

# LC-MS/MS法同时测定艾司奥美拉唑钠原料药及其制剂中3种杂质的含量<sup>Δ</sup>

刘克锋<sup>1\*</sup>, 刘宇<sup>1</sup>, 王雪芹<sup>2</sup>, 赵杰<sup>1#</sup> (1. 郑州大学第一附属医院药学部, 郑州 450002; 2. 河南省食品药品检验所, 郑州 450003)

中图分类号 R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)06-0775-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.06.11

**摘要** 目的: 建立同时测定艾司奥美拉唑钠原料药及其制剂中杂质E、杂质I和杂质IV含量的方法。方法: 采用液相色谱-串联质谱法。色谱柱为Agela VenusiL MP C<sub>18</sub>, 流动相为乙腈-水(梯度洗脱), 流速为0.2 mL/min, 柱温为35 ℃, 进样量为1 μL; 离子源为电喷雾离子源, 检测方式为负离子模式, 工作模式为多反应监测模式, 用于定量分析的离子对分别为m/z 360.1→194.0(杂质E)、m/z 375.8→210.7(杂质I)、m/z 330.2→312.1(杂质IV)。结果: 杂质E、杂质I、杂质IV检测质量浓度的线性范围分别为0.001 26~0.044 80 μg/mL( $r=0.994 7$ )、0.001 34~0.045 2 μg/mL( $r=0.992 8$ )、0.018 9~1.260 00 μg/mL( $r=0.991 4$ ); 定量限分别为0.001 26、0.001 34、0.018 9 μg/mL, 检测限分别为0.000 41、0.000 44、0.006 3 μg/mL; 精密度、重复性试验的RSD均小于4%, 稳定性试验杂质E、杂质I的RSD<10% ( $n=5$ ), 杂质IV的RSD>15% ( $n=7$ ); 加样回收率分别为87.69%~100.72% ( $RSD=4.29%$ ,  $n=9$ )、90.04%~100.63% ( $RSD=3.67%$ ,  $n=9$ )、93.58%~101.86% ( $RSD=2.66%$ ,  $n=9$ )。结论: 该方法准确、快速、灵敏、专属性强, 可用于同时测定艾司奥美拉唑钠原料药及其制剂中3种杂质的含量。

**关键词** 艾司奥美拉唑钠; 杂质E; 杂质I; 杂质IV; 液相色谱-串联质谱法; 含量测定

## Simultaneous Determination of 3 Impurities in Crude Drug and Preparation of Esomeprazole Sodium by LC-MS/MS

LIU Kefeng<sup>1</sup>, LIU Yu<sup>1</sup>, WANG Xueqin<sup>2</sup>, ZHAO Jie<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450002, China; 2. Henan Provincial Institute for Food and Drug Control, Zhengzhou 450003, China)

- 767-781.
- [9] HAN C, YUE L, TAI L, et al. A novel small peptide as an epidermal growth factor receptor targeting ligand for nanodelivery in vitro[J]. *Int J Nanomedicine*, 2013. DOI: 10.2147/IJN.S43627.
- [10] HAN C, LI Y, SUN M, et al. Small peptide-modified nanostructured lipid carrier distribution and targeting to EGFR overexpressing tumor in vivo[J]. *Artif Cells Nano-med Biotechnol*, 2014, 42(3):161-166.
- [11] 靳彩玲, 赵树鹏, 张敏, 等. 转铁蛋白修饰紫杉醇脂质体的制备及其抑瘤作用[J]. *中国药房*, 2016, 27(1):44-47.
- [12] WANG W, CHEN L, HUANG X, et al. Preparation and characterization of minoxidil loaded nanostructured lipid carrier[J]. *AAPS PharmSciTech*, 2016, 18(2):1-8.
- [13] CAO J, HOU D, LU J, et al. Anti-tumor activity of exopolysaccharide from *Rhizopus nigricans* Ehrenb on S180 tumor-bearing mice[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2016, 26(8):2098-2104.
- [14] 姜一朴, 滕晋莹, 胡金芳, 等. 小鼠H22、S180腹水模型临床检查特征研究[J]. *药物评价研究*, 2018, 41(8):1386-1390.
- [15] 李学涛, 程岚, 姜英, 等. 长春碱亲水基修饰阳离子脂质体对荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. *中国药房*, 2015, 26(31):4339-4341.
- [16] OLERILE LD, LIU Y, BO Z, et al. Near-infrared mediated quantum dots and paclitaxel co-loaded nanostructured lipid carriers for cancer theragnostic[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017. DOI:10.1016/j.colsurfb.2016.11.032.
- [17] LIAO H, ZHAO X, QU J, et al. Matrine suppresses invasion and metastasis of NCI-H1299 cells by enhancing microRNA-133a expression[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7):10714-10722.
- [18] WANG J, CHEN S, XU S, et al. In vivo induction of apoptosis by fucoxanthin, a marine carotenoid, associated with down-regulating STAT3/EGFR signaling in sarcoma 180 (S180) xenografts-bearing mice[J]. *Mar Drugs*, 2012, 10(9):2055-2068.

