МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Адеметионина бутандисульфонат, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  | **ФС** |
| **Адеметионин, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения** |  |  |
| **Ademetionini butandisulfonas lyophilisatum pro solutione pro injectione intravenosa et intramusculari** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат адеметионина бутандисульфонат, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Cодержит адеметионина бутандисульфонат C15H22N6O5S·1,65 C4H10O6S2 в количестве, эквивалентном не менее 90,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества адеметионина C15H22N6O5S.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с требованиями ОФС «Лиофилизаты».

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ.* Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика адеметионина на хроматограмме раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (раздел «Количественное определение»).

*2. Ионообменная хроматография* (ОФС «Ионообменная хроматография»). Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика 1,4-бутандисульфонат-аниона на хроматограмме стандартного раствора.

Все растворы хранят при температуре 5 °С и используются свежеприготовленными.

*Подвижная фаза (ПФ)*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 371,5 мг натрия карбоната безводного, 84 мг натрия гидрокарбоната, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску лиофилизата, соответствующую 11,1 мг адеметионина, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 12 мг динатрия бутандисульфоната, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,00 мм, анионообменная смола для хроматографии, 7 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | кондуктометрический. |
| Объём пробы | 25 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика 1,4-бутандисульфонат-аниона. |

Хроматографируют стандартный и испытуемый растворы.

*Время удерживания соединений.* 1,4-бутандисульфонат-анион – около 20 мин.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) 1,4-бутандисульфонат-аниона должен быть не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика 1,4-бутандисульфонат-аниона должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику 1,4-бутандисульфонат-аниона, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

**Время растворения.** Не более 1 мин (ОФС «Время растворения»).

К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**Прозрачность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен выдерживать сравнение с эталоном Y4 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 6,5 до 8,5 (раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» (ОФС «Время растворения», ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые.* В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые.* В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

**Родственные примеси**

1. ***S,S-изомер адеметионина.*** Не менее 55 %.

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

Все растворы хранят в защищённом от света месте и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 189,2 г аммония формиата в 700 мл воды, доводят рН раствора муравьиной кислотой безводной до 5,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1,0 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску препарата, соответствующую около 1,20 г адеметионина, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 32 мг стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания пика *S,S*-изомера адеметионина. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений. S,S*-изомер адеметионина – 1 (около 19 мин); *R,S*-изомер адеметионина – около 1,15.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

*- разрешение (RS)* между пиками *S,S*- и *R,S*-изомеров адеметионина должно быть не менее 2,0;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) *S,S*-изомера адеметионина должен быть не более 2,0;

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) *R,S*-изомера адеметионина должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика *S,S*-изомера адеметионина должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание *S,S*-изомера адеметионина в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

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

Все растворы хранят в защищённом от света месте и используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 12,6 г аммония формиата и 1,0 г натрия 1-октансульфоната в 900 мл воды, доводят рН раствора муравьиной кислотой безводной до 2,80±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1,0 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Метанол—буферный раствор 240:760.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 25 мг адеметионина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (А)*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 23,7 мг (точная навеска) стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (Б)*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца аденина*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,9 мг стандартного образца аденина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца S-аденозил-*L*-гомоцистеина*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 8,3 мг стандартного образца *S*-аденозил-L-гомоцистеина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 47,5 мг стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната, 1,0 мл раствора стандартного образца аденина, 1,0 мл раствора стандартного образца *S*-аденозил-L-гомоцистеина и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (Б). и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Аденин: *9H*-пурин-6-амин, CAS 73-24-5.

*S*-Аденозил-L-гомоцистеин: (2*S*)-2-амино-4-({[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метил}сульфанил)бутановая кислота, CAS 979-92-0.

Метилтиоаденозин: (2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-5-[(метилсульфанил)метил]оксолан-3,4-диол, CAS 2457-80-9.

*S*-Аденозилметионинамин: 3-амино-*S*-({[(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-5-(6-амино-9*H*-пурин-9-ил)-3,4-дигидроксиоксолан-2-ил]метил}-*S*-метилпропан-1-сульфаний, CAS 22365-13-5.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 5-кратное от времени удерживания пика основного вещества. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (Б) и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Адеметионин – 1 (около 6 мин.); аденин – около 0,6; *S-*аденозил*-*L*-*гомоцистеин – около 0,7; метилтиоаденозин – около 2,1; *S*-аденозилметионинамин – около 3,6.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

*- разрешение (RS)* между пиками аденина и *S-*аденозил*-*L*-*гомоцистеина должно быть не менее 1,5;

*- разрешение (RS)* между пиками *S-*аденозил*-*L*-*гомоцистеина и адеметионина должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (Б):

- *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) адеметионина должен быть не более 1,5;

*- относительное стандартное отклонение* площади пика адеметионина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику адеметионина, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

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

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: аденин – 0,37; метилтиоаденозин – 0,73; *S-*аденозил*-*L*-*гомоцистеин – 0,96; *S*-аденозилметионинамин – 1,35.

Содержание каждой из примесей в препарате, в процентах (*X*$)$, вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙5∙5∙P∙G∙398,44}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙25∙50∙L∙758,6}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙95,19} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика адеметионина на хроматограмме раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (Б); |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната, мг; |
|  | *P* | − | содержание адеметионина 1,4-бутандисульфоната в стандартном образце адеметионина 1,4-бутандисульфоната, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* |  | заявленное количество адеметионина в одном флаконе, мг. |

*Допустимое содержание примесей:*

-*S-*аденозил*-*L*-*гомоцистеин – не более 0,7 %;

- метилтиоаденозин – не более 2,0 %;

- *S*-аденозилметионинамин – не более 1,75 %;

- аденин – не более 0,5 %

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 5,0 %.

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

**Вода.**Не более 2,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) препарата и, в качестве растворителя, смесь метанол—формамид 1:1.

**Однородность дозирования.**Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования».

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,43 ЕЭ на 1 мг адеметионина (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Родственные примеси. Другие примеси» со следующими уточнениями.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают точную навеску препарата, соответствующую около 25 мг адеметионина, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (А) и испытуемый раствор.

Содержание адеметионина C15H22N6O5S в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙5∙10∙P∙G∙398,44}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙1∙25∙L∙ 758,6}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙1,05}{S\_{0}∙a\_{1}∙L },$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика адеметионина на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика адеметионина на хроматограмме раствора стандартного образца адеметионина1,4-бутандисульфоната (А); |
|  | *а*1 | − | навеска препарата, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната, мг; |
|  | *P* | − | содержание адеметионина 1,4-бутандисульфоната в стандартном образце адеметионина 1,4-бутандисульфоната, %; |
|  | *G* | − | средняя масса содержимого одного флакона, мг; |
|  | *L* |  | заявленное количество адеметионина в одном флаконе, мг; |
|  | *398,44* | – | молекулярная масса адеметионина; |
|  | *758,6* | – | молекулярная масса адеметионина 1,4-бутандисульфоната. |

**Хранение.** В защищённом от света месте.