Оригинальная статья / Research article

УДК 613.632.2; 614.35; 615.013

https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2090

Check for updates

CC BY 4.0

Разработка и валидация методики количественного определения эзомепразола магния тригидрата в воздухе рабочей зоны методом ВЭЖХ-МС/МС

А. Ю. Савченко[1], П. А. Жильцов[2], И. И. Картамышев[3]✉, Д. Ф. Гуранда[4], М. В. Никулин[4]

[1] Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ). 115409, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31

[2] Обнинский институт атомной энергетики – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (ИАТЭ НИЯУ МИФИ). 249039, Россия, Калужская область, г. Обнинск, тер. Студгородок, д. 1

[3] Общество с ограниченной ответственностью «Фармацевтический научный центр «ИННОФАРМАТЕХ». 115419, Россия, г. Москва, ул. Орджоникидзе, д. 11, стр. 11

[4] Общество с ограниченной ответственностью «Фарм Иннтех». 121596, Россия, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, стр. 11

✉ **Контактное лицо:** Картамышев Илья Игоревич. **E-mail:** ikartamyshev@mail.ru

ORCID: А. Ю. Савченко – https://orcid.org/0000-0003-2734-5036;
П. А. Жильцов – https://orcid.org/0000-0002-4322-3568;
И. И. Картамышев – https://orcid.org/0000-0001-5498-527X;
Д. Ф. Гуранда – https://orcid.org/0000-0001-7500-6122;
М. В. Никулин – https://orcid.org/0000-0002-8710-6291.

Статья поступила: 30.04.2025 **Статья принята в печать:** 15.08.2025 **Статья опубликована:** 15.08.2025

Резюме

Введение. Эзомепразол, относящийся к ингибиторам протонного насоса, широко применяется для терапии «кислотозависимых» заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При ингаляционном воздействии относится к веществам первого класса опасности, что обуславливает необходимость контроля его концентрации в воздухе рабочей зоны на фармацевтических предприятиях. Несмотря на наличие в научной литературе методик количественного анализа эзомепразола в разных матрицах, отсутствуют методы для анализа данного вещества в воздухе производственных помещений.

Цель. Разработка методики количественного определения эзомепразола магния тригидрата в воздухе рабочей зоны методом ВЭЖХ-МС/МС.

Материал и методы. Пробы воздуха отбирались на мембранные фильтры диаметром 25 мм при 5,0 л/мин. Анализ проводили с использованием стандартных образцов эзомепразола магния тригидрата и карбамазепина. Хроматографическое разделение осуществляли на колонке С18, 100 × 4,6 мм, 2,5 мкм. Детектирование проводилось на масс-селективном детекторе в положительном режиме ионизации с помощью электроспрея путем мониторинга множественных реакций. MRM-переходы: 346,1 → 198,1 m/z (эзомепразол), 237,1 → 194,1 m/z (карбамазепин).

Результаты и обсуждение. Методика валидирована по следующим параметрам: пригодность хроматографической системы (число теоретических тарелок N для эзомепразола – не менее 13170, для карбамазепина – не менее 5617), фактор асимметрии пиков (A_s) для обоих веществ не превышает 1,36 и 1,41 соответственно; предел обнаружения – 17 нг/мл; нижний предел количественного определения – 50 нг/мл; специфичность (интерферирующие пики для эзомепразола – не более 1,2 %, для карбамазепина – не более 0,25 %); линейность в интервале 50–5000 нг/мл (коэффициент детерминации (R^2) – не менее 0,9995, точность в интервале от 92,8 до 106,1 % и относительное стандартное отклонение (RSD, %) – не более 4,2 %); внутрилабораторная правильность (точность от 99,6 до 102,2 %), межлабораторная (от 100,5 до 101,6 %); внутрилабораторная прецизионность (RSD не более 4,3 %), межлабораторная (RSD не более 5,8 %). Все параметры валидации соответствуют критериям приемлемости. Кроме того, установлена стабильность эзомепразола магния тригидрата на фильтрах при хранении до трех месяцев.

Заключение. Разработка и внедрение методики позволили провести количественный анализ эзомепразола в воздухе рабочей зоны и оценить безопасность производственного процесса в соответствии с гигиеническими требованиями.

Ключевые слова: эзомепразол, воздух рабочей зоны, методика анализа, валидация, стабильность

© Савченко А. Ю., Жильцов П. А., Картамышев И. И., Гуранда Д. Ф., Никулин М. В., 2025
© Savchenko A. Yu., Zhiltcov P. A., Kartamyshev I. I., Guranda D. T., Nikulin M. V., 2025

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. И. И. Картамышеву принадлежит концепция, планирование и структура работы, а также отбор проб воздуха на производстве. Д. Ф. Гуранда, М. В. Никулин и И. И. Картамышев участвовали в анализах с использованием ВЭЖХ-МС/МС. И. И. Картамышев и П. А. Жильцов оценивали предельно допустимые уровни воздействия и потенциальные риски для работников на производственной площадке. А. Ю. Савченко выполняла общее руководство, научное консультирование и редактирование статьи. Все авторы участвовали в написании статьи и обсуждении результатов.

Финансирование. Исследование финансировалось за счет ООО «АстраЗенека Индастриз».

Для цитирования: Савченко А. Ю., Жильцов П. А., Картамышев И. И., Гуранда Д. Ф., Никулин М. В. Разработка и валидация методики количественного определения эзомепразола магния тригидрата в воздухе рабочей зоны методом ВЭЖХ-МС/МС. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(3). https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2090

Development and validation of esomeprazole magnesium trihydrate determination in workplace air using HPLC-MS/MS

Alla Yu. Savchenko[1], Pavel A. Zhiltcov[2], Ilya I. Kartamyshev[3]✉, Dorel T. Guranda[4], Maksim V. Nikulin[4]

[1] National Research Nuclear University MEPhI. 31, Kashirskoe shosse, Moscow, 115409, Russia
[2] Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, a branch of National Research Nuclear University MEPhI (IATE MEPhI). 1, Studgorodok territory, Kaluga region, Obninsk, 249039, Russia
[3] Limited Liability Company "InnoPharmaTech", 11/11, Ordzhonikidze str., Moscow, 115419, Russia
[4] Limited Liability Company "Farm Innovation Technologies", 2/11, Gorbunova str., Moscow, 121596, Russia

✉ **Corresponding author:** Ilya I. Kartamyshev. **E-mail:** ikartamyshev@mail.ru

ORCID: Alla Yu. Savchenko – https://orcid.org/0000-0003-2734-5036;
Pavel A. Zhiltcov – https://orcid.org/0000-0002-4322-3568;
Ilya I. Kartamyshev – https://orcid.org/0000-0001-5498-527X;
Dorel T. Guranda – https://orcid.org/0000-0001-7500-6122;
Maksim V. Nikulin – https://orcid.org/0000-0002-8710-6291.

Received: 30.04.2025 **Accepted:** 15.08.2025 **Published:** 15.08.2025

Abstract

Introduction. Esomeprazole is a proton pump inhibitor widely used in the treatment of acid-related diseases of the upper gastrointestinal tract. Upon inhalation exposure, it is classified as a substance of the highest hazard class, which requires monitoring its concentration in the workplace air at pharmaceutical enterprises. Despite the availability of methods for the quantitative analysis of esomeprazole in various matrices in the scientific literature, there are currently no methods for analyzing this substance in workplace or industrial air.

