**Налтрексона моногидрат ФС**

**Налтрексон**

**Naltrexoni monohydricum Вводится впервые**

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



|  |  |
| --- | --- |
| C20H23NO4·H2O | М. м. 359,42 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,5 % 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**

*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 налтрексона.

*2. ВЭЖХ.* Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика налтрексона на хроматограмме раствора стандартного образца налтрексона (раздел «Родственные примеси»).

**Удельное вращение.** От –205 до –220 в пересчёте на безводное вещество 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 быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B6 или Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 1,1 г натрия октансульфоната, растворяют в 800 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 2,3±0,1. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объем раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца налтрексона.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг стандартного образца налтрексона, растворяют в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца налтрексона примеси С.* В 2,5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М растворяют 5,0 мг стандартного образца налтрексона примеси С.

*Раствор для проверки* разделительной способности *хроматографической системы. В* мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца налтрексона примеси С, доводят объем раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

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

Примечание.

Примесь А: 3,14-Дигидрокси-6-оксо-4,5α-эпоксиморфинан-17-карбальдегид, CAS 1007856-83-8;

примесь В: 3,14-Дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 33522-95-1;

примесь С: 17-(Бут-3-ен-1-ил)-3,14-дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 131670-05-8;

примесь D: 3,3',14,14'-Тетрагидрокси-17,17'-бис(циклопропилметил)-4,5α:4',5'α-диэпокси[2,2'-биморфинан]-6,6'-дион, CAS 607732-61-6;

примесь E: 14-Гидрокси-17-(циклопропилметил)- 3-(циклопропилметокси)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 767615-69-0;

примесь F: 3,10α,14-Тригидрокси-17-(циклопропилметил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 604767-82-0;

примесь G: 3,10β,14-Тригидрокси-17-(циклопропилметил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 604767-82-0;

примесь Н: 17-Бутил-3,14-дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 49835-64-1;

примесь I: 3,14-Дигидрокси-17-(циклопропилметил)-4,5α-эпоксиморфинан-6,10-дион, CAS 96445-14-6;

примесь J: 14-Гидрокси-3-метокси-17-(циклопропилметил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 16617-07-5​.

*Хроматографические условия:*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования.*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–45 | 90→55 | 10→45 |
| 45–47 | 55→90 | 45→10 |
| 47–55 | 90 | 10 |

Хроматографируют испытуемый раствор, раствор сравнения, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца налтрексона.

*Относительное время удерживания соединений.* Налтрексон – 1 (около 17,5 мин); примесь A – около 0,4; примесь B – около 0,6; примесь F – около 0,7; примесь G – около 0,8; примесь C – около 1,05; примесь H – около 1,1; примесь I – около 1,2; примесь J – около 1,28; примесь D – около 1,32; примесь E – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками налтрексона и примеси С должно быть не менее 2,0.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

– *фактор асимметрии* пика (*AS*) налтрексона должен быть не более 2,0;

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

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси D умножается на 0,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков каждой из примесей С, D, E, F и G не должны более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площади пиков каждой из примесей A, B, H, I и J не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

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

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод К.Фишера). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции и, в качестве растворителя, 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 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 в спирте 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»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

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

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

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