МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Адеметионина бутандисульфонат, таблетки кишечнорастворимые** |  | **ФС** |
| **Адеметионин, таблетки кишечнорастворимые** |  |  |
| **Adenosylmethionini butanedisulfonas tabulettae enterosolubiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат адеметионина бутандисульфонат, таблетки кишечнорастворимые (таблетки кишечнорастворимые; таблетки кишечнорастворимые, покрытые оболочкой; таблетки кишечнорастворимые, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» 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 ОФС «Таблетки».

**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 точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 11,1 мг адеметионина, прибавляют воду, встряхивают в течение 5 мин и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,0 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.

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество адеметионина, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях).

***Первая стадия (кислотная)***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М; |
| Объем среды растворения: | 750 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 120 мин. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 120 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната*.Около 7,6 мг (точная навеска) стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде, и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество адеметионина C15H22N6O5S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната, мг; |
|  | *P* | – | содержание адеметионина 1,4-бутандисульфоната в стандартном образце адеметионина 1,4-бутандисульфоната, %; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *L* | – | заявленное количество адеметионина в одной таблетке, мг; |
|  | *398,44* | – | молекулярная масса адеметионина; |
|  | *758,6* | – | молекулярная масса адеметионина 1,4-бутандисульфоната. |

Через 120 мин в раствор должно перейти не более 10 % (*Q*) от заявленного количества адеметионина C15H22N6O5S.

***Вторая стадия (буферная)***

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Фосфатный буферный раствор рН 6,8 (2); |
| Объем среды растворения: | 1000 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 90 мин. |

*Испытуемый раствор.* После отбора проб на кислотной стадии в каждый сосуд для растворения прибавляют по 250 мл буферного раствора. Через 90 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации адеметионина около 0,02 мг/мл.

*Раствор стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната*.Около 7,6 мг (точная навеска) стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в воде и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 260 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество адеметионина C15H22N6O5S, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *А*1 | – | оптическая плотность испытуемого раствора; |
|  | *А*0 | – | оптическая плотность раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната; |
|  | *a*0 | – | навеска стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната, мг; |
|  | *F* |  | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | – | содержание адеметионина 1,4-бутандисульфоната в стандартном образце адеметионина 1,4-бутандисульфоната, %; |
|  | *L* | – | заявленное количество адеметионина в одной таблетке, мг. |
|  | *398,44* | – | молекулярная масса адеметионина; |
|  | *758,6* | – | молекулярная масса адеметионина 1,4-бутандисульфоната. |

Через 90 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества адеметионина C15H22N6O5S.

**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 точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 84 мг (точная навеска) адеметионина, прибавляют 40 мл ПФ, перемешивают на магнитной мешалке в течение 15 мин, доводят объём раствора этим же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 3,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 12 мг стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната, растворяют в ПФ и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 25 ºС; |
| Скорость потока | 0,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 260 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |
| Время хроматографирования | 1,5-кратное от времени удерживания *S,S*-изомера адеметионина. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений. S,S*-изомер адеметионина – 1 (около 18 мин); *R,S*-изомер адеметионина – около 1,1.

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

*- разрешение* (*RS*) между пиками *S,S*- и *R,S*-изомеров должно быть не менее 1,5;

- *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»).

*Буферный раствор.* Растворяют 6,3 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 245:755.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, содержащую около 80 мг (точная навеска) адеметионина, прибавляют ПФ, перемешивают в течение 15 мин, доводят объём раствора этим же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют.

