**Налоксона гидрохлорид дигидрат ФС**

**Налоксон**

**Naloxoni hydrochloridum dihydricum Вводится впервые**

3,14-Дигидрокси-17-(проп-2-ен-1-ил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-она гидрохлорид дигидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C19H21NO4·HCl·2H2O | М.м. 399,87 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % налоксона гидрохлорида C19H21NO4·HCl в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок.

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, растворим или умеренно растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в толуоле.

**Подлинность**.

*1. ИК-спектрометрия (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»).* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата.

*2. Тонкослойная хроматография* (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Смесь растворителей. Аммиака раствор разведённый 3,4 %—бутанол* 6:10. Используют верхний слой смеси.

*Подвижная фаза (ПФ*). Метанол—смесь растворителей 5:95.

*Раствор для опрыскивания*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают0,5 г калия феррицианида, растворяют в железа(III) хлорида растворе 10,5 %, доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. В мерный цилиндр помещают 8 мг субстанции, растворяют в 0,5 мл воды и доводят объем раствора метанолом до 1 мл.

*Раствор стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата.* В мерный цилиндр помещают 8 мг стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата, растворяют в 0,5 мл воды и доводят объем раствора метанолом до 1 мл.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдет около 80-90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают раствором для опрыскивания и просматривают при дневном свете.

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, интенсивности окраски и величине должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата.

*3. Качественная реакция*. Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От –181 до –170 в пересчете на безводное вещество (2 % раствор субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора**. Раствор 0,5 г субстанции в 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B9 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щелочность.** Растворяют 0,5 г субстанции в 25,0 мл воды, прибавляют 50 мкл метилового красного раствора 0,05 %. Окраска полученного раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,2 мл натрия гидроксида раствора 0,02 М или хлористоводородной кислоты раствора 0,02 М.

**Родственные примеси**

# *Примесь D.* Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Раствор А*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,58 г аммония гидрокарбоната, растворяют в 950 мл воды, доводят pH раствора до 9,0 аммиака раствором концентрированным 25 % и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—раствор А 20:80.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—раствор А 40:60.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 г субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 1 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца налоксона примеси D (А)*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 1 % и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 % до метки.

*Раствор стандартного образца налоксона примеси D (Б)*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца налоксона примеси D (А) и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 % до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мл испытуемого раствора, 2,0 мл раствора стандартного образца налоксона примеси D (А) и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 % до метки.

Примечания.

Примесь B: 14-Дигидрокси-17-(проп-2-ен-1-ил)-3-[(проп-2-ен-1-ил)окси]-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 1352085-46-1.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 25 × 0,46 см, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура |  | 40 оС |
| Скорость потока |  | 2,0 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объем пробы |  | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–50 | 100 | 0 |
| 50–51 | 100→0 | 0→100 |
| 51–60 | 0 | 100 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор стандартного образца налоксона примеси D (Б) и раствор для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Налоксон – 1 (около 50 мин), примесь D – около 0,8.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы фактор асимметрии пика (AS) налоксона примеси D должен быть не более 1,8.

*Допустимое содержание примеси*.

На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика налоксона примеси D не должна превышать 1,5 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца налоксона примеси D (Б) (не более 0,0075 % ).

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

*Раствор А*. В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,1 г натрия октансульфоната, растворяют в 950 мл воды, доводят pH раствора до 2,0 фосфорной кислоты раствором 50 % и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—тетрагидрофуран—раствор А 2:4:94.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—тетрагидрофуран—раствор А 17:4:79.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,125 г субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор для идентификации пиков*. Содержимое флакона стандартного образца налоксона для идентификации пиков растворяют в 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Примечания.

Примесь A: 3,14-Дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 33522-95-1.

Примесь B: 14-Дигидрокси-17-(проп-2-ен-1-ил)-3-[(проп-2-ен-1-ил)окси]-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 1352085-46-1.

Примесь C: 3,10α,14-Тригидрокси-17-(проп-2-ен-1-ил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, PubChem 71749209.

Примесь E: 3,3',14,14'-Тетрагидрокси-17,17'-бис(проп-2-ен-1-ил)-4,5α:4',5'α-диэпокси[2,2'-биморфинан]-6,6'-дион, CAS 211738-08-8.

Примесь F: 3,10β,14-Тригидрокси-17-(проп-2-ен-1-ил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, PubChem 71749208.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 125 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура |  | 40 оС |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–40 | 100→0 | 0→100 |
| 40–50 | 0 | 100 |
| 50–51 | 0→100 | 100→0 |
| 51–60 | 100 | 0 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор для идентификации пиков и раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.

*Относительное время удерживания соединений*. Налоксон – 1 (около 11 мин), примесь C – около 0,6, примесь A – около 0,8, примесь F – около 0,9, примесь D – около 1,1, примесь E – около 3,0, примесь B – около 3,2.

*Идентификация примесей*. Для идентификации пиков используется хроматограмма раствора для идентификации пиков и прилагаемая к стандартному образцу налоксона для идентификации пиков.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для идентификации пиков отношение максимум/минимум (*p/v*) между пиками налоксона и налоксона примеси D должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы:

– отношение сигнал/шум (S/N) для пика налоксона должно быть не менее 10;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика налоксона должно быть не более 5 % (6 определений);

– фактор асимметрии пика (AS) налоксона должен быть не более 2,0.

*Поправочный коэффициент*. Для расчёта содержания площадь пика E умножается на 0,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей A, B, С, E и F не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %).

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать четырехкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

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

**Вода**. От 7,5 % до 11,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 %. (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции.

**Тяжелые металлы**. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 0,5 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**Бактериальные эндотоксины**. Не более 35 ЕЭ на 1 мг налоксона гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл спирта 96 %, прибавляют 5,0 мл 0,01 М хлористоводородной кислоты и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида этанольным. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида этанольного соответствует 36,38 мг налоксона гидрохлорида C19H21NO4·HCl.

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

\*Приводится для информации.