Aim. To develop a method for the quantitative determination of esomeprazole magnesium trihydrate in workplace air using HPLC-MS/MS.

Materials and methods. Air samples were collected using membrane filters with a diameter of 25 mm at a flow rate of 5,0 L/min. The analysis was performed using reference standards of esomeprazole magnesium trihydrate and carbamazepine. Chromatographic separation was carried out on a C18 column (2,5 µm, 100 × 4,6 mm). Detection was performed using a mass-selective detector in positive electrospray ionization mode by multiple reaction monitoring. MRM transitions were: 346,1 → 198,1 m/z for esomeprazole and 237,1 → 194,1 m/z for carbamazepine.

Results and discussion. The method was validated according to the following parameters: suitability of the chromatographic system (the number of theoretical plates, N, for esomeprazole is at least 13170 and for carbamazepine, at least 5617), the asymmetry factor (A_s) for both substances does not exceed 1,36 and 1,41, respectively; limit of detection: 17 ng/mL; lower limit of quantification: 50 ng/mL; specificity (the response of interfering peaks for esomeprazole at most 1,2 % and for carbamazepine at most 0,25 %); linearity in the range of 50–5000 ng/mL (determination coefficient (R^2) of at least 0,9995, accuracy from 92,8 to 106,1 %, and relative standard deviation (RSD, %) at most 4,2 %); intralaboratory accuracy (from 99,6 to 102,2 %) and interlaboratory accuracy (from 100,5 to 101,6 %); intralaboratory precision (RSD at most 4,3 %) and interlaboratory precision (RSD at most 5,8 %). All validation parameters met the acceptance criteria. The stability of esomeprazole on filters was confirmed for up to three months of storage.

Conclusion. The development and implementation of the method enabled quantitative analysis of esomeprazole in workplace air and the assessment of the safety of the production process in accordance with hygienic requirements.

Keywords: esomeprazole, workplace air, analytical method, validation, stability

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Ilya I. Kartamyshev owns the idea, concept, planning and structure of work, and conducted air sampling at the production site. Dorel F. Guranda, Maksim V. Nikulin, and Ilya I. Kartamyshev participated in the HPLC-MS/MS analyses. Ilya I. Kartamyshev and Pavel A. Zhiltcov assessed occupational exposure limits and potential risks to workers at the production site. Alla Yu. Savchenko provided overall supervision, scientific consultation, and editorial assistance. All authors contributed to writing the manuscript and to the discussion of the results.

Funding. The study was funded by LLC "Astrazeneca Industries".

For citation: Savchenko A. Yu., Zhiltcov P. A., Kartamyshev I. I., Guranda D. T., Nikulin M. V. Development and validation of esomeprazole magnesium trihydrate determination in workplace air using HPLC-MS/MS. *Drug development & registration*. 2025;14(3). (In Russ.) https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-3-2090

ВВЕДЕНИЕ

Эзомепразол – (S)-5-метокси-2-[(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-ил)метилсульфинил]бензимидазол (рисунок 1) (S-изомер омепразола) – первый ингибитор протонного насоса, созданный в виде чистого оптического изомера, применяющийся в качестве средства терапии первой линии для лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также в комплексной терапии эрадикации *Helicobacter pylori* [1–5]. Благодаря оптической изомерии обладает более высокой биодоступностью, что во многом определяет его эффективность по сравнению с рацемическим омепразолом [6–7]. Большая распространенность «кислотозависимых» заболеваний верхних отделов ЖКТ во всем мире обеспечивает потребность на рынке, а значит, и устойчивый рост объемов производства лекарственного средства эзомепразола [8].

Эзомепразол является высокоопасным веществом при ингаляционном пути поступления (ГОСТ 12.1.007-76[1]), его ориентировочный безопасный уровень воздействия (ОБУВ) в воздухе рабочей зоны составляет 10,0 мкг/м^3 (МУК 4.1.3429-17[2]). По результатам исследований на различных видах лабораторных животных (мыши, крысы, кролики) и на людях показано негативное влияние эзомепразола на показатели репродуктивной функции и развитие плода в дозах, значительно превышающих терапевтические. Эзомепразол существенно снижает подвижность и общее количество сперматозоидов в эякуляте [9]. Также к нежелательным явлениям относится повышение гастрина, повышение риска желудочно-кишечных инфекций и задержки опорожнения желудка при долгосрочном применении [5, 10].

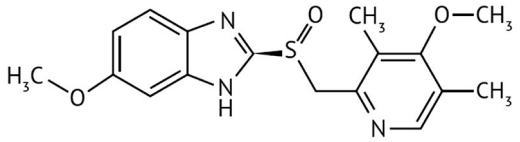

Рисунок 1. Структурная формула эзомепразола

Figure 1. Structural formula of esomeprazole

В промышленности необходимо создавать и поддерживать безопасные условия труда. Согласно Федеральному закону № 52 «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения»[3], одним из инструментов достижения этой цели является организация и проведение производственного контроля по химическому фактору, который позволяет оценить и предотвратить негативное воздействие на здоровье сотрудников.

В научной литературе описано множество методик количественного определения эзомепразола в различных объектах: плазме крови, готовых лекарственных средствах, в целях определения изомерной чистоты, в фармакопейном анализе, а также в объектах окружающей среды – почве и речных отложениях [11–15]. Однако существующие методики в первую очередь ориентированы на фармацевтические, биологические объекты окружающей среды и недостаточно адаптированы для анализа воздуха рабочей зоны.

[1] ГОСТ 12.1.007-76 «Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности». Доступно по: https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&base=STR&n=3&dst=1000000001&cacheid=7DCB7EB258620F67A74CF9784CBE98C4&mode=splus&rnd=bNmxxg#PcP7FqUQFYDLB45R1. Ссылка активна на 07.07.2025.

[2] МУК 4.1.3429-17 «Методы контроля. Химические факторы». Доступно по: https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&base=OTN&n=17814&cacheid=3AC6673F773B7918E05AA19FDBA2F373&mode=splus&rnd=bNmxxg#uxo7FqUsn6ehbYMp. Ссылка активна на 07.07.2025.

[3] Федеральный закон № 52-ФЗ (ред. от 26.12.2024) «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 Доступно по: https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=495713&cacheid=7652E5291AB50A69DE3FABC77683C514&mode=splus&rnd=um2sQ#zX78FqUmqQiK2d061. Ссылка активна на 07.07.2025.

Таким образом, возникает практическая и научная потребность в разработке специализированного метода количественного определения этого вещества именно в воздухе рабочей зоны. В качестве наиболее перспективного и чувствительного направления для решения данной задачи был выбран метод ВЭЖХ-МС/МС, обладающий высокой селективностью и возможностью определения низких концентраций аналита в сложных по составу пробах воздуха.

Цель исследования – разработка методики количественного определения эзомепразола магния тригидрата в воздухе рабочей зоны методом ВЭЖХ-МС/МС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Стандартные образцы

Для приготовления исходных растворов аналита и внутреннего стандарта использовали следующие стандартные образцы:

- эзомепразола магния тригидрат (субстанция порошок, содержание эзомепразола 99,0%-го, Евр. фарм., EC, серия 2, годен до 09.2025);
- карбамазепин, (субстанция порошок, содержание карбамазепина 99,8%-го, «Супелко», США, серия BCCH4703, годен до 03.2026).