Δ 基金项目: 中央引导地方科技发展专项项目(No. 豫财科[2016]149号)

\* 主管药师。研究方向: 临床药理学和药动学。电话: 0371-66862018。E-mail: liukefeng-num.1@163.com

# 通信作者: 主任药师, 教授, 博士生导师。研究方向: 临床药理学和药动学。E-mail: zhaojie@zzu.edu.cn

(收稿日期: 2018-09-28 修回日期: 2019-01-22)

(编辑: 段思怡)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To establish a method for simultaneous determination of impurity E, impurity I and impurity IV in crude drug and preparation of esomeprazole sodium. METHODS: LC-MS/MS method was adopted. The separation was performed on Agela VenusiL MP C<sub>18</sub> column with mobile phase consisted of acetonitrile-water (gradient elution) at the flow rate of 0.2 mL/min. The column temperature was 35 °C, and the sample size was 1 μL; analytes were analyzed by electro-spray ionization (ESI) in the multiple reaction monitoring mode, negative ion. The precursors of production transitions *m/z* 360.1→194.0 (impurity E), *m/z* 375.8→210.7 (impurity I), *m/z* 330.2→312.1 (impurity IV) were used to measure impurity. RESULTS: The linear range of impurity E, impurity I and impurity IV were 0.001 26-0.044 80 μg/mL (*r*=0.994 7), 0.001 34-0.045 2 μg/mL (*r*=0.992 8) and 0.018 9-1.260 00 μg/mL (*r*=0.991 4). The limit of quantitation were 0.001 26, 0.001 34, 0.018 9 μg/mL; the detection limits were 0.000 41, 0.000 44, 0.006 3 μg/mL. RSDs of precision and reproducibility tests were all lower than 4%; RSDs of stability tests of impurity E and impurity I were all lower than 10% (*n*=5), and that of impurity IV was higher than 15% (*n*=7). The average recoveries were 87.69%-100.72% (RSD=4.29%, *n*=9), 90.04%-100.63% (RSD=3.67%, *n*=9) and 93.58%-101.86% (RSD=2.66%, *n*=9). CONCLUSIONS: The method is accurate, rapid, sensitive, selective and suitable for the content determination of 3 impurities in crude drug and preparation of esomeprazole sodium.

**KEYWORDS** Esomeprazole sodium; Impurity E; Impurity I; Impurity IV; LC-MS/MS; Content determination

质子泵抑制剂艾司奥美拉唑(Esomeprazole)为奥美拉唑的*S*-异构体,是质子泵抑制剂家族中第一个单一光学异构体。该药可用于糜烂性反流性食管炎、已经治愈的食管炎患者防止复发的长期维持治疗、胃溃疡、十二指肠溃疡,其与抗菌药物联用可根除幽门螺杆菌及愈合十二指肠溃疡、防止溃疡复发<sup>[1-2]</sup>。

