

液相色谱 – 串联质谱法测定人血浆中泮托拉唑的浓度

张丹, 王国才, 肖雪, 杨漫, 王涛, 刘会臣*

(航天中心医院临床药理室 北京 100049)

摘要 目的: 建立 LC – MS/MS 法测定人血浆中泮托拉唑的浓度。方法: 人血浆样本以乙腈沉淀蛋白后, 选用 Zorbax SB – C₁₈ Narrow – Bore 色谱柱(150 mm × 2.1 mm 5 μm), 以甲醇 – 10 mmol • L⁻¹乙酸铵(65:35)为流动相, 流速为 0.40 mL • min⁻¹; 选用 API3200 型三重四极杆串联质谱仪的多重反应监测(MRM) 扫描方式进行监测, 电喷雾离子化源, 正离子方式, 选择监测离子反应分别为 *m/z* 384.1 → *m/z* 200.2(泮托拉唑) 和 *m/z* 370.1 → *m/z* 252.0(内标兰索拉唑)。结果: 泮托拉唑和兰索拉唑的保留时间分别为 1.75 min 和 2.36 min; 血浆中泮托拉唑的线性范围为 0.0100 ~ 6.00 mg • L⁻¹(*r* > 0.99), 定量下限为 0.0100 mg • L⁻¹; 日内、日间相对标准差(RSD) 均小于 5%; 相对偏差(RE) 均在 ±4% 的范围以内; 平均提取回收率为 (97.2 ± 5.4)%; 稳定性试验中, 在各种贮存条件下血浆中泮托拉唑均较稳定。结论: 该方法快速、灵敏、准确、专属性强、重现性好, 适用于人血浆中泮托拉唑浓度的测定, 可应用于泮托拉唑钠肠溶片的人体生物等效性研究。

关键词: 泮托拉唑; 人血浆; 液相色谱 – 串联质谱联用法; 生物等效性; 个体间差异

中图分类号: R917 文献标识码: A 文章编号: 0254 – 1793(2011)12 – 2284 – 05

LC – MS/MS determination of pantoprazole content in human plasma

ZHANG Dan, WANG Guo – cai, XIAO Xue, YANG Man, WANG Tao, LIU Hui – chen*

(Department of Clinical Pharmacology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China)

Abstract Objective: To develop an LC – MS/MS method for determination of pantoprazole in human plasma. **Methods:** After protein precipitation with acetonitrile, the analyte and internal standard, lansoprazole, were separated on a Zorbax SB – C₁₈ Narrow – Bore analytical column(150 mm × 2.1 mm 5 μm) with the mobile phase of methanol and 10 mmol • L⁻¹ ammonium acetate (65:35) at a flow rate of 0.40 mL • min⁻¹. Detection was carried out by electrospray positive ionization mass spectrometry in the multiple reaction monitoring (MRM) mode. The MRM transitions of *m/z* 384.1 → *m/z* 200.2 and *m/z* 370.1 → *m/z* 252.0 were used to quantify pantoprazole and IS, respectively. **Results:** Pantoprazole and internal standard were eluted at 1.75 and 2.36 min, respectively. The calibration curve was linear over the concentration range of 0.0100 – 6.00 mg • L⁻¹ with the lower limit of quantitation (LLOQ) 0.0100 mg • L⁻¹. Intra – day and inter – day relative standard deviations were both less than 5% and the relative errors were within ±4%. The mean extract recoveries were (97.2 ± 5.4)%. In the stability studies, pantoprazole in plasma was found to be stable under various storage conditions. **Conclusion:** It is a rapid, sensitive, selective and reliable method for the determination of pantoprazole in human plasma. The method was successfully applied to a bioequivalence study of pantoprazole sodium enteric – coated tablet in healthy volunteers.