Реактивы

Пробоподготовку и анализ исследуемых образцов проводили при использовании следующих химических реактивов: ацетонитрила для масс-спектрометрии (Thermo Fisher Scientific, Германия); формиата аммония для масс-спектрометрии (Scharlau, Испания); воды для масс-спектрометрии с удельным сопротивлением 18,2 МОм · см; аммиака водного раствора 25%-го для масс-спектрометрии (PALLAV Chemicals & Solvents Pvt. Ltd., Индия).

Приготовление растворов

Растворитель готовили смешиванием воды, ацетонитрила и аммиака водного раствора 25%-го в соотношении 1 : 1 : 0,001 с последующей дегазацией на химической вакуумной станции PC 3012 VARIO (серия 31090903-310910; VACUUBRAND GmbH + Co KG, Германия). Исходный раствор внутреннего стандарта (ВС) с концентрацией карбамазепина 1000 мкг/мл готовили, растворяя навеску стандартного образца (СО) карбамазепина в растворителе. Рабочий раствор ВС с концентрацией карбамазепина 50,0 мкг/мл готовили разведением исходного раствора ВС растворителем. Исходный раствор аналита с концентрацией эзомепразола магния тригидрата 1000 мкг/мл готовили, растворяя навеску СО эзомепразола магния тригидрата в растворителе. Рабочий раствор аналита с концентрацией эзомепразола магния тригидрата 100 мкг/мл готовили разведением исходного раствора аналита в растворителе. Холостой, нулевой и калибровочные растворы готовили разведением рабочих растворов аналита и ВС растворителем согласно таблице 1.

Таблица 1. Концентрации эзомепразола и карбамазепина в калибровочных растворах

Table 1. Concentrations of esomeprazole and carbamazepine in calibration solutions

№ раствора № solution	**Концентрация аналита, нг/мл** Concentration of analyte, ng/mL	**Концентрация ВС, нг/мл** Concentration of carbamazepine, ng/mL
Холостой Blank	0	0
Нулевой Zero	0	500
1	50	500
2	100	500
3	250	500
4	500	500
5	1000	500
6	2000	500
7	3000	500
8	4000	500
9	5000	500

Оборудование для отбора проб воздуха

Отбор проб воздуха осуществляли с помощью насоса GilAir Plus (Sensidyne, LP, США) с концентрированием на аналитические аэрозольные ПВХ-фильтры диаметром 25,0 мм с размером пор 5,0 мкм (Merck KGaA, Германия), помещенные в фильтродержатели IOM (Zefon International, Inc., США) [16–17]. Калибровку насосов осуществляли с помощью калибратора расхода воздуха TSI-149 (TSI Incorporated, США).

Хроматографическое разделение и детектирование

Хроматографическое разделение и детектирование проводилось на высокоэффективном жидкостном хроматографе Agilent 1290 Infinity II (Agilent Technologies, США) с тандемным масс-селективным детектором с тройным квадруполем 6490 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies, США). Хроматограф был оснащен термостатом колонок и образцов, дегазатором, насосом и автосемплером. Обработку первичных данных проводили при помощи программного обеспечения MassHunter WorkStation (Agilent Technologies, США).

Для хроматографического разделения использовалась колонка Kromasil Eternity XT C18, 2,5 мкм, 100 × 4,6 мм (AkzoNobel, Нидерланды). Разделение осуществлялось при рабочем давлении не ниже 600 бар с использованием изократического режима элюирования. В качестве подвижной фазы применялась смесь двух элюентов в соотношении 50/50 (элюент А: 0,02%-й раствор формиата аммония в

смеси ацетонитрила и воды в соотношении 4:1 по объему; элюент Б: 0,02%-й раствор формиата аммония в смеси ацетонитрила и воды в соотношении 19:1 по объему).

Объем вводимой пробы составил 2,0 мкл. Общее время регистрации хроматограммы – 1,7–3,0 мин. Время удерживания эзомепразола составило около 1,9 мин, время удерживания карбамазепина – около 2,3 мин. Скорость подвижной фазы – 0,6 мл/мин.

Для масс-спектрометрического детектирования был выбран источник ионизации электроспрей. Ионизация проводилась в положительном режиме. Детектирование проводилось путем мониторинга множественных реакций MRM (Multiple Reaction Monitoring). Были подобраны следующие MRM-переходы: 346,1 → 198,1 m/z (эзомепразол), 237,1 → 194,1 m/z (карбамазепин). Параметры источника ионизации: осушающий газ (азот) – 18 л/мин, распыляющий газ (азот) – 10 л/мин, линия десольватации – 260 °C, напряжение на источнике +4,0 кВ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подбор условий отбора проб

Воздух аспирировали через фильтр при 5,0 л/мин и отбирали не менее 1000 л. Нижний предел количественного определения массовых концентраций установлен на уровне 10 % ОБУВ (≤0,5 мкг/м^3), что соответствует нормативным требованиям (ГОСТ Р 8.563–2009[1], ГОСТ 12.1.016-79[2]). Таким образом, рассчитанный диапазон анализа массовых концентраций эзомепразола магния тригидрата в воздухе рабочей зоны составляет 0,5–50,0 мкг/м^3.

Валидация аналитической методики

В качестве внутреннего стандарта выбран карбамазепин, невзаимодействующий с эзомепразолом, обеспечивающий высокую селективность и чувствительность, а также относительно невысокую стоимость СО. Подобраны условия хроматографического разделения и детектирования. Нижний предел количественного определения эзомепразола магния тригидрата в хроматографируемом объеме раствора пробы – 0,005 мкг. Рассчитаны значения градуировочной характеристики: 0,05–5,0 мкг/мл.

Валидацию методики количественного определения эзомепразола магния тригидрата на аэрозольных фильтрах проводили в соответствии с Государственной фармакопеей РФ XV издания (ГФ РФ XV), ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик»[3]; ГОСТ Р ИСО 5725-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений»[4] и ICH Q2(R1) «Validation of analytical procedures: Text and methodology»[5] по следующим характеристикам: пригодности хроматографической системы; нижнему пределу количественного определения и оценке предела обнаружения; специфичности; калибровочной зависимости; правильности; прецизионности; долгосрочной стабильности исследуемых образцов в условиях хранения.

Проверка пригодности хроматографической системы

Испытание включало в себя: испытание эффективности хроматографической колонки, испытание постоянства условий хроматографирования, испытание пригодности дозирующего устройства. Результаты представлены в таблице 2.

Эффективность хроматографической системы оценивали через число теоретических тарелок, рассчитанных по пикам эзомепразола и карбамазепина, количество которых составляет не менее 13170 и не менее 5617 соответственно, что удовлетворяет критериям приемлемости (не менее 2000 теоретических тарелок).

Фактор асимметрии пиков эзомепразола и карбамазепина составляет не более 1,36 и 1,41, что соответствует критериям приемлемости (не более 2,0).

Значение квадрата коэффициента корреляции R^2 отношения площади пика эзомепразола к площади пика ВС на хроматограмме калибровочного раствора от отношения концентрации эзомепразола магния тригидрата к концентрации ВС в калибровочном растворе для интервала концентраций эзомепразола магния тригидрата от 50,0 нг/мл до 5000 нг/мл составляет величину не менее 0,9995, что соответствует критериям приемлемости (не менее 0,9970).

