

去氨加压素片有关物质测定方法分析

孙悦[#], 胡馨月[#], 张伟, 张慧, 李晶^{*}, 梁成罡^{*} (中国食品药品检定研究院, 国家药品监督管理局化学药品质量研究与评价重点实验室, 北京 102629)

摘要 目的: 去氨加压素片有关物质检测中一未知干扰物质影响有关物质检出和定量, 不利于产品的质量可控, 本文对该干扰物进行结构确证与来源归属, 并优化有关物质测定方法以消除该未知物质干扰, 为标准修订提供数据支持和参考。方法: 采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱 (MALDI-TOF/TOF MS) 对未知干扰物质进行结构确证, 通过改变色谱柱、流动相梯度等条件优化有关物质测定方法, 对优化后方法进行方法学验证, 并采用稳定性考察样品及多批次上市产品评价新的检测方法。结果: 确证未知干扰物质为聚维酮K30, 来源于制剂辅料; 优化后的有关物质测定方法能够消除该辅料干扰, 专属性、耐用性、精密度良好; 去氨加压素在 $0.02 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 至 $332 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内呈良好的线性关系 ($r=0.9997$); 检出限和定量限分别为1 ng和2 ng。结论: 该方法适用于去氨加压素片有关物质的测定, 能够将辅料聚维酮K30充分洗脱, 消除对有关物质测定的干扰。

关键词: 去氨加压素片; 未知干扰物质; 有关物质; 聚维酮K30; 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 1002-7777(2023)08-0932-12

doi:10.16153/j.1002-7777.2023.08.011

Analysis of Determination Methods of Related Substances in Desmopressin Tablets

Sun Yue[#], Hu Xinyue[#], Zhang Wei, Zhang Hui, Li Jing^{*}, Liang Chenggang^{*} (National Institutes for Food and Drug Control, NMPA Key Laboratory for Quality Research and Evaluation of Chemical Drugs, Beijing 102629, China)

Abstract Objective: The structure confirmation and source attribution of an unknown interfering substance found in the related substance detection of desmopressin tablets were carried out, and the related substance method was optimized to eliminate the interference of the unknown substance, providing data support and reference for the revision of the standard. **Methods:** The structure of unknown interfering substance was confirmed using matrix assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF/TOF MS). The method for related substance was optimized by changing the chromatographic column, mobile phase gradient and other conditions, and the optimized method was validated by methodology, and the new detection method was evaluated by using stability test samples and multiple batches of marketed products. **Results:** It was confirmed that the unknown interfering substance was povidone K30, which is derived from the preparation excipients. The optimized method for determining related substance could eliminate the interference of the excipients, with good

作者简介: 孙悦 Tel: (010) 53851543; E-mail: sunyue@nifdc.org.cn

共同第一作者: 胡馨月 Te: (010) 53851462; E-mail: huxinyue@nifdc.org.cn

通信作者: 梁成罡 Tel: (010) 53851638; E-mail: liangchenggang@nifdc.org.cn

李晶 Tel: (010) 53851465; E-mail: li_jing@nifdc.org.cn

specificity, durability and precision. There was a good linear relationship ($r=0.9997$) for desmopressin at the concentration range of $0.02 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ to $332 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. The detection limit and quantification limit were 1 ng and 2 ng, respectively. **Conclusion:** The method is suitable for the determination of related substances in desmopressin tablets, and can fully elute the excipient povidone K30 to eliminate the interference to the determination of related substance.

Keywords: desmopressin tablets; unknown interfering substance; related substance; PVP K30; MALDI-TOF/TOF MS

醋酸去氨加压素 (Desmopressin Acetate) 是化学合成的环状九肽, 是天然精氨酸加压素类似物, 如图1所示, 即将肽链1位半胱氨酸脱去氨基, 8位用D-精氨酸取代L-精氨酸, 因此也称为去氨精氨酸加压素 (1-desamine-8-D-arginine vasopressin,

dDAVP)^[1]。结构改造使得去氨加压素半衰期增长, 抗利尿作用加强, 副作用降低^[2-4]。醋酸去氨加压素临床应用剂型有片剂、注射剂、鼻喷雾剂, 主要用于治疗中枢性尿崩症、夜间遗尿症、术中止血及预防出血、出血性疾病等^[5-6]。

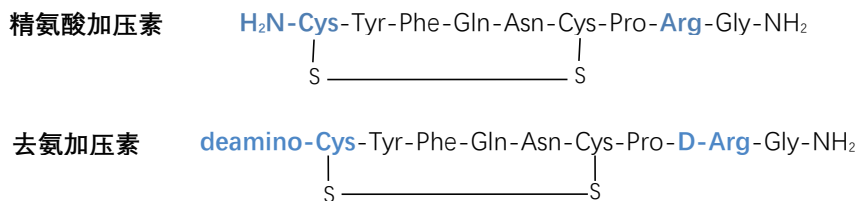


图1 精氨酸加压素和去氨加压素结构图^[1]

目前, 国内批准上市的去氨加压素片进口企业有辉凌国际制药(瑞士)有限公司1家, 国内生产企业有海南中和药业股份有限公司1家, 共2个规格: 0.089 mg和0.178 mg (按 $\text{C}_{46}\text{H}_{64}\text{N}_{14}\text{O}_{12}\text{S}_2$ 计)^[7]。

《中华人民共和国药典》2020年版和英国药典2021年版收录了去氨加压素片, 欧洲药典、美国药典和日本药典均未收录。去氨加压素片现行标准有药典标准、国家药品标准和进口药品注册标准。

2021年在国家评价性抽验工作中发现采用现行标准测定去氨加压素片有关物质, 主峰后均有一个较大的未知干扰峰, 该未知峰出峰时间与主峰相近且将基线抬高, 影响杂质检出与定量, 为有关物质测定结果的判断造成困扰。多肽中有一两个氨基酸次序发生变化, 就有可能将激动剂变为拮抗剂, 产生相反的作用或者具有毒性, 去氨加压素片有关物质测定方法中未知峰的存在可能会导致杂质漏检、定量偏低等后果, 无法保证产品的质量可控。针对这一问题, 本文采用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF/TOF MS)法对未知干扰物质进行结构确证及来源归属, 确定未知干扰