Key words: pantoprazole; human plasma; LC – MS/MS; bioequivalence; inter – individual differences

泮托拉唑(pantoprazole) 化学名称为 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, 是第 3 代质子泵抑制剂(PPIs), 可选择性地抑制胃粘膜壁细胞的 H⁺ – K⁺ – ATP 酶, 从而抑制胃酸分泌。与奥美拉唑和兰

索拉唑相比, 泮托拉唑的选择性高、生物利用度高、不影响肝脏 CYP450 酶的活性、不良反应少, 并且其性质比奥美拉唑更加稳定^[1~3]。临幊上用于十二指肠潰瘍、胃潰瘍、反流性食管炎, 与其他药物配伍用能够根除幽门螺杆菌感染以减少该微生物感染所致

的十二指肠溃疡与胃溃疡的复发,也可用于预防非甾体抗炎药引起的消化道溃疡。

国内外对生物体内泮托拉唑的测定方法有液相色谱法(LC-UV)^[4~15]、液相色谱-串联质谱联用法(LC-MS/MS)^[16~20]等,但都存在一定的局限性,如样本处理过程复杂^[5~16,19],流动相用量大^[4~16],血浆用量大($\geq 500 \mu\text{L}$)^[6~14],检测时间长($\geq 10 \text{ min}$)^[5~7,10,13]等。另外,由于泮托拉唑的代谢受CYP2C19多态性的影响导致其药代动力学参数存在较大的个体间差异^[21]部分方法还存在灵敏度较低^[4~13]、定量上限不能满足部分高浓度生物样本的测定^[4~20]的局限性。为了评价泮托拉唑口服制剂的人体生物等效性,本实验建立快速、灵敏、准确、专属性强、重复性好的LC-MS/MS方法,以测定人血浆中泮托拉唑的浓度。

1 仪器与试药

API3200型三重四极杆串联质谱仪:美国Applied Biosystems公司产品,配有电喷雾离子化源(ESI)以及Analyst 1.4.2数据处理软件;Prominence 20A液相色谱仪:日本Shimadzu公司产品,包括LC-20AD型二元泵,DGU-20A₃型脱气机,SIL-20A型自动进样器,CTO-20A型柱温箱,CBM-20A系统控制器;QB-600型高速振荡混合器:海门市其林贝尔仪器制造有限公司产品;Sigma 3-18K台式高速离心机:德国Sartorius Stedim Biotech公司产品。

泮托拉唑钠(纯度为95.4%,购自中国药品生物制品检定所,批号:100575-200903);兰索拉唑(纯度为99.7%来源于桂林华信制药有限公司,批号:090404-1);受试制剂:泮托拉唑钠肠溶片,规格:40 mg·片⁻¹,广东阳江制药厂有限公司研制并提供,批号:090201;参比制剂:泮托拉唑钠肠溶片(商品名:潘妥洛克),规格:40 mg·片⁻¹,德国Nycomed Oranienburg公司生产,批号:112442;甲醇:色谱纯,美国Fisher公司产品,批号:096964;其它试剂均为分析纯;空白人血浆由航天中心医院提供或来自于健康受试者。

2 溶液的配制

对照品储备液:精密称取泮托拉唑钠对照品11.08 mg(相当于泮托拉唑10.0 mg),置10 mL量瓶中,加乙腈溶解,并稀释至刻度,配制成浓度为1.00 g·L⁻¹的泮托拉唑储备液。

对照品血浆:分别取适量泮托拉唑储备液,用空白血浆稀释成浓度分别为0.0100,0.0300,0.100,0.300,1.00,3.00,6.00 mg·L⁻¹的对照品血浆。

质控样本:分别取适量泮托拉唑储备液,用空白血浆稀释成浓度分别为0.0300,0.300,4.80 mg·L⁻¹的质控样本。

质控溶液:分别取适量泮托拉唑储备液,用乙腈稀释成浓度分别为0.150,1.50,24.0 mg·L⁻¹的质控溶液。

内标溶液:精确称取兰索拉唑对照品5.02 mg(相当于兰索拉唑5.00 mg),置5 mL量瓶中,加乙腈溶解,并稀释至刻度,配制成浓度为1.00 g·L⁻¹的兰索拉唑储备液。取适量兰索拉唑储备液,用乙腈稀释成浓度为20.0 mg·L⁻¹的溶液。

3 血浆样本处理

精密取血浆样本50 μL置于1.5 mL EP管中,加入内标溶液10 μL,乙腈沉淀剂440 μL,涡流1 min,10000 r·min⁻¹离心10 min,取上清液150 μL于进样瓶中进行LC-MS/MS分析。

