏溶液: 取内容物 11.34 mg 置 10 mL 量瓶中, 加 $1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的氢氧化钠溶液 1 mL, 振摇溶解, 1 min 后中和, 用溶剂稀释至刻度。③强氧化破坏溶液: 取内容物 11.07 mg 置 10 mL 量瓶中, 加溶剂 1 mL 溶解, 加 0.3%过氧化氢溶液 0.1 mL, 室温放置 10 min 后用溶剂稀释至刻度。④高温破坏溶液: 取本品 5 瓶, 置 60°C 烤箱中加热 5 d, 取出放冷后, 用溶剂定量转移并稀释至 200 mL。⑤光照破坏溶液: 取本品 5 瓶, 置强光照射箱中于 4 500 Lx 光照 10 d, 取出后, 用溶剂定量转移并稀释至 200 mL。

将上述溶液按“2.1”项下色谱条件进行分析, 结果注射用奥美拉唑钠降解情况: 酸性条件下奥美拉唑迅速降解产生杂质 C 和 3 个较大的未知杂质(命名为杂质 N, O, P), 此外杂质 L 含量下降; 碱性条件下降解情况与酸降解相似, 但降解程度更低; 强氧化条件下, 迅速降解产生杂质 D; 高温条件下, 杂质 M、L、D、K 均略有所增加, 另产生少量未知杂质; 光照条件下, 产生少量杂质 O、P 和未知杂质。结果表明: 该方法能有效分离注射用奥美拉唑钠中杂质及相关降解产物。

2.6 线性、检测限及定量限考察

取奥美拉唑钠和杂质 A、B、C、D、E、H、I、J、K 的对照品储备液适量, 用溶剂稀释制成浓度约为 1, 3, 5, 7, 10, 15 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的线性溶液。按“2.1”项下色谱条件进样分析, 以进样浓度 x 为横坐标, 以峰面积 y 为纵坐标, 进行线性回归, 得线性方程。取线性溶液($1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)适量, 用溶剂稀释制成浓度约为 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的对照品溶液, 分别精密量取 1, 3, 5, 15 μL , 按“2.1”项下色谱条件进样分析, 奥美拉唑钠和各杂质的线性、检测限及定量限见表 2。

表2 奥美拉唑钠和各杂质的线性、检测限及定量限结果
Tab. 2 Results of linear regression equations, detection limits and quantitative limits for omeprazole and its impurities

分析物	线性回归方程	相关系数 r	检测限/ng	定量限/ng
奥美拉唑钠	$y=14.246x+1.614$	0.999 8	0.58	1.740
杂质 A	$y=13.988x-1.643$	0.999 5	0.54	1.611
杂质 B	$y=21.805x-0.340$	0.999 8	0.51	1.539
杂质 C	$y=18.417x-3.614$	0.997 9	0.10	0.299
杂质 D	$y=13.268x+0.225$	0.998 9	0.54	1.608
杂质 E	$y=20.853x+3.867$	0.996 4	0.41	1.224
杂质 H	$y=25.526x-9.83$	0.996 5	0.60	1.808
杂质 I	$y=20.474x+0.086$	0.999 7	0.44	1.323
杂质 J	$y=24.863x+1.595$	0.999 8	0.10	0.305
杂质 K	$y=16.737x-3.308$	0.998 3	0.52	1.556

2.7 准确度试验

称取注射用奥美拉唑钠内容物适量(相当于奥美拉唑 10 mg)共 12 份, 分别置 10 mL 量瓶中, 9 份分别加杂质 A、B、C、D、E、J、K 的对照品储备液 0.1, 1.0, 1.5 mL 各 3 份, 3 份不加对照品, 用溶剂稀释至刻度, 按“2.1”项下色谱条件进行分析, 按标准曲线法计算各杂质的回收率, 结果

杂质 A、B、C、D、E、J、K 的回收率均符合要求，结果见表 3。

表 3 回收率试验结果

Tab. 3 Recovery test results %

分析物	回收率				RSD
	低浓度	中浓度	高浓度	平均值	
杂质 A	98.62	99.45	98.07	98.7	1.6
杂质 B	94.46	98.64	98.14	97.1	2.7
杂质 C	98.46	98.84	99.87	99.1	2.4
杂质 D	96.93	98.46	99.32	98.2	2.6
杂质 E	104.07	99.74	99.02	100.9	2.8
杂质 J	101.14	98.30	98.93	99.5	2.1
杂质 K	96.73	99.15	98.12	98.0	2.7

