



Обзорная статья/Review article

Физико-химические свойства и методы контроля пантопразола натрия сесквигидрата (обзор)

В. А. Шелехова^{1*}, К. Р. Савельева¹, С. В. Поляков¹, В. Н. Шестаков¹

1 – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик», 109044, Россия, г. Москва, Лавров пер., д. 6

*Контактное лицо: Шелехова Вера Александровна. E-mail: Shelekhova.va@gilsinp.ru

Статья получена: 18.12.2019. Статья принята к печати: 23.01.2020

Резюме

Введение. Пантопразола натрия сесквигидрат является ингибитором протонной помпы. Данное вещество применяется в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или желудка в фазе обострения, в том числе ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Текст. По своей структуре пантопразол представляет натриевую соль 5-(дифторметокси)-2-(3,4-диметокси-2-пиридинил)метилсульфинил-1-Н-бензимидазола. Субстанция легко растворима в воде и этиловом спирте. Подлинность пантопразола подтверждают методом инфракрасной спектроскопии, а также положительной реакцией на ион натрия. Для количественного определения данного вещества используют химические и физико-химические методы. Так к первой группе относится титрование в неводной среде хлорной кислотой и перманганатометрия. Из физико-химических методов применяют спектрофотометрию и ВЭЖХ. Наиболее часто используется прямая спектрофотометрия, связанная с измерением оптической плотности при длине волны максимума поглощения пантопразола в различных растворителях. Кроме того, известны спектрофотометрические методики количественного определения, основанные на изучении поглощения окрашенных продуктов реакции пантопразола. Для анализа его препаратов используют производную спектрофотометрию. Контроль содержания примесей и пантопразола в субстанции и его лекарственных формах осуществляют, как правило, с помощью ВЭЖХ.

Заключение. Анализ литературы показывает, что данное вещество является нестабильным. Поэтому эту его особенность необходимо учитывать при выборе вспомогательных веществ при разработке лекарственной формы. Предпочтительным методом анализа препаратов пантопразола является ВЭЖХ, так как можно определять вещество в присутствии других соединений, что позволит контролировать количественное содержание и стабильность пантопразола в препарате.

Ключевые слова: пантопразола натрия сесквигидрат, физико-химические свойства, методы анализа.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. Все авторы участвовали в сборе информации, её анализе, обсуждении и написании текста статьи.

Для цитирования: Шелехова В. А., Савельева К. Р., Поляков С. В., Шестаков В. Н. Физико-химические свойства и методы контроля пантопразола натрия сесквигидрата. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2020; 9(1): 46–53.

Physical and Chemical Properties and Methods of Control of Pantoprazol Sodium Sesquihydrate (Review)

Vera A. Shelekhova^{1*}, Kristina R. Savelyeva¹, Sergej V. Polyakov¹, Vladislav N. Shestakov¹

1 – Federal State Institution «State Institute of Drugs and Good Practices», 6, Lavrov lane, Moscow, 109044, Russia

*Corresponding author: Vera A. Shelekhova. E-mail: Shelekhova.va@gilsinp.ru

Received: 18.12.2019. Accepted: 23.01.2020

Abstract

Introduction. Pantoprazole sodium sesquihydrate is a proton pump inhibitor. This substance is used in the treatment of peptic ulcer of the duodenum or stomach in the acute phase, including those associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Text. Pantoprazole is sodium 5-(difluoromethoxy)-2-[(RS)-[(3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]benzimidazol-1-ide sesquihydrate in its structure. The substance is readily soluble in water and ethyl alcohol. The identification of pantoprazole is confirmed by infrared absorption spectrophotometry, as well as by a positive reaction to sodium ion. For the assay of this substance chemical and physico-chemical methods are used. The first group of methods includes titration in a non-aqueous medium with perchloric acid and permanganatometry. Physico-chemical methods used for pantoprazole assay are spectrophotometry and HPLC. The most commonly used method is direct spectrophotometry associated with the measurement of optical density at a wavelength of the maximum absorption of pantoprazole in various solvents. In addition, spectrophotometric methods of assay are known, based on the study of the absorption of colored pantoprazole reaction products. The derivative spectrophotometry is used for the analysis of its preparations. The control of the content of impurities and pantoprazole in the substance and its dosage forms is carried out, as a rule, using HPLC.

Conclusion. An analysis of the literature has shown that this substance is unstable. Therefore, this feature of pantoprazole must be considered when choosing excipients when developing a dosage form. The preferred method for analyzing pantoprazole preparations is HPLC, since it is possible to determine the substance in the presence of other compounds, which will allow one to control the quantitative content and stability of pantoprazole in the preparation.

Keywords: pantoprazole sodium sesquihydrate, physical and chemical properties, methods of analysis.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. All authors participated in the collection of information, its analysis, discussion and writing the text of the article.

For citation: Shelekhova V. A., Savelyeva K. R., Polyakov S. V., Shestakov V. N. Physical and chemical properties and methods of control of pantoprazol sodium sesquihydrate. *Drug development & registration*. 2020; 9(1): 46–53.

ВВЕДЕНИЕ

Пантопразола натрия сесквигидрат (Ппз) является ингибитором протонной помпы (ИПП). Он ингибирует H^+ - K^+ -АТФазу париетальных клеток желудка, тем самым нарушает перенос ионов водорода из париетальной клетки в просвет желудка и блокирует конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты [1]. Данное вещество превосходит аналогичные ИПП (омепразол и лансопризол) по избирательности и фармакокинетическим свойствам. Его биодоступность значительно выше, чем у омепразола, и не зависит от еды. Кроме того, Ппз не влияет на активность цитохрома Р 450 печени [2].

Ппз применяется в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или желудка в фазе обострения, в том числе ассоциированной с приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), или рефрактерной к терапии блокаторами гистаминовых H_2 -рецепторов; гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (умеренные и тяжелые формы); синдрома Золлингера – Эллисона; комбинированной антихеликобактерной эрадикационной терапии у пациентов с пептической язвой с целью уменьшения частоты рецидивов [1].

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

По своей структуре Ппз представляет натриевую соль 5-(дифторметокси)-2-(3,4-диметокси-2-пиридинил)метилсульфинил)-1-Н-бензимидазола (рисунок 1). По внешнему виду данное вещество – белый или почти белый порошок [3]. Температура плавления составляет 139–140 °С. Ппз оптически активен, оптическое вращения $-0,4$ до $+0,4^\circ$. Его растворимость представлена в таблице 1 [4].

