

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
АГЕНТСТВО ПО РАЗВИТИЮ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ОТРАСЛИ

ГУП «ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ И  
СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ИЗДЕЛИЙ  
МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ»

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОМИТЕТ

Фармакопейный комитет ГУП «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» в соответствии с решением Президиума от «12» 06 2020г сроком до «12» 06 2025г разрешает проверять качество

Препарата Эзонекса таблетки кишечнорастворимые 20 мг №14 (7x2),  
№28 (7x4) (блистеры)

Фирмы ПАО «Фармак»

страны Украина

по НД 42Уз- 8009 - 2020

Председатель Фармакопейного  
комитета



Н.Д.Мусаев

Ученый секретарь  
Фармакопейного комитета

Ф.С.Муратова

**НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**  
**ЭЗОНЕКСА**

**ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки кишечнорастворимые.

**МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ**

Esomeprazole

**ФИРМА ПРОИЗВОДИТЕЛЬ-ЗАЯВИТЕЛЬ, СТРАНА**

ПАО «Фармак», Украина

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

Средства для лечения пептической язвы и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Ингибиторы протонной помпы.

**Состав на 1 таблетку, мг**

<b><u>Активное вещество:</u></b>		
Эзомепразол магния дигидрат эквивалентно эзомепразолу (Hetero Drugs Limited, Индия)	- 21,75 мг - 20 мг	СП фирмы
<b>Вспомогательные вещества в со- ставе пеллет:</b>		
Метакрилатного сополимера диспер- сия,	25,70 мг	(ЕФ*)
Тальк	13,73 мг	(ЕФ*)
Триэтилцитрат	8,23 мг	(ЕФ*)
Гипромелоза	6,85 мг	(ЕФ*)
Сахар сферический	6,14 мг	(ЕФ*)
Магния стеарат	0,59 мг	(ЕФ*)
Гидроксипропилцеллюлоза	2,17 мг	(ЕФ*)
Глицерол моностеарат	1,32 мг	(ЕФ*)
Полисорбат 80	0,33 мг	(ЕФ*)
Целлюлоза микрокристаллическая	182,59 мг	(ЕФ*)
Повидон	15,0 мг	(ЕФ*)
Макрогол 6000	9,0 мг	(ЕФ*)
Кросповидон	6,0 мг	(ЕФ*)
Натрия стеарилфумарат	0,6 мг	(ЕФ*)
Opadry Pink 03B34284 (гипромелоза, титана диоксид (Е171), макрогол 400, железа оксид красный (Е172), железа оксид желтый (Е172))	9,0 мг	СП фирмы
Масса таблетки	309 мг	

**Действующее вещество**

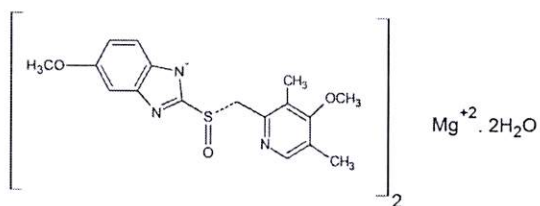
**Название**

Эзомепразол магния дигидрат

**Международное непатентованное название**

Esomeprazole Magnesium Dihydrate

**Структурная формула**



**Эмпирическая формула**

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

**Молекулярная масса**

749.17

**Эзонекса**  
 таблетки кишечнорастворимые по 20 мг  
 ПАО «Фармак»  
**Спецификация готового лекарственного средства**

Название показателя	Допустимые границы		Методы контроля
	на момент выпуска	На протяжении срока годности	
<b><u>Описание</u></b>	Светло-розовые, двояковыпуклые, эллиптической формы, покрытые оболочкой таблетки размером $(6,55 \pm 0,4)$ мм $\times$ $(13,6 \pm 0,6)$ мм.		Визуально
<b><u>Идентификация</u></b>	<p>На хроматограмме испытуемого раствора, полученной в разделе «Количественное определение», время удерживания пика эзомепразола должно совпадать со временем удерживания пика эзомепразола на хроматограмме раствора сравнения.</p> <p>Спектр пика эзомепразола на хроматограмме испытуемого раствора, полученный на диодно-матричном детекторе в области от 200 нм до 350 нм в разделе «Количественное определение», должен соответствовать спектру пика эзомепразола на хроматограмме раствора сравнения.</p> <p>Качественная реакция на оксид железа</p> <p>Качественная реакция на титана диоксид.</p>		<p>Жидкостная хроматография</p> <p>Жидкостная хроматография</p>
железа оксид титана диоксид			
<b><u>Однородность дозированных единиц</u></b>	Должен выдерживать требования $AV \leq 15,0$		Однородность дозированных единиц Жидкостная хроматография
<b><u>Средняя масса</u></b>	309,0 мг $\pm$ 5 % (от 293,6 мг до 324,5 мг)		Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства
<b><u>Распадаемость</u></b>	Не более 30 мин		Распадаемость таблеток и капсул

<b><u>Растворение</u></b>	не более 10 % после 120 мин, не менее 75 % (Q) после 165 мин		Абсорбционная спектрофотометрия
<b><u>Сопутствующие примеси</u></b> примесь E (N-оксид) примесь D (сульфон) пиридоновая кислота тиол N-метил любая неизвестная примесь сумма примесей	не более 0,2 %, не более 0,2 %, не более 0,2 %, не более 0,2 %, не более 0,2 %, не более 0,2 %, не более 1,0 %.	не более 0,2 %, не более 0,2 %, не более 0,5 %, не более 0,2 %, не более 0,2 %, не более 0,2 %, не более 2,0 %.	Методы хроматографического разделения. Жидкостная хроматография
<b><u>Микробиологическая чистота</u></b>	Критерий приемлемости: общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС) $10^3$ КОЕ / г общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС) $10^2$ КОЕ / г. Отсутствие Escherichia coli в 1 г.		Микробиологическое исследование нестерильных продуктов: испытания для подсчета микроорганизмов; Микробиологическое исследование нестерильных продуктов: тесты для определенных микроорганизмов; Микробиологическое качество нестерильных фармацевтических препаратов и субстанций для фармацевтического применения