物来自于片剂辅料聚乙烯吡咯烷酮-K30 (Polyvinyl Pyrrolidone-K30, PVP K30), 即聚维酮K30。针对该干扰物, 试验通过改变色谱柱、流动相梯度等条件优化有关物质测定方法, 对优化后方法进行方法学验证, 并采用稳定性考察样品及多批次上市产品评价优化后的有关物质测定方法。本研究为该品种有关物质分析方法的标准修订提供数据支持, 为使用聚维酮K30为辅料的口服小分子肽类药物有关物质测定方法的开发提供了参考。

1 仪器与试剂

高效液相色谱仪(岛津公司); autoflex max 基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(Bruker公司); 离心浓缩仪(Thermo Fisher Scientific公司); 恒温恒湿箱(STIK公司)。

磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、氢氧化钠、盐酸、30%过氧化氢(国药集团化药试剂有限公司); 乙腈(Fisher); HCCA基质(Bruker公司); Protein Calibration Standard 1校准标准品(Bruker公司, 分子量范围: 5000~20000 Da); 0.22 μm 滤头(GHP); 醋酸去氨加压素对照

品(中国食品药品检定研究院,批号:140727-201702,含量:90.5%);醋酸去氨加压素杂质I对照品(中国食品药品检定研究院,批号:410009-201501,规格:5 mg·支⁻¹);缩宫素对照品(中国食品药品检定研究院,批号:150529-200902,含量:21 U·支⁻¹);[disulphonic-acid]-去氨加压素杂质对照品(中国食品药品检定研究院,批号:410023-201901,规格:2 mg·支⁻¹);醋酸去氨加压素原料(科室留样);聚维酮K30(海南中和药业股份有限公司提供);混合辅料(海南中和药业股份有限公司提供,按处方比例混合);去氨加压素片[海南中和药业股份有限公司,共6批,批号:35201101、20191001、35201201、20191101、20191201、35201202,规格:0.1 mg(按C₄₆H₆₄N₁₄O₁₂S₂计0.089 mg)];辉凌(德国)制药有限公司,共6批,批号:S13570A、S13570A(不同抽验环节)、S15631A、S14166A、R15926A、S13570A,规格:0.1 mg(按C₄₆H₆₄N₁₄O₁₂S₂计0.089 mg)]。

2 方法与结果

2.1 HPLC分析方法

2.1.1 色谱条件

采用月旭Ultimate XB-C₁₈色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm, 300A),磷酸盐缓冲液(取0.067 mol·mL⁻¹磷酸氢二钠溶液与0.067 mol·mL⁻¹磷酸二氢钾溶液等体积混合,调节pH至7.0)为流动相A,乙腈为流动相B,洗脱梯度:0~4 min, 12%B; 4~18 min, 12%→21%B; 18~40 min, 21%→26%B; 40~50 min, 26%B; 50~55 min, 26%→60%B; 55~65 min, 60%B; 65~70 min, 60%→12%B; 70~80 min, 12%B。流速为1 mL·min⁻¹,检测波长为220 nm,柱温25℃,进样量100 μL。

2.1.2 溶液配制

(1)供试品溶液:取本品5片,研细,精密称取适量,加流动相A溶解并定量稀释制成每1 mL中约含去氨加压素35.6 μg溶液,滤过,取续滤液作为供试品溶液。

(2)系统适用性试验溶液:取醋酸去氨加压素对照品、醋酸去氨加压素杂质I对照品与缩宫素对照品适量,置同一量瓶中,加水溶解并稀释制成每1 mL中各约含20 μg的混合溶液,作为系统适用

性试验溶液。

(3)混合辅料溶液:精密称取混合辅料适量,加流动相A溶解并稀释制成约80 mg·mL⁻¹的溶液,滤过,取续滤液作为辅料空白溶液。

(4)杂质对照品混合溶液:称取[disulphonic-acid]-去氨加压素杂质对照品、醋酸去氨加压素杂质I对照品、醋酸去氨加压素对照品适量,用混合辅料溶液(制备方法如下文所述)溶解并定量稀释制成每1 mL中各约含[disulphonic-acid]-去氨加压素、醋酸去氨加压素杂质I 0.356 μg,含去氨加压素35.6 μg的溶液,作为杂质对照品混合溶液。

(5)未知干扰物溶液:供试品溶液进样后,在未知物出峰时用EP管收集洗脱液,离心浓缩后加入50 μL超纯水复溶,作为未知干扰物溶液。

(6)聚维酮K30溶液:称取聚维酮K30适量,加流动相A溶解并定量稀释制成每1 mL中约含聚维酮K30 0.1 mg溶液,滤过,取续滤液作为聚维酮K30溶液。

(7)去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液:取醋酸去氨加压素适量,于RH75%、25℃条件下放置20天后,称取适量,用混合辅料溶液溶解制成35.6 μg·mL⁻¹溶液,得到去氨加压素稳定性样品与辅料混合溶液。

(8)去氨加压素加速稳定性样品水溶液:取醋酸去氨加压素适量,于RH75%、25℃条件下放置20天后,称取适量,用水溶解制成35.6 μg·mL⁻¹溶液,得到去氨加压素加速稳定性样品水溶液。

2.1.3 专属性

(1)酸降解:称取醋酸去氨加压素对照品适量,用流动相A制成35.6 μg·mL⁻¹溶液,作为醋酸去氨加压素对照品溶液。取该溶液600 μL,加入1.0 mol·L⁻¹盐酸溶液200 μL,剧烈振摇,室温放置2小时后,加入1.0 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液200 μL中和,混匀,作为酸降解溶液。

(2)碱降解:取35.6 μg·mL⁻¹醋酸去氨加压素对照品溶液600 μL,加入1.0 mol·L⁻¹氢氧化钠溶液200 μL,剧烈振摇,室温放置2小时后,加入1.0 mol·L⁻¹盐酸溶液200 μL中和,混匀,作为碱降解溶液。