艾司奥美拉唑在工艺生产及贮存过程中可产生3个杂质:奥美拉唑氮氧化物(杂质E),化学名为5-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-2-吡啶基)甲基]磺酰基]-1*H*-苯并咪唑;奥美拉唑砷氮氧化物(杂质I),化学名为6-甲氧基-2-[(4-甲氧基-3,5-二甲基-1-氧代-2-吡啶基)甲基]磺酰基]-1*H*-苯并咪唑;H215(杂质IV),化学名为2-[(5-甲氧基-1*H*-苯并咪唑-2-基)亚硫酸基]甲基]-3,5-二甲基-4(1*H*)-1-吡啶酮;其中杂质E、杂质I为基因毒性杂质,杂质IV稳定性较差;2015年版《中国药典》(二部)<sup>[3]</sup>中有关物质检查项中所列杂质中未包含杂质E和杂质I。目前,有关物质检查常用方法为高效液相色谱法<sup>[3]</sup>,但该方法分析时间较长,灵敏度有限,不能满足毒性杂质和稳定性较差杂质的检查要求。为此,笔者根据《化学药物杂质研究技术指导原则》<sup>[4]</sup>、人用药品注册技术要求国际协调会(ICH)相关规定<sup>[5-6]</sup>,并参考有关文献<sup>[7-12]</sup>,建立了同时测定艾司奥美拉唑钠原料药及其制剂中杂质E、杂质I、杂质IV含量的液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS),旨在为其质量控制提供参考。

## 1 材料

### 1.1 仪器

LC-30A型液相色谱仪,包括LC-30AD泵、SIL-30AC进样器、CTO-30A柱温箱(日本Shimadzu公司);AB Sciex4500型三重四极杆串联质谱仪,包括电喷雾离子源、Analyst 1.6.3色谱工作站(美国AB公司);XR 205 SM-DR型电子天平(瑞士Precisa公司);移液器(德

国Eppendorf公司)。

### 1.2 药品与试剂

杂质E对照品(英国LGC公司,批号:57290,纯度:99.50%);杂质I对照品(济南蔚然生物科技有限公司,批号:WR-2017-601,纯度:98.79%);杂质IV对照品(美国CATO公司,批号:10C-11-7,纯度:96.41%);艾司奥美拉唑钠原料药(天方药业有限公司,批号:17090801x、17090802x、17090803x,纯度均为100%);注射用艾司奥美拉唑钠(美国Nexium公司,批号:PBTB,规格:40 mg);乙腈为色谱纯,其余试剂均为分析纯,水为超纯水。

## 2 方法与结果

### 2.1 色谱与质谱条件

2.1.1 色谱条件 色谱柱:Agela VenusiL MP C<sub>18</sub>(100 mm×2.1 mm, 3 μm);流动相:水(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~3.0 min, 45% A→30% A; 3.0~4.0 min, 30% A; 4.0~6.0 min, 30% A→10% A; 6.0~6.1 min, 10% A→45% A; 6.1~8.0 min, 45% A);流速:0.2 mL/min;柱温:35 °C;进样量:1 μL。

2.1.2 质谱条件 离子源:电喷雾离子源;检测方式:负离子模式;工作模式:多反应监测模式;气帘气:25 psi;离子喷雾电压:-5 500 V;温度:450 °C;雾化气:55 psi;辅助气:55 psi;用于定量分析的离子对分别为*m/z* 360.1→194.0(杂质E)、*m/z* 375.8→210.7(杂质I)、*m/z* 330.2→312.1(杂质IV),解簇电压分别为-13.85、-16.68、-13.38 V。

### 2.2 溶液的制备

2.2.1 混合对照品溶液 精密称取艾司奥美拉唑原料药、杂质E、杂质I、杂质IV对照品适量,分别置于10 mL量瓶中,加30%乙腈溶解并定容,制成艾司奥美拉唑钠、杂质E、杂质I、杂质IV质量浓度分别为1、0.037 5、0.037 5、1.0 mg/mL的单一贮备液。分别取上述各单一