<b><u>Количественное определение</u></b> эзомепразол	От 95 % до 105 % (от 19 мг до 21 мг)	Жидкостная хроматография
<b>Упаковка</b>	По 7 таблеток в блистере из фольги ламинированной ПВХ и полиамидом и фольги алюминиевой печатной, лакированной. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению вкладывают в пачку из картона ТУ У 18.1-33404690-002:2012, ТУ У 21.2-32802333-002:2008, ДСТУ 7276:2012, ДСТУ 2297-93, ГОСТ 13525.19.	
<b>Маркировка</b>	Соответствует НД	
<b>Хранение</b>	Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 ° С.	
<b>Срок годности</b>	2 года	

\* - действующее издание.

## МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ

**1. Описание.** Светло-розовые, двояковыпуклые, эллиптической формы, покрытые оболочкой таблетки размером  $(6,55 \pm 0,4)$  мм  $\times$   $(13,6 \pm 0,6)$  мм.

**2. Идентификация. 2.1.** На хроматограмме испытуемого раствора (ГФУ\* 2.2.29, 2.2.46), полученной в разделе «Количественное определение», время удерживания пика эзомепразола должно совпадать со временем удерживания пика эзомепразола на хроматограмме раствора сравнения.

**2.2.** Спектр пика эзомепразола на хроматограмме испытуемого раствора (ГФУ\* 2.2.29, 2.2.46), полученной на диодно-матричном детекторе в области от 200 нм до 350 нм в разделе «Количественное определение», должен соответствовать спектру пика эзомепразола на хроматограмме раствора сравнения.

### **2.3. Железа оксид.**

Испытуемый раствор. Порошок растертых таблеток в количестве, что эквивалентно 2 мг железа оксида (36 таблеток), помещают в платиновый тигель и выдерживают на электроплитке до образования пепла черного цвета. Выдерживают при температуре 600 °С в течение 2-3 ч или пока не исчезнут гранулы черного или серого цвета (данному процессу способствует осторожное перемешивание во время прокаливании). К содержанию тигля добавляют 1,0 мл соляной кислоты Р. Добавляют 1 каплю азотной кислоты Р. Центрифугируют при скорости 5000 об / мин в течение 3 мин.

10 % раствор калия ферроцианида. 1,0 г калия ферроцианида Р растворяют в 10,0 мл воды Р.

К 1,0 мл испытуемого раствора добавляют 0,5 мл 10% раствора калия ферроцианида. Результаты испытания считают удовлетворительными, если наблюдается образование осадка синего цвета.

**2.4. Титана диоксид.** 1 таблетку измельчают в порошок, помещают в тигель и осторожно прокаливают на электроплите. Выдерживают при температуре 600 °С в течение 60 мин, образуется зола белого, розового, серого или коричневого цвета. Охлаждают тигель.

Раствор аммония сульфата в серной кислоте. 5 г аммония сульфата Р растворяют в 7 мл серной кислоты Р.

Растворяют золу в 5,0 мл раствора аммония сульфата в серной кислоте и прокаливают. Добавляют 5,0 мл водорода пероксида раствор концентрированный Р.

Результаты испытания считают удовлетворительными, если наблюдается образования желтой, красной или коричневой окраски.

**3. Однородность дозированных единиц.** Определение проводят методом жидкостной хроматографии (ГФУ\* 2.2.29, 2.2.46) в соответствии с требованиями ГФУ\* 2.9.40, методом прямого определения.

Для приготовления растворов используют посуду из светозащитного стекла класса А.

12,0 мМ буферный раствор аммония гидрокарбоната рН 10,5. 948,7 мг аммония гидрокарбоната Р растворяют в 1000,0 мл воды Р и устанавливают значение рН  $10,5 \pm 0,05$  натрия гидроксида раствором разбавленным Р.

Растворитель. 12,0 мМ буферный раствор аммония гидрокарбоната рН 10,5 - метанол Р (55:45).

Испытуемый раствор. 1 таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, добавляют 73 мл растворителя и перемешивают на шейкере не менее 60 мин. Доводят объем раствора до метки тем самым растворителем, перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая минимум первые 2 мл фильтрата (концентрация приготовленного раствора 0,200 мг / мл эзомепразола).

Раствор сравнения. 21,8 мг СО эзомепразола магния дигидрата<sup>1)</sup> (соответствует 20 мг эзомепразола) помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, добавляют 5 мл метанола Р и перемешивают до полного растворения. Доводят объем раствора до метки тем самым растворителем, перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая минимум первые 2 мл фильтрата (концентрация приготовленного раствора

0,218 мг / мл эзомепразола магния дигидрата, что соответствует 0,200 мг / мл эзомепразола).

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором при следующих условиях:

- колонка XBrigde C18 размером 50 × 3,0 мм с размером частиц 2,5 мкм, или аналогичного качества;

- раствор А: 12,0 мМ буферный раствор аммония бикарбоната рН 8,5. 948,7 мг аммония бикарбоната растворяют в 1000,0 мл воды Р и устанавливают значение рН  $8,5 \pm 0,05$  натрия гидроксида раствором разбавленным Р.