(3)氧化降解:取35.6 μg·mL⁻¹醋酸去氨加压素对照品溶液800 μL,加入30%过氧化氢溶液

100 μL ，剧烈振摇，室温放置2小时，作为氧化降解溶液。

2.1.4 线性

精密称取醋酸去氨加压素对照品适量，用流动相A溶解并制成浓度为280 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的线性储备液。精密量取线性储备液适量，梯度稀释得到浓度为140、70、35、3.5、0.35、0.035、0.02 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的系列溶液。

2.1.5 精密度

取杂质对照品混合溶液、去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液，重复进样5针。

2.1.6 检测限与定量限

取浓度为0.35 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 线性考察溶液，依次稀释，以信噪比 $S/N=3$ 时相应的浓度确定为检测限，以信噪比 $S/N=10$ 时相应的浓度确定为定量限。

2.1.7 耐用性

取杂质对照品混合溶液、去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液分别在柱温（30 $^{\circ}\text{C}$ ）、流速（1.1 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ）条件下进样测试。

2.2 MALDI-TOF/TOF MS分析方法

2.2.1 质谱条件

线性模式，电压极性：正极，扫描范围 m/z 1000~10000，离子源1电压：19.7 kV，离子源2电压：18.44 kV，单次扫描信号累加500次。

2.2.2 数据分析

采用FlexAnalysi软件进行数据分析，处理参数：平滑方法采用高斯曲线；平滑过滤宽度：0.2 m/z ；基线扣除算法：TopHat。

2.3 结果

2.3.1 HPLC法测定去氨加压素片有关物质

采用《中华人民共和国药典》2020年版二部去氨加压素片各论及进口药品注册标准中有关物质方法测定供试品溶液，如图2所示，主峰后均有一个较大的未知峰，该未知峰出峰时间处于去氨加压素疏水性有关物质洗脱梯度内，随进样次数的递增，该未知峰随之增大。如图3放大图可知，基线自约18分钟开始向上漂移，漂移程度远高于有关物质峰高，有关物质可能与该未知干扰共洗脱，对去氨加压素疏水性有关物质的检测造成干扰，影响杂质的检出及方法的重现性。因此，有必要对该未知峰进行结构鉴定，确证来源，并验证该未知干扰峰是否影响有关物质检出与准确定量。