Таблица 1. Растворимость Ппз в различных растворителях

Table 1. The solubility of Ppz in various solvents

Растворитель	Количество, растворенное при 25 °С (мг/мл)
Вода	≥ 1000
Метиловый спирт	≥ 2000
Этиловый спирт	≥ 1000
Ацетон	270
Хлороформ	0,022
Дихлорметан	0,018
Диэтиловый эфир	0,001
н-Гексан	0,001

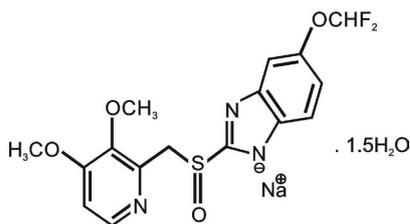


Рисунок 1. Структура Ппз

Figure 1. The structure of the Ppz

МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Подлинность Ппз подтверждают методом инфракрасной спектроскопии. В области от 4400 до 400 cm^{-1} в дисках с калия бромидом обнаружены следующие полосы поглощения, ν_{max} , cm^{-1} : 3010 (C–H ароматического группы), 2941 и 2835 (C–H алифатической группы), 1588 (C=N), 1492, 1466, 1452 и 1428 (C=C ароматического кольца), 1362 и 1384 (C–H в CH_3 -, CH_2 -), 1304 (CF_2), 1070 (S=O), 805, 1027 и 1040 (C–O в $-OCH_3$) [3]. Для Ппз характерна положительная реакция на наличие натрия с раствором калия пироантимоната [3].

Согласно европейской фармакопеи [3] определяют 6 контролируемых примесей Ппз (рисунок 2). Они анализируются методом обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке С 18. В качестве подвижной фазы используют смесь: раствор калия гидрофосфата (1,74 г/л, рН 7,00 с помощью раствора фосфорной кислоты 330 г/л) и ацетонитрил с градиентным элюированием. Длина волны детектирования примесей составляет 290 нм, для примеси С – 305 нм; температура термостата колонки – 40 °С; скорость потока – 1,0 мл/мин.

Для количественного определения Ппз согласно требованиям фармакопеи [3] используют ацидиметрию в неводной среде. В качестве титранта применяют хлорную кислоту, конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Ппз можно также анализировать с помощью метода УФ-спектрофотометрии на основе его прямого поглощения ультрафиолетового излучения при длине волны 295 нм после растворения в 0,1 М растворе натрия гидроксида. В таблице 2 представлены длины волн максимумов поглощения Ппз, растворенного в различных растворителях, и его удельные показатели поглощения [4]. В других источниках литературы [5, 6] при количественном определении Ппз в таблетках используют максимум поглощения водного раствора Ппз при 289 и 292 нм.

Таблица 2. Длины волны максимумов УФ-поглощения и удельные показатели поглощения Ппз в различных растворителях

Table 2. Wavelengths of UV absorption maxima and absorptivity parameter of Ppz in various solvents

Растворитель	Длина волны, нм	Удельный показатель поглощения $A^{1\%}_{1\text{ см}}$
Вода очищенная	287	326
0,1 М раствор натрия гидроксида	294	420
рН 9	294	417
рН 7	287	328
рН 6	288	315
Метиловый спирт	289	387
Этиловый спирт	290	390
Хлороформ	289	398

Помимо УФ-спектрофотометрии для анализа препаратов Ппз используют производную спектрофотометрию. Так в [7] сравнивают две методики: опре-

