МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рабепразол натрия гидрат** |  | **ФС** |
| **Рабепразол** |  |  |
| **Rabeprazolum natricum hydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 2-[(*RS*)-{[4-(3-Метоксипропокси)-3-метилпиридин-2-ил]метил}сульфинил]-1*Н*-бензимидазол-1-ид натрия гидрат | |
|  | |
| C18H20N3NaO3S∙*x*H2O | М.м. 381,42 (безводный) |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % рабепразола натрия C18H20N3NaO3S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Кристаллический порошок от белого до желтовато-белого цвета.

\*Гигроскопичен. Обладает полиморфизмом.

**Растворимость.** Очень легко и легко растворим в воде, легко растворим в этаноле, хлороформе, метаноле, практически нерастворим в гептане.

**Подлинность**

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см-1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца рабепразола натрия.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика рабепразола на хроматограмме раствора стандартного образца рабепразола натрия (раздел «Количественное определение»).

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию Б на натрий (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**рН.** От 9,5 до 11,5 (1 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Растворы, содержащие рабепразол натрия и его примеси, защищают от действия света и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор рН 7,0.* Растворяют 4,35 г дикалия гидрофосфата в 950 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 11,3.* Растворяют 17,4 г дикалия гидрофосфата в 950 мл воды и доводят рН раствора калия гидроксида раствором 1 % до 11,30±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Ацетонитрил—буферный раствор рН 7,0 50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Подвижная фаза В (ПФВ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Метанол—буферный раствор рН 11,3 20:80.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца рабепразола натрия*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца рабепразола натрия, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способоности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 5 мг стандартного образца примеси 1, около 5 мг стандартного образца примеси 3, около 5 мг стандартного образца примеси 5, около 5 мг стандартного образца примеси 7, около 5 мг стандартного образца примеси 8, около 5 мг стандартного образца примеси 10, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг стандартного образца рабепразола натрия (точная навеска), растворяют в растворителе, прибавляют 1 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мл раствора стандартного образца рабепразола натрия и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание.

Примесь 1 (пиридинонаналог): 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-3-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат динатрия.

Примесь 2 (бензимидазолол): 1*Н*-бензимидазол-2-ол; CAS 615-16-7.

Примесь 3 (меркаптобензимидазол): 1*Н*-бензимидазол-2-тиол; CAS 583-39-1.

Примесь 4 (рабепразолсульфон-*N*-оксид): 2-{[(1*H*-бензимидазол-2-ил)сульфонил]метил}-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпиридин-1-оксид; CAS 924663-37-6.

Примесь 5 (рабепразол-*N*-оксид): 2-{[(*RS*)-(1*H*-бензимидазол-2-ил)сульфинил]метил}-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпиридин-1-оксид; CAS 924663-38-7.

Примесь 6 (метоксианалог): 2-[(*RS*)-[(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]сульфинил]-1*Н*-бензимидазол; CAS 102804-77-3.

Примесь 7 (рабепразолсульфон): 2-({[4-(3-метоксипропокси)-3-метилпиридин-2-ил]метил}сульфонил)-1*Н*-бензимидазол; CAS 117976-47-3.

Примесь 8 (хлораналог): 2-[(*RS*)-[(4-хлор-3-метилпиридин-2-ил)метил]сульфинил]-1*Н*-бензимидазол; CAS 168167-42-8.

Примесь 9 (метоксисульфиданалог): 2-{[(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]сульфанил}-1*Н*-бензимидазол; CAS 102804-82-0.

Примесь 10 (рабепразолсульфид): 2-({[4-(3-метоксипропокси)-3-метилпиридин-2-ил]метил}сульфанил)-1*Н*-бензимидазол; CAS 117977-21-6.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Температура образца | 6 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | ПФВ, % |
| 0–2 | 100 | 0 | 0 |
| 2–7 | 100 → 85 | 0 | 0 → 15 |
| 7–27 | 85 → 30 | 0 → 40 | 15 → 30 |
| 27–32 | 30 → 15 | 40 → 55 | 30 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца рабепразола натрия и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Рабепразол – 1; примесь 1 – около 0,32; примесь 2 – около 0,47; примесь 3 – около 0,50; примесь 4 – около 0,74; примесь 5 – около 0,76; примесь 6 – около 0,82; примесь 7 – около 0,90; примесь 8 – около 0,98; примесь 9 – около 1,04; примесь 10 – около 1,24.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v) между пиками* рабепразола и примеси 8 должно быть не менее 1,5.

На хроматограмме раствора стандартного образца рабепразола натрия *относительное стандартное отклонение* площади пика рабепразола должно быть не более 5,0 % (6 определений).

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

Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика рабепразола на хроматограмме раствора стандартного образца рабепразола натрия; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца рабепразола натрия, мг; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание рабепразола натрия в стандартном образце рабепразола натрия, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь 7 – не более 0,8 %;

- каждой из примесей 1, 5, 6, 10 – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,10 %;

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,25 %).

**Вода.** Не более 7,0 % (ОФС «Вода», метод 2). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 2 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*\* Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ/мг на 1 мг рабепразола натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями. Растворы, содержащие рабепразол натрия, защищают от действия света и используют свежеприготовленными.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца рабепразола натрия, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца рабепразола натрия.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца рабепразола натрия помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца рабепразола натрия и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца рабепразола натрия:

- *фактор асимметрии пика (AS)* рабепразола должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика рабепразола должно быть не более 0,73 % (6 определений).

Содержание рабепразола натрия C18H20N3NaO3S в субстанции в процентах *(Х)* в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика рабепразола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика рабепразола на хроматограмме раствора стандартного образца рабепразола натрия; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца рабепразола, мг; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей, %; |
|  | *P* | – | содержание рабепразола натрия в стандартном образце рабепразола натрия, %. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.