**Налтрексон ФС**

**Налтрексон**

**Naltrexonum Вводится впервые**

3,14-Дигидрокси-17-(циклопропилметил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он



|  |  |
| --- | --- |
| C20H23NO4 | М. м. 341,40 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % налтрексона C20H23NO4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** От белого до светло-коричневого или светло-жёлтого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в бензиловом спирте, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

**Подлинность.***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 налтрексона.

**Угол вращения.** От –220 до –205 ° в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Поляриметрия»).

 Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М должен выдерживать сравнение с эталоном 1 (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

 **Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном В6 или Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси**

***Δ7-налтрексон.*** Не более 0,01 %. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Испытуемый раствор и стандартный раствор используют свежеприготовленными.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 600 мл воды, 10,0 г фосфорной кислоты концентрированной, 200 мл ацетонитрила, перемешивают и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 2,28 г дикалия гидрофосфата, растворяют в 900 мл воды. Доводят рН раствора фосфорной кислоты раствором 10 % до 6,50±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил—вода 500:500.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг (точная навеска) Δ7-налтрексона, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,1 г субстанции, растворяют в стандартном растворе и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание.

 Δ7-Налтрексон*:* 3,14-дигидрокси-17-(циклопропилметил)-4,5α-эпокси-7,8-дидегидроморфинан-6-он, CAS 123086-68-0.

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 3 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 5 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-3 | 90 | 10 |
| 3-15 | 90→60 | 10→40 |
| 15-22 | 60→10 | 40→90 |
| 22-30 | 10 | 90 |
| 30-32 | 10→90 | 90→10 |
| 32-35 | 90 | 10 |

*Относительное время удерживания соединений.* Налтрексон – 1 (около 20,9 мин); Δ7-налтрексон – около 1,1.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме стандартного раствора:

– *относительное стандартное отклонение* площади пика Δ7- налтрексона должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *отношение сигнал/шум (S/N)* для пика Δ7-налтрексона должно быть не менее 10 ;

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику Δ7-налтрексона, должна составлять не менее 2000 теоретических тарелок.

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками налтрексона и Δ7- налтрексона должно быть не менее 1,2.

Содержание Δ7-налтрексона в субстанции в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙10∙P∙0,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙100∙100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙2000}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | – | площадь пика примеси Δ7- налтрексона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S0* | – | площадь пика примеси Δ7- налтрексона на хроматограмме стандартного раствора ; |
|  | *а1* | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а0* | – | навеска Δ7- налтрексона, мг; |
|  | *P* | – | содержание Δ7- налтрексона в Δ7-налтрексоне, %. |

***Другие примеси.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Испытуемый раствор и раствор стандартного образца налтрексона используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 2 л помещают 1,08 г натрия октансульфоната, 7,2 г натрия ацетата безводного, растворяют в 800 мл воды, прибавляют 200 мл метанола и 1,0 мл триэтиламина, перемешивают, охлаждают до комнатной температуры. Доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 6,10±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В химический стакан вместимостью 2 л помещают 1,08 г натрия октансульфоната, 7,2 г натрия ацетата безводного, растворяют в 400 мл воды, прибавляют 600 мл метанола и 1,0 мл триэтиламина, перемешивают, охлаждают до комнатной температуры. Доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 6,10±0,05.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 22,5 мг (точная навеска) субстанции, прибавляют 1,5 мл метанола, 0,6 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают до растворения и доводят объём раствора фосфорной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца налтрексона примеси С.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4,0 мгстандартного образца налтрексона примеси С, растворяют в фосфорной кислоты растворе 0,1 М, доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора фосфорной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 22,3 мг стандартного образца налтрексона, прибавляют 1,5 мл метанола, 0,6 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и 1,0 мл раствора стандартного образца налтрексона примеси С, перемешивают до растворения и доводят объём раствора фосфорной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора для проверки пригодности хроматографической системы и доводят объём раствора фосфорной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора фосфорной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Примечание.

Примесь В (нороксиморфон): 3,14-Дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 33522-95-1;

примесь C: 17-(бут-3-ен-1-ил)-3,14-дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 131670-05-8.

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 3,9 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 4 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0-35 | 100→0 | 0→100 |
| 35-36 | 0→100 | 100→0 |
| 36-40 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Налтрексон – 1 (около 11 мин); примесь В – около 0,59; примесь С – около 1,19.

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

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

– *разрешение (RS)* между пиками налтрексона и примеси C должно быть не менее 2,0;

–  *фактор асимметрии* пика (*AS*) налтрексона должен быть не более 1,4;

– *относительное стандартное отклонение* площади пика налтрексона должно быть не более 5,0 % (6 определений).

 Содержание каждой из примесей в субстанции в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормирования.

 *Допустимое содержание примесей:*

– каждая из примесей В и C – не более 0,14 %;

– любая другая примесь – не более 0,1 %;

– сумма примесей – не более 1,0 %.

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

**Вода.** Не более 0,5 % (ОФС «Определение воды», метод К.Фишера). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции и 40 мл метанола.

**Сульфатная зола.** Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции, с использованием эталонного раствора 2.

Остаточные органические растворители. В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

 \***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,21 ЕЭ на 1 мг налтрексона (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции c концентрацией 10 мг/мл налтрексона в 1 мл спирта 96 %.

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

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

Около 0,26 г (точная навеска) субстанции растворяют в 80 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,14 мг налтрексона C20H23NO4.

 **Хранение.** В плотно закрытой упаковке в защищённом от света месте.

\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.