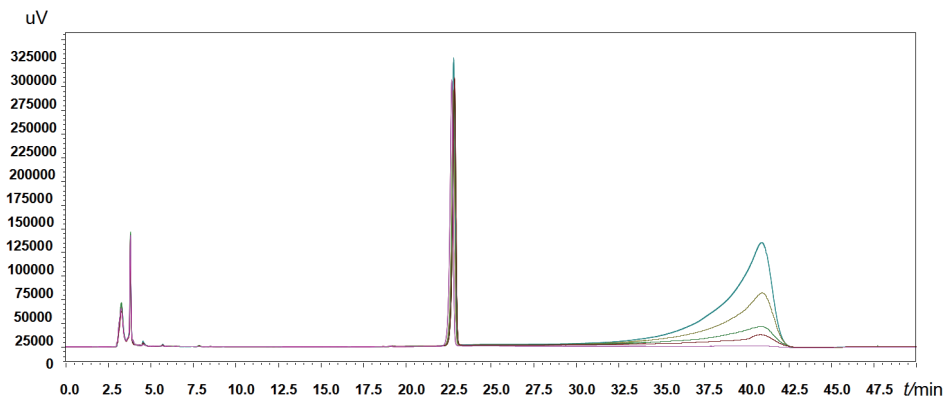


图2 连续进样去氨加压素片供试品溶液有关物质色谱图

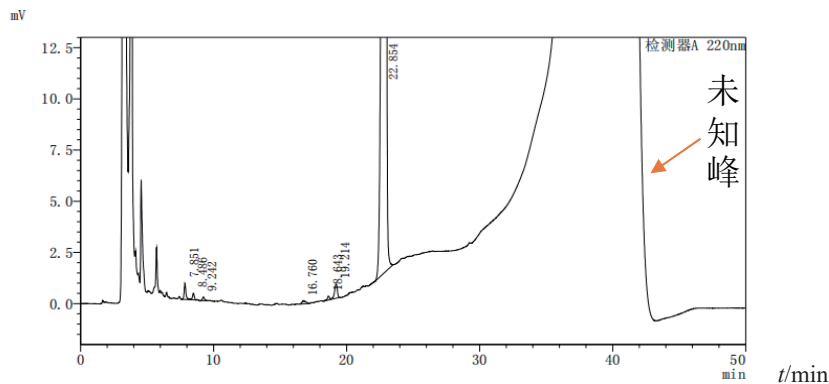


图3 去氨加压素片供试品溶液有关物质放大色谱图

2.3.2 未知物质结构确证与来源归属

采用《中华人民共和国药典》2020年版二部去氨加压素片各论中有关物质方法测定各辅料溶

液,如图4所示,聚维酮K30溶液色谱图有该未知峰,其他辅料溶液色谱图基线平整,推测该未知峰是聚维酮K30。

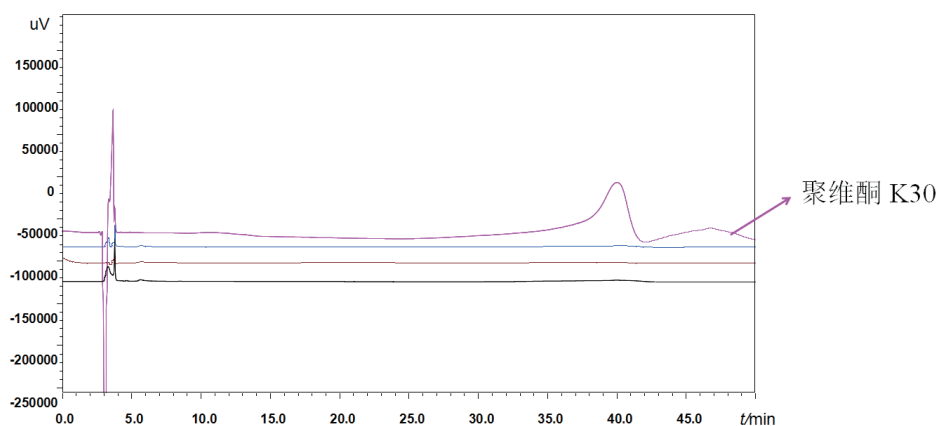
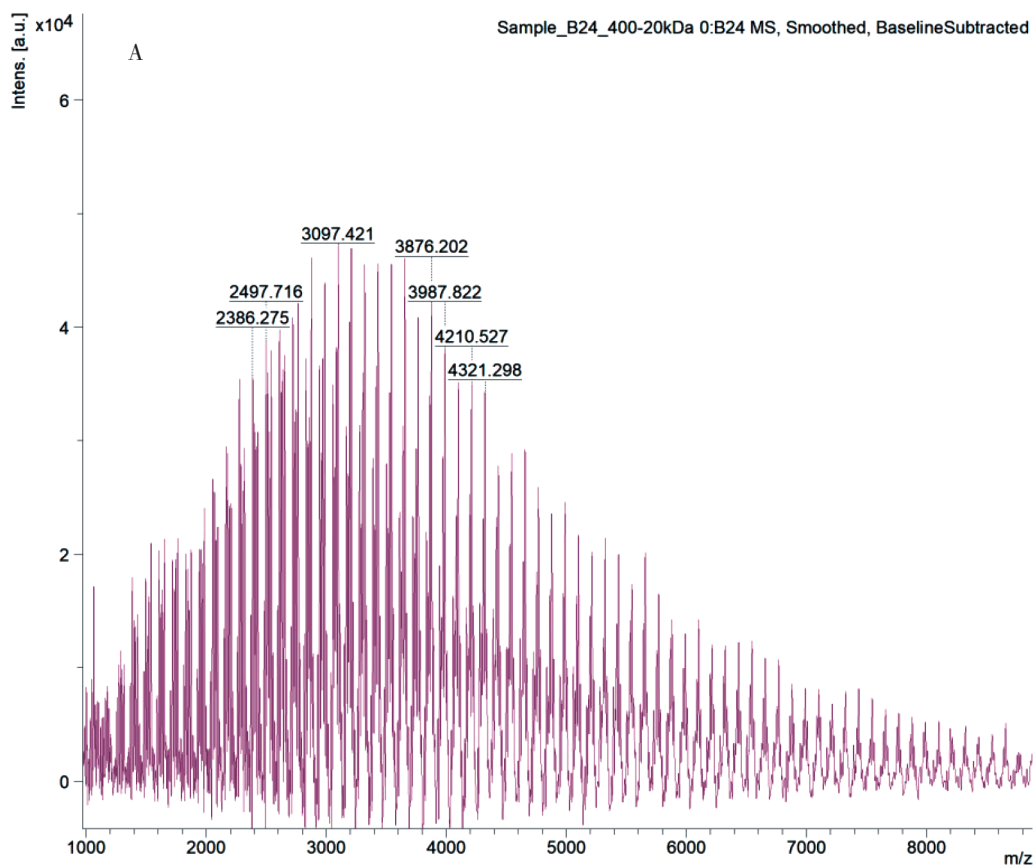


图4 片剂各辅料溶液色谱图

为进一步确证该未知物结构,取未知干扰物溶液,采用MALDI-TOF/TOF MS法测定分子量,如图5所示,未知干扰物收集溶液中含有111的碎片单元。辅料聚维酮K30,是一种非离子型高分子化合

物,其分子式为 $(C_6H_9NO)_n$,重复单元相对分子质量为111,与未知物一级质谱图相吻合。综上,确证该未知物为聚维酮K30,来源于片剂辅料。



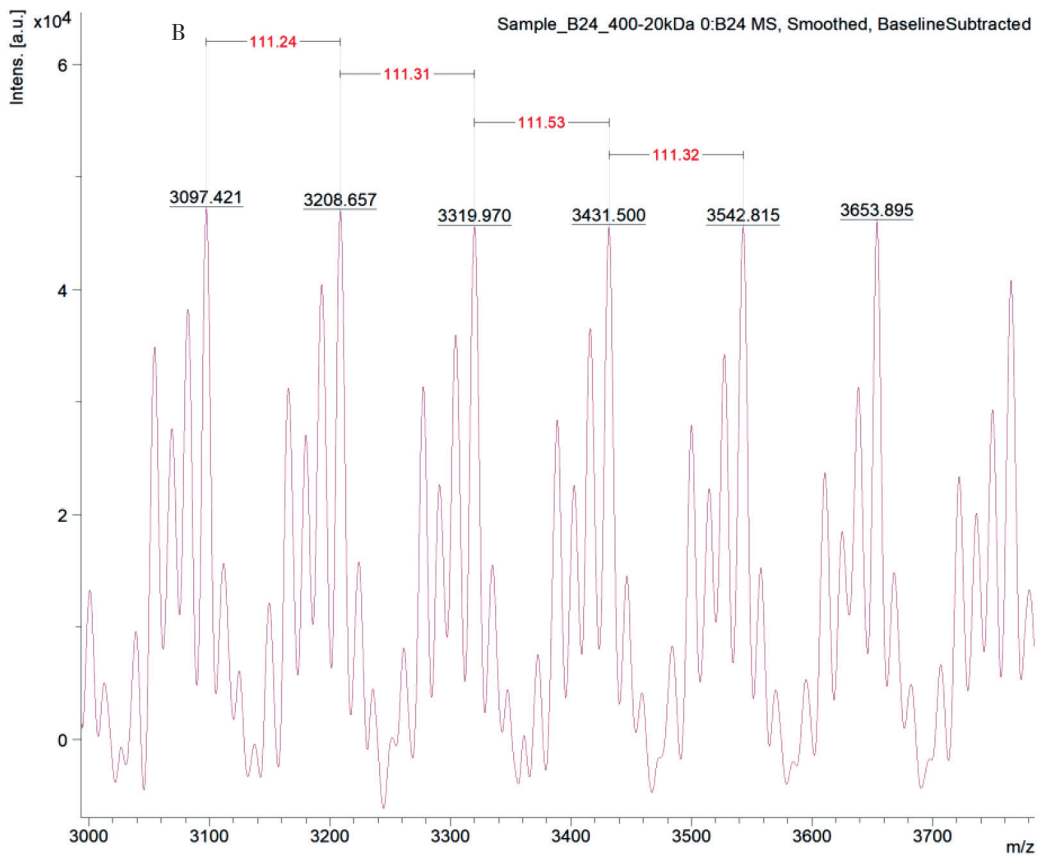


图5 未知物一级质谱图(A)及部分放大图(B)