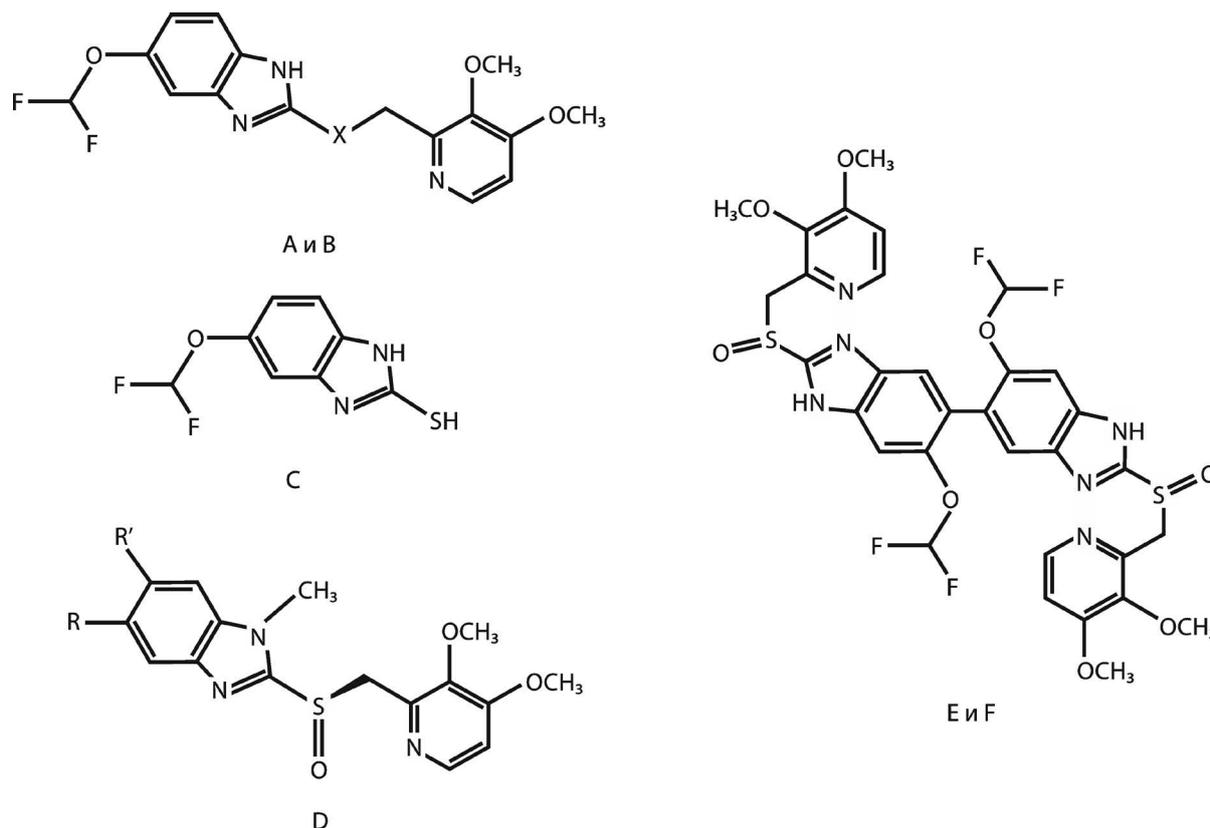


Рисунок 2. Контролируемые примеси Ппз: А – $X=SO_2$: 5-(дифторметокси)-2-[[[3,4-диметоксипиридин-2-ил]метил]сульфонил]-1H-бензимидазол; В – $X=S$: 5-(дифторметокси)-2-[[[3,4-диметоксипиридин-2-ил]метил]сульфанил]-1H-бензимидазол; С – 5-(дифторметокси)-1H-бензимидазол-2-тиол; D – $R=OCHF_2$, $R'=H$: 5-(дифторметокси)-2-[(RS)-[[3,4-диметоксипиридин-2-ил]метил]сульфинил]-1H-1'-метил-1H-бензимидазол; E – смесь стереоизомеров 6,6'-бис(дифторметокси)-2,2'-бис[[[3,4-диметоксипиридин-2-ил]метил]сульфинил]-1H, 1'-H-5,5'-бибензимидазолил; F – $R=H$, $R'=OCHF_2$: 6-(дифторметокси)-2-[(RS)-[[3,4-диметоксипиридин-2-ил]метил]сульфинил]-1-метил-1H-бензимидазол

Figure 2. Controlled impurities: A – $X=SO_2$: 5-(difluoromethoxy)-2-[[[3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfonyl]-1H-benzimidazole, B – $X=S$: 5-(difluoromethoxy)-2-[[[3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfanyl]-1H-benzimidazole; C – 5-(difluoromethoxy)-1H-benzimidazole-2-thiol; D – $R=OCHF_2$, $R'=H$: 5-(difluoromethoxy)-2-[(RS)-[[3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1-methyl-1H-benzimidazole; E – mixture of the stereoisomers of 6,6'-bis(difluoromethoxy)-2,2'-bis[[[3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1H, 1'-H-5,5'-bibenzimidazolyl; F – $R=H$, $R'=OCHF_2$: 6-(difluoromethoxy)-2-[(RS)-[[3,4-dimethoxypyridin-2-yl)methyl]sulfinyl]-1-methyl-1H-benzimidazole

деляют содержание Ппз по оптической плотности в максимуме поглощения при длине волны 295 нм и по первой производной поглощения при длине волны 303 нм. Для получения исследуемых растворов используется смесь метилового спирта и воды в соотношении 1:9 (об./об.). При сравнении двух методик не обнаруживается существенного различия между предлагаемыми методиками. Также отмечают, что методика по первой производной поглощения была относительно более чувствительной. В статье [8] рассматривают методики анализа Ппз в водно-метанольном растворе на основе определения оптической плотности в максимуме поглощения при 290 нм (метод А), первой производной поглощения при длине волны 282 нм (метод В) и площади под спектральной кривой в диапазоне длин волн 286–296 нм (метод С). Разработанные методики статистически сопоставимы, при этом отсутствует существенная разница между тремя методами.

В [9] предложена спектрофотометрическая методика определения Ппз в фармацевтических препаратах, основанная на реакции лекарственного средства с 1-фтор-2,4-динитробензолом в ДМСО при комнатной температуре (рисунок 3). Поглощение окрашенного продукта измеряют при 420 нм.

В статье [10] описана спектрометрическая методика определения Ппз, основанная на образовании продукта коричневого цвета при взаимодействии лекарственного вещества с калия перманганатом в нейтральной среде, при этом оптическую плотность измеряют при 350 нм.

В другой статье [11] представлен титриметрический и спектрофотометрический анализ с использованием калия перманганата. В обоих методах Ппз обрабатывают избытком калия перманганата в среде серной кислоты. В случае спектрофотометрии измеряют поглощение непрореагировавшего окислителя при длине волны 545 нм. При титриметрии определяют ко-

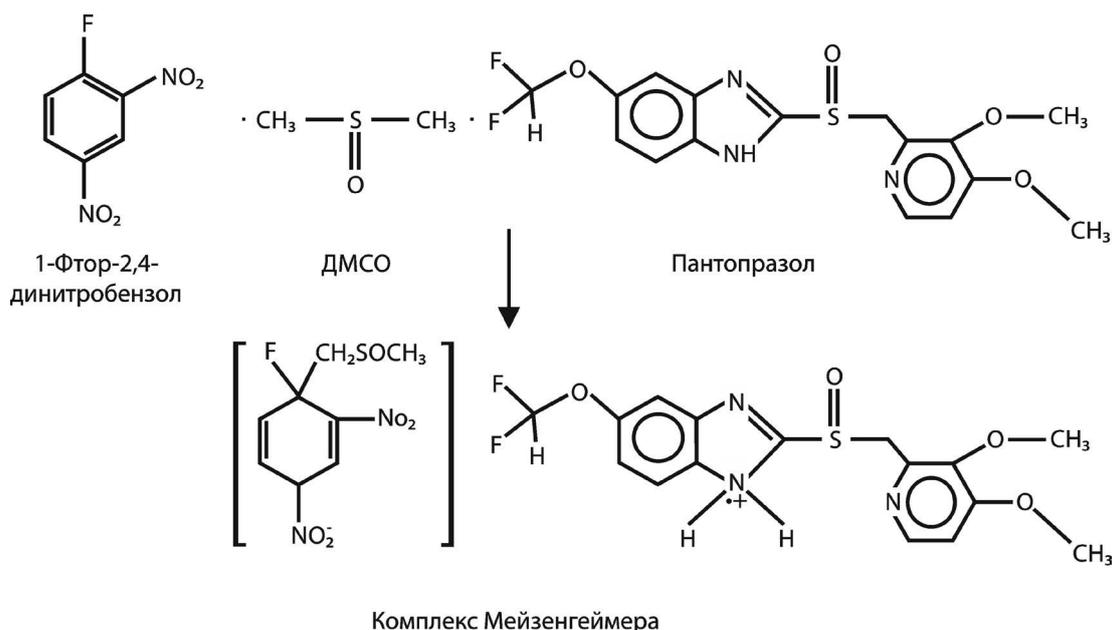


Рисунок 3. Схема реакции Ппз с 1-фтор-2,4-динитробензолом в ДМСО

Figure 3. Scheme of the reaction of Ppz with 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene in DMSO

личество непрореагировавшего калия перманганата путем обратного титрования стандартным раствором железа(II) аммония сульфата. Предполагается, что стехиометрия реакции лекарственного вещества с окислителем составляет 1:1.