- раствор В: ацетонитрил Р - метанол Р (60:40)

- подвижная фаза: раствор А - раствор В (63:37)

- детектирование при длине волны 254 нм;

- температура колонки 42 °С;

- скорость подвижной фазы 0,80 мл / мин;

- объем вводимой пробы 3 мкл;

- время хроматографирования 3 мин;

- время удерживания эзомепразола примерно 1,5 мин;

- используют виалу из светозащитного стекла.

Хроматографируют раствор сравнения и испытуемый раствор.

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- коэффициент симметрии пика эзомепразола из хроматограмм раствора сравнения составляет не более 2,0;

- относительное стандартное отклонение площадей пиков эзомепразола из хроматограмм раствора сравнения составляет не более 3,0 % для 4 параллельных инъекций.

Содержание эзомепразола ( $X_1$ ), в таблетке, в миллиграммах, рассчитывают по формуле:

$$X_1 = \frac{AREA_{test} \cdot R \cdot P \cdot F}{1},$$

где:  $AREA_{test}$  - среднее значение площадей пиков эзомепразола, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

R - фактор отклика (отношение массы СО эзомепразола магния дигидрата к среднему значению площадей пиков эзомепразола, вычисленное из хроматограмм раствора сравнения), в мг / площадь;

P - содержание эзомепразола в СО, взятого для приготовления раствора сравнения (% / 100; 100% = 1,00)

F - коэффициент разбавления ( $F = 1$ ).

Рассчитывают приемочное число (AV) (ГФУ\* 2.9.40). Требования теста считаются выполненными, если для первых 10 единиц  $AV \leq 15$ . Если AV больше 15 испытанию подвергают следующие 20 единиц и вычисляют приемочное число. Требования теста считаются выполненными, если для 30 единиц  $AV \leq 15$  и ни одно индивидуальное содержание не является менее  $0,75 \cdot M$  и не более  $1,25 \cdot M$ .

<sup>1)</sup> Производитель препарата использует первичные стандартные образцы (СО) или вторичные (рабочие стандартные образцы), откалиброваны по первичным СО. В качестве первичных СО используются образцы, приобретенные в EDQM, у производителей данного вещества или другие официальные СО. Например, используют СО эзомепразола магния дигидрата EP CRS или производителей Hetero, Actavis.

**4. Средняя масса.** 309,0 мг  $\pm$  5% (от 293,6 мг до 324,5 мг).

Испытание проводится на 20 таблетках.

**5. Распадаемость (ГФУ\* 2.9.1).** Не более 30 мин.

Испытание проводится на 6 таблетках в воде Р при температуре 37 °С.

**6. Растворение (ГФУ\* 2.2.25, 2.9.3 метод А).** Определение проводят методом абсорбционной спектрофотометрии, используя прибор с лопастью.

Среда растворения для первой стадии - 0,1 М раствор кислоты соляной, объем среды растворения - 750 мл, температура среды растворения - 37 °С  $\pm$  0,5 °С, скорость вращения - 100 об / мин, время растворения - 120 мин.

Для приготовления растворов используют посуду из светозащитного стекла класса А.

Испытуемый раствор. 1 таблетку помещают в прибор. Через 2 ч проводят анализ раствора. Добавляют 250 мл 0,20 М раствора тринатрия фосфата додекагидрата Р, перемешивают и доводят рН раствора до  $6,8 \pm 0,1$  раствором соляной кислоты или раствором натрия гидроксида. Через 45 мин проводят анализ раствора (концентрация полученного раствора 0,0200 мг / мл). Для испытуемого раствора используют фильтр-насадки с размером пор 45 мкм.

**Примечание.** Если нужен профиль растворения, можно использовать следующие точки отбора проб: 0, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160 и 165 мин.

Раствор сравнения (а). 54,23 мг СО эзомепразола магния дигидрата<sup>2)</sup> (соответствует 50 мг эзомепразола) помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, добавляют 10-15 мл метанола Р и перемешивают до полного растворения. Доводят объем раствора до метки тем самым растворителем и перемешивают (концентрация приготовленного раствора 2,17 мг / мл эзомепразола магния дигидрата, что соответствует 2,00 мг / мл эзомепразола).

Раствор сравнения (b). 1,0 мл раствора сравнения (а) доводят до объема 100,0 мл, смесью 0,1 М раствор кислоты соляной - 0,20 М раствора тринатрия фосфата додекагидрата Р (3: 1) и перемешивают (концентрация полученного раствора 0,0200 мг / мл). Пригодность приготовленного раствора составляет 24 ч, однако рекомендуется проводить испытания в течение 20 мин после приготовления, так как эзомепразол является нестабильным в растворе.

Измеряют оптическую плотность раствора сравнения (b) и испытуемого раствора на спектрофотометре при длине волны 300 нм (эталонная длина волны 360 нм) в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Количество эзомепразола ( $X_2$ ), перешедшее в раствор, в процентах, рассчитывают по формуле:

$$X_2 = \frac{ABS_{test} \cdot R \cdot P \cdot F \cdot 100}{A},$$

где:  $ABS_{test}$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  
R – фактор отклика (соотношение массы СО эзомепразола магния дигидрата к оптической плотности раствора сравнения (b)), в мг/оптическая плотность;  
P – содержание эзомепразола в СО, взятом для приготовления раствора сравнения (%/100; 100 % = 1,00);  
F – коэффициент разведения ( $F = 0,4$ );  
A – номинальное содержание эзомепразола (20 мг), в миллиграммах.