4 色谱条件及质谱条件

4.1 色谱条件 预柱:Phenomenex C₁₈保护柱(4 mm×3.0 mm,5 μm);分析柱:Agilent Zorbax SB-C₁₈Narrow-Bore柱(150 mm×2.1 mm,5 μm);流动相:甲醇-10 mmol·L⁻¹乙酸铵(65:35);洗脱方式:等度洗脱;流速:0.40 mL·min⁻¹;柱温:35 °C;进样量:2 μL。

4.2 质谱条件 离子源:电喷雾离子源(ESI),正离子方式监测;离子喷射电压:1900 V;温度:400 °C;源内气体1(GS1,N₂)压力:345 kPa;气体2(GS2,N₂)压力:276 kPa;气帘气体(N₂)压力:207 kPa;碰撞气(CAD,N₂)压力:21 kPa;扫描方式为多重反应监测(MRM);用于定量分析的离子反应分别为m/z 384.1→m/z 200.2(泮托拉唑)和m/z 370.1→m/z 252.0(兰索拉唑),解簇电压(DP)分别为30 V和42 V,碰撞能量(CE)分别为20 eV和14 eV;Q1和Q3分辨率均为UNIT。

5 分析方法确证

5.1 质谱分析 分别将泮托拉唑、兰索拉唑储备液用乙腈稀释成浓度为1.00 mg·L⁻¹的溶液,采用蠕动泵以5 μL·min⁻¹的恒定速度泵入MS/MS系统,进行碎片离子分析,相应的二级全扫描质谱图示于图1。

5.2 特异性 分别取6名健康志愿者的空白血浆(加入等体积乙腈代替内标溶液),对照品血浆(加入内标溶液)和健康志愿者口服泮托拉唑钠肠溶片后的血浆样本(加入内标溶液),按“3”项处理,其典型色谱图示于图2。泮托拉唑和兰索拉唑的保留时间分别为1.75 min和2.36 min,血浆中内源性物质

在泮托拉唑和内标兰索拉唑出峰处均无杂峰。

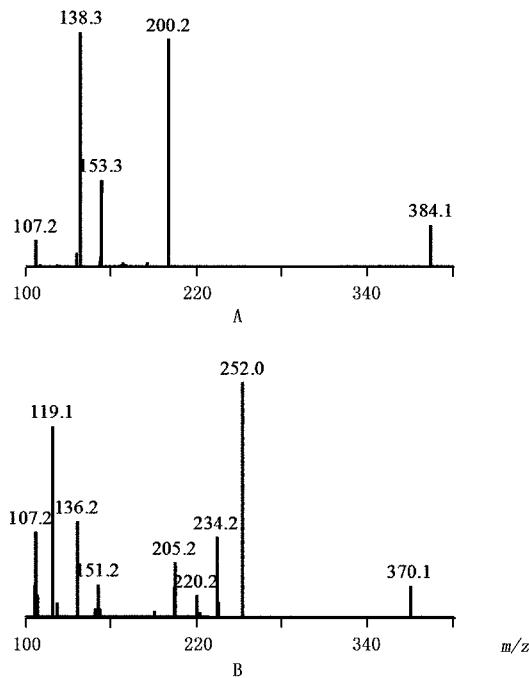


图1 泮托拉唑(A)和兰索拉唑(B) $[M + H]^+$ 的二级全扫描质谱图

Fig 1 Full-scan product ion spectra of $[M + H]^+$ for pantoprazole (A) and lansoprazole (B)

5.3 基质效应 按“3”项处理6个不同来源空白血浆,得到空白血浆基质后,再加入低、中、高3个浓度的质控溶液及内标溶液,以其进样得到的峰面积除以相应浓度的质控溶液及内标溶液直接进样得到的峰面积,计算血浆中内源性物质对泮托拉唑和兰索拉唑的基质效应因子^[22]。血浆中内源性物质对低、中、高3个浓度的泮托拉唑的基质效应因子分别为:(102.3±1.8)%、(95.0±3.9)%、(94.5±0.8)% ,平均基质效应为(97.3±4.4)% ,血浆中内源性物质对内标兰索拉唑的基质效应因子为(104.2±3.4)%。