Существует спектрофотометрическая методика определения Ппз, основанная на реакции с N-бромсукцинимидом в среде хлористоводородной кислоты. Непрореагировавший N-бромсукцинимид оценивается по двум реакционным схемам, включающим использование железа(II) и тиоцианата (метод А) или 4,5-дигидроксibenзол-1,3-дисульфата натрия (метод Б). В методе А определяют оптическую плотность при длине волны 470 нм, в методе Б – при 670 нм. В двух методах строят калибровочный график зависимости уменьшающихся значений поглощения от концентрации Ппз [12].

Разработаны две спектрофотометрические методики для определения Ппз. Методики основаны на восстановлении железа хлорида Ппз в нейтральной среде и на последующем комплексообразовании железа(II) с 1,10-фенантролином (метод А) или 2,2'-бипиридилом (метод Б). В результате образуются комплексы красного цвета (рисунок 4), которые анализируют при длине волны 510 и 520 нм для метода А и метода Б, соответственно [13].

На основе реакции окисления Ппз солью железа(III) – железа(III) аммония сульфатом – в сернокислой среде разработана спектрофотометрическая методика. В результате железо(III) восстанавливается до железа(II), который в сочетании с калия гексацианоферратом(III) образует окрашивание «пруссский синий». При этом измеряют поглощение окрашенного продукта при длине волны 725 нм [14].

В статье [15] предложена методика ВЭЖХ для одновременного анализа Ппз и итоприда гидрохлорида в их комбинированном препарате (таблетки). Используют колонку Phenomenex® C 18 (4,6 × 250 мм, 5 мкм), подвижную фазу, состоящую из фосфатного буфера и ацетонитрила в соотношении 55:45 (об./об.) с pH 5,0 и УФ-детектирование при 289,0 нм. Колонку, поддерживаемую при комнатной температуре, элюируют подвижной фазой со скоростью потока 1,0 мл/мин. Ппз, итоприда гидрохлорид и их комбинированный лекарственный препарат подвергаются воздействию термических, фотолитических, гидролитических и окислительных стрессовых условий, а данные образцы анализируют предложенной методикой. Ппз разрушается с образованием более, чем четырех продуктов в большинстве условий стресса, за исключением исследований на УФ-облучение и влажности (75 %). Специфичность методики анализа доказана тем, что пики продуктов разложения Ппз, итоприда гидрохлорида и основные пики лекарственных веществ не накладываются друг на друга.

Для установления стабильности Ппз 4 мг/мл в 0,9%-ом растворе хлорида натрия, хранящемся при комнатной температуре и при охлаждении в полипропиленовых шприцах в течение 96 часов, используют метод ВЭЖХ. Система включает колонку C 18, выдерживаемую при комнатной температуре. Подвижная фаза состоит из ацетонитрила и 0,05 М раствора калия гидрофосфата, доведенного до pH 7,0 разбавленной фосфорной кислотой (40:60 по объему). Скорость потока составляет 1,0 мл/мин. Детектирование осуществляют при 280 нм [16].

В статье [17] определяют физическую совместимость и химическую стабильность Ппз с этилендиаминтетрауксусной кислотой в стеклянных флаконах,