2.8 校正因子及耐用性试验

杂质 A、B、C、D、E、J、K、H、I 的校正因子为奥美拉唑钠折算为奥美拉唑后的斜率与各杂质的斜率比值计算得到，其他杂质则按校正因子 1.0 计算。采用“2.1”项下色谱柱 1 和色谱柱 2 进行校正因子耐用性考察，各杂质的相对保留时间及校正因子结果见表 4。从表中可知，不同色谱柱条件下各杂质相对保留时间耐用性较好，但杂质校正因子略有差异。

表 4 奥美拉唑各杂质相对保留时间和校正因子

Tab. 4 Relative retention times and correction factors of omeprazole impurities

分析物	相对保留时间		校正因子	
	色谱柱 1	色谱柱 2	色谱柱 1	色谱柱 2
奥美拉唑	1.0	1.0	—	—
杂质 A	0.26	0.28	1.08	1.10
杂质 B	0.90	0.94	0.69	0.70
杂质 C	1.53	1.48	0.82	0.69
杂质 D	1.10	1.11	1.14	0.99
杂质 E	0.37	0.40	0.73	0.73
杂质 F	2.01	1.77	1.0	1.0
杂质 G	2.13	1.83	1.0	1.0
杂质 H	1.37	1.35	0.59	0.48
杂质 I	0.43	0.48	1.08	0.86
杂质 J	0.11	0.13	0.61	0.61
杂质 K	1.20	1.18	0.91	0.78
杂质 L	0.16	0.18	1.0	1.0
杂质 M	0.10	0.12	1.0	1.0
杂质 N	0.13	0.14	1.0	1.0
杂质 O	0.20	0.24	1.0	1.0
杂质 P	0.33	0.35	1.0	1.0

2.9 重复性试验

取 A 企业样品，按“2.3”项下方法平行配制供试品溶液和对照溶液各 6 份。按“2.1”项下色谱条件进样分析，按加校正因子的主成分自身对照法计算各杂质的含量，结果 6 份供试品溶液中杂质 D、E、J、K、L、M 及杂质总量基本一致，均未检出其他杂质，说明重复性良好。

2.10 稳定性试验

取供试品溶液，分别在 0, 80, 160, 240, 320, 400 min 注入液相色谱仪，测定有关物质。结果 80 min 后杂质 L 即开始降解，杂质 D、N 开始增加，说明供试品溶液极不稳定，应临用新制。

2.11 样品测定

对注射用奥美拉唑钠样品进行有关物质测定，结果见表 5。大多企业样品中检出杂质 D、E、J、K、L、M，各企业样品均未检出杂质 B、C、F、G、H、P。

表 5 不同生产企业注射用奥美拉唑钠有关物质测定结果

Tab. 5 Related substances determination results of omeprazole sodium for injection from different enterprises %

分析物	生产企业代号									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
杂质 A	ND	ND	ND	ND	0.01	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 B	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 C	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 D	0.08	0.26	0.26	0.23	0.03	0.17	ND	0.41	0.29	0.18
杂质 E	0.01	ND	ND	0.01	ND	ND	ND	0.02	0.05	ND
杂质 F	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 G	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 H	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 I	ND	ND	ND	ND	0.02	ND	ND	ND	ND	ND
杂质 J	0.01	ND	ND	0.02	0.16	0.01	0.03	ND	ND	ND
杂质 K	0.13	ND	0.12	0.09	0.06	0.10	0.06	0.11	0.13	0.08
杂质 L	0.13	0.09	0.19	0.14	0.07	0.10	0.15	0.12	0.19	0.16
杂质 M	0.06	0.24	0.18	0.16	ND	0.10	ND	0.31	0.17	0.11
杂质 N	ND	ND	ND	ND	0.04	ND	0.02	0.04	ND	ND
杂质 O	ND	ND	ND	0.02	0.03	0.01	0.10	0.09	ND	ND
杂质 P	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
其他杂质	ND	ND	ND	0.05	0.21	ND	0.03	0.02	0.01	ND
杂质总和	0.42	0.59	0.75	0.74	0.81	0.49	0.44	1.14	0.85	0.53

注：ND—未检出。

Note: ND—not detected.