5.4 标准曲线和定量下限

按“3”项处理对照品血浆,以血浆中待测物浓度为横坐标X($mg \cdot L^{-1}$) ,待测物与内标物的峰面积比值为纵坐标Y,用加权($W = 1/X^2$)最小二乘法进行回归运算,求得的直线回归方程为:

$$Y = 0.917X - 3.48 \times 10^{-4} \quad r = 0.9991$$

本方法测定人血浆中泮托拉唑的线性范围为 $0.0100\sim6.00 mg \cdot L^{-1}$ 。

按“3”项处理浓度为 $0.0100 mg \cdot L^{-1}$ 的对照品血浆,进行6样本分析,连续测定3天。根据当日的标准曲线,计算每一样本的浓度。结果列于表1,日内、日间相对标准差(RSD)均小于9%,相对偏差

(RE)均在±4%的范围以内,本方法测定人血浆中泮托拉唑的定量下限为 $0.0100 mg \cdot L^{-1}$ 。

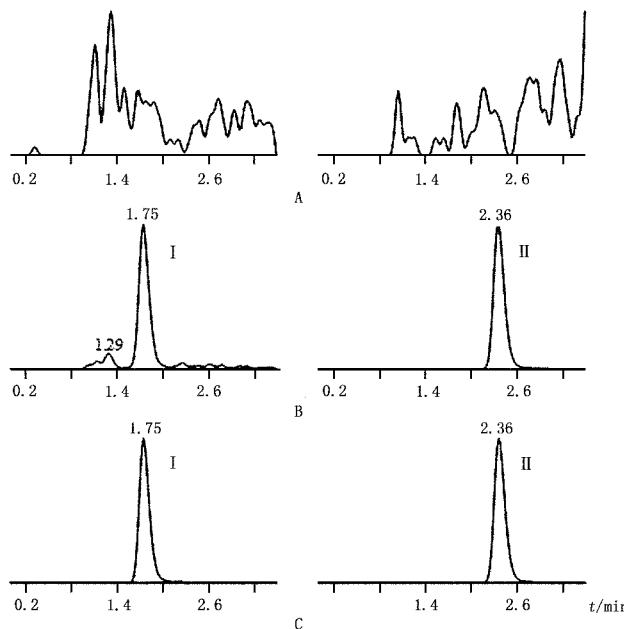


图2 泮托拉唑(I)和兰索拉唑(II)的典型色谱图

Fig 2 Chromatograms of pantoprazole (I) and lansoprazole (II).

A. 空白血浆 (blank plasma) B. $0.0100 mg \cdot L^{-1}$ 泮托拉唑对照品血浆 [standard sample ($0.0100 mg \cdot L^{-1}$) added internal standard] C. 志愿者口服泮托拉唑钠肠溶片 40 mg 后 3.5 h 的血浆样本 (plasma sample from a healthy volunteer 3.5 h after a single oral administration of 40 mg pantoprazole sodium enteric-coated tablets)

5.5 准确度与精密度 按“3”项处理质控样本,每一浓度进行6样本分析,连续测定3天。根据当日的标准曲线,计算质控样本的测定浓度。准确度与精密度结果列于表1,日内、日间相对标准差(RSD)均小于5% ,相对偏差(RE)均在±4%的范围以内。

表1 人血浆中泮托拉唑LC-MS/MS测定方法的准确度与精密度结果($n=18$)

Tab 1 Results of precision and accuracy for the determination of pantoprazole in human plasma

浓度 (concentration) / $mg \cdot L^{-1}$	精密度 (precision, RSD) / %			准确度 (accuracy, RE) / %
	加入量 (added)	测定量 (found)	日内 (intra-day)	
0.0100	0.0104 ± 0.0009		8.7	4.0
0.0300	0.0300 ± 0.0014		4.8	0.0
0.300	0.304 ± 0.006		1.9	1.3
4.80	4.63 ± 0.09		1.7	-3.5

5.6 提取回收率 按“3”项处理低、中、高3个浓度的质控样本,以其进样得到的峰面积除以空白血浆经处理后再加入低、中、高3个浓度的质控溶液及内标溶液后进样得到的峰面积,计算血浆中泮托拉

唑和兰索拉唑的提取回收率。血浆中低、中、高3个浓度的泮托拉唑的提取回收率分别为:(100.4±8.4)%,(95.1±2.6)%,(96.1±2.0)%;平均提取回收率为(97.2±5.4)%,血浆中兰索拉唑的提取回收率为(95.4±1.3)%。