2.3.3 去氨加压素片有关物质测定方法优化

由于去氨加压素片规格小, 有关物质含量低、杂质峰个数少, 难以用于评价聚维酮K30是否影响杂质检出和定量, 因此通过加速稳定性试验获得含有多个疏水性去氨加压素降解杂质的样品, 即取醋酸去氨加压素适量, 于RH75%、25℃条件下放置20天, 得到加速稳定性样品。采用《中华人民共和国药典》2020年版二部去氨加压素片各论中有关物质检测方法同时测定去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液(下文简称: 样品与辅料混合溶

液)和去氨加压素加速稳定性样品水溶液(下文简称: 样品水溶液), 如图6所示, 样品水溶液中无辅料聚维酮K30的干扰, 检出杂质个数多, 而样品与辅料混合溶液色谱图中由于有辅料聚维酮K30干扰, 主峰后检出杂质个数少, 且杂质峰面积较小。综上可证明有关物质检测受聚维酮K30峰干扰较大, 会导致杂质漏检和定量偏低的情况。因此, 有必要对有关物质测定方法进行优化, 使聚维酮K30充分洗脱, 消除干扰。

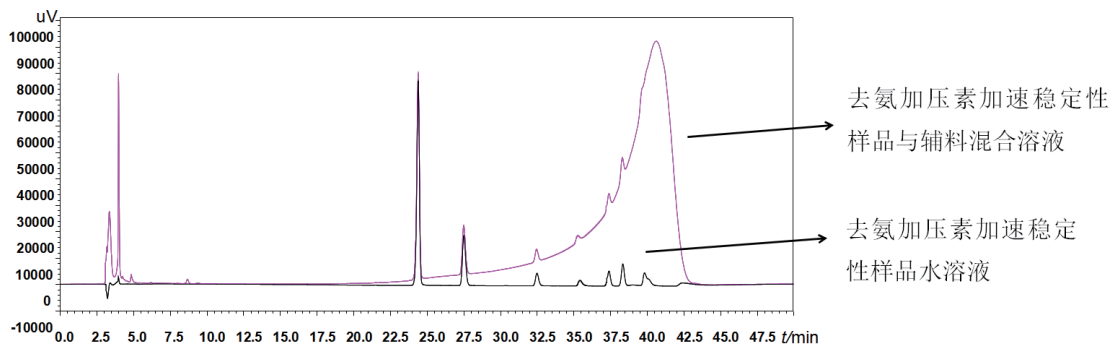


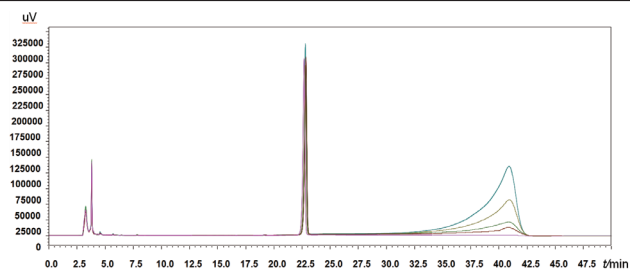
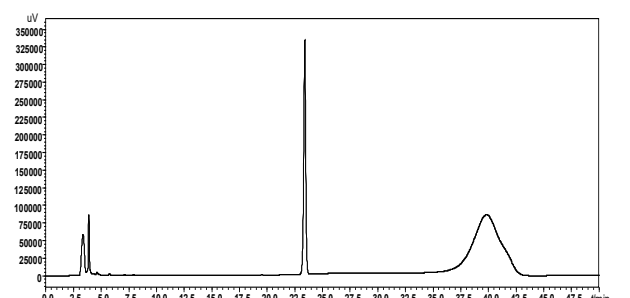
图6 采用药典方法测定去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液和去氨加压素加速稳定性样品水溶液色谱图

2.3.3.1 色谱柱的选择

采用不同品牌、型号的C₁₈色谱柱测定去氨加压素片供试品溶液,结果如表1所示,聚维酮K30在不同色谱柱上的洗脱行为不同,1~2号色谱柱对聚维酮K30吸附力较强,在第一针检测样品时聚

维酮峰很小,随着进样次数的增多,聚维酮逐渐被洗脱,峰随之增大。3~7号色谱柱对聚维酮K30吸附力较弱,第一针进样时便有很大的聚维酮K30峰干扰。

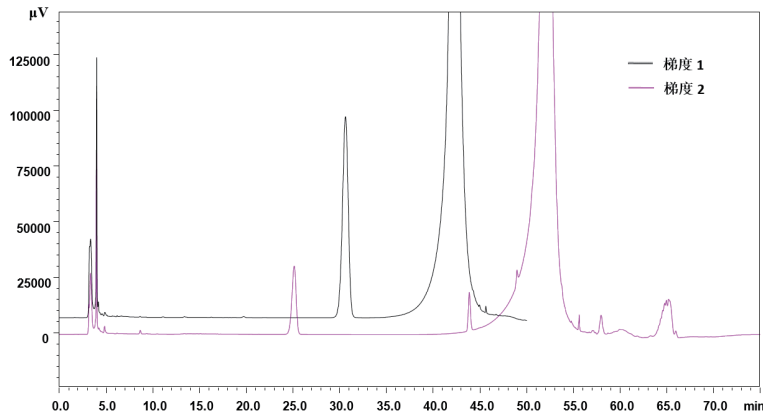
表1 不同C₁₈色谱柱对聚维酮K30洗脱情况

编号	类型	色谱柱品牌、型号	色谱图
1	对聚维酮 吸附强	月旭, Ultimate XB-C ₁₈ , 4.6 mm × 250 mm, 5 μm, 300A	
2		Waters, Xbridge®Peptide BEH C ₁₈ 柱, 300A, 5 μm, 4.6 mm × 250 mm	
3	对聚维酮 吸附弱	Phenomenex, Jupiter®5 μm C ₁₈ , 300A, 250 mm × 4.6 mm	
4		Agilent, ZORBAX 300SB-C ₁₈ , 4.6 mm × 250 mm, 5 μm	
5		Waters® SPHERISORB®5 μm ODS, 4.6 mm × 250 mm, 80A	
6		Shiseido, CAPCELL PAK C ₁₈ , 5 μm, 4.6 mm × 250 mm	
7		Thermo, ODS-2 HypersilTM, 4.6 mm × 250 mm, 5 μm	