2.12 杂质 M、N、O、P 的 LC-MS/MS 结构推测

取注射用奥美拉唑钠 1 瓶(规格：40 mg)，用水 100 mL 溶解后按“2.2”项下色谱条件和质谱条

件①进行测定,推测杂质 M 的结构。取“2.5.2”项下强酸破坏溶液,按“2.2”项下色谱条件和质谱条件②进行测定,推测杂质 N、O、P 的结构。结果杂质 M、N、O、P 的一级和二级质谱图见图 3,推测的结构见图 4,可能的质谱裂解途径见图 5。杂质 M 为 5-甲氧基-1H-苯并咪唑-2-亚磺酸,杂质 N 为 2-((5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)-3,5-二甲基吡啶-4-醇,杂质 O 为(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)(4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲硫酮,杂质 P 为 5-甲氧基-2-((4-甲氧基-3,5-二甲基吡啶-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑。

3 讨论

实验发现,供试品溶液在中国药典溶剂[磷酸盐缓冲液(pH 11.0)-乙腈(75:25)]中稳定性比在流动相中更好,但仍降解迅速,需临用新制。当杂质 F、G 和其他杂质一起混合后,杂质 F、G 迅速降解,因此单独配制杂质 F、G 的对照品溶液,各企业样品中及强制降解试验中均未检出杂质 F、G,质量控制时可不控制这 2 个杂质。杂质 L 性质不稳定,在水溶液中迅速降解。计算各杂质校正因子时,由于各杂质对照品均不是钠盐,奥美拉唑钠在色谱条件下检测的为奥美拉唑的峰面积,因

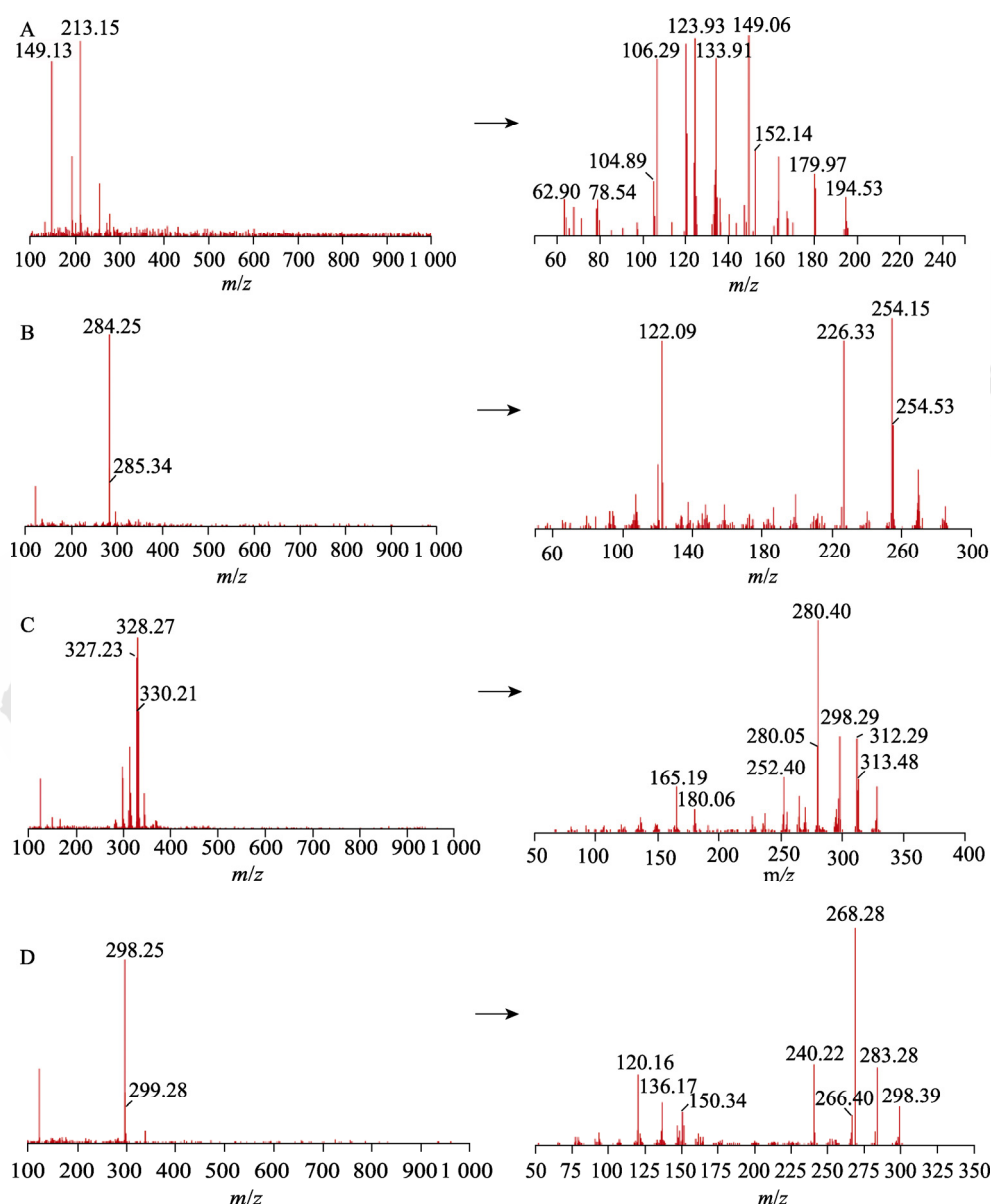


图 3 杂质 M、N、O、P 的质谱图

A-杂质 M; B-杂质 N; C-杂质 O; D-杂质 P。

Fig. 3 MS spectrograms of impurities M, N, O, P

A-impurity M; B-impurity N; C-impurity O; D-impurity P.

