МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Омепразол** |  | **ФС.2.1.0150** |
| **Омепразол** |  |  |
| **Omeprazolum** |  | **Взамен ФС.2.1.0150.18** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C17H19N3O3S | М.м. 345,42 |
|  |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-{(*RS*)-[(3,5-Диметил-4-метоксипиридин-2-ил)метил]сульфинил}-5-метокси-1*H*-бензимидазол.

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % омепразола C17H19N3O3S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Обладает полиморфизмом.

**Растворимость**. Очень легко растворим в диметилформамиде, растворим в дихлорметане, умеренно растворим в спирте 96 %, очень мало растворим или практически нерастворим в воде. Растворяется в разбавленных растворах гидроксидов щелочных металлов.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»)*.* Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца омепразола.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и фармакопейный стандартный образец омепразола по отдельности растворяют в минимальных объёмах метанола, выпаривают досуха и регистрируют спектры сухих остатков.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,5 г субстанции в 25 мл метиленхлорида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Оптическая плотность.** Оптическая плотность 2 % раствора субстанции в метиленхлориде, измеренная при длине волны 440 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, не должна превышать 0,1 (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»), что соответствует не более 0,035 % суммы примесей F и G.

Примечание

Примесь F: 1,3-Диметил-8-метокси-12 тиоксопиридо[1',2':3,4]имидазо [1,2-*a*]бензимидазол-2(12*H*)-он [125656-82-8].

Примесь G: 1,3-Диметил-9-метокси-12-тиоксопиридо[1',2':3,4]имидазо [1,2-*a*]бензимидазол-2(12*H*)-он [125656-83-9].

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

Растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 1,4 г динатрия гидрофосфата додекагидрата в воде и доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 7,6. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

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

*Раствор для идентификации пика примеси Е.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мг фармакопейного стандартного образца омепразола для идентификации пиков, содержащего примесь E, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мг фармакопейного стандартного образца омепразола и 1,0 мг фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

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

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,6 мм, силикагель октилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 40 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания омепразола. |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для идентификации пика примеси Е, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Омепразол – 1 (около 9 мин); примесь E – около 0,6; примесь D – около 0,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси D используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы.

Для идентификации пика примеси Е используют относительное время удерживания соединений, хроматограмму раствора для идентификации пика примеси Е и хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу омепразола для идентификации пиков.

*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; при необходимости увеличивают рН буферного раствора.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

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

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

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь пика омепразола на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

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

**Потеря в массе при высушивании**. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Высушивают (в вакууме) до постоянной массы 1 г (точная навеска) субстанции при температуре 60 °С в течение 4 ч.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 5,8 ЕЭ/мг омепразола (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Родственные примеси» со следующими изменениями.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 12 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца омепразола, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор ассиметрии* *пика* *(АS)* омепразола должен быть не более 1,5;

- *относительное стандартное отклонение* площади пика омепразола должно быть не более 1,0 % (6 введений).

Содержание омепразола C17H19N3O3S в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах ($X$) вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика омепразола на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика омепразола на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца омепразола, мг; |
|  | *W* | − | потеря в массе при высушивании, %; |
|  | *P* | − | содержание омепразола в фармакопейном стандартном образце омепразола, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте, при температуре от 2 до 8 °C.

\*Приводится для информации.

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