Количество эзомепразола, перешедшее в раствор за 120 мин, должно быть не более 10% от содержания действующего вещества в одной таблетке и количество эзомепразола, перешедшее в раствор за 165 мин (через 45 мин после добавления 0,20 М раствора тринатрия фосфата додекагидрата P), должно быть не менее 75% (Q) от содержания действующего вещества в одной таблетке.

2) Производитель препарата использует первичные стандартные образцы (СО) или вторичные (рабочие стандартные образцы), откалиброваны по первичным СО. В качестве первичных СО используются образцы приобретенные в EDQM, у производителей данного вещества или другие официальные СО. Например, используют СО эзомепразола магния дигидрата EP CRS или производителей Hetero, Actavis.

**7. Сопутствующие примеси.** Определение проводят методом жидкостной хроматографии (ГФУ\* 2.2.29, 2.2.46).

Для приготовления растворов используют посуду из светозащитного стекла класса А.

12,0 мМ буферный раствор аммония бикарбоната рН 10,5. 948,7 мг аммония бикарбоната растворяют в 1000,0 мл воды Р и устанавливают значение рН  $10,5 \pm 0,05$  натрия гидроксида раствором разведенным Р.

Растворитель. 12,0 мМ буферный раствор аммония бикарбоната рН 10,5 - метанол Р (55:45).

Испытуемый раствор. 10 таблеток взвешивают и помещают в мерную колбу вместимостью 250,0 мл, добавляют 25 мл метанола Р и перемешивают на механическом шейкере в течение 25 мин. Добавляют 125 мл растворителя, перемешивают на механическом шейкере не менее 20 мин и доводят растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая минимум первые 2 мл фильтрата (концентрация приготовленного раствора 0,800 мг / мл эзомепразола).

Раствор сравнения (а). 43,38 мг СО эзомепразола магния дигидрата<sup>3)</sup> (соответствует 40 мг эзомепразола) помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, добавляют 5 мл метанола Р и перемешивают до полного растворения. Доводят объем раствора до метки растворителем перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая минимум первые 2 мл фильтрата (концентрация приготовленного раствора 0,868 мг / мл эзомепразола магния дигидрата, что соответствует 0,800 мг / мл эзомепразола).

Раствор пиридиновой кислоты. 2,0 мг СО пиридиноновой кислоты (эзомепразола пиридиноновой кислоты натриевая соль)<sup>3)</sup> помещают в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, добавляют 5 мл метанола Р и перемешивают до полного растворения. Доводят объем раствора до метки тем самым растворителем и перемешивают (концентрация приготовленного раствора 0,200 мг / мл пиридиноновой кислоты (25%)).

Раствор тиола. 2,0 мг СО тиола (5-метокси-2-бензимидазолтиол)<sup>3)</sup> помещают в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, добавляют 5 мл метанола Р и перемешивают до полного растворения. Доводят объем раствора до метки тем самым растворителем и перемешивают (концентрация приготовленного раствора 0,200 мг / мл тиола (25%)).

Раствор N-оксида. 2,0 мг СО N-оксида (омепразола примесь Е; омепразола N-оксида)<sup>3)</sup> помещают в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, добавляют 5 мл метанола Р и перемешивают до полного растворения. Доводят объем раствора

до метки тем самым растворителем и перемешивают (концентрация приготовленного раствора 0,200 мг / мл N-оксида (25%)).

Раствор сульфона. 2,0 мг СО сульфона (омепразола примесь D; омепразола сульфон)<sup>3)</sup> помещают в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, добавляют 5 мл метанола Р и перемешивают до полного растворения. Доводят объем раствора до метки тем самым растворителем и перемешивают (концентрация приготовленного раствора 0,200 мг / мл сульфона (25%)).

Раствор N-метила. 2,0 мг СО N-метила (примесь N-метил эзомепразола)<sup>3)</sup> помещают в мерную колбу вместимостью 10,0 мл, добавляют 5 мл метанола Р и перемешивают до полного растворения. Доводят объем раствора до метки тем самым растворителем и перемешивают (концентрация приготовленного раствора 0,200 мг / мл N-метила (25%)).

Раствор сравнения (b). 125 мкл раствора сравнения (а), по 500 мкл раствора пиридиновой кислоты, раствора тиола, раствора N-оксида, раствора сульфона и раствора N-метила помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл. Доводят объем раствора до метки растворителем, перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая минимум первые 2 мл фильтрата (концентрация 0,00400 мг / мл эзомепразола, пиридиновой кислоты, тиола, N-оксида, сульфона и N-метила (0,5%)). Раствор используют свежеприготовленным.

Раствор сравнения (c). 125 мкл раствора сравнения (а) помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл. Доводят объем раствора до метки растворителем, перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая минимум первые 2 мл фильтрата (концентрация 0,00400 мг / мл эзомепразола (0,5%)).

Раствор сравнения (d). 25 мкл раствора сравнения (а) помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл. Доводят объем раствора до метки растворителем, перемешивают и фильтруют через нейлоновый фильтр с размером пор

0,45 мкм, отбрасывая минимум первые 2 мл фильтрата (концентрация 0,400 мкг / мл эзомепразола (0,05%)).

В случае образования пены в растворах используют несколько капель метанола Р.

