**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Эзомепразол натрия** |  | **ФС** |
| **Эзомепразо** |  |  |
| **Esomeprazolum natricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 2-{(*S*)-[(3,5-Диметил-4-метоксипиридин-2-ил)метил]сульфинил}-5-метокси-1*H*-бензимидазол-1-ид натрия |
|  |
| C17H18N3NaO3S | М.м. 367,40 |

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % эзомепразола натрия C17H18N3NaO3S в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Аморфный порошок белого или светло-серого цвета.

**Растворимость.** Легко растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в метиленхлориде.

**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 эзомепразола натрия.

*2. ВЭЖХ*. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика омепразола на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы (раздел «Количественное определение»).

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

**Угол вращения.** От +29,0 ° до +33,0 ° (1,0 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор 80 мг субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», измеренная в кювете с толщиной слоя 1 см в максимуме поглощения при длине волны 440 нм, не должна превышать 0,2 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

**рН.** От 9,5 до 11,5 (0,8 % раствор, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

Все растворы защищают от света и используют свежеприготовленными.

*1. Энантиомерная чистота*

*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 25 мл помещают 40,0 мг субстанции, растворяют в 5 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца омепразола*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 2 мг стандартного образца омепразола, растворяют в растворителе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 2 мл метанола и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, 1,0 мл раствора стандартного образца омепразола и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 3,0 мл раствора сравнения 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 | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–10 | 100 → 85 | 0 → 15 |
| 10–20 | 85 | 15 |
| 20–20,01 | 85 → 100 | 15 → 0 |
| 20,01–30 | 100 | 0 |

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

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

*Пригодность хроматографической системы*

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

На хроматограмме раствора сравнения:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) эзомепразола должен быть 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 2000 теоретических тарелок.

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

*Допустимое содержание примесей*:

- площадь пика *R*-омепразола не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,16 %).

*2. Другие примеси*

*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 100 мл помещают около 14 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Полученный раствор центрифугируют при 14000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 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 100 мл помещают 1 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 50 мл помещают около 50 мг (точная навеска) стандартного образца омепразола, растворяют в 40 мл ПФ, при необходимости обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 5,0 мл раствора стандартного образца примеси D омепразола и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,4 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм силикагель октилсилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Температура образца | 4 °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); 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.

*Допустимое содержание примесей*:

- площадь пика каждой из примесей D и E не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

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 около 0,3 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 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 1.

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

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

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими уточнениями.

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *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 натрия C17H18N3NaO3S в субстанции в процентах (*X*) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙100∙1,4∙P∙100∙367,40}{S\_{0}∙a\_{1}∙50∙10∙(100-W)∙345,42}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙29,78}{S\_{0}∙a\_{1}∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика эзомепразола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика омепразола на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска стандартного образца омепразола, мг; |
|  | *P* | – | содержание омепразола в стандартном образце омепразола, %; |
|  | *W* | – | суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей в субстанции, %; |
|  | *367,40* | – | молекулярная масса эзомепразола натрия; |
|  | *345,42* | – | молекулярная масса омепразола. |

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