**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Пантопразол натрия сесквигидрат ФС**

**Пантопразол**

**Pantoprazolum natrii sesquihydricus Вводится впервые**

2-[(*RS*)-[(3,4-Диметоксипиридин-2-ил)метил]сульфинил]-5-(дифторметокси)-1*H*-бензимидазол-1-ид натрия сесквигидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C16H14F2N3NaO4S·1,5H2O | М.м. 432,4 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % пантопразола натрия C16H14F2N3NaO4S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый или почти белый порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в воде и спирте 96 %, практически нерастворим в гексане.

**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 пантопразола натрия сесквигидрата.

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

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

**Угол вращения.** От -0,4° до +0,4° (ОФС «Поляриметрия»).

*Испытуемый раствор.* Растворяют 0,2 г субстанции в 10 мл воды, доводят значение рН до 11,75±0,25 натрия гидроксида раствором 0,2 М, переносят в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объем раствора водой до метки.

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 1 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,74 г дикалия гидрофосфата, растворяют в воде, доводят значение рН до 7,00±0,05 фосфорной кислоты раствором 2 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Растворитель.* Ацетонитрил—натрия гидроксида раствор 0,001 М 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 23 мг субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора 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.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют 2,5 мг стандартного образца пантопразола для проверки пригодности системы (содержит примеси А, В, С, D и F, E) в 5,0 мл растворителя.

Примечание

Примесь А: 2-{[(3,4-диметоксипиридин-2-ил)метил]сульфонил}-5-(дифторметокси)-1*H*-бензимидазол, CAS 127780-16-9.

Примесь В: 2-{[(3,4-диметоксипиридин-2-ил)метил]сульфанил}-5-(дифторметокси)-1*H*-бензимидазол, CAS 102625-64-9.

Примесь С: 6-(дифторметокси)-1*H*-бензимидазол-2-тиол, CAS 97963-62-7.

Примесь D: 2-[(*RS*)-[(3,4-диметоксипиридин-2-ил)метил]сульфинил]-5-(дифторметокси)-1-метил-1*H*-бензимидазол, CAS 624742-53-6.

Примесь Е: 2,2'-бис[(*RS*)-[(3,4-диметоксипиридин-2-ил)метил]сульфинил]-5,5'-бис(дифторметокси)-1*H*,1'*H*-бибензимидазол, CAS 2115779-15-0.

Примесь F: 2-[(*RS*)-[(3,4-диметоксипиридин-2-ил)метил]сульфинил]-6-(дифторметокси)-1-метил-1*H*-бензимидазол, CAS 721924-06-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Температура образца | 10 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический; |
| Длина волны детекции | основная - 290 нм,примесь С - 305 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 40 | 80 → 20 | 20 → 80 |
| 40 – 45 | 20 → 80 | 80 → 20 |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Пантопразол – 1 (около 11 мин); примесь С – около 0,6; примесь А – около 0,9, примеси D и F – около 1,2; примесь Е – около 1,3; примесь В – около 1,5.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение* (*RS*) между пиками примеси Е и примесей D и F должно быть не менее 1,5.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания площадь пика примеси С умножается на 0,3.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

− площадь пика примеси А не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

− суммарная площадь пиков примесей D и F не должна превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

− площадь пика каждой из примесей В, С и Е не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

− площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать пятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,5 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** От 5,9 % до 6,9 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,15 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %.

*Испытуемый раствор.* В кварцевый тигель помещают 1 г (точная навеска) субстанции, прибавляют 4 мл магния сульфата раствора 25 % в серной кислоте разведённой 9,8 %, перемешивают тонкой стеклянной палочкой, нагревают до температуры 800 °C, пока остаток в тигле не приобретёт белый или серый цвет. Полученный остаток охлаждают, смачивают несколькими каплями серной кислотой разведённой 9,8 %, выпаривают, повторно прокаливают и охлаждают. Полученный остаток количественно переносят двумя порциями по 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %, затем осторожно прибавляют аммиака раствор концентрированный 25 % до перехода окраски в розовую. К полученному раствору прибавляют уксусную кислоту ледяную до обесцвечивания раствора и дополнительно 0,5 мл уксусной кислоты ледяной. Доводят объём раствора водой до метки. При необходимости фильтруют.

*Стандартный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»). К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Раствор сравнения*. Готовят, как описано для испытуемого раствора, прибавляя к испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Контрольный раствор.* К 10,0 мл воды прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

К 12,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы:*

- стандартный раствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет;

- окраска раствора сравнения должна быть не менее интенсивна, чем окраска стандартного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску стандартного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования стандартного раствора.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 4,38 ЕЭ на 1 мг пантопразола натрия (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* ПФБ—ПФА 300:700.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:1.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 10 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе 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.

*Раствор стандартного образца пантопразола натрия сесквигидрата.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца пантопразола натрия сесквигидрата, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 10 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца пантопразола натрия сесквигидрата и испытуемый раствор.

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

− *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) пантопразола должен быть не более 2,0;

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

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

Содержание пантопразола натрия C16H14F2N3NaO4S в субстанции в процентах (*Х*) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙20∙1∙10∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙20∙1∙10∙(100-W)}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

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

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

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