МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рабепразол натрия** |  | **ФС.2.1.0554** |
| **Рабепразол** |  |  |
| **Rabeprazolum natricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C18H20N3NaO3S | М.м. 381,42 |
| [117976-90-6] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-[(*RS*)-{[4-(3-Метоксипропокси)-3-метилпиридин-2-ил]метил}сульфинил]-1*Н*-бензимидазол-1-ид натрия.

Содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % рабепразола натрия C18H20N3NaO3S в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

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

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 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»/«Родственные примеси»).

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

ИСПЫТАНИЯ

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

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

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Буферный раствор рН 7,0.* Растворяют 4,35 г дикалия гидрофосфата в 950 мл воды и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 7,00, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор рН 11,3.* Растворяют 17,4 г дикалия гидрофосфата в 950 мл воды и доводят значение рН раствора калия гидроксида раствором 10 % до 11,30, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл 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 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 10 мг (точная навеска) фармакопейного 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 способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси A, 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси B, 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси C, 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси D, 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси E и 5 мг фармакопейного стандартного образца примеси F, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца рабепразола натрия, 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 A (рабепразолсульфон): 2-({[4-(3-метоксипропокси)-3-метилпиридин-2-ил]метил}сульфонил)-1Н-бензимидазол [117976-47-3].

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

Примесь C (пиридинонаналог): 1-(1H-бензимидазол-2-ил)-3-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат динатрия [2437254-50-5].

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

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

Примесь F (меркаптобензимидазол): 1Н-бензимидазол-2-тиол [583-39-1].

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

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

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

Примесь K (бензимидазолол): 1Н-бензимидазол-2-ол [615-16-7].

*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 (около 19 мин); примесь C – около 0,32; примесь K – около 0,47; примесь F – около 0,50; примесь I – около 0,74; примесь D – около 0,76; примесь E – около 0,82; примесь A – около 0,90; примесь H – около 0,98; примесь G – около 1,04; примесь B – около 1,24.

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

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *отношение максимум/минимум (p/v) между пиками* примеси H ирабепразола 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 введений).

Содержание любой примеси в субстанции в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца рабепразола натрия, мг; |
|  | *а*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *P* | − | содержание рабепразола натрия в фармакопейном стандартном образце рабепразола натрия, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь A – не более 0,8 %;

- примеси C, D, E, B – не более 0,15 % каждая;

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

- сумма примесей – не более 1,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 1,0 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», метод 2). Сушат 1 г (точная навеска) субстанции в вакуум-эксикаторе над фосфора(V) оксидом при комнатной температуре в течение 24 ч до постоянной массы.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

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

\*\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 17,5 ЕЭ/мг на 1 мг субстанции (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.

Все растворы используют свежеприготовленными и защищают от света.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 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 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца рабепразола натрия, 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 введений).

Содержание рабепразола натрия C18H20N3NaO3S в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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 фармакопейного стандартного образца рабепразола, мг; |
|  | *P* | – | содержание рабепразола натрия в фармакопейном стандартном образце рабепразола натрия, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке. В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанций, предназначенных для производства стерильных лекарственных форм.