Хроматографирование проводят на жидкостном хроматографе с УФ-детектором при следующих условиях:

- колонка XBrigde C18 размером 50 × 3,0 мм с размером частиц 2,5 мкм, или аналогичного качества;
- подвижная фаза А: 12,0 ммоль буферный раствор аммония бикарбоната рН 8,5. 948,7 мг аммония бикарбоната растворяют в 1000,0 мл воды Р и устанавливают значение рН  $8,5 \pm 0,05$  натрия гидроксида раствором разбавленным Р (рН подвижной фазы А проверяется каждые 48 ч и при необходимости корректируется)
- подвижная фаза В: ацетонитрил Р - метанол Р (60:40)
- детектирование при длине волны  $300 \pm 4$  нм;
- температура колонки 40 ° С;
- скорость подвижной фазы 0,80 мл / мин;
- объем пробы, вводимой 3 мкл;
- время хроматографирования 14,8 мин;
- типичные времена удерживания: примерно 0,82 мин для пиридиновой кислоты, 1,31 мин для тиола, 4,6 мин для N-оксида, 6,9 мин для сульфона, 8,2 мин для эзомепразола и 9,0 мин для N метила;
- используют виалы из светозащитного стекла;
- хроматографируют используя следующую программу градиентов:

Время, мин	Подвижная фаза А, %	Подвижная фаза В, %
0,0	82	18
5,0	75	25
11,5	45	55
12,5	45	55

12,6	82	18
14,8	82	18

Для достижения оптимальной производительности системы, используют трубки с внутренним диаметром 0,007 дюймов (0,17 мм) с как можно меньшей длиной.

Хроматографируют раствор сравнения (а), раствор сравнения (b) и раствор сравнения (d).

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- коэффициент разделения между пиками сульфона и эзомепразола в растворе сравнения (b) составляет не менее 5;
- относительное стандартное отклонение площадей пиков эзомепразола из хроматограмм раствора сравнения (а) для 4 инъекций составляет не более 2%;
- в растворе сравнения (d) для пика эзомепразола соотношение сигнал / шум составляет не менее 10.

Хроматографируют раствор сравнения (с) и испытуемый раствор.

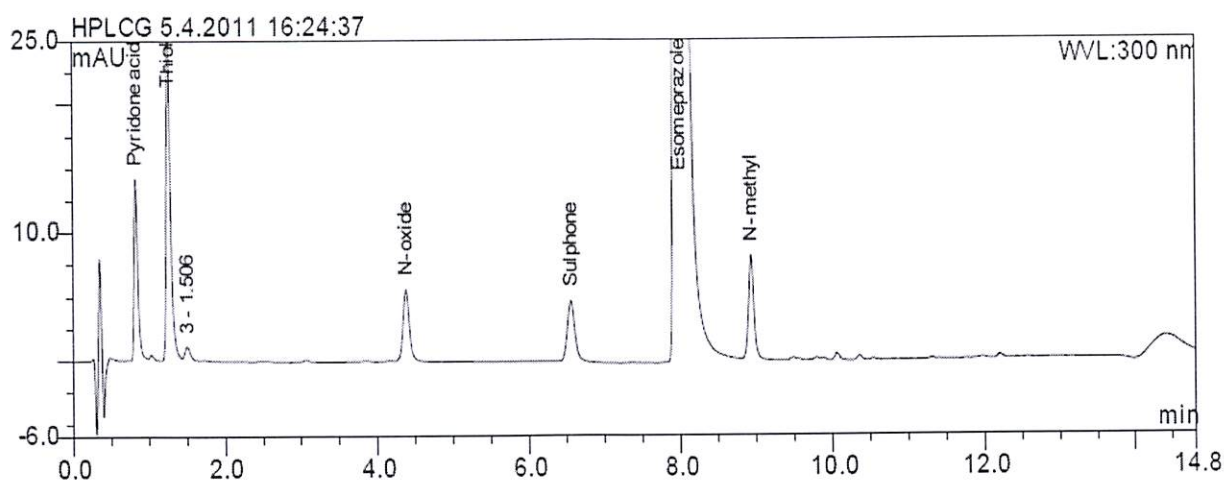


Рис. 1. Типичная хроматограмма испытуемого раствора с пиридиновой кислотой, тиолом, N-оксидом, сульфеном, N-метилом (0,5% каждой). Хроматограмма предоставлена для информации

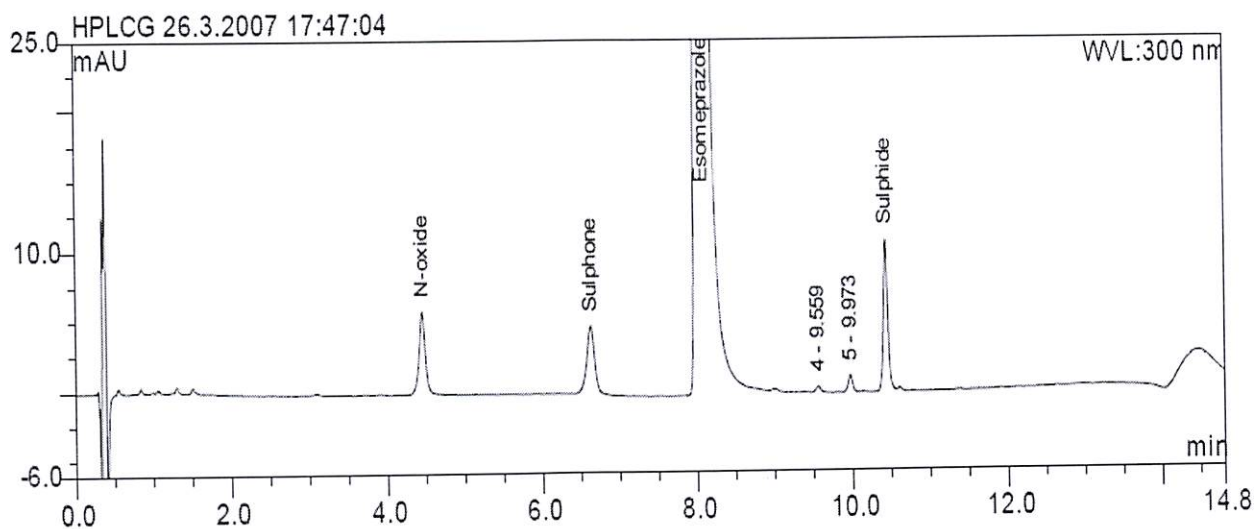


Рис. 2 Типичная хроматограмма испытуемого раствора с N-оксидом, сульфеном и сульфидом (0,5% каждой). Хроматограмма предоставлена для информации