Таким образом, хроматографическая система является пригодной для проведения анализа.

---

[1] ГОСТ Р 8.563-2009 «Методики (методы) измерений». Доступно по: https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&base=OTN&n=24678&dst=1000000001&cacheid=EE9097D2EC2CB397C7C56F4618E3FD49&mode=splus&rnd=bNmxxg#EBeHFqUDJealmyVI. Ссылка активна на 07.07.2025.

[2] ГОСТ 12.1.016-79 «Воздух рабочей зоны. Требования к методикам измерения концентраций вредных веществ». Доступно по: https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&base=LAW&n=136189&cacheid=EE2DB048A2F5741617FCF8538BC6AF2A&mode=splus&rnd=bNmxxg#kScIFqUMQVs0KoBr. Ссылка активна на 07.07.2025.

[3] ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик». Доступно по: https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-13/1/1-1/1-1-12/validatsiya-analiticheskikh-metodik/. Ссылка активна на 07.07.2025.

[4] ГОСТ Р ИСО 5725-2002 «Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений». Доступно по: https://cloud.consultant.ru/cloud/cgi/online.cgi?req=doc&base=OTN&n=27181&cacheid=94FA00363243004711F0C6AA69964E6A&mode=splus&rnd=bNmxxg#a6QJFqUVIMazkzn4. Ссылка активна на 07.07.2025.

[5] ICH guideline Q2 (R1) «Validation of analytical procedures: Text and methodology». Available at: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf. Accessed: 07.07.2025.

Таблица 2. **Проверка пригодности хроматографической системы**

Table 2. **Testing the suitability of the chromatographic system**

Параметр пика Parameter peak	**Эзомепразол** Esomeprazole			**Карбамазепин** Carbamazepine		
	1	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**
Число теоретических тарелок Theoretical plate numbers	17100	13170	20400	7854	5617	7890
Factor As	1,36	1,34	1,30	1,25	1,41	1,29
R^2	0,9995	0,9999	0,9997	–	–	–

Нижний предел количественного определения и оценка предела обнаружения

На примере растворов с низким уровнем (500 нг) содержания аналита оценили величину НПКО равной концентрации эзомепразола магния тригидрата, при которой отношение сигнал/шум не менее 10 (см. таблицу 3 и рисунок 3). Величину предела обнаружения оценили на уровне около 17 нг/мл, при котором отношение сигнал/шум на хроматограмме соответствующего раствора не менее 3,3 (в эксперименте получено значение сигнал/шум в интервале 5,9–11,1).

Таблица 3. **Нижний предел количественного определения эзомепразола магния тригидрата**

Table 3. **Limit of quantification of esomeprazole magnesium trihydrate**

Метрологический параметр Metrological parameter	**1**	**2**	**3**
Сигнал/Шум S/N	16	16	38
НПКО, нг/мл LLOQ, ng/mL	50	50	50

Методика удовлетворяет критерию пригодности по показателю «нижний предел количественного определения», предел обнаружения – около 17 нг/мл.

Специфичность

Специфичность – это способность достоверно идентифицировать и количественно определять содержание данного вещества в исследуемом образце в присутствии сопутствующих веществ, например используемого ВС, компонентов матрицы и других компонентов, присутствующих в образце. Для валидации методики по показателю «специфичность» были приготовлены следующие растворы: 3 холостых раствора; 3 нулевых раствора; растворы с содержанием эзомепразола магния тригидрата на уровне НПКО.

Для трех холостых растворов площадь интерферирующих пиков на полученных хроматограммах ВС составляет не более 0,25 % от средней площади пика ВС на хроматограмме ВС для нулевого раствора, равной приблизительно 1689,3, что соответствует критериям пригодности (отклик сигнала интерферирующих пиков ВС должен составлять не более 5,0 %). Хроматограммы холостого и нулевого растворов карбамазепина изображены на рисунке 2. Результаты селективности определения ВС представлены в таблице 4.

Для трех нулевых растворов площадь интерферирующих пиков на полученных хроматограммах эзомепразола магния тригидрата составляет менее 1,2 % от средней площади пика эзомепразола на хроматограмме аналита для раствора с содержанием эзомепразола магния тригидрата на уровне НПКО, равной приблизительно 87,449, что соответствует критериям пригодности (отклик сигнала интерферирующих пиков должен составлять не более 15 %). Хроматограммы нулевого и на уровне НПКО растворов эзомепразола изображены на рисунке 3. Результаты селективности определения аналита представлены в таблице 4.

Таким образом, методика анализа является селективной, величина аналитического сигнала зависит только от концентрации аналита, материал аналитического фильтра и другие компоненты матрицы не оказывают какого-либо влияния на специфичность определения эзомепразола магния тригидрата и ВС.

Калибровочная зависимость

Калибровочная зависимость – уравнение, адекватно описывающее зависимость аналитического сигнала (отклика инструмента) от концентрации аналита в калибровочных образцах, приготовленных на основе холостых образцов. В ходе валидации в разные дни были получены 3 калибровочные зависимости.

Калибровочная зависимость отношения площади пика эзомепразола к площади пика ВС от величины отношения концентрации эзомепразола магния тригидрата к концентрации ВС в калибровочном растворе для 1 аналитического цикла представлена на рисунке 4.

Линейность калибровочной зависимости в интервале 50–5000 нг/мл была оценена в трех сериях калибровочных образцов, она характеризовалась значением квадрата коэффициента линейной корреляции (R^2) между аналитическим сигналом и концент-

