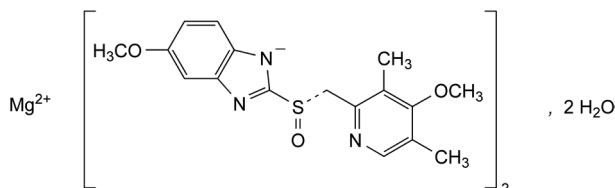


## Esomeprazolum magnesicum dihydricum

### Ezomeprazol-magnézium-dihidrát



C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>MgN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O  
[217087-10-0]

M<sub>r</sub> 749,2

#### DEFINÍCIÓ

Magnézium-bisz[5-metoxi-2-[(S)-(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metánszulfonil]-1H-1,3-benzimidazol-1-id]–dihidrát.

*Tartalom:* 98,0–102,0% (vízmentes anyagra).

#### SAJÁTSÁGOK

*Küllem:* fehér vagy kissé színes, enyhén nedvszívó por.

*Oldékonyság:* vízben kevésbé oldódik; metanolban oldódik; heptánban gyakorlatilag nem oldódik.

#### AZONOSÍTÁS

A. Infravörös abszorpciós spektrofotometria (2.2.24).

*Összehasonlítás:* CRS ezomeprazol-magnézium–dihidrátal.

Amennyiben a spektrumok eltérőek, a vizsgálati mintát és a referencia anyagot külön-külön *R metanolban* feloldjuk, az oldatokat szárazra párologtatjuk és az így kapott szárítási maradékokkal újra felvesszük a spektrumokat.

B. Enantiomer tisztaság (lásd Vizsgálatok).

C. Kb. 0,5 g vizsgálandó anyagot a "Szulfáthamu" vizsgálatban előírtak (2.4.14) szerint elégetünk. A maradékot 10 ml *R vízben* oldjuk. Az oldat 2 ml-ével a magnéziumion azonossági reakcióját elvégezve (2.3.1) az előírt változás észlelhető.

D. Víztartalom (lásd Vizsgálatok).

#### VIZSGÁLATOK

**Abszorbancia** (2.2.25): 440 nm-en legfeljebb 0,20.

0,500 g anyagot *R metanol*l 25,0 ml-re oldunk. Az oldatot 0,45 µm névleges pórusméretű membránszűrőn megszűrjük.

**Enantiomer tisztaság.** Folyadékkromatográfia (2.2.29).

*Tompítóoldat* (pH 6,0). *R nátrium-dihidrogén-foszfát–dihidrát* 156,0 g/l töménységű oldatának 70 ml-ét *R dinátrium-hidrogén-foszfát–dodekahidrát* 179,1 g/l töménységű oldatának 20 ml-ével elegyítjük.

**Esomeprazolum magnesticum dihydricum**

Az elegyet *R* kromatográfiás célra szánt vízzel 1000 ml-re hígítjuk, majd ezen oldat 250 ml-ét *R* kromatográfiás célra szánt vízzel 1000 ml-re tovább hígítjuk.

*Tompítóoldat (pH 11,0).* *R* trinátrium-foszfát–dodekahidrát 95,0 g/l töménységű oldatának 11 ml-ét *R* dinátrium-hidrogén-foszfát–dodekahidrát 179,1 g/l töménységű oldatának 22 ml-ével elegyítjük, majd az elegyet *R* vízzel 1000 ml-re hígítjuk.

*Vizsgálati oldat.* 40,0 mg vizsgálandó anyagot 5 ml *R* metanolban oldunk, majd az oldatot a pH 11,0-es tompítóoldattal 50,0 ml-re hígítjuk. Az oldat 1,0 ml-ét a pH 11,0-es tompítóoldattal 50,0 ml-re hígítjuk.

*Összehasonlító oldat (a).* 2 mg *CRS* omeprazolt a pH 11,0 -es tompítóoldattal 50,0 ml-re oldunk. Az oldat 1 ml-ét a pH 11,0-es tompítóoldattal 10 ml-re hígítjuk.

*Összehasonlító oldat (b):* A vizsgálati oldat 1,0 ml-ét a pH 11,0-es tompítóoldattal 100,0 ml-re hígítjuk. Az 1,0 ml-ét a pH 11,0-es tompítóoldattal 20,0 ml-re hígítjuk.

*Oszlop:*

- *méretei:*  $l = 0,10 \text{ m}$   $\varnothing = 4,0 \text{ mm}$ ;
- *állófázis:* *R* királis elválasztásra szánt,  $\alpha$ -1-glikoproteinsavval bevont szilikagél (5  $\mu\text{m}$ ).

*Mozgófázis:* *R* acetonitril – tompítóoldat (pH 6,0) (13+87 V/V);

*Áramlási sebesség:* 0,6 ml/perc.

*Detektálás:* spektrofotométerrel, 302 nm-en.