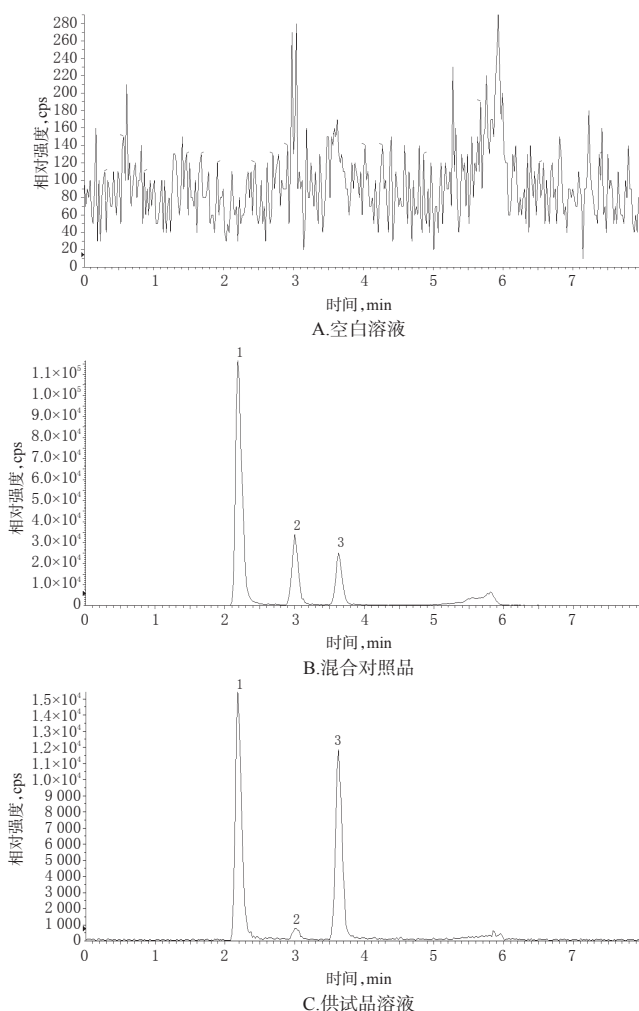
贮备液适量,分别置于10 mL量瓶中,加30%乙腈稀释并定容,制成艾司奥美拉唑钠、杂质E、杂质I、杂质IV质量浓度分别为1、0.037 5、0.037 5、1.0 μg/mL的艾司奥美拉唑钠及各单一杂质对照品溶液。取上述各单一杂质贮备液适量,置于同一10 mL量瓶中,加30%乙腈稀释并定容,即得杂质E、杂质I、杂质IV质量浓度分别为0.037 5、0.037 5、1.0 μg/mL的混合对照品溶液。

2.2.2 供试品溶液 精密称取注射用艾司奥美拉唑钠10 mg,置于10 mL量瓶中,加30%乙腈溶解并定容,摇匀,即得供试品溶液。

2.2.3 空白溶液 以30%乙腈为空白溶液。

### 2.3 专属性试验

取“2.2”项下混合对照品溶液、供试品溶液、空白溶液各1 μL,按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定,记录色谱图,详见图1。由图1可知,艾司奥美拉唑钠、杂质E、杂质I、杂质IV色谱峰出峰时间分别为4.45、3.00、3.62、2.18 min,空白溶液在相应位置未见色谱峰出现,对测定无干扰。



注:1.杂质IV;2.杂质E;3.杂质I  
Note:1.impurity IV;2.impurity E;3.impurity I

图1 总离子流色谱图

Fig 1 TIC chromatograms

### 2.4 线性关系考察

取“2.2.1”项下各单一杂质贮备液适量,分别用30%乙腈稀释,制成杂质E质量浓度分别为0.001 26、0.017 9、0.029 1、0.038 1、0.044 80 μg/mL,杂质I质量浓度分别为0.001 34、0.022 6、0.029 4、0.038 42、0.045 2 μg/mL,杂质IV质量浓度分别为0.018 9、0.525 0、0.840 0、1.050 0、1.260 0 μg/mL的线性关系工作溶液,按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定,记录峰面积。以各待测成分质量浓度(x,μg/mL)为横坐标、峰面积(y)为纵坐标进行线性回归,回归方程与线性范围见表1。

表1 回归方程与线性范围

Tab 1 Regression equation and linear range

待测成分	回归方程	r	线性范围,μg/mL
杂质E	$y=5 \times 10^4 x - 1\ 633.5$	0.994 7	0.001 26 ~ 0.044 80
杂质I	$y=3 \times 10^4 x + 1\ 648.6$	0.992 8	0.001 34 ~ 0.045 2
杂质IV	$y=1 \times 10^4 x - 49\ 107$	0.991 4	0.018 9 ~ 1.260 0

### 2.5 定量限与检测限考察

取“2.2.1”项下各单一杂质对照品溶液适量,倍比稀释,按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定,以信噪比10:1、3:1分别计算定量限、检测限。结果,杂质E、杂质I、杂质IV的定量限分别为0.001 26、0.001 34、0.018 9 μg/mL,检测限分别为0.000 41、0.000 44、0.006 3 μg/mL。

### 2.6 精密度的试验

取“2.2.1”项下混合对照品溶液(杂质E、杂质I、杂质IV质量浓度分别为0.037 5、0.037 5、1.0 μg/mL)适量,按“2.1”项下色谱与质谱条件连续进样测定6次,记录峰面积。结果,杂质E、杂质I、杂质IV峰面积的RSD分别为3.84%、3.94%、3.03%(n=6),表明仪器精密密度良好。