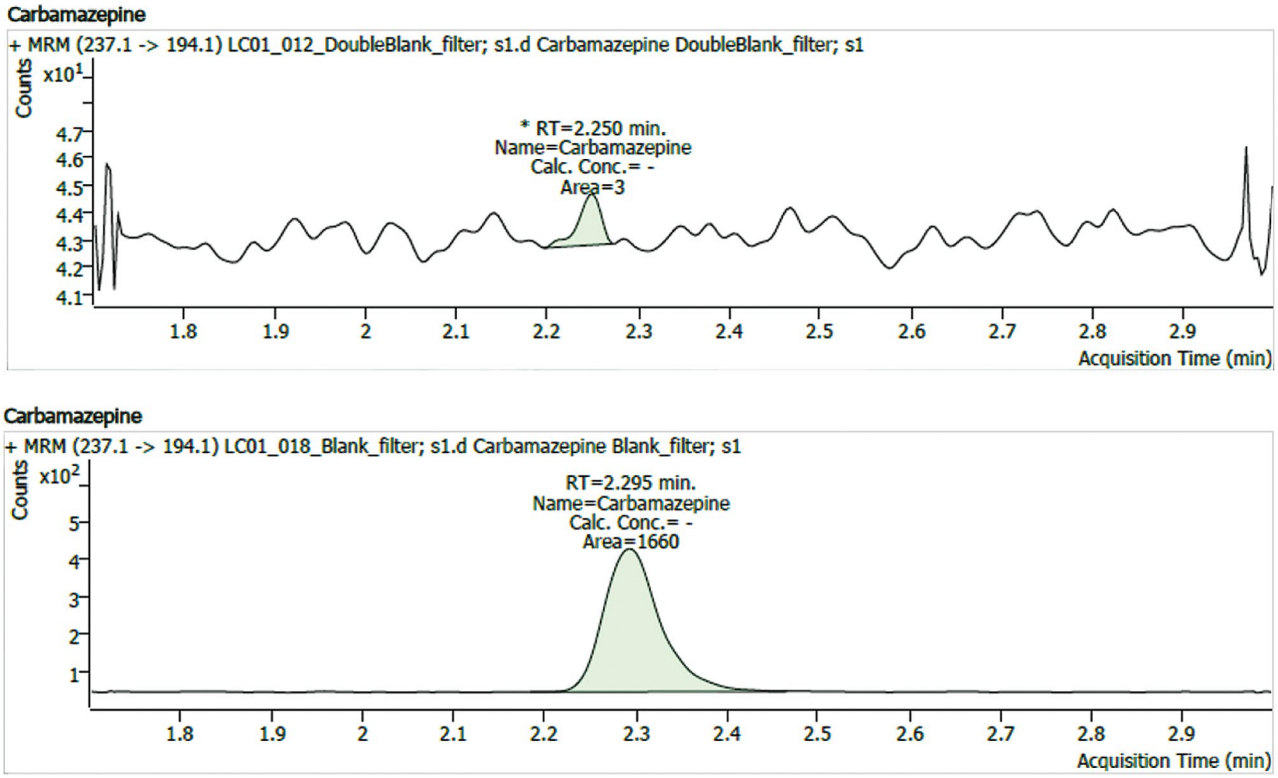

Рисунок 2. **Хроматограммы холостого и нулевого растворов карбамазепина**

Figure 2. **Chromatograms of a blank and zero solutions of carbamazepine**

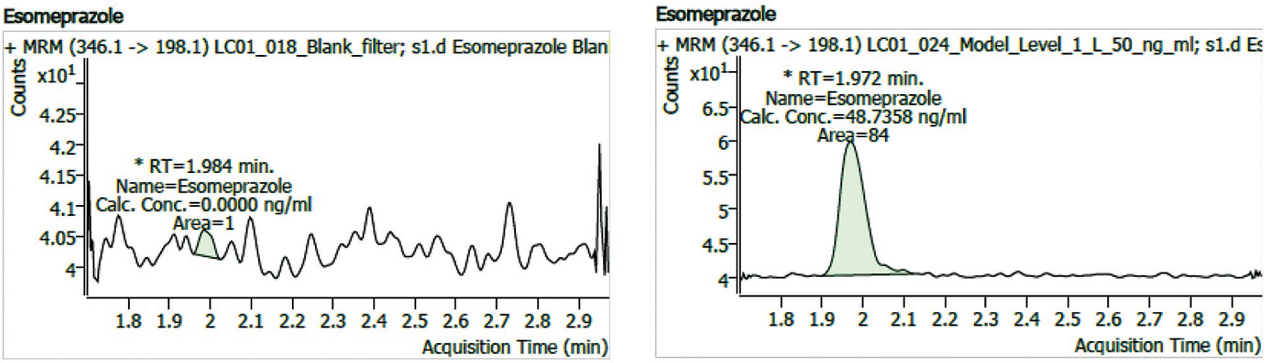

Рисунок 3. **Хроматограммы нулевого и на уровне НПКО растворов эзомепразола**

Figure 3. **Chromatograms of zero and LLOQ solutions of esomeprazole**

рацией аналита, составляющим не менее 0,9995, что соответствует критерию приемлемости (не менее 0,9970). Параметры линеаризации калибровочной зависимости представлены в таблице 5.

В трех аналитических циклах для всех уровней концентраций определяли точность и относительное стандартное отклонение (коэффициент вариации – RSD, %). Результаты калибровки для трех циклов представлены в таблице 6. Точность – степень близости результатов к «истинному» значению – находится в интервале от 92,8 до 106,1 %, что соответствует критерию приемлемости (не менее 85 % и не более 115 %). Оценочное значение RSD – степени разброса результатов – составляет не более 4,2 %, что соответствует критерию приемлемости (не более 15 %).

Таким образом, методика удовлетворяет критерию пригодности по показателю «линейная калибровочная зависимость».

Таблица 4. **Селективность определения ВС и аналита**

Table 4. **Selectivity for carbamazepine and esomeprazole determination**

Карбамазепин Carbamazepine				
№	**S (Int. blank)**	**<S> (zero)**	**S(Int. blank) / <S>(zero)**	**Критерий пригодности** Suitability criteria
1	3,275	1689,3	0,19 %	не более 5,0 % no more than 5.0 %
2	0,398		0,02 %	не более 5,0 % no more than 5.0 %
3	4,250		0,25 %	не более 5,0 % no more than 5.0 %
Эзомепразол Esomeprazole				
№	**S(Int. zero)**	**<S> (LLOQ)**	**S(Int. zero) / <S>(LLOQ)**	**Критерий пригодности** Suitability criteria
1	0,868	87,449	1,0 %	не более 15,0% no more than 15.0 %
2	1,026		1,2 %	не более 15,0% no more than 15.0 %
3	0,909		1,0 %	не более 15,0% no more than 15.0 %

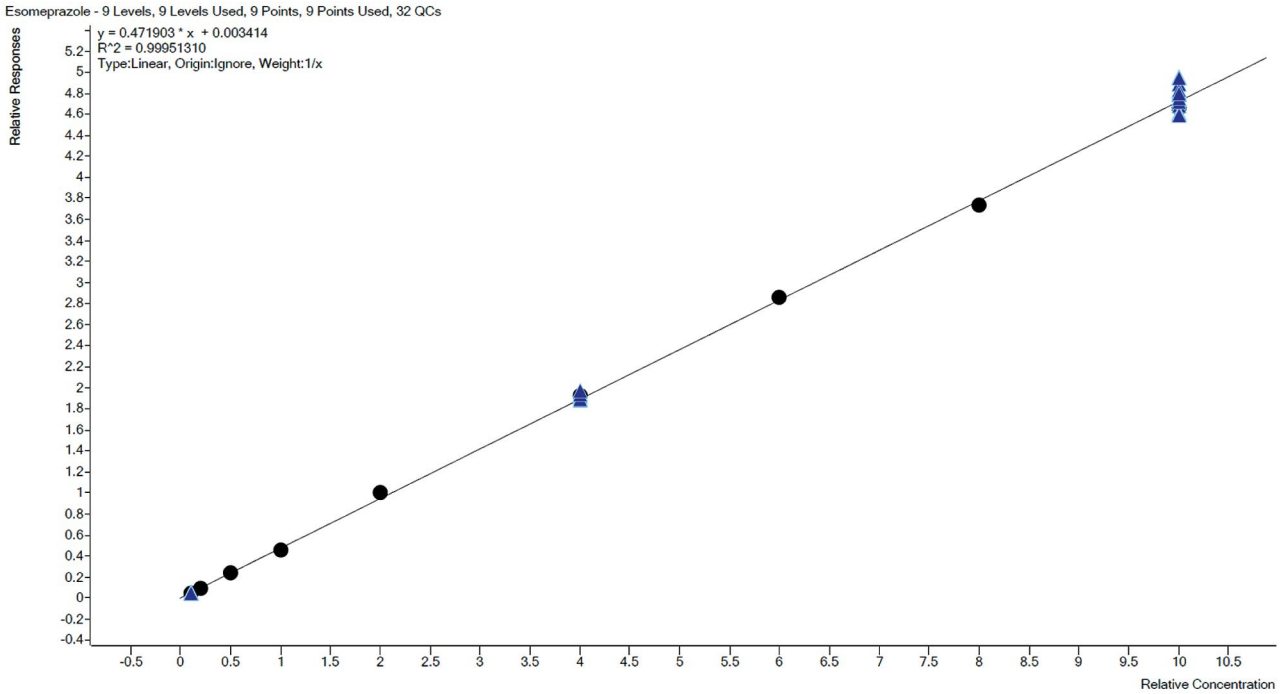

Рисунок 4. **Калибровочный график для первого аналитического цикла**

Figure 4. **Calibration curve for the first analytical cycle**

Правильность и прецизионность

Правильность аналитической методики отражает сходимость результатов анализа к действительному значению содержания аналита в исследуемом образце. Для характеристики правильности использовали параметр «точность».