Содержание любых специфицированных и неспецифицированных примесей ( $X_3$ ), в процентах, рассчитывают по формуле:

$$X_3 = \frac{AREA_{test} \cdot C_{std} \cdot CF}{AREA_{std}}$$

где:  $AREA_{test}$  - среднее значение площадей, любой специфической или неспецифической примеси, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

$AREA_{std}$  - среднее значение площадей эзомепразола, вычисленное из хроматограмм раствора сравнения (с)

$C_{std}$  - концентрация эзомепразола в растворе сравнения (с), в процентах;

CF - поправочный коэффициент: для сульфена - 1,15; для N-оксида - 1,00; для пиридоновой кислоты - 0,80; для тиола - 0,39; для N-метила - 1,00; для неспецифицированной примеси - 1,00.

Не учитываются пики содержание которых составляет менее 0,05%. Для идентификации примесей используют раствор сравнения (b). В случае отсут-

ствия стандартного образца одной из примесей, для идентификации используются относительные времена удерживания.

Компонент	Относительное время удерживания
Пиридоновая кислота	около 0,1
Тиол	около 0,16
N-оксид	около 0,56
Сульфон	около 0,85
N-метил	около 1,1

Нормирование на момент выпуска:

- примесь E (N-оксид) - не более 0,2%;
- примесь D (сульфон) - не более 0,2%;
- пиридоновая кислота - не более 0,2%;
- тиол - не более 0,2%;
- N-метил - не более 0,2%;
- отдельная неизвестная примесь - не более 0,2%;
- сумма примесей - не более 1,0%.

Нормирования на конец срока годности

- примесь E (N-оксид) - не более 0,2%;
- примесь D (сульфон) - не более 0,2%;
- пиридоновая кислота - не более 0,5%;
- тиол - не более 0,2%;
- N-метил - не более 0,2%;
- отдельная неизвестна примесь - не более 0,2%;
- сумма примесей - не более 2,0%.

<sup>3)</sup> Производитель препарата использует первичные стандартные образцы (СО) или вторичные (рабочие стандартные образцы), откалиброваны по первичным СО. В качестве первичных СО используются образцы приобретенные в EDQM, у производителей

данного вещества или другие официальные СО. Например, используют СО эзомепразола магния дигидрата EP CRS или производителей Hetero, Actavis. СО пиридинової кислоты производителя Actavis; СО тиола производителя Sigma Aldrich; СО N-оксида производителей Hetero, LGC; СЗ сульфона (омепразола примесь D) EP CRS или производителей Hetero, LGC; СО N-метила производителя Actavis.

**8. \*\*\* Микробиологическая чистота.** Испытания проводят в соответствии с требованиями ГФУ\* 2.6.12, 2.6.13.

Критерий приемлемости: общее число аэробных микроорганизмов (ТАМС)  $10^3$  КОЕ / г общее число дрожжевых и плесневых грибов (ТУМС)  $10^2$  КОЕ / г.

Отсутствие *Escherichia coli* в 1 г.

**9. Количественное определение.** Определение проводят методом жидкостной хроматографии (ГФУ\* 2.2.29, 2.2.46).

Хроматографируют раствор сравнения (а) и испытуемый раствор, приготовленные в разделе «Сопутствующие примеси» в условиях, описанных в разделе «Сопутствующие примеси».

Хроматографическая система считается пригодной, если:

- коэффициент симметрии пика эзомепразола из хроматограмм раствора сравнения (а) составляет не менее 0,8 и не более 1,5;
- относительное стандартное отклонение площадей пиков эзомепразола из хроматограмм раствора сравнения (а) составляет не более 2,0 % для 4 параллельных инъекций.

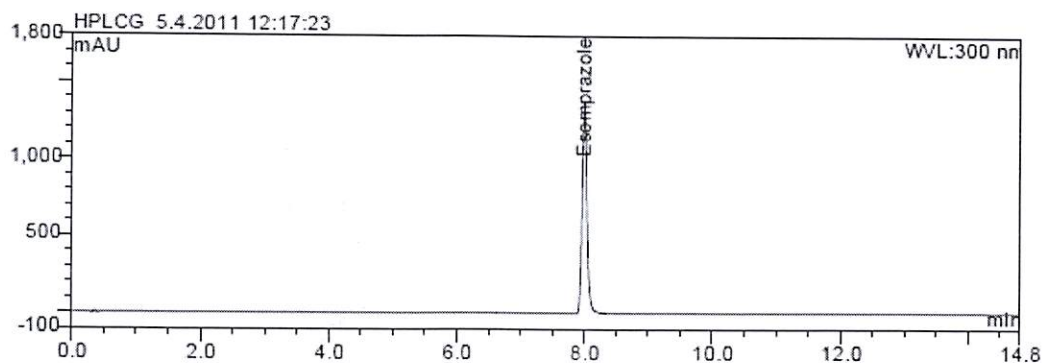


Рис. 3. Типичная хроматограмма испытуемого раствора. Хроматограмма предоставлена для информации

Содержание эзомепразола ( $X_4$ ), в миллиграммах, рассчитывают по формуле:

$$X_4 = \frac{AREA_{test} \cdot R \cdot P \cdot F}{10},$$

где:  $AREA_{test}$  - среднее значение площадей пиков эзомепразола, вычисленное из хроматограмм испытуемого раствора;

R - фактор отклика (отношение массы СО эзомепразола магния дигидрата к среднему значению площадей пиков эзомепразола, вычисленное из хроматограмм раствора сравнения (а)), в мг / площадь;

P - содержание эзомепразола в СО, взятом для приготовления раствора сравнения (% / 100; 100% = 1,00)

F - коэффициент разбавления ( $F = 5$ ).