分别采用2种类型的C₁₈色谱柱进行优化,拟建立一个色谱柱间耐用性好的方法。首先采用对聚维酮K30吸附弱的色谱柱进行优化,通过改变流动相梯度以使杂质能够被检出的前提下充分洗脱聚维酮,结果如图7所示,该类色谱柱对聚维酮与部分杂质的吸附能力相近,随乙腈浓度的增加,聚维酮与部分杂质共洗脱,难以将聚维酮K30与此类杂质有效分离。

采用对聚维酮K30吸附较强的色谱柱测定去

氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液和去氨加压素加速稳定性样品水溶液,如图8所示,采用原有关物质方法测定,均能检出主峰后7个杂质,且峰面积相同。连续进样样品与辅料混合溶液,结果如图9所示,测定第一针时聚维酮K30洗脱量较小,不影响杂质的检测,第二针进样时,吸附在色谱柱上的聚维酮K30洗脱量增大,对杂质检测影响较大。



梯度1: 0~4 min, 12%B; 4~6 min, 12%→16%B; 6~25 min, 16%B; 25~35 min, 16%→26%B; 35~40 min, 26%→60%B; 40~45 min, 60%→12%B。梯度2: 0~4 min, 12%B; 4~6min, 12%→17%B; 6~30 min, 17%B; 30~45min, 17%→26%B; 45~50 min, 26%→60%B; 50~60min, 60%B; 60~65 min, 60%→12%B。

图7 改变梯度后测定去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液色谱图

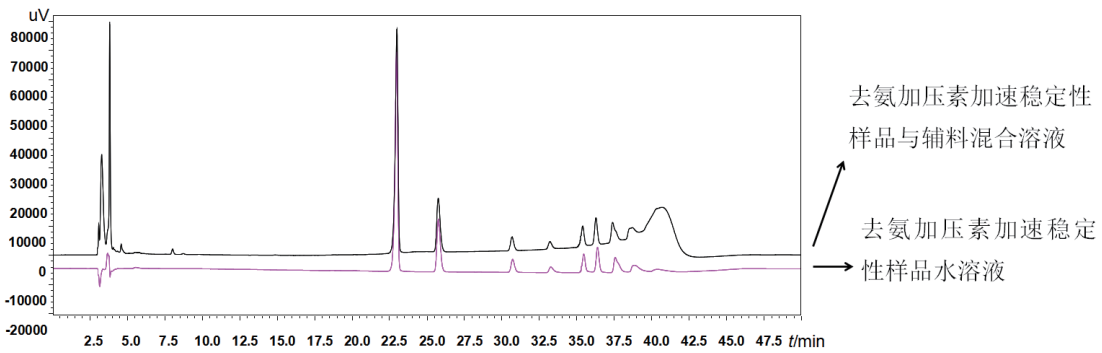


图8 采用原有关物质方法测定去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液和去氨加压素加速稳定性样品水溶液色谱图

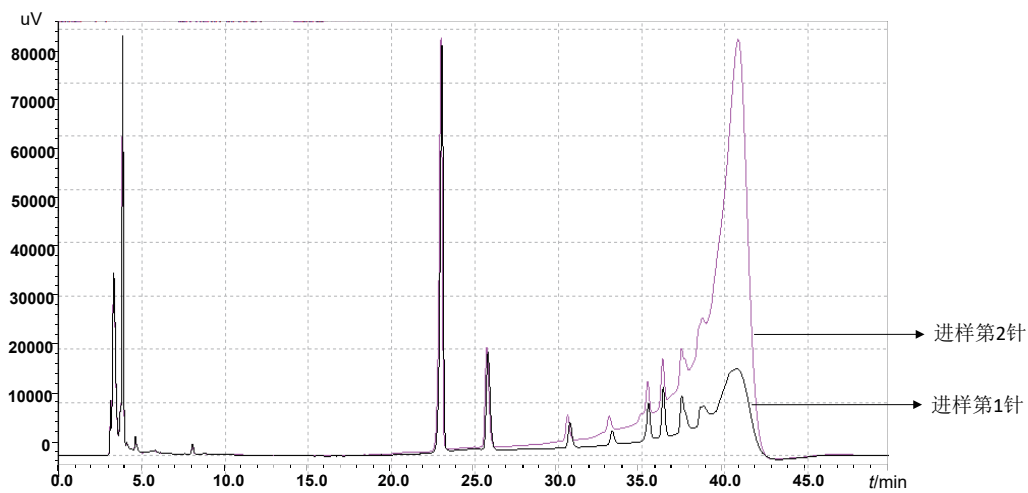


图9 采用原有关物质方法测定去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液色谱图

综上,对聚维酮 K30 吸附力较弱的色谱柱不适用于该品种的有关物质检测,而吸附力介于去氨加压素有关物质与聚维酮 K30 之间的色谱柱可用于方法优化。

2.3.3.2 色谱条件优化

根据“2.3.3.1”试验结果,在月旭 Ultimate XB-C₁₈ (4.6 mm × 250 mm, 5 μm, 300A) 色谱柱基础上优化洗脱梯度,使聚维酮 K30 充分洗脱,且基线平稳,不影响有关物质检测。

取去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶

液,采用优化后方法连续进样 5 针,如图 10 所示,方法精密度好,聚维酮 K30 能够被完全洗脱。放大色谱图,见图 11,主峰后 7 个杂质均能够检出。采用优化后方法测定去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液和去氨加压素加速稳定性样品水溶液,无辅料干扰的样品水溶液总杂含量为 47.26%,含有聚维酮 K30 的样品与辅料混合溶液的总杂含量平均值为 47.28%,RSD 为 1.37%(*n*=5)。综上,优化后的方法能够检出所有杂质,聚维酮 K30 能够完全洗脱,不干扰杂质检测,且精密度好。