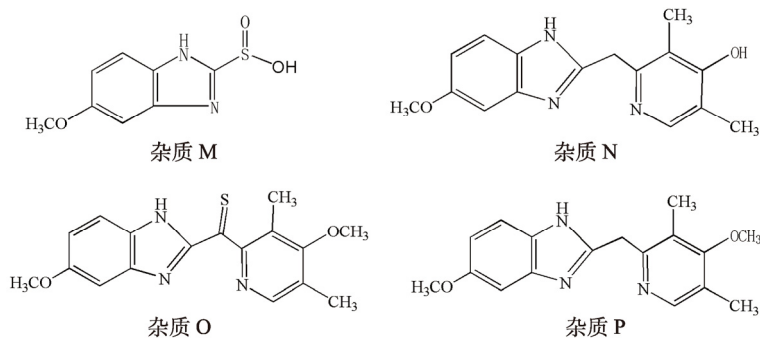


图 4 杂质 M、N、O、P 推测的结构

Fig. 4 Speculative structures of impurities M, N, O, P

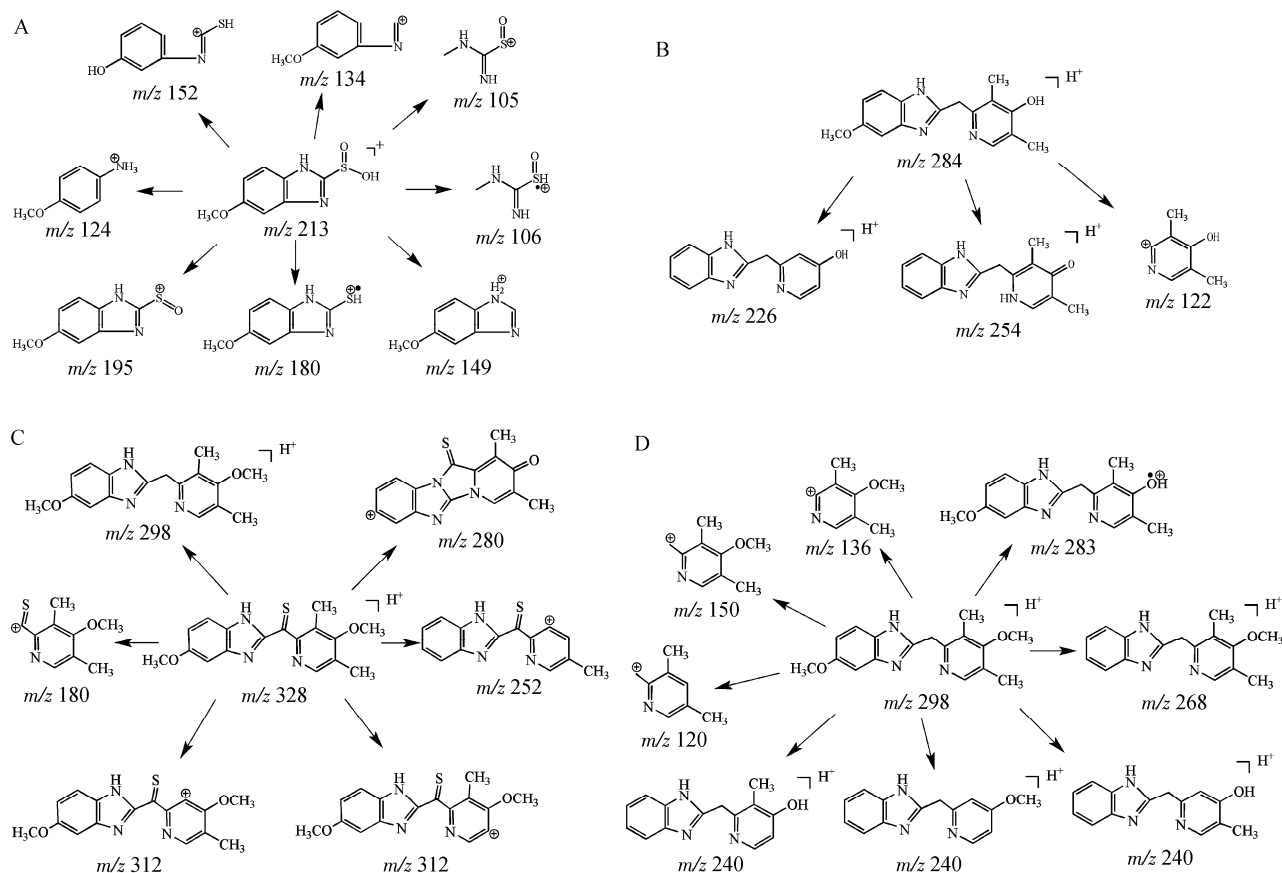


图 5 杂质 M、N、O、P 的可能质谱裂解途径

A-杂质 M; B-杂质 N; C-杂质 O; D-杂质 P。

Fig. 5 Possible fragmentation pathways of impurities M, N, O, P

A-impurity M; B-impurity N; C-impurity O; D-impurity P.

此将奥美拉唑钠折算为奥美拉唑后进行计算。由于杂质 H、I 对照品量不足，准确度试验中未考察该杂质的回收率。

杂质 K 为奥美拉唑咪唑环上的氮甲基化产物，由于 2 个氮原子均可被甲基化，因此其为一对异构体的混合物，在色谱系统中表现为双峰，无法通过优化条件实现基线分离，因此本研究中杂质 K 均以双峰的峰面积之和来计算。酸降解试

验中主要产生 4 个降解杂质，其中杂质 C 根据其紫外光谱图和质谱图进行了确认。

REFERENCES

- [1] 中国药典. 二部[S]. 2020: 143-145, 1676-1677, 1679-1682.
- [2] BP(2020) Vol II[S]. 2019: 474-475, 477-478.
- [3] EP(10.0) Vol III[S]. 2019: 3425-3427, 3428-3429.
- [4] USP(42) Vol 2[S]. 2019: 3223-3224.
- [5] JP(17)[S]. 2016: 1334-1335.

- [6] LIU S P, WANG D K, GAO F, et al. Determination of contents and related substances of omeprazole sodium for injection by RP-HPLC[J]. J Shenyang Pharm Univ(沈阳药科大学学报), 2006, 23(6): 369-372.
- [7] 王景田, 高晨. 注射用奥美拉唑钠稳定性及有关物质比较[J]. 中国药理学杂志, 2003, 38(12): 965-966.
- [8] CHEN J, LIAO X D, ZHANG D. Determination of the related substances in omeprazole sodium by HPLC[J]. West China J Pharm Sci(华西药理学杂志), 2014, 29(2): 212-214.
- [9] HU X, TANG X H, XIE Y M, et al. Determination of S-omeprazole sodium and the related substances by RP-HPLC[J]. China Pharm(中国药房), 2009, 20(22): 1744-1746.
- [10] LI T T, ZHENG Z D. RP-HPLC determination of related substances of esomeprazole sodium[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2013, 33(4): 656-660.