### 2.7 稳定性试验

取“2.2.2”项下供试品溶液(批号:17090801x)适量,分别于室温下放置0、1、2、3、4 h时按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定,记录峰面积。结果,杂质E、杂质I、杂质IV峰面积的RSD分别为6.60%、6.40%、16.40%(n=5)。另取“2.2.2”项下供试品溶液(批号:17090801x)适量,分别于冷藏条件下放置0、1、2、3、4、5、6 h时按“2.1”项下试验条件进样测定,记录峰面积。结果,杂质E、杂质I、杂质IV峰面积的RSD分别为6.51%、8.40%、21.62%(n=7)。表明,杂质E和杂质I在室温下放置4 h和冷藏下放置6 h稳定性较好,杂质IV在2种条件下均在放置1 h后峰面积明显减小,且随放置时间延长峰面积明显下降,提示杂质IV的稳定性较差,溶液应临用新制。

### 2.8 重复性试验

取样品(批号:17090801x)适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,共6份,再按“2.1”项下试验条件进样测定,记录峰面积并以外标法计算样品中各杂质的含

量。结果,杂质E、杂质I、杂质IV的平均含量分别为0.000 84%、0.000 22%、0.002 68%,RSD分别为2.24%、3.40%、1.80%(n=6),表明本方法重复性良好。

## 2.9 加样回收率试验

精密称取已准确测定杂质含量的样品(批号:17090801x),共9份,每份约50 mg,分别置于50 mL量瓶中,加入一定量的单一杂质对照品溶液适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定,记录峰面积并以外标法计算加样回收率,结果见表2。

表2 加样回收率试验结果(n=9)  
Tab 2 Results of recovery tests(n=9)

待测成分	取样量, μg	样品中杂质含量, μg	加入量, μg	测得量, μg	加样回收率, %	平均加样回收率, %	RSD, %
杂质E	50 300	0.272 4	1.442	1.725	100.72	94.77	4.29
	46 700	0.252 9	1.456	1.596	92.26		
	45 800	0.248 0	1.428	1.638	97.36		
	50 700	0.274 5	1.620	1.696	87.69		
	49 900	0.270 2	1.530	1.731	95.41		
	51 300	0.277 8	1.515	1.757	97.57		
	49 300	0.267 0	2.240	2.451	97.49		
	51 200	0.277 2	2.260	2.326	90.65		
	50 100	0.271 3	2.180	2.317	93.82		
	杂质I	50 300	0.066 0	1.568	1.478		
46 700		0.061 3	1.498	1.553	99.58		
45 800		0.060 1	1.414	1.440	97.57		
50 700		0.066 5	1.666	1.595	91.75		
49 900		0.065 5	1.836	1.775	93.12		
51 300		0.067 3	1.717	1.705	95.39		
49 300		0.064 7	2.240	2.319	100.63		
51 200		0.067 2	2.140	2.085	94.28		
50 100		0.065 7	2.180	2.149	95.59		
杂质IV		50 300	1.385 7	44.800	41.071	93.58	98.71
	46 700	1.286 5	52.000	52.820	99.10		
	45 800	1.261 7	50.400	51.218	99.12		
	50 700	1.396 7	65.000	66.012	99.34		
	49 900	1.374 7	64.000	65.481	100.06		
	51 300	1.413 2	62.000	62.127	97.88		
	49 300	1.358 1	79.200	77.344	95.94		
	51 200	1.410 5	76.800	79.642	101.86		
	50 100	1.380 2	75.600	78.134	101.53		

## 2.10 耐用性试验

2.10.1 色谱柱考察 取样品(批号:17090801x)适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱与质谱条件[色谱柱分别为Phenomenex Kinetex C<sub>18</sub>(100 mm×2.1 mm,1.8 μm)、Agela VenusiL MP C<sub>18</sub>(100 mm×2.1 mm,3 μm)、Waters BEH C<sub>18</sub>(50 mm×2.1 mm,1.7 μm)]进样测定,记录峰面积并以外标法计算样品含量,结果见表3。结果表明,当色谱柱发生一定程度变化时,本方法能满足试验要求,提示其耐用性良好。