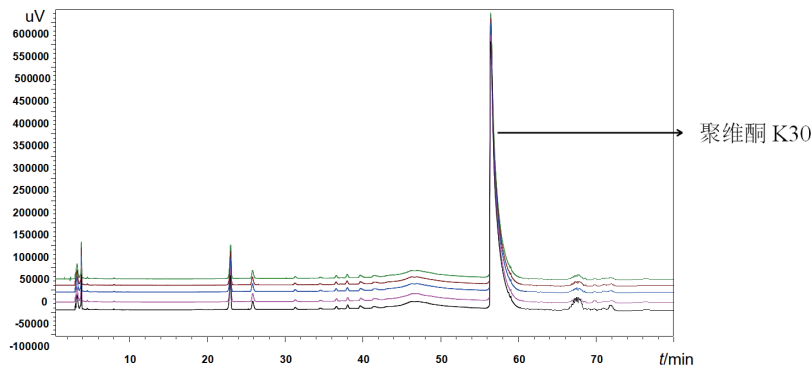


图 10 采用优化后方法连续进样 5 针去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液色谱图

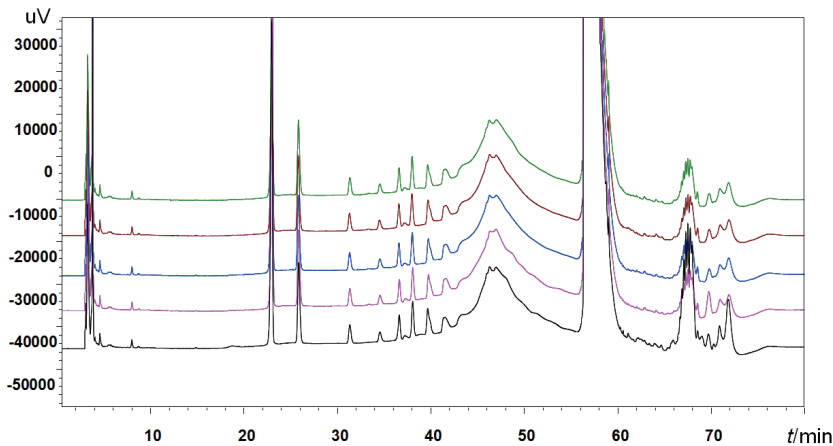


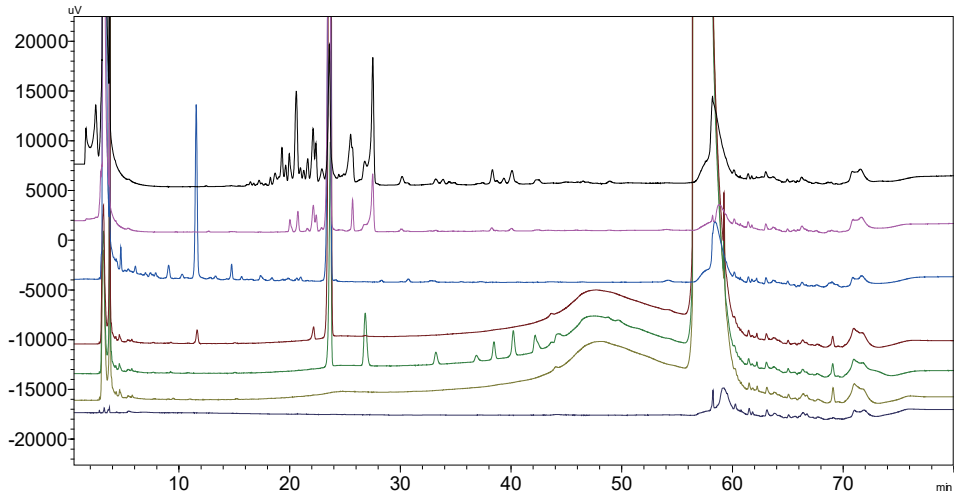
图 11 采用优化后方法连续进样 5 针去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液放大色谱图

2.3.4 方法学验证

2.3.4.1 专属性

如图 12 所示,溶剂及辅料对有关物质检测无

影响,专属性良好,降解破坏产生明显杂质,该有关物质方法能够将降解杂质有效分离。



由下到上依次为：流动相 A；混合辅料溶液；去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液；杂质对照品混合溶液；氧降解溶液；酸降解溶液；碱降解溶液。

图 12 有关物质测定專屬性图谱

2.3.4.2 线性

以去氨加压素质量浓度为横坐标，峰面积为纵坐标，进行线性回归，在 0.02 ~ 332

$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 浓度范围内线性良好，线性回归方程： $y=52989x+35856$ ， $R^2=0.9997$ （见图 13）。

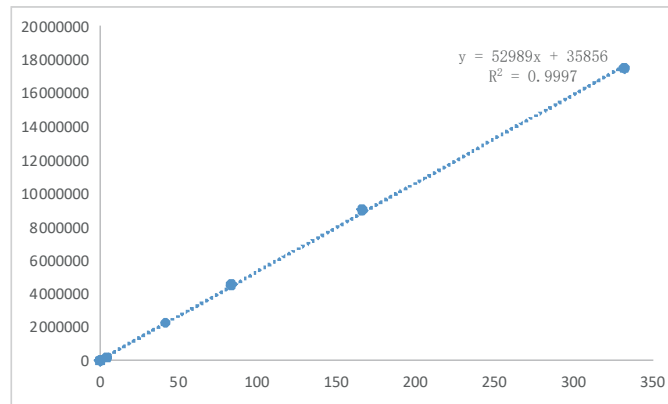


图 13 醋酸去氨加压素标准曲线

2.3.4.3 精密度

取精密度溶液，连续进样 5 针，去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液中总杂含量 RSD 为 1.37%；杂质对照品混合溶液中，[disulphonic-acid]-去氨加压素含量、醋酸去氨加压素杂质 I 含量的 RSD 分别为 0.3%、0.4%，精密度良好。

