

Apotheke des Universitätsklinikums Jena, Medizinische Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Germany

Das elektrochemische Verhalten des Protonenpumpenhemmers Pantoprazol (5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methyl-sulfinyl]-benzimidazol)

H. KNOTH

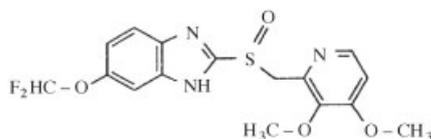
Received July 9, 2003, accepted August 19, 2003

Dr. Holger Knoth, Apotheke des Universitätsklinikums Carl Gustav Carus, Fetscherstr. 74, D-01307 Dresden

Pharmazie 59: 231 (2003)

Electrochemical behaviour of pantoprazole

The electrochemical behaviour of the proton pump inhibitor pantoprazole was analysed. The similarity of the DPP- and DC_T -curves including all important characteristics suggest that the postulated mechanism of the electrochemical reduction of omeprazole is transferable to pantoprazole.



Vorangegangene elektrochemische Untersuchungen des Protonenpumpenhemmers Omeprazol (Knuth et al. 1997) legten nahe, das ebenfalls auf dem Arzneimittelmarkt befindliche, strukturverwandte Pantoprazol auf sein elektrochemisches Verhalten zu untersuchen.

Die vor den elektrochemischen Untersuchungen durchgeführten Versuche zur Stabilität von Pantoprazol in wässrigen Lösungen (Britton-Robinson-Puffern) zeigte, dass im pH-Bereich von 6 bis 10 über 2 Stunden keine Zersetzung auftrat. Die Aufnahme von Strom-Spannungskurven (DC_T) im pH-Bereich von 1 bis 10 ergaben wie bei Omeprazol eine gut reproduzierbare Stufe, ab pH 9 traten Unregelmäßigkeiten im Grenzstrom auf (Abb.). Ebenfalls vergleichbar war die starke Maximausprägung bei pH 5 bis 7 im stark negativen Bereich (ca. $-1,4$ V), die bei steigendem pH-Wert kleiner wurde.

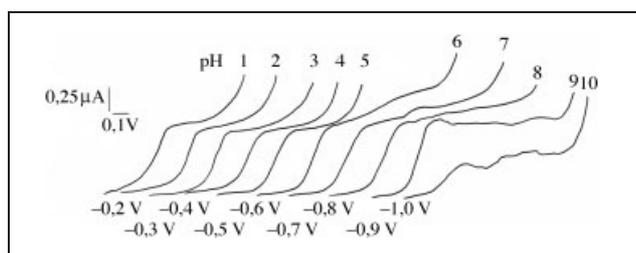


Abb.: DC_T -Kurven von Pantoprazol bei verschiedenen pH-Werten, $c = 10^{-4}$ M

Die erste Stufe gehorcht den Kriterien für einen diffusionsbedingten Strom nach der Ilkovic-Gleichung (lineare Abhängigkeit der Stufenhöhe von der Konzentration des Depolarisators, lineare Abhängigkeit von der Höhe des Quecksilbergeäßes und Abhängigkeit von der Temperatur). Der aus der Ilkovic-Gleichung berechnete Diffusionskoeffizient beträgt bei pH 7 $5,0 \cdot 10^{-6}$ cm^2/s ($c = 10^{-4}$ M; Ausflussgeschwindigkeit $m = 1,25$ mg/s) und ist damit vergleichbar mit denen von Omeprazol ($4,9 \cdot 10^{-6}$ cm^2/s) und Chlordiazepoxid ($5,0 \cdot 10^{-6}$ cm^2/s) (Oelschläger et al. 1967). Die Halbstufenpotentiale von Pantoprazol sind gegenüber denen von Omeprazol um ca. $+20$ mV verschoben.

Die DPP-Kurven entsprechen den DC_T -Kurven, dabei sind die Störungen im negativen Bereich nicht so stark ausgeprägt wie bei Omeprazol. Die Stromspitzen liegen gegenüber gleich konzentrierten Omeprazol-Lösungen um ca. 8% höher. Die Ähnlichkeit der aufgenommenen DC_T - und DPP-Kurven und der logarithmischen Analyse der DC_T -Kurven sowie die nur geringen Differenzen der Halbstufenpotentiale und die vergleichbare Stufenhöhe legen nahe, dass der postulierte Reduktionsmechanismus für das Omeprazol von der Sulfoxidstruktur unter Verbrauch von 2 Elektronen und 2 Protonen zum Thioether und anschließender heterolytischer Spaltung unter weiterem Verbrauch von 2 Protonen und 2 Elektronen auf das Pantoprazol übertragbar ist.

Die ermittelten Ergebnisse lassen die Entwicklung einer Methode zur elektrochemischen Bestimmung von Pantoprazol in pharmazeutischen Formulierungen in Anlehnung an die publizierten Ergebnisse zur quantitativen Bestimmung von Omeprazol (Oelschläger und Knuth 1998) pH 7 sinnvoll und möglich erscheinen.

Experimenteller Teil

Alle verwendeten Chemikalien und Reagenzien besaßen mindestens den Reinheitsgrad p.a. Pantoprazol wurde freundlicherweise durch die Firma Altana Deutschland GmbH zur Verfügung gestellt. Die polarographischen Untersuchungen wurden mit einem Polarographen Modell VA Processor 695 und dem dazugehörigen Elektrodenstand VA Stand 696 der Firma Metrohm AG/Herisau, Schweiz durchgeführt. Als Arbeitselektrode diente eine Multi-Mode-Elektrode, als Referenzelektrode eine Ag/AgCl-Elektrode (3M-KCl) und als Hilfelektrode eine Platinelektrode. Die Deoxygenierung erfolgte mit N_2 der Reinheitsklasse 5.0 der Firma Linde, Leuna. Die Messungen wurden thermostatisiert bei $20^\circ C$ durchgeführt.

Literatur

- Knuth H, Oelschläger H, Volke J, Ludvik J (1997) Elektrochemisches Verhalten des Protonenpumpenhemmers Omeprazol (5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridyl)methyl]sulfinyl]-benzimidazol). Pharmazie 52: 686–691.
- Oelschläger H, Knuth H (1998) Polarographische Analytik von Omeprazol-Formulierungen. Pharmazie 53: 242–244.
- Oelschläger H, Volke J, Hoffmann H, Kurek E (1967) Mechanism of the polarographic reduction of chlordiazepoxid. Arch Pharm 300: 250–257.