- [11] CHEN S S, GU W P. Determination of related substances in esomeprazole sodium by RP-HPLC[J]. Tech Innov App(科技创新与应用), 2016(17): 52-53.
- [12] WANG X Q, ZHANG J, WANG Q, et al. Determination of three impurities in esomeprazole sodium by LC-MS/MS[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2019, 39(7): 1302-1309.
- [13] LIU K F, LIU Y, WANG X Q, et al. Simultaneous determination of 3 impurities in crude drug and preparation of esomeprazole sodium by LC-MS/MS[J]. China Pharm(中国药房), 2019, 30(6): 775-779.
- [14] XIA P S, YAN D, YAO H T, et al. Determination of related substances in esomeprazole sodium for injection by RP-HPLC[J]. Central South Pharm(中南药理学), 2014, 12(11): 1131-1135.
- [15] TAO Q F, CHEN X F, JIN X, et al. Determination of related substance in omeprazole and its enteric-coated capsules[J]. Chin J Pharm Anal(药物分析杂志), 2005, 25(5): 576-578.
- [16] IUGA C, BOJITĂ M, LEUCUȚA S E. Development of a validated RP-HPLC method for separation and determination of process-related impurities of omeprazole in bulk drugs[J]. Farm, 2009, 57(5): 534-541.
- [17] ZHANG Q, WU Y Z, FU H, et al. Stability of two different dilution methods of omeprazole sodium for injection[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2018, 35(11): 1652-1655.
- [18] ZHI X, SONG H J, WANG M, et al. Compatibility stability of esomeprazole sodium for injection[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2017, 34(12): 1727-1730.

收稿日期: 2021-06-09

(本文责编: 陈怡心)