Содержание эзомепразола в одной таблетке должно быть на момент выпуска и в течение срока годности от 19 мг до 21 мг (от 95% до 105%).

**Примечание.** Реактивы, приведенные в данных МКК ЛС, описаны в соответствующих разделах ГФУ\*.

**10. Упаковка.** По 7 таблеток в блистере из фольги ламинированной ПВХ и полиамидом и фольги алюминиевой печатной, лакированной.

По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению вкладывают в пачку из картона ТУ У 18.1-33404690-002:2012, ТУ У 21.2-32802333-002:2008, ДСТУ 7276:2012, ДСТУ 2297-93, ГОСТ 13525.19.

**11. Маркировка.** На блистере указывают: торговое название препарата на русском и украинском языках, название действующего вещества на английском языке, количество действующего вещества на 1 таблетку в мг, лекарственную форму, количество таблеток в блистере, номер серии и срок годности, символ ® в названии на украинском языке, надпись: «Произведено Балканфарма Дупница АО для ПАО «Фармак»».

На картонной пачке на русском и украинском языках указывают: наименование, товарный знак и адрес производителя, торговое название препарата, количество действующего вещества на 1 таблетку в мг, количество таблеток в упаковке, состав на 1 таблетку: название действующего вещества, его содержание в миллиграммах и перечень вспомогательных веществ, лекарственную форму, надписи: «Хранить в недоступном для детей месте», «Применять по назначению врача», «Для детальной информации см. инструкцию по медицинскому применению», «Произведено Балканфарма Дупница АО для ПАО «Фармак»», условия хранения, условия отпуска, номер серии, срок годности, регистрационный номер и штриховой код. Также на пачке указывается название действующего вещества на английском языке, символ ® в названии на украинском языке, информация шрифтом Брайля.

**12. Условия хранения.** Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 ° С.

**13. Срок годности.** 2 года.

Руководитель ДИИР



Смишко Р.А.

«\_\_\_» \_\_\_\_ 2018 г.

УТВЕРЖДАЮ  
Директор по маркетингу  
и продажам

С.М.Халилова

2019 г.

# УЗБЕКИСТАН

Пачка №14  
по 20 мг

Шрифт Брайля



1 таблетка містить езомепразолу магнію дигідрату 21,75 мг, що еквівалентно езомепразолу 20 мг.  
Допоміжні речовини: цукор сферичний, гліцерол моностеарат, натрію стеарилфумарат та ін. Для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування. Відпускається за рецептом. Застосовувати за призначенням лікаря. Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.  
ПАТ «Фармак», Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74  
Виробництво ПАТ «Фармак» із пакування in bulk фірми-виробника Балканфарма Дупниця АТ, Болгарія.

1 таблетка содержит эзомепразола магния дигидрата 21,75 мг, что эквивалентно эзомепразолу 20 мг.  
Вспомогательные вещества: сахар сферический, глицерол моностеарат, натрия стеарилфумарат и др. Для детальной информации см. инструкцию по медицинскому применению. Отпускается по рецепту. Применять по назначению врача. Хранить в недоступном для детей месте. Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.  
ПАО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74  
Производство ПАО «Фармак» из упаковки in bulk фирмы-производителя Балканфарма Дупница АО, Болгария.

CMYK

На пачке номер серии и дата окончания срока годности наносится в один или два ряда

