МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Налтрексона гидрохлорид ФС**

**Налтрексон**

**Naltrexoni hydrochloridum Вводится впервые**

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



|  |  |
| --- | --- |
| C20H23NO4·HCl | М. м. 377,86 |

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

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Растворим в воде, мало растворим в этаноле 96 % и практически нерастворим в метиленхлориде.

**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 гидрохлорида.

 *Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 20,0 мг субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Добавляют аммиака раствор 10 % до щелочной реакции и 10 мл метиленхлорида, встряхивают, оставляют в покое до расслаивания слоев. Собирают органический слой и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток высушивают в вакууме.

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

*3. Качественная реакция.* Растворяют 0,1 г субстанции в воде и доводят объем раствора до 10 мл тем же растворителем. Полученный раствор должен давать реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**\*\*Прозрачность раствора.** Раствор 0,4 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном 1 (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*\*Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветнымили выдерживать сравнения с эталонами Y6 или B6 (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**Угол вращения.** От – 195° до – 187° в пересчёте на безводное вещество (2 % раствор субстанции в воде ОФС «Поляриметрия»).

 Кислотность или щелочность. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,4 г субстанции, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки. К 10 мл полученного раствора добавляют 0,05 мл метилового красного раствор 0,05 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида или 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 1,1 г натрия октансульфоната и доводят рН фосфорной кислотой до 2,3±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоте 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца налтрексона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца налтексона гидрохлорида, растворяют в хлористоводородной кислоте 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси С.* В виалу помещают около 5,0 мг (точная навеска) стандартного образца примеси С, растворяют в 2,5 мл хлористоводородной кислоты 0,1 М.

*Раствор сравнения* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси С, доводят объем раствора хлористоводородной кислотой 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислотой 0,1 М до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения, доводят объём раствора хлористоводородной кислотой 0,1 М до метки.

Примечание

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

 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 (HCl);

 Примесь D (Псевдоналтрексон ): 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 Е: 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;

 Примесь G: 3,10β,14-Тригидрокси-17-(циклопропилметил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он;

 Примесь Н: 17-Бутил-3,14-дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 49835641;

 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 |

Последовательно хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор стандартного образца налтрексона гидрохлорида, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительные времена удерживания соединений.* Налтрексон – 1 (около 16 мин); примесь A – около 0,4; примесь B – около 0,7; примесь F– около 0,8; примесь G – 0,9; примесь С – 1,05; примесь Н – 1,1; примесь I – 1,2; примесь J – 1,3; примесь D – 1,4; примесь Е – 1,7.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения *разрешение* (*R*) между пиками примеси С и налтрексоном должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца налтрексона гидрохлорида *фактор асимметрии* пика (*AS*) налтрексона должен быть не менее 0,8 и не более 1,5.

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

*Поправочный коэффициент.* Для расчета содержания площади пиков следующей примеси умножается на соответствующий поправочный коэффициент: примесь D – 0,4.

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах (*Хi*) вычисляют согласно методу нормироавания (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

– площади пиков примесей С, D, Е, F, G каждой не должны превышать двукратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– площади пиков примесей А, В, Н, I, J каждой 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 0,10 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 10 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы и площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 10,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,2 г (точная навеска) субстанции.

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

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

**\*\*Бактериальные эндотоксины**.Не более 0,21 ЕЭ/мг субстанции в пересчете на безводное вещество.

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

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

Около 0,20 г (точная навеска) субстанции помещают в коническую колбу, растворяют в 60 мл этанола 96 %, добавляют 1,0 мл хлористоводородной кислоты 0,1 М. Полученный раствор титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида. На кривой титрования наблюдают 3 точки перегиба. Учитывают расход титранта между первыми 2 точками перегиба на кривой титрования налтрексона гидрохлорида.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 37,79 мг налтрексона гидрохлорида C20H23NO4·HCl.

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

\* Приводится для информации.

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