*Injektálás:* 20  $\mu\text{l}$ .

*Szennyezők azonosítása:* Az F-szennyező csúcsának azonosításához az *a*) összehasonlító oldat kromatogramját használjuk.

*Relatív retenciók* az ezomeprazolra (retenció idő kb. 5 perc) vonatkoztatva: F-szennyező kb. 0,7.

*Rendszeralkalmasság:*

- *csúcsfelbontás:* legalább 3,0, az F-szennyező és az ezomeprazol között az *a*) összehasonlító oldattal kapott kromatogramon;
- *jel-zaj viszony:* legalább 10, a *b*) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcsra vonatkoztatva.

*Százalékos mennyiség kiszámítása:*

- a vizsgálati oldat kromatogramja alapján kiszámoljuk az F-szennyező csúcsterületének és az ezomeprazol és az F szennyező csúcsokterületei összegének hányadosát.

*Követelmény:*

- *F-szennyező:* legfeljebb 0,6%.

**Rokon vegyületek.** Folyadékkromatográfia (2.2.29). A normalizációs eljárást alkalmazzuk. Az oldatokat közvetlenül felhasználás előtt készítjük.

*Vizsgálati oldat.* 14,0 mg vizsgálandó anyagot a mozgófázissal 100,0 ml-re oldunk.

*Összehasonlító oldat (a).* 1 mg *CRS* omeprazolt és 1 mg *CRS* omeprazol-*D*-szennyezőt a mozgófázissal 10 ml-re oldunk.

*Összehasonlító oldat (b).* 3 mg *CRS* csúcsazonosításra szánt omeprazolt (amely E-szennyezőt tartalmaz) a mozgófázissal 20 ml-re oldunk.

*Összehasonlító oldat (c).* A vizsgálati oldat 1,0 ml-ét a mozgófázissal 100,0 ml-re hígítjuk. Ezen oldat 1,0 ml-ét a mozgófázissal 10,0 ml-re tovább hígítjuk.

*Oszlop:*

- *méretei*:  $l = 0,125$  m,  $\varnothing = 4,6$  mm;
- *állófázis*: *R* kromatográfiás célra szánt oktilszililezett szilikagél (5  $\mu$ m).

*Mozgófázis*: *R* acetonitril (27 térfogatrész) és *R* dinátrium-hidrogén-foszfát–dodekahidrát *R* tömény foszforsavval pH 7,6-ra beállított, 1,4 g/l töménységű oldatának (73 térfogatrész) elegye.

*Áramlási sebesség*: 1 ml/perc.

*Detektálás*: spektrofotométerrel, 280 nm-en.

*Injektálás*: 40  $\mu$ l.

*Kromatografálási idő*: az ezomeprazol retenciós idejének négyszerese.

*Szennyezők azonosítása*: az E-szennyezőt a CRS csúcsazonosításra szánt omeprazolhoz mellékelt kromatogram és a b) összehasonlító oldat kromatogramja alapján azonosítjuk; a D-szennyezőt az a) összehasonlító oldat kromatogramja alapján azonosítjuk.

*Relatív retenciók* az ezomeprazolra (retenciós ideje kb. 9 perc) vonatkoztatva: E-szennyező kb. 0,4; D-szennyező kb. 0,7.

*Rendszeralkalmasság*: a) összehasonlító oldat:

- *csúcsfelbontás*: legalább 3,0, a D-szennyező és az omeprazol között.

*Követelmények*:

- *D- és E-szennyező*: egyenként legfeljebb 0,15%;
- *egyedi határértékhez nem kötött (nem specifikált) szennyezők*: egyenként legfeljebb 0,10%;
- *szennyezők összesen*: legfeljebb 0,3%;
- *elhanyagolási határ*: a c) összehasonlító oldat kromatogramján látható főcsúcs területének fele (0,05%).

**Magnézium**: 3,30–3,55% (vízmentes anyagra).

0,400 g vizsgálandó anyagot 25 ml *R* metanolban oldunk, majd teljes oldódásig ultrahangos fürdőbe helyezzük az elegyet. A kapott oldathoz 25 ml *R* vizet, 10 ml *R* tömény ammónia-oldatot, 20,000 ml 0,05 M nátrium-edetát–mérőoldatot adunk és kb. 50 mg *R* eriokróm fekete T–porhígítás hozzáadása után a nátrium-edetát felesleget 0,05 M cink-szulfát–mérőoldattal mérjük vissza, míg az indikátor tiszta kékből ibolyára nem változik. Üres mérést is végzünk.

1 ml 0,05 M nátrium-edetát–mérőoldat 1,21525 mg Mg-mal egyenértékű.

**Víztartalom** (2.5.32): 6,2–8,0%. Az anyag 0,200 g-ját vizsgáljuk.

## TARTALMI MEGHATÁROZÁS

Folyadékkromatográfia (2.2.29).

