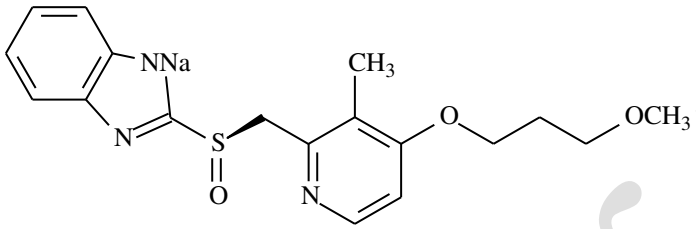
ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.2.1.0554

РАБЕПРАЗОЛ НАТРИЯ

Rabeprazolum natricum

Rabeprazole sodium



и энантиомер

$C_{18}H_{20}N_3NaO_3S$ M_r 381,4
[117976-90-6]

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

2-[(*RS*)-[4-(3-Метоксипропокси)-3-метилпиридин-2-ил]метансульфинил]-1,3-бензимидазол-1-ид натрия.

Содержание: от 97,0 % до 102,0 % в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

***Описание*:** белый или почти желтовато-белый гигроскопичный порошок.

***Растворимость*:** очень легко растворима или легко растворима в воде, легко растворима в этаноле безводном, практически нерастворима в гептане.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. **ИК-спектрометрия** (*ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»*).

Испытуемый образец: растворяют рабепразол натрия в *метаноле Р*, досуха выпаривают и записывают спектр, используя остаток.

Образец сравнения: фармакопейный стандартный образец *рабепразола натрия гидрата* обрабатывают вышеописанным образом.

Б. Потеря в массе при высушивании (см. раздел *Испытания*).

ПРОЕКТ

В. Испытуемый образец должен давать реакцию А на натрий (*ОФС «Качественные реакции для идентификации»*).

ИСПЫТАНИЯ

pH раствора (*ОФС «Потенциометрическое определение pH»*). От 9,5 до 11,5.

0,100 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят объём раствора тем же растворителем до 10 мл.

Родственные примеси. Жидкостная хроматография (*ОФС «Жидкостная хроматография»*). *Испытание проводят в защищённом от света месте.*

Смесь растворителей: метанол Р–0,1 М фосфатный буферный раствор pH 11,3 Р (20:80 *об/об*).

Испытуемый раствор (а). 20,0 мг испытуемого образца растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до 20,0 мл.

Испытуемый раствор (б). 5,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до 50,0 мл.

Раствор сравнения (а). 1,0 мл испытуемого раствора (а) доводят смесью растворителей до объёма 100,0 мл. 1,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объёма 10,0 мл.

Раствор сравнения (б). 5 мг фармакопейного стандартного образца *рабепразола для пригодности системы* (содержащего примеси А и Н) растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до 5 мл.

Раствор сравнения (в). 20,0 мг фармакопейного стандартного образца *рабепразола натрия гидрата* растворяют в смеси растворителей и доводят объём раствора смесью растворителей до 20,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят смесью растворителей до объёма 50,0 мл.

ПРОЕКТ

Условия хроматографирования:

– *колонка*: длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная *силикагелем для хроматографии, октадецилсилильным, эндкепированным, деактивированным по отношению к основаниям, Р,* с размером частиц 5 мкм;

– *температура колонки*: 45 °С;

– *подвижные фазы*:

– *подвижная фаза А*: смешивают 5 объёмов *ацетонитрила Р* и 95 объёмов раствора 4,35 г/л *дикалия гидрофосфата Р*, pH которого предварительно доводят *фосфорной кислотой Р* до 7,0;

– *подвижная фаза Б*: *метанол Р*;

– *подвижная фаза В*: *ацетонитрил Р*;

– *режим градиентного элюирования*:

Время (мин)	**Подвижная фаза А (*% об/об*)**	**Подвижная фаза Б (*% об/об*)**	**Подвижная фаза В (*% об/об*)**
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

– *скорость подвижной фазы*: 1,0 мл/мин;

– *детектор*: спектрофотометрический, длина волны 280 нм;

– *температура автосамплера*: 6 °С;

– *объём вводимой пробы*: 5 мкл испытуемого раствора (а) и растворов сравнения (а) и (б);

Идентификация пиков примесей: используют хроматограмму, прилагаемую к фармакопейному стандартному образцу *рабепразола для пригодности системы* и хроматограмму раствора сравнения (б) для идентификации пиков примесей A и H.

Относительное удерживание (время удерживания рабепразола около 19 мин): примесь А – около 0,9; примесь Н – около 0,98.

ПРОЕКТ

Пригодность хроматографической системы (раствор сравнения (б)):

– *отношение пик/впадина*: не менее 1,5, где H_p – высота пика примеси H относительно базовой линии и H_v – высота над базовой линией наиболее низкой точки кривой, разделяющей данный пик от пика рабепразола;

Расчёт содержания примесей в процентах:

– для каждой примеси используют концентрацию рабепразола натрия в растворе сравнения (а);

Пределы содержания примесей:

– *примесь А*: не более 0,8 %;

– *неспецифицированные примеси*: не более 0,10 % каждой примеси;

– *сумма примесей*: не более 1,0 %;

– *порог информирования*: 0,05 %.

Потеря в массе при высушивании (*ОФС «Потеря в массе при высушивании»*). Не более 0,5 %.

1,000 г испытуемого образца высушивают в эксикаторе при давлении не более 0,7 кПа в течение 24 ч.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Жидкостная хроматография в условиях, описанных в испытании *Родственные примеси*, со следующими изменениями:

Порядок элюирования веществ: испытуемый раствор (б), раствор сравнения (в).

Содержание рабепрозола натрия в процентах рассчитывают с учётом значения содержания рабепразола натрия в фармакопейном стандартном образце *рабепразола натрия гидрата*.

ХРАНЕНИЕ

В герметичной упаковке, в защищённом от света месте.

ПРОЕКТ

ПРИМЕСИ

Специфицированная примесь: A.

Другие обнаруживаемые примеси (могут быть обнаружены в одном или нескольких испытаниях, указанных в фармакопейной статье; содержание таких примесей ограничено пределом, установленным для неспецифицированных примесей, поэтому их идентификация не требуется): *B, C, D, E, F, G, H, I, K.*

A. 2-[[4-(3-метоксипропокси)-3-метилпиридин-2-ил]метансульфонил]-1*H*-1,3-бензимидазол;

B. 2-[[[4-(3-метоксипропокси)-3-метилпиридин-2-ил]метил] сульфанил]-1*H*-1,3-бензимидазол;

C. 1-(1*H*-1,3-бензимидазол-2-ил)-3-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоновая кислота и энантиомер;

D. 2-[(*RS*)-(1*H*-1,3-бензимидазол-2-сульфинил)метил]-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпиридин-1-оксид и энантиомер;

E. 2-[(*RS*)-(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метансульфинил]-1*H*-1,3-бензимидазол;

F. 1*H*-1,3-бензимидазол-2-тиол;

G. 2-[[(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил]сульфанил]-1*H*-1,3-бензимидазол и энантиомер;

H. 2-[(*RS*)-(4-хлор-3-метилпиридин-2-ил)метансульфинил]-1*H*-1,3-бензимидазол;

I. 2-[(1*H*-1,3-бензимидазол-2-сульфонил)метил]-4-(3-метоксипропокси)-3-метилпиридин 1-оксид;

K. 1*H*-1,3-бензимидазол-2-ол.

ПРОЕКТ