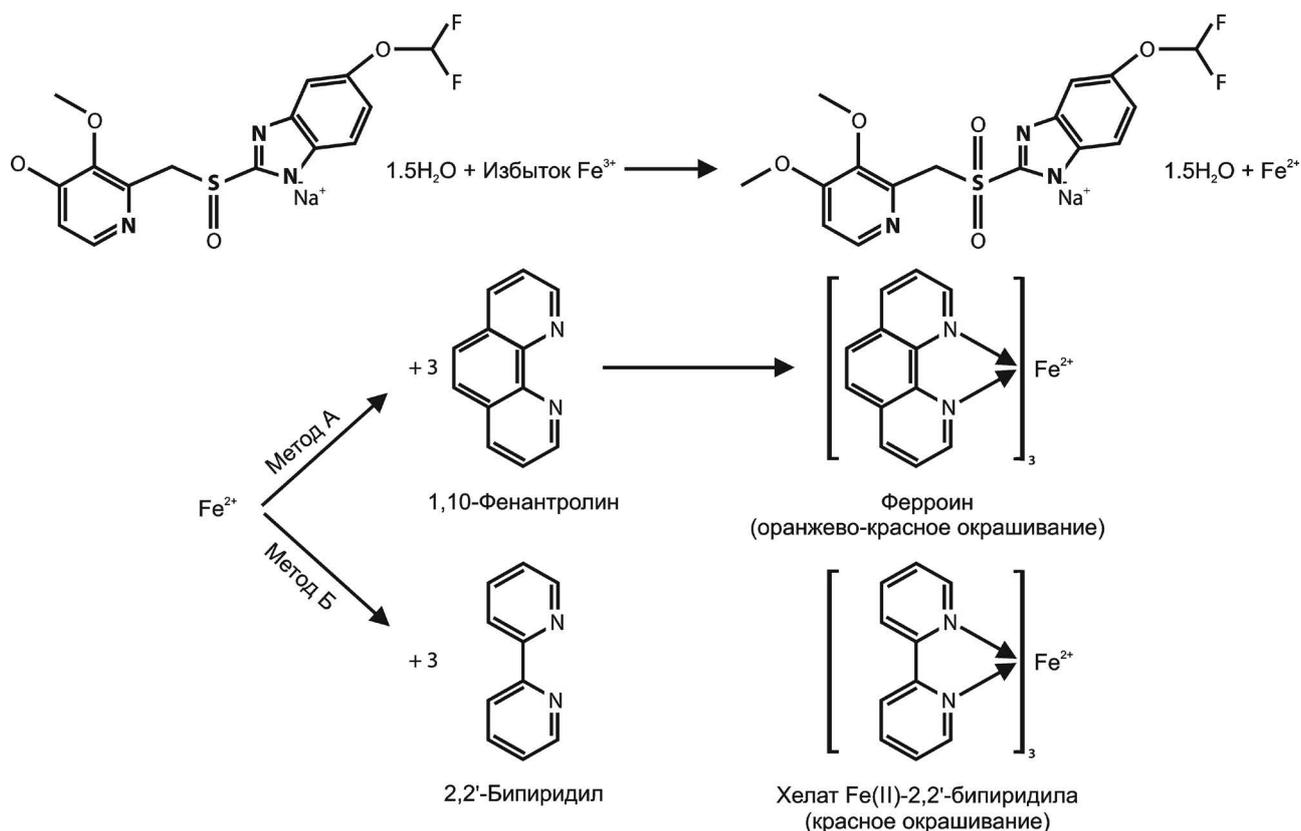


Рисунок 4. Предполагаемая схема реакций

Figure 4. Estimated reaction scheme

полипропиленовых шприцах и пакетах из поливинилхлорида при хранении температура от 2 до 8 °С без действия света или при 20 °С до 25 °С при воздействии света методом ВЭЖХ. Подвижная фаза для системы ВЭЖХ содержит 35 % ацетонитрила с 65%-ым фосфатным буфером (рН 7,1). Неподвижная фаза для системы ВЭЖХ представляет собой колонку С 18 4,6 × 250 мм; 5 мкм. Скорость потока составляет 1 мл/мин. Длина волны детектирования – 290 нм.

Разработана методика определения Ппз и левосульпирида в комбинированной дозированной форме (капсулы) методом обращено-фазной ВЭЖХ. Разделение достигнуто на колонке Thermo BDS Hypersil C 18 (250 × 4,6 мм, 5 мкм) при температуре окружающей среды. Определение Ппз и левосульпирида проводят при длине волны 238 нм (λ_{max} для левосульпирида), что дает наивысшую чувствительность методики. Используют изократическое элюирование с помощью 0,02 М раствора калия дигидрофосфата (рН 4) и ацетонитрила (60:40 об./об.) при скорости потока 1,0 мл/мин. Исследования деградации проводят путем воздействия на лекарственные вещества различных стрессовых условий, таких как кислота, щелочь, перекись водорода. Фотостабильность определяют путем хранения образцов в течение 24 ч под ультрафиолетовым излучением в камере. При изучении тепловой стабильности удерживают образцы в горячем воздухе при температуре 80 °С в течение 24 часов. При воздействии стрессовых

условий оба лекарственных вещества восприимчивы к окислительным, термическим и фотолитическим условиям. Так в кислотных и щелочных условиях Ппз подвергается разрушению с образованием веществ, пики которых хорошо разделены на хроматограмме, в то время как левосульпирид тоже подвергается деструкции, но пики продуктов деградации не разделены [18].

В исследовании [19] представлена методика ВЭЖХ для определения Ппз в присутствии его продуктов разложения. Лекарственное вещество относительно стабильно в обычных условиях, но не стабильно в кислой среде, в присутствии окислителей, при высокой температуре и на свету. Разделение лекарственного вещества и его продуктов разложения достигается на колонке Nova-Pak C 18 (150 × 3,9 мм, 4 мкм) с использованием смеси ацетонитрила и 0,01 М раствора калия дигидрофосфата (рН 7,4) (25:75) в качестве подвижной фазы. УФ-детектирование проводят при 290 нм. Выявлено, что Ппз полностью разрушается под действием 1 М или 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной примерно в течение 10 мин. При использовании 0,05 М раствора кислоты хлористоводородной наблюдается деградация около 86 % через 30 мин при комнатной температуре, и некоторые продукты разложения обнаруживаются при времени удерживания 1,5; 3,3 и 8 мин. Последующие исследования проводят в более мягких условиях с использованием 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной при комнатной темпе-

ратуре, Ппз разрушается в этом состоянии примерно на 35 и 92 % через 10, 60 мин, соответственно, с образованием тех же продуктов, которые наблюдаются при использовании 0,05 М раствора кислоты хлористоводородной. При всех кислотных разрушениях раствор приобретает желтый цвет. Ппз стабилен в присутствии 0,1 М раствора натрия гидроксида в течение 5 дней при комнатной температуре. После 5 дней воздействия 1 М раствора натрия гидроксида при комнатной температуре наблюдают умеренную деградацию (<5 %). С другой стороны, около 18 %, 39 % и 69 % разложения Ппз наблюдается в присутствии 1 М раствора натрия гидроксида после 1, 2, 4 часов кипячения с обратным холодильником. Два других новых пика наблюдаются также на хроматограмме при времени удерживания 1,7 и 2,2 мин. Незначительная деградация (<5 %) наблюдается в нейтральном состоянии при комнатной температуре через 5 дней. С другой стороны, после кипячения с обратным холодильником Ппз в дистиллированной воде через 1, 2 или 4 часов наблюдается уменьшение содержания на 26 %, 47 %, 78 % с появлением двух основных пиков при времени удерживания 1,2 и 3,9 мин. Раствор становится желто-коричневого цвета примерно через 1 час, который со временем становится более глубоким по цвету. Ппз разрушается примерно на 53 % через 2 часа и на 67 % после 3-часового воздействия 3 % раствора перекиси водорода при комнатной температуре. На хроматограмме обнаружены два основных пика со временем удерживания 1,4 и 2,1 мин. Площадь первого пика со временем существенно не изменяется, но площадь последнего пика увеличивается во времени. Порошок Ппз разрушается примерно на 10 % при воздействии сухого тепла при 70 °С через 24 часа и примерно на 54 % при 95 °С через 24 часа. Его стабильность в порошке исследована в видимом свете. Незначительное разложение (<1 %) наблюдается при воздействии видимого света через 5 дней. По-видимому, Ппз в твердой форме относительно стабилен при воздействии света. Деструкция около 10 % определяется через 3 дня при воздействии ультрафиолетового света. При использовании раствора Ппз происходит более значительная деградация. При выдерживании его раствора под влиянием ультрафиолетового излучения наблюдается 36 % разложения через 24 часа с образованием нового пика со временем удерживания 3,9. Количество разложения составляет около 64 % через 60 часов, а площадь пика продукта разложения увеличена. Следует отметить, что температура камеры УФ-света повышается до 50 °С. Раствор Ппз также является относительно стабильным в видимом свете. При воздействии видимого света через 5 дней наблюдается примерно 6 % разложения.