2.10.2 流动相考察 取样品(批号:17090801x)适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱与质谱条件[流动相分别为水-乙腈(梯度洗脱)、0.01 mol/L醋酸铵-乙腈(梯度洗脱)、0.05 mol/L醋酸铵-乙腈(梯度洗脱)]进样测定,记录峰面积并以外标法计算样品含量,结果见表3。结果表明,当流动相一定程度波动时,本方法能满足试验要求,提示其耐用性良好。

2.10.3 流速考察 取样品(批号:17090801x)适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱与质谱条件(流速0.15、0.20、0.25 mL/min)进样测定,记录峰面积并以外标法计算样品含量,结果见表3。结果表明,当流速一定程度波动时,本方法能满足试验要求,提示其耐用性良好。

2.10.4 柱温考察 取样品(批号:17090801x)适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱与质谱条件(柱温30、35、40 ℃)进样测定,记录峰面积并以外标法计算样品含量,结果见表2。结果表明,当柱温一定程度波动时,本方法能满足试验要求,提示其耐用性良好。

## 2.11 样品中杂质含量测定

取4批样品适量,按“2.2.2”项下方法制备供试品溶液,再按“2.1”项下色谱与质谱条件进样测定,平行测定3次,记录峰面积并以外标法计算样品中杂质的含量,结果见表4{表中,“\*”表示现行质量标准[2015年版《中国药典》(二部)]规定杂质IV的限度为1.3%}。

表3 耐用性试验结果  
Tab 3 Results of durability tests

试验条件	杂质E			杂质I			杂质IV			
	含量,%	平均值,%	RSD,%	含量,%	平均值,%	RSD,%	含量,%	平均值,%	RSD,%	
色谱柱	Phenomenex Kinetex C <sub>18</sub> (100 mm×2.1 mm,1.8 μm)	0.000 819	0.000 829	1.07	0.000 212	0.000 222	4.52	0.002 59	0.002 67	2.83
	Agela VenusiL MP C <sub>18</sub> (100 mm×2.1 mm,3 μm)	0.000 832			0.000 221			0.002 68		
	Waters BEH C <sub>18</sub> (50 mm×2.1 mm,1.7 μm)	0.000 836			0.000 232			0.002 74		
流动相	水-乙腈(梯度洗脱)	0.000 811	0.000 822	1.82	0.000 219	0.000 221	6.60	0.00279	0.002 75	1.92
	0.01 mol/L醋酸铵-乙腈(梯度洗脱)	0.000 839			0.000 236			0.002 69		
	0.05 mol/L醋酸铵-乙腈(梯度洗脱)	0.000 816			0.000 207			0.002 77		
流速	0.15 mL/min	0.000 799	0.000 816	2.02	0.000 211	0.000 217	2.76	0.002 65	0.002 707	2.03
	0.20 mL/min	0.000 832			0.000 223			0.002 71		
	0.25 mL/min	0.000 817			0.000 217			0.002 76		
柱温	30 ℃	0.000 819	0.000 828	1.51	0.000 201	0.000 215	5.94	0.002 71	0.002 703	2.23
	35 ℃	0.000 842			0.000 218			0.002 76		
	40 ℃	0.000 822			0.000 226			0.002 64		

表4 样品中杂质含量测定结果( $n=3, \%$ )Tab 4 Results of content determination of impurities in sample( $n=3, \%$ )

批号	杂质E	RSD	杂质I	RSD	杂质IV	RSD
17090801x	0.000 83	3.15	0.000 22	3.98	0.002 68	2.98
17090802x	0.000 21	4.38	0.000 09	4.62	0.004 03	3.51
17090803x	0.000 14	5.22	0.000 07	3.59	0.002 19	4.25
PBTB	0.000 81	2.34	0.000 02	3.22	0.420 78*	1.98

### 3 讨论

杂质IV为降解氧化产物,该杂质易吸潮,吸潮后极易变质,在溶液中稳定性较差,用常规的高效液相色谱法进行有关物质检查耗时较长(大约1 h以上,不同色谱柱略有差异)、重复性较差,加之杂质E和杂质I在艾司奥美拉唑钠样品中的含量较低<sup>[13-16]</sup>,因此常规的高效液相色谱法的灵敏度不能满足试验要求,不能准确地检测和控制样品的含量,故采用LC-MS/MS法测定杂质E、杂质I和杂质IV的含量。