Прецизионность отражает сходимость результатов параллельных определений аналита. Для характеристики прецизионности использовали коэффициент вариации (относительное стандартное отклонение) результатов анализа испытуемого раствора.

Таблица 5. **Параметры линеаризации калибровочной зависимости**

Table 5. **Parameters of calibration curve linearization**

№	Интервал линейности, нг/мл Linearity interval, ng/mL	Уравнение калибровочной зависимости Calibration equation	R^2
1	50 ÷ 5000	$y = 0{,}471903 \cdot x + 0{,}003414$	0,99951310
2	50 ÷ 5000	$y = 0{,}674350 \cdot x + 0{,}000142$	0,99994638
3	50 ÷ 5000	$y = 0{,}582050 \cdot x - 0{,}000854$	0,99969906

Таблица 6. **Результаты калибровки для трех циклов**

Table 6. **Calibration results for three cycles**

№	Введено, нг/мл Inject, ng/mL	Среднее, *n* = 3, нг/мл Mean, *n* = 3, ng/mL	Точность, % Accuracy, %			RSD, %
			Цикл 1 Cycle 1	Цикл 2 Cycle 2	Цикл 3 Cycle 3	
1	50	50,9674	100,6	101,7	103,5	1,4
2	100	96,1605	96,3	99,4	92,8	3,5
3	250	253,1262	99,9	100,3	103,6	2,0
4	500	496,6344	96,5	98,4	103,1	3,4
5	1000	1014,3140	106,1	100,1	98,2	4,1
6	2000	2010,4970	102,0	100,1	99,5	1,3
7	3000	2998,6171	100,9	100,6	98,4	1,3
8	4000	3964,7066	99,0	99,1	99,3	0,2
9	5000	5014,9769	98,7	100,5	101,7	1,5

Правильность и прецизионность методики в каждом аналитическом цикле на трех хроматографических системах двумя группами в разные дни определяли методом добавок путем анализа растворов с введенным точным количеством эзомепразола магния тригидрата на низком (НПКО), среднем и высоком (ВПКО) уровне.

Внутрилабораторная правильность находится в интервале от 99,6 до 102,2 %, а межлабораторная – от 100,5 до 101,6 %, что соответствует критерию приемлемости (не менее 85 и не более 115 %). Внутрилабораторная прецизионность – не более 4,3 %, а межлабораторная – не более 5,8 %, что соответствует критерию приемлемости (не более 15 %). Результаты представлены в таблице 7.

Найденные значения точности и коэффициента вариации эзомепразола магния тригидрата в растворах в рамках одного аналитического цикла и между аналитическими циклами свидетельствуют о том, что методика дает правильные результаты и является прецизионной во всем аналитическом диапазоне методики.

Долгосрочная стабильность исследуемых образцов в условиях хранения

Оценку стабильности эзомепразола магния тригидрата на аналитическом фильтре в сухом виде в условиях продолжительного хранения при комнатной температуре (+25 °C), +(2–8) °C, –10 °C и –20 °C проводили при низком, среднем и высоком уровне содержания эзомепразола магния тригидрата в исследуемом образце. Результаты анализа представлены в таблице 8 как раскрываемость относительно соответствующих свежеприготовленных растворов.

Таблица 7. **Внутри- и межлабораторная правильность и прецизионность**

Table 7. **Intra- and interlaboratory accuracy and precision**

Введено, нг/мл Inject, ng/mL	Внутри цикла, *n* = 5 Intra-cycle, *n* = 5			Между циклами, *n* = 15 Inter-cycle, *n* = 15		
	Среднее, нг/мл Mean, ng/mL	Точность, % Accuracy, %	RSD, %	Среднее, нг/мл Mean, ng/mL	Точность, % Accuracy, %	RSD, %
50,0	50,3020	100,6	4,3	50,4413	100,9	5,8
2000,0	2044,6957	102,2	1,4	2009,4175	100,5	2,2
5000,0	4982,0501	99,6	3,3	5077,6627	101,6	2,7

Таблица 8. **Стабильность при хранении в течение 3 месяцев**

Table 8. **Stability during storage for 3 months**

Введено, нг/мл Inject, ng/mL	Температура хранения, °C Storage temperature, °C	Точность, % Accuracy, %		
		1 месяц 1 month	2 месяца 2 months	3 месяца 2 months
50	плюс (25 ± 3) plus (25 ± 3)	104,9	114,5	102,9
	плюс (5 ± 3) plus (5 ± 3)	101,8	110,5	108,1
	минус (10 ± 3) minus (10 ± 3)	113,6	101,9	104,1
	минус (20 ± 3) minus (20 ± 3)	105,0	96,2	109,7
2000	плюс (25 ± 3) plus (25 ± 3)	104,2	103,9	103,2
	плюс (5 ± 3) plus (5 ± 3)	104,3	102,9	104,1
	минус (10 ± 3) minus (10 ± 3)	103,5	102,1	100,1
	минус (20 ± 3) minus (20 ± 3)	99,8	103,6	101,7
5000	плюс (25 ± 3) plus (25 ± 3)	101,2	97,9	97,1
	плюс (5 ± 3) plus (5 ± 3)	95,6	99,3	97,6
	минус (10 ± 3) minus (10 ± 3)	96,4	97,4	96,9
	минус (20 ± 3) minus (20 ± 3)	96,1	98,1	96,6

Раскрываемость полученных результатов соответствует критерию приемлемости (не менее 85 и не более 115 %) при хранении:

- 1 месяц находится в интервале от 95,6 до 113,6 %;
- 2 месяца находится в интервале от 96,2 до 114,5 %;
- 3 месяца находится в интервале от 96,6 до 109,7 %.

Таким образом, эзомепразола магния тригидрат при хранении на аналитических фильтрах в сухом виде стабилен в интервале температур от –(20 ± 3) °C до +(25 ± 3) °C в течение трех месяцев.

Применение разработанной методики

На основе разработанной методики был проведен анализ 20 проб воздуха рабочей зоны. Пробы отбирались при производстве твердых лекарственных форм эзомепразола в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой. Расчет концентраций проводили по градуировочной зависимости $y = 0{,}8236x + 0{,}0077$, которая представлена на рисунке 5.

Результаты и контроль соответствия гигиеническому нормативу (ОБУВ = 10 мкг/м^3) приведены в таблице 9.