В статье [20] предложена методика одновременного определения Ппз, домперидона и дротаверина в порошке и в таблетках с использованием метода ВЭЖХ. Эти вещества разделяют на колонке Millenium C 18 SD (100 × 4,6 мм, 5 мкм) с подвижной фазой, со-

держащей метиловый спирт, ацетонитрил и 0,02 М раствор калия гидрофосфата (рН 7,0) в соотношении 20:33:47 (об./об./об.) при скорости потока 1 мл/мин для Ппз, 2,5 мл/мин для домперидона и 1 мл/мин для дротаверина. Обнаружение Ппз и дротаверина осуществляют при длине волны 290 нм и для домперидона при 240 нм. Скорость потока запрограммирована как 1–7,5 мин: 1 мл/мин (λ 290 нм); 7,70–13,70 мин: 2,5 мл/мин (λ 240 нм); 14,00–15,00 мин: 1 мл/мин (λ 290 нм). Данную методику используют для изучения стабильности лекарственных веществ. Выявлено, что Ппз в кислой среде разлагается на 87 %, в щелочной среде – 8 %, в нейтральной среде – 55 %. Следовательно, стабильность Ппз зависит от рН; с увеличением рН скорость деградации уменьшается.

В условиях окислительного стресса 90–95 % разложения наблюдается для всех трех лекарственных веществ (время удерживания продуктов деградации – 1,9; 8,02 и 13,22 мин). Чтобы выяснить происхождение этих пиков, анализируют отдельно все вещества в аналогичных условиях. Разложение дротаверина приводит к двум пикам при 8,02 и 13,22 мин. Пик при 1,9 мин считается продуктом деградации Ппз. В этом случае, рост площади пика продукта разложения соответствует падению пика Ппз, что указывает на то, что Ппз разрушается до хромофорного разложения. Продукты деструкции окислением, предположительно, являются сульфон или N-оксидные аналоги Ппз (рисунок 5). Фотолитическая деградация вызывает разложение Ппз до 77 %, при этом на хроматограмме наблюдают один крупный пик возможного продукта разложения со временем удерживания 2,0 мин и группу пиков продуктов деградации с временами удерживания 1,0–2,5 мин. Воздействие тепла приводит к незначительному разложению без образования какого-либо пика. Обнаружено, что Ппз очень восприимчив к низкому рН и подвергается деградации на 95 % в желудочном соке, образуя четыре вещества деградации. Возможные продукты разложения Ппз – аналоги сульфоновой кислоты или сульфонамида (рисунок 5).

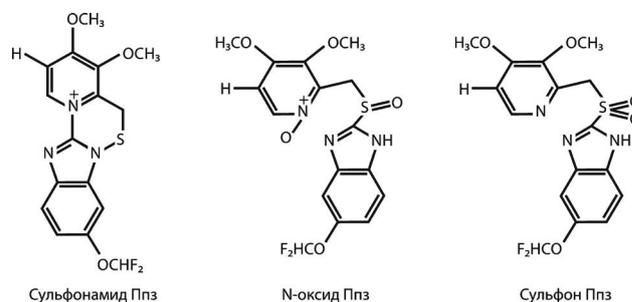


Рисунок 5. Возможные продукты разложения Ппз

Figure 5. Possible decomposition products

Методика ВЭЖХ разработана для анализа Ппз в присутствии примесей. Разделение лекарственного вещества, его потенциальных примесей и продук-

тов разложения достигнуто на колонке Hypersil ODS с использованием градиента, включая 0,01 М фосфатным буфером (рН 7 с ортофосфорной кислотой) и ацетонитрилом в качестве элюента при длине волны обнаружения 290 нм. Скорость потока устанавливают равной 1 мл/мин. Температуру колонки поддерживают на уровне 40 °С. Длина волны максимума поглощения большинства примесей находится вблизи 290 нм. Обнаружено, что Ппз разрушается в кислых и окислительных условиях, в то время как остается стабильным в щелочных, термических и фотолитических условиях. Основными примесями в кислой и окислительной среде являются сульфид и сульфен [21].

Проведены исследования разложения стандарта Ппз и таблеток Пантосек (Pantosec, Cipla LTD) методом ВЭЖХ с масс-спектрометрией. Метод ВЭЖХ позволяет разделять все продукты деградации, образующиеся при различных условиях стресса. В анализе используют колонку Hypersil Gold C 18 (250 × 4,6 мм, 5 мкм), подвижная фаза состоит из ацетонитрила и 0,01 М буфера аммония ацетата. Скорость потока и длина волны обнаружения составляют 1 мл/мин и 286 нм, соответственно. Продукты разложения, образованные из препарата, идентифицированы путем сравнения соответствующих хроматограмм образцов, полученных после исследований принудительной деградации, с хроматограммой стандарта.

Ппз разлагается в кислой среде, образуя вещество [ДП-2 ($m/z = 336,11$)] со временем удерживания пика 15,09 мин из-за потери ($-S=O$) и ДП-1 (время удерживания – 12,69 мин, $m/z = 384,07$) из-за потери кислорода, а ДП-3 ($m/z = 733$) сформирован после димеризации (время удерживания – 23,74 мин). Стабильность Ппз зависит от рН; скорость деградации снижается с увеличением рН. В условиях окислительного стресса повышение площади пиков продуктов разложения соответствует уменьшению исходного пика Ппз, что указывает на то, что лекарственное вещество подвергается хромофорному разложению. Эти продукты окислительной деградации, возможно, представляют собой ДП-4, то есть, сульфен (время удерживания – 19,19; $m/z = 400$) и ДП-5 – N-оксид (время удерживания – 14,90; $m/z = 416$) аналогов Ппз, образованных реакцией окисления сульфинильной части или пиридинового азота. Когда твердое лекарственное вещество подвергается фотолизу, образуются продукты разложения с m/z 368 и 336. В жидком состоянии идентифицировано образование продуктов деградации с m/z 400 и 336 [2].