*Tompítóoldat* (pH 11,0). *R* trinátrium-foszfát–dodekahidrát 95,0 g/l töménységű oldatának 11 ml-ét *R* dinátrium-hidrogén-foszfát–dodekahidrát 179,1 g/l töménységű oldatának 22 ml-ével elegyítjük, majd az elegyet *R* vízzel 100 ml-re hígítjuk.

*Vizsgálati oldat*. 10,0 mg vizsgálandó anyagot kb. 10 ml *R* metanolban oldunk. Az oldatot 10 ml tompítóoldat (pH 11,0) hozzáadása után *R* vízzel 200,0 ml-re hígítjuk.

*Összehasonlító oldat*. 10,0 mg CRS omeprazol kb. 10 ml *R* metanolban oldunk. Az oldatot 10 ml tompítóoldat (pH 11,0) hozzáadása után *R* vízzel 200,0 ml-re hígítjuk.

*Oszlop*:

- *méretei*:  $l = 0,125$  m,  $\varnothing = 4$  mm;

– állófázis: *R* kromatográfiás célra szánt oktilszililezett szilikagél (5 µm).

*Mozgófázis*: *R* acetonitril (35 térfogatrész) és *R* dinátrium-hidrogén-foszfát–dodekahidrát *R* tömény foszforsavval pH 7,6-ra beállított, 1,4 g/l töménységű oldatának (65 térfogatrész) elegye.

*Áramlási sebesség*: 1 ml/perc.

*Detektálás*: spektrofotométerrel, 280 nm-en.

*Injektálás*: 20 µl.

*Kromatografálási idő*: az ezomeprazol retenciós idejének 1,5-szerese.

*Retenciós idő*: ezomeprazol kb. 4 perc.

A százalékos C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>MgN<sub>6</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>-tartalmat a *CRS omeprazol* deklarált tartalma alapján számoljuk ki.

1 g omeprazollal 1,032 g ezomeprazol-magnézium egyenértékű.

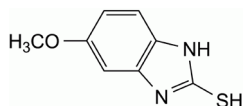
## ELTARTÁS

Légmentesen záró tartályban, fénytől védve.

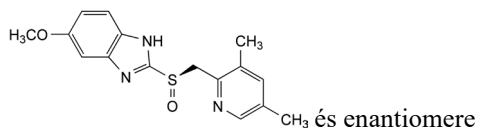
## SZENNYEZŐK

*Egyedi határértékhez kötött (specifikált) szennyezők*: *D*, *E*, *F*.

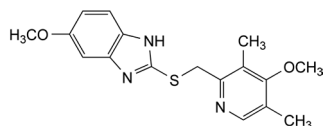
*Egyéb kimutatható szennyezők* (a következő szennyezők a cikkely valamelyik vizsgálatával kimutathatók, ha bizonyos határon felüli mennyiségben vannak jelen. Határértéküket az egyéb/egyedi határértékhez nem kötött (nem specifikált) szennyezőkre vonatkozó általános követelmény és/vagy a *Gyógyszeranyagok (2034)* általános cikkely előírásai határozzák meg. Ezért ezeket a szennyezőket nem szükséges a megfelelés bizonyítása céljából azonosítani. Lásd még a *Gyógyszeranyagok szennyezésvizsgálata (5.10)* című általános fejezetet): *A*, *B*, *C*.



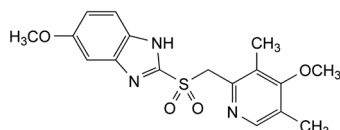
**A.** 5-metoxi-1*H*-1,3-benzimidazol-2-tiol,



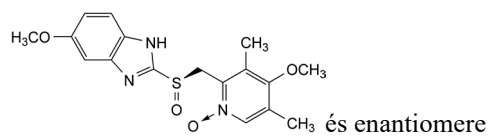
**B.** 2-[(*RS*)-(3,5-dimetilpiridin-2-il)metánszulfonil]-5-metoxi-1*H*-1,3-benzimidazol,



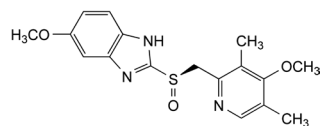
**C.** 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metil]szulfonil]-1*H*-1,3-benzimidazol (ufiprazol),



**D.** 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metánszulfonil]-1*H*-1,3-benzimidazol (omeprazol-szulfon),

**Esomeprazolum magnesticum dihydricum**

E. 4-metoxi-2-[[*(RS)*-(5-metoxi-1*H*-1,3-benzimidazol-2- szulfinil)]metil]-3,5-dimetilpiridin-1-oxid,



F. 5-metoxi-2-[[*(R)*-(4-metoxi-3,5-dimetilpiridin-2-il)metánszulfinil]-1*H*-1,3-benzimidazol ((*R*)-omeprazol, *ent*-esomeprazol).