**Эзомепразол магния, таблетки ФС**

**кишечнорастворимые**

**Эзомепразол, таблетки**

**кишечнорастворимые Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат эзомепразол магния, таблетки кишечнорастворимые (таблетки кишечнорастворимые; таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой; таблетки кишечнорастворимые, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества эзомепразола C17H19N3O3S.

**Описание**. Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Таблетки».

Подлинность. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Испытуемый раствор и раствор сравнения используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор pH 6,0*. В 800 мл воды растворяют 26,6 г динатрия гидрофосфата безводного и 55,2 г натрия фосфата додекагидрата, при необходимости доводят до pH 6,0 фосфорной кислотой 10 % или натрия гидроксида раствором 1 М и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

*Растворитель*. В 800 мл воды растворяют 7,81 г динатрия гидрофосфата безводного и 5,24 г натрия фосфата додекагидрата, при необходимости доводят до pH 11,0 фосфорной кислотой разведённой 10 % или натрия гидроксида раствором 1 М и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

*Подвижная фаза (ПФ)*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 85 мл буферного раствора pH 6,0, 150 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до 1000 мл.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску порошка тщательно растёртых таблеток, эквивалентную около 10 мг эзомепразола, прибавляют 50 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин при охлаждении ледяной водой, прибавляют 20 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане ещё в течение 5 мин, температуру доводят до комнатной, доводят объём смеси растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2,0 мл фильтрата и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца омепразола*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 2,0 мг стандартного образца омепразола, растворяют в 2,5 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

*R*-Омепразол: 2-[(*R*)-(3,5-диметил-4-метоксипиридин-2-ил)метансульфинил]-5-метокси-1*H*-бензимидазол; CAS 119141-89-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 10 × 0,4 см, силикагель модифицированный α1-кислотным гликопротеином для хиральной хроматографии, 5 мкм |
| Температура колонки | 30 °С |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин |
| Детектор | спектрофотометрический, 302 нм |
| Объём пробы | 10 мкл |
| Время хроматографирования | не менее 10 мин |

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца омепразола.

*Относительное время удерживания соединений*. Эзомепразол – 1 (около 3,5 мин); *R*-омепразол – около 0,7.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора стандартного образца омепразола:

– *разрешение (R)* между пиками *R*-омепразола и эзомепразола должно быть не менее 2;

– *фактор асимметрии* пиков (*AS*) эзомепразола должен быть не более 2,0;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику эзомепразола, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика эзомепразола на хроматограмме раствора стандартного образца омепразола.

Растворение. В соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм».

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

Испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы используют свежеприготовленными.

*Растворитель*. В 800 мл воды растворяют 7,81 г динатрия гидрофосфата безводного и 5,24 г натрия фосфата додекагидрата, при необходимости доводят до pH 11,0 фосфорной кислотой разведённой 10 % или натрия гидроксида раствором 1 М и доводят объём раствора водой до 1,0 л.

*Смесь растворителей*. Растворитель—вода 1:4.

*Буферный раствор pH 7,6*. В 800 мл воды растворяют 0,81 г натрия дигидрофосфата и 4,47 г динатрия гидрофосфата безводного, при необходимости доводят до pH 7,6 фосфорной кислотой разведённой 10 % или натрия гидроксида раствором 1 М и доводят объём раствора водой до 1,0 л.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор—вода 10:10:80.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—буферный раствор—вода 70:1:29.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску порошка тщательно растёртых таблеток, содержащую около 25,0 мг эзомепразола, прибавляют 20 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин при охлаждении ледяной водой, прибавляют 10 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане ещё в течение 5 мин, температуру доводят до комнатной, доводят объём смеси водой до метки и фильтруют.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мг стандартного образца омепразола и 1,0 мг стандартного образца примеси D омепразола, растворяют в смеси 2 мл метанола и 10 мл растворителя и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора смесью растворителей до метки.

Примечание.

Примесь D: 2-[(3,5-диметил-4-метоксипиридин-2-ил)метансульфонил]-5-метокси-1*H*-бензимидазол, CAS 88546-55-8.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 50 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии (С18), 3 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 0,6 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–30 | 90→0 | 10→100 | Линейный градиент |
| 30–32 | 0 | 100 | Изократический |
| 32–33 | 0→90 | 100→10 | Линейный градиент |
| 33–39 | 90 | 10 | Изократический |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания*. Эзомепразол (омепразол) – 1 (около 12 мин); примесь D – около 0,9.

*Пригодность хроматографической системы.*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы разрешение (R) между пиками примесей D и омепразола должно быть не менее 3,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы отношение сигнал/шум (S/N) для пика эзомепразола должно быть не менее 10.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси D не должна превышать площадь пика эзомепразола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %);

– площадь пика любой другой примеси должна быть не более 0,4 площади пика эзомепразола на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать четырехкратную площадь пика эзомепразола на хроматограмме раствора сравнения (не более 2,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика эзомепразола на хроматограмме раствора проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05%).

**Однородность дозирования.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение».

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают одну таблетку, прибавляют 20 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин при охлаждении ледяной водой, прибавляют 50 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане ещё в течение 15 мин, температуру доводят до комнатной, доводят объём смеси растворителем до метки и фильтруют. Фильтрат при необходимости дополнительно разбавляют водой до ожидаемой концентрации эзомепразола 0,02 мг/мл.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца омепразола.

Содержание эзомепразола C17H19N3O3S в одной таблетке в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образцаомепразола; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца омепразола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание омепразола в стандартном образце омепразола, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание эзомепразола в одной таблетке, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор разведения испытуемого раствора. |

**Микробиологическая чистота**. В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор pH 7,6 27:73.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка тщательно растёртых таблеток, эквивалентную около 10 мг эзомепразола, прибавляют 5 мл растворителя, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин при охлаждении ледяной водой, прибавляют 12,5 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане ещё в течение 5 мин, температуру доводят до комнатной, доводят объём смеси растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор стандартного образца* *омепразола*. Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца омепразола помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 12,5 мл метанола, прибавляют 5 мл растворителя и доводят объём раствора водой до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор стандартного образца омепразола.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца омепразола:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) омепразола должен быть не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика омепразола должно быть не более 2,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику омепразола, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

Содержание эзомепразола C17H19N3O3S в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*X*) вычисляют по формуле:



|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | **–** | площадь основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца омепразола; |
|  | *a1* | **–** | навеска порошка таблеток, мг; |
|  | *a0* | **–** | навеска стандартного образца омепразола, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание омепразола в стандартном образце омепразола, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание эзомепразола в одной таблетке, мг. |

**Хранение**. При температуре не выше 25 °С.