Таблица 9. **Результаты анализа эзомепразола в пробах воздуха**

Table 9. **Results of esomeprazole analysis in air samples**

№	Концентрация в анализируемой пробе, нг/мл Concentration in the analyzed sample, ng/mL	Концентрация в воздухе, мкг/м^3 Concentration in air, µg/m^3	% от ОБУВ % от OEL	Контроль Control
1	0,218	0,003	0,03 %	Соответствует Compliant
2	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
3	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
4	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
5	86,286	3,313	33,13 %	Соответствует Compliant
6	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
7	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
8	165,623	6,321	63,21 %	Не соответствует Doesn't match
9	0,174	0,007	н/о n/d	Соответствует Compliant
10	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
11	70,094	1,505	15,05 %	Соответствует Compliant
12	8,967	0,193	1,93 %	Соответствует Compliant
13	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
14	8,870	0,191	1,91 %	Соответствует Compliant
15	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
16	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
17	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
18	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
19	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant
20	н/о n/d	н/о n/d	н/о n/d	Соответствует Compliant

Примечание. н/о – не обнаружено или ниже предела обнаружения.

Note. n/d – not detected or below detection limit.

В результате количественного определения эзомепразола в воздухе рабочей зоны выявлен один процесс, который требует внимания и проведения

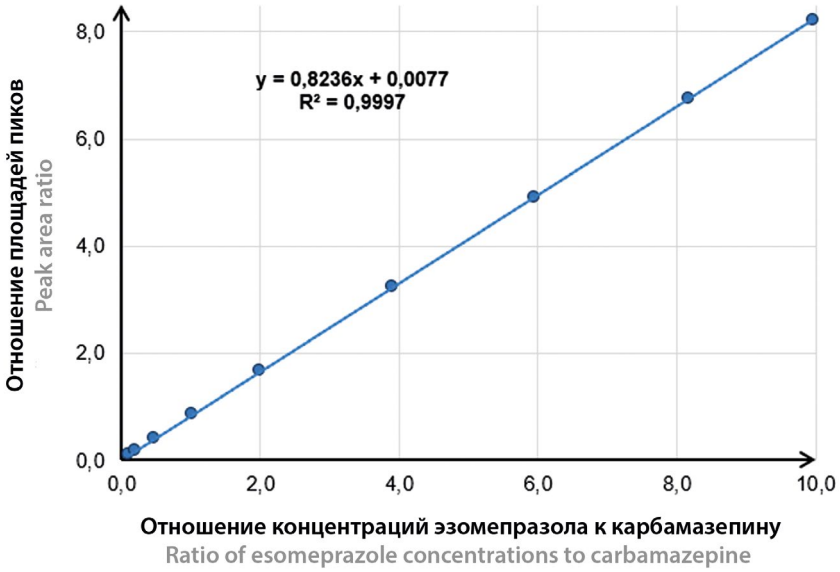

Рисунок 5. Калибровочный график

Figure 5. Calibration curve

оценки рисков, так как результат превышает допустимые 50 % ОБУВ. Остальные данные свидетельствуют о безопасности воздуха рабочей зоны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования разработана методика количественного определения эзомепразола в воздухе рабочей зоны методом ВЭЖХ-МС/МС. Установлен аналитический диапазон от 0,05 до 5,0 мкг/мл и соответствующий диапазон массовых концентраций в воздухе рабочей зоны 0,5–50,0 мкг/м^3 при отборе 1 м^3 воздуха. Такой диапазон обеспечивает необходимый контроль за безопасностью воздуха рабочей зоны. Проведенные исследования показали, что компоненты, входящие в состав лекарственного средства, не искажают результаты определения эзомепразола, а разработанная методика отвечает требованиям ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик».

Проведена оценка стабильности эзомепразола магния тригидрата на аналитических фильтрах в сухом виде, подтвержденная сохранением образцов при хранении при температурах от –20 °C до +25 °C в течение 3 месяцев. Это свидетельствует о надежности методики и возможности длительного хранения отобранных проб для последующего анализа.

Реализация разработанной методики позволила оценить безопасность воздуха рабочей при производстве лекарственного средства в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих эзомепразол. Полученные результаты подтвердили соответствие качества воздуха установленным гигиеническим требованиям, что свидетельствует об обеспечении безопасности условий труда.

Также в результате исследования были выявлены технологические этапы, требующие дальнейшего совершенствования производственных процессов и усиления мер по охране труда. Дальнейшее развитие и внедрение предложенной методики позволит своевременно выявлять и предотвращать возможные риски для работников, а также повысит уровень производственной безопасности в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каразей Е. А. Ингибиторы протонной помпы в терапии кислотозависимых заболеваний: фокус на Эзомепразол. *Медицинские новости.* 2015;9:14–19.
2. Pyo Y.-C., Nguyen T. N., Lee Y.-S., Choi Y.-E., Park J.-S. Design of esomeprazole solid dispersion for improved dissolution and bioavailability using the supercritical anti-solvent technique. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2023;88:104889. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104889.
3. Rashid Z., Ranjha N. M., Rashid F., Raza H. Pharmacokinetic evaluation of microgels for targeted and sustained delivery of acid labile active pharmaceutical agent in animal model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 2020;57:101770. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101770.
4. Yoo H. W., Hong S. J., Kim S. H. Helicobacter pylori Treatment and Gastric Cancer Risk After Endoscopic Resection of Dysplasia: A Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology.* 2024;166(2):313-322. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.10.013.
5. Pollmann L., Linnemann J., Pollmann N. S., Jürgens C., Schmeding M. Preoperative proton pump inhibitor therapy and anastomotic leak after esophagectomy–a new perspective. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2025;410;157. DOI: 10.1007/s00423-025-03727-3.