5.7 稳定性试验 按“3”项处理质控样本,每一浓度进行3样本分析,考察血浆样本室温放置8 h、经3次冻融、-80℃冰冻放置1个月,以及血浆样本经处理后于自动进样器中室温放置8 h后泮托拉唑的稳定性。结果列于表2,测定浓度与理论浓度的RE均在±9%以内,表明在血浆样本室温放置、反复冻融、长期冰冻放置过程中,以及处理后分析测定过程中,泮托拉唑均较为稳定,各种贮存条件不影响对样本浓度进行准确测定。

表2 各种贮存条件下血浆中泮托拉唑稳定性试验结果($n=3$)

Tab 2 Results of stability studies of pantoprazole in plasma under various storage conditions

贮存条件 (storage conditions)	浓度(concentration) / mg · L ⁻¹		RE /%
	加入量 (added)	测定量 (found)	
血浆样本于室温放置8 h(in human plasma at room temperature for 8 h)	0.0300	0.0307±0.0003	2.2
	0.300	0.307±0.006	2.2
	4.80	4.74±0.06	-1.2
血浆样本于-80℃冰冻、室温熔融3次(in human plasma after 3 freeze-thaw cycles)	0.0300	0.0297±0.0025	-1.0
	0.300	0.303±0.005	1.0
	4.80	4.50±0.09	-6.3
血浆样本于-80℃冰冻放置1个月(in human plasma at -80℃ for 1 month)	0.0300	0.0301±0.0014	0.2
	0.300	0.303±0.005	0.9
	4.80	4.55±0.02	-5.3
血浆样本经处理后于自动进样器中室温放置8 h(in the autosampler at room temperature for 8 h)	0.0300	0.0303±0.0018	1.0
	0.300	0.307±0.003	2.3
	4.80	4.73±0.08	-1.4

6 方法应用

22名中国健康男性志愿者,平均年龄(24±3)岁,体重(60.9±5.3)kg,身高(1.72±0.05)m,体重指数(20±1)kg·m⁻²。采用2×2交叉试验设计,受试者口服泮托拉唑钠肠溶片受试制剂和参比制剂给药剂量均为40mg。应用本方法测定志愿者口服受试制剂和参比制剂后不同时间血浆中泮托拉唑的浓度,计算药代动力学参数,研究受试制剂的相对生物利用度,并进行生物等效性评价。

22名志愿者口服泮托拉唑钠肠溶片受试制剂和参比制剂后平均血药浓度-时间曲线示于图3,主要药代动力学参数 C_{max} 分别为(3.49±0.88)mg·L⁻¹和(3.20±0.77)mg·L⁻¹, T_{max} 分别为(2.36

v1.04)h和(3.05±1.11)h, $t_{1/2}$ 分别为(1.66±1.20)h和(1.69±1.35)h; AUC_{0-t} 分别为(8.17±5.40)mg·h·L⁻¹和(7.45±5.19)mg·h·L⁻¹, $AUC_{0-\infty}$ 分别为(8.64±7.06)mg·h·L⁻¹和(8.06±7.42)mg·h·L⁻¹;泮托拉唑钠肠溶片受试制剂相对于参比制剂的平均相对生物利用度为(113.0±17.5)% (以 AUC_{0-t} 计),(112.3±17.6)% (以 $AUC_{0-\infty}$ 计)。主要药代动力学参数 C_{max} 、 AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ 对数转换后进行方差分析、双向单侧t检验和90%置信区间计算, T_{max} 采用配对Wilcoxon法检验,结果表明2种制剂具有生物等效性。

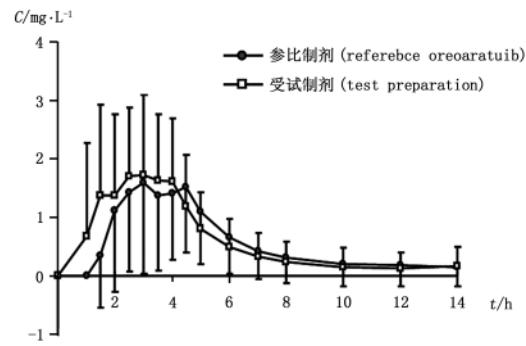


图3 22名健康志愿者单次口服泮托拉唑钠肠溶片40 mg后泮托拉唑的平均血药浓度-时间曲线

Fig 3 Mean plasma concentration-time profiles of pantoprazole in 22 healthy volunteers after a single oral administration of 40 mg pantoprazole sodium enteric-coated tablet

