МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эзомепразол натрия, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения** |  | **ФС** |
| **Эзомепразол, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения** |  |  |
| **Esomeprazoli natrii lyophilisatum pro solutione pro injectione intravenosa** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат эзомепразол натрия, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведенным требованиям.

Cодержит эзомепразол натрия в количестве эквивалентном не менее 97,0 % и не более 109,0 % от заявленного количества эзомепразола C17H19N3O3S.

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

Подлинность. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика эзомепразола на хроматограмме раствора стандартного образца омепразола.

Растворы, содержащие омепразол и эзомепразол, защищают от действия света и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор рН 6,0*. Растворяют 4,0 г натрия дигидрофосфата безводного, 1,5 г динатрия гидрофосфата безводного в 800 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 1 М до 6,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1,0 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 11,0.* Растворяют 0,73 г трикалия фосфата тригидрата, 3,84 г динатрия гидрофосфата безводного в 800 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 1 М до 11,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1,0 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор рН 6,0 50:950.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель*. Буферный раствор рН 11,0.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают навеску препарата, соответствующую 5 мг эзомепразола, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца омепразола*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5 мг стандартного образца омепразола, растворяют в растворителе, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры 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 | 100 × 4 мм, силикагель модифицированный α1-кислотным гликопротеином для хиральной хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 302 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 100 → 85 | 0 → 15 |
| 10–11 | 85 → 100 | 15 → 0 |
| 11–15 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор стандартного образца омепразола и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений*. Эзомепразол – 1 (около 6 мин); *R*-омепразол – около 0,76.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца омепразола *разрешение (RS)* между пиками *R*-омепразола и эзомепразола должно быть не менее 3,0.

**Время растворения.** Не более 1 мин (ОФС «Время растворения»).

К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность 0,4 % раствора препарата в натрия хлорида растворе 0,9 %, измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 440 нм, не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**pH**. От 10,0 до 11,0 (раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые.* В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые.* В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

Растворы, содержащие омепразол, эзомепразол и их примеси, защищают от действия света и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор*. В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,4 г динатрия гидрофосфата безводного, растворяют в 800 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,60±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 270:730.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 70 мг эзомепразола, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. Полученный раствор центрифугируют при 14000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл переносят 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D омепразола.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,5 мг стандартного образца примеси D омепразола, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для идентификации примесей*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 3 мг стандартного образца омепразола для идентификации примесей, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 14 мг стандартного образца омепразола, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси D омепразола и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

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

Примесь E: 3,5-диметил-4-метокси-2-{[(*RS*)-5-метокси-1*H*-бензимидазол-2-сульфинил]метил}пиридин 1-оксид, CAS 176219-04-8.

4'-*O*-деметиломепразол: 3,5-диметил-2-{[(5-метокси-1*H*-бензимидазол-2-ил)сульфонил]метил}пиридин-4(1*H*)-он; CAS 301669-82-9.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм силикагель октилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика эзомепразола. |

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

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси D используется хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы, для идентификации пика примеси E – хроматограмма раствора для идентификации примесей и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу омепразола для идентификации примесей.

*Относительные времена удерживания соединений*. Эзомепразол – 1 (около 10 мин); 4'-*O*-деметиломепразол – около 0,23; примесь E – около 0,4; примесь D – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) эзомепразола должен быть не менее 0,9 и не более 2,0;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика эзомепразола должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику эзомепразола, должна составлять не менее 5000 теоретических тарелок.

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

Содержание каждой из примесей в препарате, в процентах (*X*$)$, вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙2∙1∙100}{S\_{0}∙100∙10}=\frac{S\_{1}}{S\_{0}∙5} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика эзомепразола на хроматограмме раствора сравнения. |

*Допустимое содержание примесей*:

– 4'-*O*-деметиломепразол – не более 1,3 %;

– примесь Е – не более 0,9 %;

– примесь D – не более 0,5 %;

– любая другая примесь – не более 0,2 %;

– сумма примесей – не более 2,6 %.

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

**Вода.** Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 2). Для определения используют содержимое одного флакона.

**Однородность дозирования.**Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 4,3 ЕЭ на 1 мг эзомепразола натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

*Раствор стандартного образца омепразола.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 25 мг (точная навеска) стандартного образца омепразола, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,4 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца омепразола и испытуемый раствор.

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

*- фактор асимметрии* *пика* (*AS*) омепразола должен быть не менее 0,9 и 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 5000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙500∙1,4∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙10∙L}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙2,8∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика эзомепразола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика омепразола хроматограмме раствора стандартного образца омепразола; |
|  | *а*1 | – | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца омепразола, мг; |
|  | *P* | – | содержание омепразола в стандартном образце омепразола, %; |
|  | *G* | – | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* | – | заявленное количество эзомепразола в одном флаконе, мг. |

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