杂质E为奥美拉唑氮氧化物,杂质I为奥美拉唑砷氮氧化物,2015年版《中国药典》(二部)未对二者进行控制,目前也尚未有文献报道含量测定的方法。由于杂质E和杂质I的分子结构中均含有N→O,故二者均具有一定的潜在基因毒性<sup>[4-6]</sup>。按照ICH指导原则,对具有基因毒性的杂质应严格控制,且要求杂质E和杂质I的含量均不得超过0.003 75%,同时规定杂质IV的含量不得超过0.1%<sup>[5-6]</sup>。3种杂质均能在样品中检出,提示本研究所建立的方法可行。样品中杂质E、杂质I为基因毒性杂质,两者含量均远远低于限值规定,在正常服用量时不会对人体产生影响。

合适的分析方法能准确地分辨与测定有毒杂质的含量,并综合药理学、毒理学研究结果将其限度控制在一个安全、合理的范围内,以保证药品的质量及安全性<sup>[17]</sup>。由于3个杂质与艾司奥美拉唑钠主成分的极性差别较大,且3个杂质检测模式均采用负离子模式,而主成分采用正离子模式检测(梯度洗脱),使得主成分在所有杂质之后出峰。本研究中,无论是室温还是在低温条件下,杂质E和杂质I的稳定性均较好,杂质IV在放置1 h后峰面积明显下降,稳定性较差,提示样品溶液应临用新制。

综上所述,该方法准确、快速、灵敏、专属性强,可用于同时测定艾司奥美拉唑钠原料药及其制剂中杂质E、杂质I和杂质IV的含量。

### 参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:临床用药须知:化学药和生物制品[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2011:4.
- [2] 张颖慧,李良平.伊托必利联合艾司奥美拉唑镁治疗食管运动功能障碍致胃食管反流病的临床观察[J].中国药房,2017,28(35):4974-4977.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:二部[S].2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:127-128.
- [4] 国家食品药品监督管理局.化学药物杂质研究技术指导原则[S].2005.
- [5] ICH. Harmonized tripartite guideline: impurities in new drug substances[S]. 2006-10-25.
- [6] ICH. Harmonized tripartite guideline: impurities in new drug products[S]. 2006-06-02.
- [7] 马延,王媛,罗智敏,等. HPLC法测定埃索美拉唑钠的有关物质[J].西北药学杂志,2016,31(2):154-157.
- [8] 郑景哲,牟玲丽.RP-HPLC法测定埃索美拉唑镁的含量及有关物质[J].湖南师范大学学报(医学版),2014,11(1):90-92,96.
- [9] 陈芳晓,王磊,曾环想,等.埃索美拉唑镁肠溶胶囊有关物质的HPLC法测定[J].中国医药工业杂志,2014,45(6):560-563.
- [10] 陈赛赛,顾文平.艾司奥美拉唑钠有关物质的反相-HPLC法测定[J].科技创新与应用,2016(17):52-53.
- [11] 夏品思,闫冬,姚宏涛,等.反相高效液相色谱法测定注射用埃索美拉唑钠有关物质[J].中南药学,2014,12(11):1131-1135.
- [12] 张闪闪,吴燕,张福成.高效液相色谱法测定埃索美拉唑镁肠溶片的有关物质[J].中国医院药学杂志,2016,36(19):1704-1708.
- [13] 秦序锋,王开颖,方明春,等.注射用埃索美拉唑钠中杂质的检查及控制[J].山东化工,2014,43(3):21-25.
- [14] 徐晓娟,唐云.注射用埃索美拉唑钠的研制及其稳定性考察[J].科技创新导报,2014(34):206-209.
- [15] 李婷婷,郑子栋.RP-HPLC法测定埃索美拉唑钠的有关物质[J].药物分析杂志,2013,33(4):656-660.
- [16] 宁二娟,王庆鹏,王玉拓,等.HPLC法测定埃索美拉唑镁肠溶胶囊的有关物质[J].分析试验室,2015,34(2):209-211.
- [17] 姜鹰雁,耿志鹏,刘燕,等.顶空气相色谱法同时测定艾司奥美拉唑镁原料药中6种有机溶剂的残留量[J].中国药房,2017,28(15):2093-2096.

(收稿日期:2018-08-03 修回日期:2018-12-30)

(编辑:陈宏)