7 讨论

本研究建立了测定人血浆中泮托拉唑的LC-MS/MS法,采用内标法进行定量分析。考虑到质谱行为及色谱行为的相似性,本研究曾试用与泮托拉唑结构较相似的PPIs(兰索拉唑、奥美拉唑)以及兰索拉唑的代谢物(兰索拉唑砜)作为内标,对它们的质谱行为、色谱行为、提取回收率以及稳定性进行了考察。3个化合物在色谱行为、质谱行为、提取回收率方面均满足要求,而且兰索拉唑砜和奥美拉唑的保留时间与泮托拉唑的保留时间更为接近,选其作为内标可缩短测定时间。但是奥美拉唑对光不稳定,兰索拉唑砜对照品又比较昂贵,因此本研究最终确定采用兰索拉唑作为内标。

由于PPIs在低pH时尤其不稳定^[23-24],本研究建立的测定方法采用乙腈沉淀蛋白法处理血浆样本,确保了泮托拉唑和内标的稳定性。沉淀蛋白法简单快速,同时大量乙腈的加入也减少了生物样本中基质对泮托拉唑和内标测定的影响。该方法的定量范围为0.0100–6.000 mg·L⁻¹,血浆用量仅需50 μL,具有良好的线性和稳定性,可用于泮托拉唑的生物等效性评价。

较高灵敏度的同时,定量上限也较高,所有的血浆样本不需稀释便可定量,即使泮托拉唑的代谢受到CYP2C19多态性的影响,其药代动力学参数存在较大的个体间差异^[21]。该方法快速、灵敏、准确、专属性强、重现性好,适用于人血浆中泮托拉唑浓度的测定,可应用于泮托拉唑口服制剂人体药代动力学研究。