Принтерная распечатка не несет точной цветопередачи



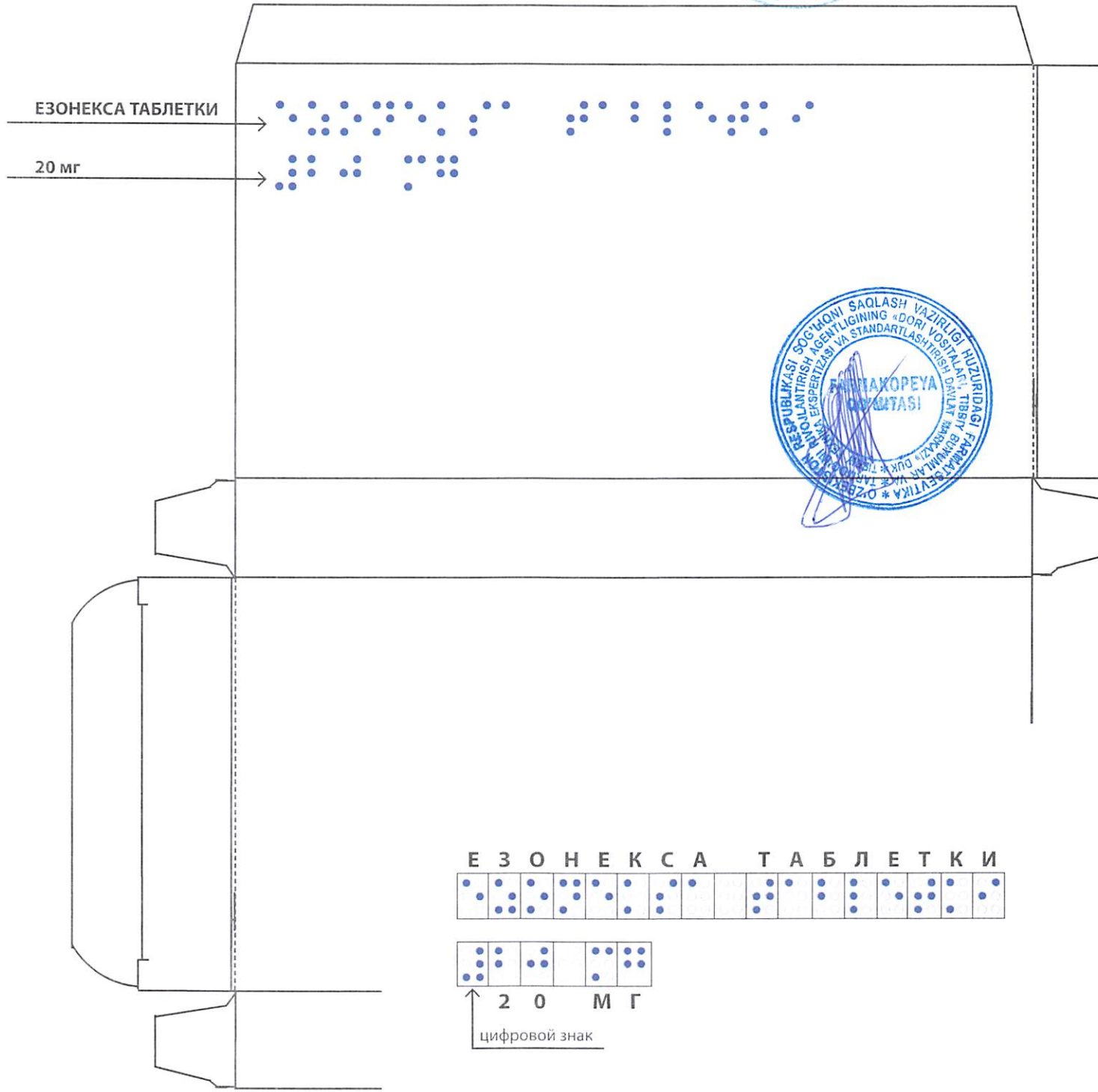
УТВЕРЖДАЮ  
Директор по маркетингу  
и продажам

С.М.Халилова

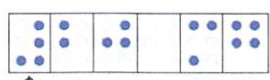
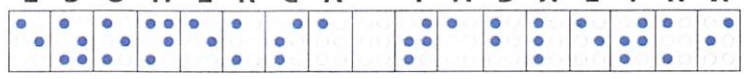
# УЗБЕКИСТАН

Пачка №14 по 20 мг  
Шрифт Брайля

2019 г.



Е З О Н Е К С А    Т А Б Л Е Т К И



2 0 М Г

цифровой знак

УТВЕРЖДАЮ  
Директор по маркетингу  
и продажам

С.М.Халилова

**УЗБЕКИСТАН**

Пачка №28  
по 20 мг

2019 г.

Шрифт Брайля



CMYK

На пачке номер серии и дата окончания срока годности наносится в один или два ряда

Принтерная распечатка не несет точной цветопередачи

УТВЕРЖДАЮ  
Директор по маркетингу  
и продажам

# УЗБЕКИСТАН

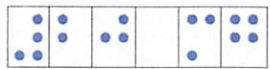
С.М.Халилова

Пачка №28 по 20 мг  
Шрифт Брайля

2019 г.



Е З О Н Е К С А    Т А Б Л Е Т К И



2 0 М Г

цифровой знак

HD 42 Уэ 8009 . 20 20 г. 29



УТВЕРЖДАЮ  
Директор по маркетингу  
и продажам

С.М.Халилова

2019 г.

# УЗБЕКИСТАН

Маркировка на блистер №7  
по 20 мг

<p>Esomeprazole<sup>®</sup></p> <h2>ЕЗОНЕКСА<sup>®</sup></h2> <p><b>7 таблеток кишкворозчинних</b>    <b>20 МГ</b></p> <p>Виготовлено Балканфарма Дупниця АТ для ПАТ «Фармак»</p>	<p>Esomeprazole</p> <h2>ЭЗОНЕКСА</h2> <p><b>7 таблеток кишечнорастворимых</b>    <b>20 МГ</b></p> <p>Произведено Балканфарма Дупниця АО для ПАО «Фармак»</p>
<p>Esomeprazole<sup>®</sup></p> <h2>ЕЗОНЕКСА<sup>®</sup></h2> <p><b>7 таблеток кишкворозчинних</b>    <b>20 МГ</b></p> <p>Виготовлено Балканфарма Дупниця АТ для ПАТ «Фармак»</p>	<p>Esomeprazole</p> <h2>ЭЗОНЕКСА</h2> <p><b>7 таблеток кишечнорастворимых</b>    <b>20 МГ</b></p> <p>Произведено Балканфарма Дупниця АО для ПАО «Фармак»</p>
<p>Esomeprazole<sup>®</sup></p> <h2>ЕЗОНЕКСА<sup>®</sup></h2> <p><b>7 таблеток кишкворозчинних</b>    <b>20 МГ</b></p> <p>Виготовлено Балканфарма Дупниця АТ для ПАТ «Фармак»</p>	<p>Esomeprazole</p> <h2>ЭЗОНЕКСА</h2> <p><b>7 таблеток кишечнорастворимых</b>    <b>20 МГ</b></p> <p>Произведено Балканфарма Дупниця АО для ПАО «Фармак»</p>



На блистере содержится информация  
о дате окончания срока годности и номере серии  
На блистере может содержаться другая техническая информация  
Принтерная распечатка не несет точной цветопередачи