В [22] исследовании предложена методика определения Ппз и домперидона в капсулах методом ВЭЖХ. Для разделения веществ используют аналитическую колонку Phenomenex Gemini C 18 (150 × 4,6 мм, 5 мкм). Подвижная фаза состоит из метилового спирта, ацетонитрила, 0,02 М раствора калия гидрофосфата с рН 7,0 (20:33,11:46,89 об./об./об.) при скорости потока 1,10 мл/мин. При подборе хроматографических условий значение рН водной фазы не изменяется и под-

держивается на уровне 7,0, так как это может повлиять на стабильность ингибитора протонной помпы. Длина волны детектирования выбрана 280 нм. Исследования принудительной деградации выполняют не только на лекарственном препарате, но и на субстанциях, для определения того, что наблюдаемое разложение происходит из-за свойств вещества или вызвано взаимодействием веществ между собой. Ппз подвергается разложению на 33 и 32 % под действием кислоты в субстанции и в капсулах. С другой стороны, это вещество достаточно стабильно при щелочных и нейтральных условиях. В условиях окислительного стресса почти 51 % Ппз подвергается хромофорному разложению, так как наблюдается повышение площади пиков продуктов разложения в соответствие с уменьшением исходного пика. В этих условиях, возможно, в результате реакции окисления сульфинильной части или пиридинового азота образуются сульфен или N-оксидные аналоги Ппз, не обладающие никаким терапевтическим эффектом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы показывает, что Ппз является нестабильным веществом. Поэтому данную его особенность необходимо учитывать при выборе вспомогательных веществ при разработке лекарственной формы. Так как вещества в смеси могут влиять на стабильность друг друга. Например, Ппз способен разрушаться, причем скорость деградации зависит от рН среды. Она будет выше, чем меньше значения рН среды. В различных публикациях представлено, что возможными продуктами разложения Ппз в кислой среде являются аналоги сульфеновой кислоты или сульфенамида, а также вещества, образующиеся в результате потери группы ($-S=O$), кислорода и реакции димеризации. Согласно литературным данным предпочтительным методом анализа является ВЭЖХ, так как можно определять вещество в присутствии других соединений, что позволит контролировать количественное содержание и стабильность Ппз в препарате.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пантопразол. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2670.htm (дата обращения 03.12.2019).
2. Priya D. S., Prashanthi K., Parijatha B., Mohan C. K. Validation of stability indicating LC-MS assay method for determination of pantoprazole sodium sesquihydrate. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2017; 6(1): 1413–1426.
3. Издание Европейской Фармакопеи на русском языке. VII изд. В 2 т. М.: ООО «Ремедиум». 2011: 4504.
4. Badwan A. A., Nabulsi L. N., Omari M. M. A. et al. Pantoprazole Sodium. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*. 2002; 29: 213–259. DOI: 10.1016/s1075-6280(02)29008-4.
5. Kumar R., Singh H., Singh P. Development of UV Spectrophotometric method for estimation of Pantoprazole in pharmaceutical dosage forms. *J. Chem. Pharm. Res.* 2011; 3(2): 113–117.
6. Shinde V., Sarode V., Kshirsagar S., Jadhav A. Development and validation of UV Spectrophotometric method for estimation of pantoprazole sodium in bulk and tablet dosage form. *CIBTech Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016; 5(4): 22–26.