2.3.4.4 检测限与定量限

取浓度为 $0.35 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 线性考察溶液，依次稀释，检测限为 1 ng，定量限为 2 ng。

2.3.4.5 耐用性

取耐用性考察溶液在“2.1.7”不同条件下分

别进样，去氨加压素加速稳定性样品与辅料混合溶液中总杂含量的 RSD 为 1.4%；杂质对照品混合溶液中，[disulphonic-acid]-去氨加压素含量、醋酸去氨加压素杂质 I 含量的 RSD 分别为 1.6%、0.7%，杂质出峰顺序相同，杂质有效分离，耐用性良好。

2.3.5 HPLC 方法比对

取 2 家企业的各 6 批上市样品及用混合辅料溶解的加速稳定性考察溶液，分别采用《中华人民共和国药典》2020 年版二部去氨加压素片各论中有关物质方法和优化后方法进行测定，总杂含量测定结果见表 2。对 2 种方法测得的混合辅料溶解的加

速稳定性考察溶液中的总杂含量进行方差分析, $P < 0.05$, 具有显著性差异。对2种方法测得的共12批上市样品中总杂含量的结果进行方差分析, $P > 0.05$, 没有显著性差异。上市样品中在主峰后洗脱的疏水性杂质较少, 因此, 2种方法测得的总杂含量相近。而加速稳定性考察样品中, 主峰后产生多个降解杂质, 采用原方法检测时受辅料聚维酮K30影响较大, 采用优化后方法进行检测, 能够更有效地将疏水性的降解杂质检出。

表2 2种有关物质检测方法测定同一样品结果比较

样品名称	总杂 /% (n=3)	
	新方法	CP 2020
4000 lx 20 d 条件样品	6.38	5.68
60 °C 20 d 条件样品	0.97	0.55
RH75%、25 °C 10 d 条件样品	10.60	8.85
样品 1	0.37	0.38
样品 2	0.67	0.71
样品 3	0.67	0.62
样品 4	0.61	0.60
样品 5	0.75	0.68
样品 6	0.76	0.79
样品 7	1.32	1.05
样品 8	1.11	1.09
样品 9	1.23	1.12
样品 10	0.99	1.08
样品 11	1.08	1.10
样品 12	1.06	1.04

3 讨论

聚维酮K30是具有柔性链状结构的聚合物, 形成其链和吡咯烷酮环上的亚甲基是非极性基团, 具有亲油性, 分子中的内酰胺是强极性基团, 具有亲水性, 是一种两亲性的聚合物, 具有良好的生物相容性、低毒性、溶解性和生物惰性, 广泛应用于医疗、医学检测和药物制剂等领域^[8-9]。去氨加压

素片规格较小, 在处方中聚维酮K30作为崩解剂使用, 其处方量是主成分的几十倍。由于聚维酮K30两亲性的特性, 且与去氨加压素极性相近, 加之处方含量高, 给该制剂的有关物质检测分析造成了干扰。按照现行标准测定有关物质时, 因干扰峰较大, 且处于有关物质洗脱梯度内, 无法判断主峰后的干扰峰中是否包含着杂质峰。有关物质检查是药品的关键质量属性, 辅料干扰检测不利于该制剂的质量控制, 不利于保障药品的安全有效性。

本文对《中华人民共和国药典》2020年版中去氨加压素片有关物质测定方法进行了优化, 与现有标准方法相比, 能够在保证有关物质检测的前提下充分洗脱聚维酮K30。研究中发现聚维酮K30在不同C₁₈柱上保留行为存在差异, 刘朝霞等^[10]在研究辅料聚维酮K30对缬沙坦胶囊质量控制的影响时也发现了该现象, 提示在分析含有聚维酮K30的产品时应关注色谱柱的选择, 以避免因色谱柱差异引起的分析结果误差。本研究也限于聚维酮K30处方比例高、极性与主成分接近等现状, 优化方法对色谱柱要求较高。综上, 优化方法能够用于去氨加压素片有关物质分析, 解决辅料聚维酮K30干扰有关物质检出和定量的问题, 对本品标准提高提供了数据支持和参考。

参考文献:

- [1] Hashim Hashim, Paul Abrams. Desmopressin for the Treatment of Adult Nocturia[J]. Therapy, 2008, 5 (5): 667-683.
- [2] Weiss JP, Blaivas JG, Bliwise DL, et al. The Evaluation and Treatment of Nocturia: A Consensus Statement[J]. BJU Int, 2011, 108 (1): 6-21.
- [3] Weiss J P, Juul K V, Wein A J. Management of Nocturia: The Role of Antidiuretic Pharmacotherapy[J]. Neurourology and Urodynamics, 2014, 33 (S1): S19-S24.
- [4] Friedman FM, Weiss JP. Desmopressin in the Treatment of Nocturia: Clinical Evidence and Experience[J]. Ther Adv Urol, 2013, 5 (6): 310-317.
- [5] Johan Vande Walle, Mette Stockner, Ann Raes, et al. Desmopressin 30 Years in Clinical Use: A Safety Review[J]. Current Drug Safety, 2007, 2 (3): 232-238.
- [6] P M Mannucci. Desmopressin: An Historical Introduction[J]. Haemophilia, 2008, 14 (1): 1-4.

- [7] 国家药品监督管理局. 数据查询[EB/OL].[2021-09-22]. <https://www.nmpa.gov.cn/datasearch/home-index.html#category=yp>.
- [8] Edikresnha D, Suciati T, Munir M M, et al. Polyvinylpyrrolidone/Cellulose Acetate Electrospun Composite Nanofibres Loaded by Glycerine and Garlic Extract with in vitro Antibacterial Activity and Release Behaviour Test[J]. RSC Advances, 2019, 9 (45) : 26351-26363.
- [9] 詹世平, 刘思啸, 王景昌, 等. 聚乙烯吡咯烷酮用于药物递送载体材料的研究进展[J]. 功能材料, 2021, 52 (1) : 6.
- [10] 刘朝霞, 程奇蕾, 何兰. 辅料聚维酮K30对缬沙坦胶囊质量控制的影响[J]. 药物分析杂志, 2014, 34 (6) : 9.

(收稿日期 2022年8月16日 编辑 王雅雯)