6. Юренев Г. Л., Парцваниа-Виноградова Е. В., Лебедева Е. Г., Заборовский А. В., Тарарина Л. А. Возможности S-энантиомера классической молекулы омепразола (эзомепразола) в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Consilium Medicum*. 2016;18(8):27–31.
7. Amin K. F. M. Greenness-sustainability metrics for assessment smart-chemometric spectrophotometric strategy for evaluation of the combination of six gastric proton-pump inhibitors with two selected impurities. *MethodsX*. 2024;12:102670. DOI: 10.1016/j.mex.2024.102670.
8. Carrouel F., Dziadzko M., Grégoire C., Galinski M., Dussart C., Lvovschi V.-E. Relevance of early management by proton-pump inhibitor in acute upper gastro-intestinal tract disorder: A scoping review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;167:115523. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115523.
9. Kumar A., Kumar R., Flanagan J., Långström B., Björndahl L., Darreh-Shori T. Esomeprazole reduces sperm motility index by targeting the spermic cholinergic machinery: A mechanistic study for the association between use of proton pump inhibitors and reduced sperm motility index. *Biochemical Pharmacology*. 2020;182:114212. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114212.
10. Helgadóttir H., Lund S. H., Björnsson E., Gizurarson S. S., Waldum H. Sa1208 – Serum Concentration and Pharmacokinetics of Single and Repeated Oral Doses of Esomeprazole and Gastrin Elevation in Healthy Males and Females. *Gastroenterology*. 2019;156(6);S-308. DOI: 10.1016/s0016-5085(19)37590-0.
11. Косман В. М., Карлина М. В., Мазукина Е. В., Глобенко А. А., Джайн Е. А., Макарова М. Н., Макаров В. Г. Изучение безопасности и токсикокинетики препарата эзомепразол в доклинических исследованиях. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2023;11(2):176–190. DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-2-342.
12. Rao M. N., Krishna K. B. M., Babu B. H. Development and validation of a stability indicating HPLC method for the simultaneous analysis of esomeprazole and itopride in bulk and in capsules. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2016;6(02):072-080. DOI: 10.7324/japs.2016.60210.
13. Zanitti L., Ferretti R., Gallinella B., Torre F. L., Sanna M. L., Mosca A., Cirilli R. Direct HPLC enantioseparation of omeprazole and its chiral impurities: Application to the determination of enantiomeric purity of esomeprazole magnesium trihydrate. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2010;52(5):665–671. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.02.021.
14. Liu R., Li P., Xiao J., Yin Y., Sun Z., Bi K., Li Q. A fast, sensitive, and high throughput method for the determination of esomeprazole in dog plasma by UHPLC–MS/MS: Application to formulation development of the compound preparation of esomeprazole. *Journal of Chromatography B*. 2017;1068–1069:352–357. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.11.002.
15. Lun J., Ma S., Xue M., Zhao P., Song, Y., Guo, X. Simultaneous enantiomeric analysis of five proton-pump inhibitors in soil and sediment using a modified QuEChERS method and chiral high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Microchemical Journal*. 2021;160:105625. DOI: 10.1016/j.microc.2020.105625.
16. Пожарнов И. А., Симаков А. С., Шульга Н. А., Савченко А. Ю., Передеряев О. И., Сынкова Л. С., Медведев Ю. В., Фишер Е. Н. Гигиенический мониторинг загрязненности воздуха рабочей зоны твердыми частицами тикагрелора на фармацевтическом предприятии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(2):153–158. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-2-153-158.
17. Пожарнов И. А., Симаков А. С., Шатилина А. А., Раменская Г. В. Организация гигиенического мониторинга загрязненности воздуха рабочей зоны твердыми частицами на фармацевтических предприятиях (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2022;11(1):165–173. DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-165-173.

REFERENCES

1. Karazei E. A. Proton pump inhibitors in the treatment of acid peptic disorders: focus on Esomeprazole. *Meditsinskie novosti*. 2015;9:14–19. (In Russ.)
2. Pyo Y.-C., Nguyen T. N., Lee Y.-S., Choi Y.-E., Park J.-S. Design of esomeprazole solid dispersion for improved dissolution and bioavailability using the supercritical anti-solvent technique. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2023;88:104889. DOI: 10.1016/j.jddst.2023.104889.
3. Rashid Z., Ranjha N. M., Rashid F., Raza H. Pharmacokinetic evaluation of microgels for targeted and sustained delivery of acid labile active pharmaceutical agent in animal model. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;57:101770. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101770.
4. Yoo H. W., Hong S. J., Kim S. H. Helicobacter pylori Treatment and Gastric Cancer Risk After Endoscopic Resection of Dysplasia: A Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology*. 2024;166(2):313-322. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.10.013.
5. Pollmann L., Linnemann J., Pollmann N. S., Jürgens C., Schmeding M. Preoperative proton pump inhibitor therapy and anastomotic leak after esophagectomy–a new perspective. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2025;410;157. DOI: 10.1007/s00423-025-03727-3.
6. Yurenev G. L., Partsvania-Vinogradova E. V., Lebedeva E. G., Zaborovskii A. V., Tararina L. A. Features of classical S-enantiomer of omeprazole molecules (esomeprazole) in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Consilium Medicum*. 2016;18(8):27–31. (In Russ.)
7. Amin K. F. M. Greenness-sustainability metrics for assessment smart-chemometric spectrophotometric strategy for evaluation of the combination of six gastric proton-pump inhibitors with two selected impurities. *MethodsX*. 2024;12:102670. DOI: 10.1016/j.mex.2024.102670.
8. Carrouel F., Dziadzko M., Grégoire C., Galinski M., Dussart C., Lvovschi V.-E. Relevance of early management by proton-pump inhibitor in acute upper gastro-intestinal tract disorder: A scoping review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2023;167:115523. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115523.
9. Kumar A., Kumar R., Flanagan J., Långström B., Björndahl L., Darreh-Shori T. Esomeprazole reduces sperm motility index by targeting the spermic cholinergic machinery: A mechanistic study for the association between use of proton pump inhibitors and reduced sperm motility index. *Biochemical Pharmacology*. 2020;182:114212. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114212.

10. Helgadóttir H., Lund S. H., Björnsson E., Gizurarson S. S., Waldum H. Sa1208 – Serum Concentration and Pharmacokinetics of Single and Repeated Oral Doses of Esomeprazole and Gastrin Elevation in Healthy Males and Females. *Gastroenterology*. 2019;156(6);S-308. DOI: 10.1016/s0016-5085(19)37590-0.
11. Kosman V. M., Karlina M. V., Mazukina E. V., Globenko A. A., Jain E. A., Makarova M. N., Makarov V. G. Preclinical evaluation of esomeprazole safety and toxicokinetics. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2023;11(2):176–190. (In Russ.) DOI: 10.30895/2312-7821-2023-11-2-342.
12. Rao M. N., Krishna K. B. M., Babu B. H. Development and validation of a stability indicating HPLC method for the simultaneous analysis of esomeprazole and itopride in bulk and in capsules. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2016;6(02):072-080. DOI: 10.7324/japs.2016.60210.
13. Zanitti L., Ferretti R., Gallinella B., Torre F. L., Sanna M. L., Mosca A., Cirilli R. Direct HPLC enantioseparation of omeprazole and its chiral impurities: Application to the determination of enantiomeric purity of esomeprazole magnesium trihydrate. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2010;52(5):665–671. DOI: 10.1016/j.jpba.2010.02.021.
14. Liu R., Li P., Xiao J., Yin Y., Sun Z., Bi K., Li Q. A fast, sensitive, and high throughput method for the determination of esomeprazole in dog plasma by UHPLC–MS/MS: Application to formulation development of the compound preparation of esomeprazole. *Journal of Chromatography B*. 2017;1068–1069:352–357. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.11.002.
15. Lun J., Ma S., Xue M., Zhao P., Song, Y., Guo, X. Simultaneous enantiomeric analysis of five proton-pump inhibitors in soil and sediment using a modified QuEChERS method and chiral high performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Microchemical Journal*. 2021;160:105625. DOI: 10.1016/j.microc.2020.105625.
16. Pozharnov I. A., Simakov A. S., Shulga N. A., Savchenko A. Yu., Perederyaev O. I., Synkova L. S., Medvedev Yu. V., Fisher E. N. Hygienic monitoring of working area air pollution by particulate matter of ticagrelor in the pharmaceutical factory. *Drug development & registration*. 2022;11(2):153–158. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-2-153-158.
17. Pozharnov I. A., Simakov A. S., Shatilina A. A., Ramenskaya G. V. Organization of hygienic monitoring of working area air pollution by particulates in pharmaceutical industries (review). *Drug development & registration*. 2022;11(1):165–173. (In Russ.) DOI: 10.33380/2305-2066-2022-11-1-165-173.