参考文献

- 1 Simon WA, Keeling DJ, Laing SM, et al. Biochemistry of a novel ($H^+ + K^+$) - ATPase inhibitor. *Biochem Pharmacol*, 1990, 39(11): 1799
- 2 Horn J. The proton - pump inhibitors: similarities and differences. *Clin Ther* 2000, 22(3): 266
- 3 Jungnickel PW. Pantoprazole: A new proton pump inhibitor. *Clin Ther* 2000, 22(11): 1268
- 4 Zarghi A, Shafaati A, Foroutan SM, et al. A rapid high - performance liquid chromatographic method for the determination of pantoprazole in plasma using UV detection. *Arzneimittelforschung* 2008, 58(9): 441
- 5 Koçyigit - Kaymakçoglu B, Unsalan S, Rollas S. Determination and validation of ketoprofen, pantoprazole and valsartan together in human plasma by high performance liquid chromatography. *Pharmazie*, 2006, 61(7): 586
- 6 Noubarani M, Keyhanfar F, Mottevalian M, et al. Improved HPLC method for determination of four PPIs omeprazole, pantoprazole, lansoprazole and rabeprazole in human plasma. *J Pharm Sci* 2010, 13(1): 1
- 7 JIAO Xiao - lan (焦效兰), DUAN Jing - li (段京莉), SI Kai - ying (司凯英), et al. Determination of pantoprazole in plasma by HPLC (高效液相色谱法测定血浆中泮托拉唑浓度). *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1999, 34(7): 483
- 8 ZHAO Li - mei (肇丽梅), JIAN Ling - yan (菅凌燕), DUAN Xu (段旭). Pharmacokinetics and relative bioavailability of pantoprazole (泮托拉唑肠溶片药动学及相对生物利用度). *Chin Pharm J* (中国药学杂志) 2000, 35(5): 329
- 9 ZHOU Xue - min (周学敏), LIU Jie (刘杰), GAO Juan (高娟), et al. Bioequivalence of pantoprazole sodium enteric - pellets capsules (泮托拉唑钠肠溶微丸胶囊人体生物等效性研究). *Chin J New Drugs* (中国新药杂志) 2006, 15(12): 1008
- 10 CAO Ji - jun (曹继军). Pharmacokinetics and bioequivalence of pantoprazole sodium enteric - coated capsules in healthy volunteers (泮托拉唑钠肠溶胶囊在健康人体的药动学和生物等效性). *Chin Pharm J* (中国药学杂志) 2008, 43(8): 617
- 11 SHI Shao - jun (师少军), LI Zhong - fang (李忠芳), HAN Zhao - min (韩召敏), et al. Bioequivalence of pantoprazole sodium enteric - coated tablet in healthy volunteers (泮托拉唑钠肠溶片在健康人体的生物等效性). *Chin J Clin Pharmacol* (中国临床药理学杂志) 2006, 22(5): 349
- 12 Ramakrishna NV, Vishwottam KN, Wishu S, et al. High - performance liquid chromatography method for the quantification of pantoprazole in human plasma. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2005, 822(1-2): 326
- 13 XU Hai - yan (徐海燕), YANG Li (杨丽), ZHANG Peng (张鹏), et al. Determination of pantoprazole in human plasma by HPLC (HPLC 法测定人血浆中的泮托拉唑). *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报) 2008, 25(1): 44
- 14 CHEN En (陈恩), CHEN Jun (陈钧), TAO Wei - xing (陶炜兴), et al. Bioequivalence of pantoprazole sodium enteric - coated capsules in human (泮托拉唑钠肠溶微丸胶囊剂的人体生物等效性). *Chin J Clin Pharm* (中国临床药学杂志) 2007, 16(3): 167
- 15 TANG Shu - han (唐淑含), WANG Xue - ya (王学娅), WU Ye (武野), et al. Pharmacokinetics study of pantoprazole enantiomers in rats (泮托拉唑对映体在大鼠体内的药物动力学研究). *Chin J Pharm Anal* (药物分析杂志) 2006, 26(6): 730
- 16 Peres O, Oliveira CH, Barrientos - Astigarraga RE, et al. Determination of pantoprazole in human plasma by LC - MS - MS using lansoprazole as internal standard. *Arzneimittelforschung*, 2004, 54(6): 314
- 17 LING Jing (凌静), WANG Hua (王华), SHENTU Jian - zhong (申屠建中). Determination of pantoprazole in human plasma by HPLC - MS (液质联用测定人血浆中泮托拉唑的血药浓度). *Chin J Mod App Pharm* (中国现代应用药学杂志) 2005, 22(4): 306
- 18 WANG Li - xin (王立新), LI Jian - he (李健和), LI Yin - bo (黎银波). Bioequivalence of pantoprazole enteric capsules in human plasma (泮托拉唑肠溶胶囊的人体生物等效性研究). *J Clin Med Prac* (实用临床医药杂志) 2006, 10(3): 30
- 19 Dotsikas Y, Apostolou C, Soumelas S, et al. Validation of a novel, fully automated high throughput high - performance liquid chromatographic/tandem mass spectrometric method for quantification of pantoprazole in human plasma. *J AOAC Int* 2010, 93(4): 1129
- 20 Li Y, Ding MJ, Ma J, et al. Quantification of pantoprazole in human plasma using LC - MS/MS for pharmacokinetics and bioequivalence study. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2011, 35(3-4): 147
- 21 Tanaka M, Ohkubo T, Otani K, et al. Metabolic disposition of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in relation to S - mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype and genotype. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 62(6): 619
- 22 Matuszewski BK, Constanzer ML, Chavez - Eng CM. Strategies for the assessment of matrix effect in quantitative bioanalytical methods based on HPLC - MS/MS. *Anal Chem* 2003, 75(13): 3019
- 23 El - Sherif ZA, Mohamed AO, El - Bardicy MG, et al. Reversed - phase high performance liquid chromatographic method for the determination of lansoprazole, omeprazole and pantoprazole sodium sesquihydrate in presence of their acid - induced degradation products. *Chem Pharm Bull* 2006, 54(6): 814
- 24 Andersson T. Pharmacokinetics, metabolism and interactions of acid pump inhibitors. Focus on omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 31(1): 9

(本文于2011年9月8日修改回)