7. Süslü İ., Altinöz S., Yildiz E. Determination of Pantoprazole in Tablet Dosage Forms by Two Different Spectrophotometric Methods. *FABAD J. Pharm. Sci.* 2003; 28: 85–92.
8. Patil S. S., Dhabale P. N., Kuchekar B. S. Spectrophotometric estimation of pantoprazole in tablet dosage form. *Int. J. Chem. Sci.* 2008; 6(4): 1984–1990.
9. Rahman N., Kashif M. Initial-rate method for the determination of pantoprazole in pharmaceutical formulations using 1-fluoro 2,4-dinitrobenzene. *Pharmazie.* 2005; 60(3): 197–200.
10. Devi O. Z., Basavaiah K., Vinay K. B. Sensitive and selective spectrophotometric determination of pantoprazole sodium in pharmaceuticals using permanganate. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly.* 2010; 16(1): 97–102. DOI: 10.2298/ciceq091006015d.
11. Basavaiah K., Rajendraprasad N., Tharpa K. et al. Titrimetric and Spectrophotometric Assay of Pantoprazole in Pharmaceuticals Using Permanganate. *J. Mex. Chem. Soc.* 2009; 53(1): 34–40. DOI: 10.29356/jmcs.v53i1.1015.
12. Rangachar U., Kumar A., Basavaiah K. Sensitive and validated spectrophotometric methods for the determination of pantoprazole sodium in pharmaceuticals using n-bromosuccinimide based on redox and complexation reactions. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 2008; 22(1): 135–141. DOI: 10.4314/bcse.v22i1.61350.
13. Devi O. Z., Basavaiah K. Validated spectrophotometric determination of pantoprazole sodium in pharmaceuticals using ferric chloride and two chelating agents. *International Journal of ChemTech Research.* 2010; 2(1): 624–632.
14. Rahman N., Bano Z., Azmi S. N. H. Kinetic Spectrophotometric Analysis of Pantoprazole in Commercial Dosage Forms. *Analytical sciences.* 2006; 22: 983–988. DOI: 10.2116/analsci.22.983.
15. Gupta K. R., Chawla R. B., Wadodkar S. G. Stability indicating RP-HPLC method for simultaneous determination of pantoprazole sodium and itopride hydrochloride in bulk and capsule. *Orbital Elec. J. Chem.* 2010; 2(3): 209–224.
16. Johnson C. E. Stability of Pantoprazole in 0.9 % Sodium Chloride Injection in Polypropylene Syringes. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62(22): 2410–2412. DOI: 10.2146/ajhp050132.
17. Donnelly R. F. Stability of Pantoprazole Sodium in Glass Vials, Polyvinyl Chloride Minibags, and Polypropylene Syringes. *CJHP.* 2011; 64(3): 192–198. DOI: 10.4212/cjhp.v64i3.1022.
18. Kothapalli L. P., Inamdar A. A., Nanda R. K., Thomas A. B. Development and validation of a stability indicating RP-HPLC method for simultaneous estimation of Pantoprazole sodium sesquihydrate and Levosulpiride in a combined dosage form. *Int J Res Pharm Sci.* 2014; 4(4): 32–38.
19. Souri E., Ravari N. S., Alvandifar F. et al. Validated Stability-Indicating HPLC Method for the Determination of Pantoprazole in the Presence of Its Degradation Products. *Asian Journal of Research in Chemistry.* 2010; 3(4): 879–884.
20. Mishra P. K., Upadhyay S., Tripathi A. C., Saraf S. K. Stability Indicating HPLC-UV Method for Simultaneous Estimation of Pantoprazole, Domperidone and Drotaverine. *Int. J. PharmTech Res.* 2015; 8(5): 912–923.
21. Pandey S., Pandey P., Mishra D., Singh U. K. A validated stability indicating HPLC method for the determination of process-related impurities in pantoprazole bulk drug and formulations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2013; 49(1): 175–184. DOI: 10.1590/s1984-82502013000100019.
22. Sree J. V., Rajappan M., Kannappan V. Stability-indicating HPLC method for the simultaneous determination of pantoprazole, rabeprazole, lansoprazole and domperidone from their combination dosage forms. *International Journal of Drug Development & Research.* 2011; 3(4): 323–335.
4. Badwan A. A., Nabulsi L. N., Omari M. M. A. et al. Pantoprazole Sodium. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients.* 2002; 29: 213–259. DOI: 10.1016/s1075-6280(02)29008-4.
5. Kumar R., Singh H., Singh P. Development of UV Spectrophotometric method for estimation of Pantoprazole in pharmaceutical dosage forms. *J. Chem. Pharm. Res.* 2011; 3(2): 113–117.
6. Shinde V., Sarode V., Kshirsagar S., Jadhav A. Development and validation of UV Spectrophotometric method for estimation of pantoprazole sodium in bulk and tablet dosage form. *CIBTech Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2016; 5(4): 22–26.
7. Süslü İ., Altinöz S., Yildiz E. Determination of Pantoprazole in Tablet Dosage Forms by Two Different Spectrophotometric Methods. *FABAD J. Pharm. Sci.* 2003; 28: 85–92.
8. Patil S. S., Dhabale P. N., Kuchekar B. S. Spectrophotometric estimation of pantoprazole in tablet dosage form. *Int. J. Chem. Sci.* 2008; 6(4): 1984–1990.
9. Rahman N., Kashif M. Initial-rate method for the determination of pantoprazole in pharmaceutical formulations using 1-fluoro 2,4-dinitrobenzene. *Pharmazie.* 2005; 60(3): 197–200.
10. Devi O. Z., Basavaiah K., Vinay K. B. Sensitive and selective spectrophotometric determination of pantoprazole sodium in pharmaceuticals using permanganate. *Chemical Industry and Chemical Engineering Quarterly.* 2010; 16(1): 97–102. DOI: 10.2298/ciceq091006015d.
11. Basavaiah K., Rajendraprasad N., Tharpa K. et al. Titrimetric and Spectrophotometric Assay of Pantoprazole in Pharmaceuticals Using Permanganate. *J. Mex. Chem. Soc.* 2009; 53(1): 34–40. DOI: 10.29356/jmcs.v53i1.1015.
12. Rangachar U., Kumar A., Basavaiah K. Sensitive and validated spectrophotometric methods for the determination of pantoprazole sodium in pharmaceuticals using n-bromosuccinimide based on redox and complexation reactions. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 2008; 22(1): 135–141. DOI: 10.4314/bcse.v22i1.61350.
13. Devi O. Z., Basavaiah K. Validated spectrophotometric determination of pantoprazole sodium in pharmaceuticals using ferric chloride and two chelating agents. *International Journal of ChemTech Research.* 2010; 2(1): 624–632.
14. Rahman N., Bano Z., Azmi S. N. H. Kinetic Spectrophotometric Analysis of Pantoprazole in Commercial Dosage Forms. *Analytical sciences.* 2006; 22: 983–988. DOI: 10.2116/analsci.22.983.
15. Gupta K. R., Chawla R. B., Wadodkar S. G. Stability indicating RP-HPLC method for simultaneous determination of pantoprazole sodium and itopride hydrochloride in bulk and capsule. *Orbital Elec. J. Chem.* 2010; 2(3): 209–224.
16. Johnson C. E. Stability of Pantoprazole in 0.9 % Sodium Chloride Injection in Polypropylene Syringes. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62(22): 2410–2412. DOI: 10.2146/ajhp050132.
17. Donnelly R. F. Stability of Pantoprazole Sodium in Glass Vials, Polyvinyl Chloride Minibags, and Polypropylene Syringes. *CJHP.* 2011; 64(3): 192–198. DOI: 10.4212/cjhp.v64i3.1022.
18. Kothapalli L. P., Inamdar A. A., Nanda R. K., Thomas A. B. Development and validation of a stability indicating RP-HPLC method for simultaneous estimation of Pantoprazole sodium sesquihydrate and Levosulpiride in a combined dosage form. *Int J Res Pharm Sci.* 2014; 4(4): 32–38.
19. Souri E., Ravari N. S., Alvandifar F. et al. Validated Stability-Indicating HPLC Method for the Determination of Pantoprazole in the Presence of Its Degradation Products. *Asian Journal of Research in Chemistry.* 2010; 3(4): 879–884.
20. Mishra P. K., Upadhyay S., Tripathi A. C., Saraf S. K. Stability Indicating HPLC-UV Method for Simultaneous Estimation of Pantoprazole, Domperidone and Drotaverine. *Int. J. PharmTech Res.* 2015; 8(5): 912–923.
21. Pandey S., Pandey P., Mishra D., Singh U. K. A validated stability indicating HPLC method for the determination of process-related impurities in pantoprazole bulk drug and formulations. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2013; 49(1): 175–184. DOI: 10.1590/s1984-82502013000100019.
22. Sree J. V., Rajappan M., Kannappan V. Stability-indicating HPLC method for the simultaneous determination of pantoprazole, rabeprazole, lansoprazole and domperidone from their combination dosage forms. *International Journal of Drug Development & Research.* 2011; 3(4): 323–335.

REFERENCES

1. Pantoprazole. Available at: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_2670.htm (accessed 03.12.2019) (in Russ.).
2. Priya D. S., Prashanthi K., Parijatha B., Mohan C. K. Validation of stability indicating LC-MS assay method for determination of pantoprazole sodium sesquihydrate. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* 2017; 6(1): 1413–1426.
3. The publication of the European Pharmacopoeia in Russian. VIIth ed. In 2 volumes. M.: OOO «Remedium». 2011: 4504 (in Russ.).