*Раствор стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (А)*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 15,3 мг (точная навеска) стандартного образца адеметионин 1,4-бутандисульфоната, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

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

*Раствор стандартного образца аденина*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 16 мг (точная навеска) стандартного образца аденина, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца S-аденозил-*L*-гомоцистеина*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 8 мг (точная навеска) стандартного образца *S*-аденозил-L-гомоцистеина, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор метилтиоаденозина.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 16 мг (точная навеска) метилтиоаденозина, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Стандартный раствор*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (Б), 1,0 мл раствора стандартного образца аденина, 1,0 мл раствора стандартного образца S-аденозил-L-гомоцистеина, 1,0 мл раствора метилтиоаденозина и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 15,3 мг стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната, 1,0 мл раствора стандартного образца аденина, 1,0 мл раствора стандартного образца *S*-аденозил-L-гомоцистеина, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 200 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната (А) и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора 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; |
| Температура колонки | 25 ºС; |
| Скорость потока | 1,25 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, стандартный раствор и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Адеметионин – 1 (около 9 мин); 1,4-бутандисульфоновая кислота – около 0,14; аденин – около 0,4; *S-*аденозил*-*L*-*гомоцистеин – около 0,55; метиотиоаденозин – около 1,5; *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 стандартного раствора:

- *фактор асимметрии* *пиков* (*AS*) адеметионина, аденина, *S-*аденозил*-*L*-*гомоцистеина и метилтиоаденозина должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площадей пиков адеметионина, аденина, *S-*аденозил*-*L*-*гомоцистеина и метилтиоаденозина должно быть не более 5,0 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам адеметионина, аденина, *S-*аденозил*-*L*-*гомоцистеина и метилтиоаденозина должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

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

Содержание каждой из примесей *S*-аденозил-L-гомоцистеина, метилтиоаденозина, аденина в препарате, в процентах (, вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика каждой из примесей *S*-аденозил-L-гомоцистеина, метилтиоаденозина, аденина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика каждой соответствующей примеси на хроматограмме стандартного раствора, |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца каждой из примесей *S*-аденозил-L-гомоцистеина, метилтиоаденозина, аденина, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* |  | заявленное количество адеметионина одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание основного вещества в стандартном образце каждой соответвующей примеси, %. |

Содержание любой другой примеси в препарате в процентах ( вычисляют по формуле:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика адеметионина на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца адеметионин 1,4-бутандисульфоната, мг; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* |  | заявленное количество адеметионина одной таблетке, мг; |
|  | *P* | − | содержание адеметионина 1,4-бутандисульфоната в стандартном образце адеметионина 1,4-бутандисульфоната, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- *S-*аденозил*-L-*гомоцистеин – не более 1,5 %;

- метилтиоаденозин – не более 2,5%;

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

- аденин – не более 1,5 %

- любая другая примесь – не более 0,2 %;

- сумма неидентифицированных примесей – не более 1,0 %;

- сумма примесей – 5,5%.

Не учитывают пики 1,4-бутандисульфоновой кислоты, и пики, площадь которых менее площади пика основного вещества на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

**Микробиологическая чистота.** В соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

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

*Раствор стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают около 38 мг (точная навеска) стандартного образца адеметионина1,4-бутандисульфоната, растворяют в воде и доводят объём раствора этим же растворителем до метки.

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

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната:

- *фактор асимметрии* *пиков* (*AS*) адеметионина, аденина, *S-*аденозил*-L-*гомоцистеина и метилтиоаденозина должен быть не более 2,0;

*- относительное стандартное отклонение* площадей пиков адеметионина, аденина, *S-*аденозил*-L-*гомоцистеина и метилтиоаденозина должно быть не более 2,0 % (6 определений);

*- эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам адеметионина, аденина, *S-*аденозил*-L-*гомоцистеина и метилтиоаденозина должна составлять не менее 1500 теоретических тарелок.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика адеметионина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика адеметионина на хроматограмме раствора стандартного образца адеметионина 1,4-бутандисульфоната; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, 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 одной таблетки, мг; |
|  | *L* |  | заявленное количество адеметионина в одной таблетке, мг; |
|  | *398,44* | – | молекулярная масса адеметионина; |
|  | *758,6* | – | молекулярная масса адеметионина 1,4-бутандисульфоната. |

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