**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Налоксона гидрохлорид, раствор для инъекций** |  | **ФС** |
| **Налоксон, раствор для инъекций** |  |  |
| **Naloxoni hydrochloridum, solutio pro injectionibus** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат налоксона гидрохлорид, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит налоксона гидрохлорид дигидрат в количестве эквивалентном не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества налоксона гидрохлорида C19H21NO4·HCl.

**Описание.** Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность**

*1. ВЭЖХ*. Время удерживания пика основного вещества на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания пика налоксона на хроматограмме раствора стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата (раздел «Количественное определение»).

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Аммиака раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 15 мл аммиака раствора 13,5 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ*). Смешивают 60 мл аммиака раствора с 100 мл 2-пропанола. К 95 мл полученного раствора прибавляют 5,0 мл метанола.

*Раствор для детектирования.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 0,5 г калия феррицианида, растворяют в железа(III) хлорида растворе 10,5 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор*. В делительную воронку вместимостью 50 мл помещают объём препарата, соответствующий около 2,0 мг налоксона гидрохлорида, прибавляют 1,0 мл аммония хлорида буферного раствора рН 10,0 и экстрагируют трижды порциями по 20 мл смеси 2-пропанол—хлороформ 1:3. Полученный объединённый экстракт высушивают натрия сульфатом безводным, фильтруют и упаривают досуха. Сухой остаток количественно переносят с помощью метанола в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают навеску стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата, соответствующую 10,0 мг налоксона гидрохлорида, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят по 20 мкл испытуемого раствора (2 мкг) и раствора стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата (2 мкг). Пластинку с нанесенными 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 при температуре 80 °C в течение 15 мин, опрыскивают раствором для детектирования 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.* Препарат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

**pH.** От 3,0 до 6,5 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые.* В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые.* В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

*Буферный раствор*. Растворяют 1,1 г натрия октансульфоната в воде и доводят значение рН раствора фосфорной кислотой разведённой 55% до 2,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—тетрагидрофуран—буферный раствор 20:40:940.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—тетрагидрофуран—буферный раствор 170:40:790.

*Испытуемый раствор.* При необходимости препарат разводят хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до получения концентрации налоксона гидрохлорида около 0,4 мг/мл.

*Раствор стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата.* Около 25 мг (точная навеска)стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор для идентификации пиков*. В мерную колбу вместимостью 5 мл помещают 5 мг стандартного образца налоксона для идентификации пиков, содержащего примеси А, В, С, D и Е, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Примечание

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.

Примесь D: 3,14-дигидрокси-7,8-дидегидро-17-(проп-2-ен-1-ил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он, CAS 26451-92-3.

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.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 40 ºС; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 100 мкл. |

*Режим хроматографирования*.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–40 | 100→0 | 0→100 |
| 40–50 | 0 | 100 |
| 50-55 | 0→100 | 100→0 |

Хроматографируют раствор для идентификации пиков, раствор стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата и испытуемый раствор.

*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 3,2, примесь B – около 3,4.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора для идентификации пиков:

*– разрешение (RS)* между пиками примеси F и налоксона должно быть не менее 1,0;

– *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками налоксона и примеси D должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора стандартного образца налоксона гидрохлорида тригидрата *относительное стандартное отклонение* площади пика налоксона должно быть не более 10,0 % (6 определений).

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

Содержание любой примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙1∙F∙P∙363,84}{S\_{0}∙25∙25∙50∙L∙399,87}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙363,84}{S\_{0}∙31250∙L∙399,87},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика налоксона на хроматограмме раствора стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание налоксона гидрохлорида дигидрата в стандартном образце налоксона гидрохлорида дигидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество налоксона гидрохлорида, мг/мл; |
|  | *363,84* | **–** | молекулярная масса налоксона гидрохлорида;  |
|  | *399,87* | **–** | молекулярная масса налоксона гидрохлорида дигидрата. |

*Допустимое содержание примесей:*

– примесь D – не более 0,3 %;

– каждой из примесей А, В, С, Е, F – не более 0,2 %;

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

– сумма примесей – не более 0,8 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата (менее 0,05 %).

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

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

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

*Раствор стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца налоксона дигидрата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М и доводят объём растворителем тем же растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Объём пробы | 25 мкл. |

Хроматографируют раствор стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата:

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

*– относительное стандартное отклонение* площади пика налоксона должно быть не более 2,0 % (6 определений).

Содержание налоксона гидрохлорида C19H21NO4·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F∙P∙363,84}{S\_{0}∙50∙L∙399,87},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где: | *S*1 | – | площадь пика налоксона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика налоксона на хроматограмме раствора стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата; |
|  | *F* | – | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *a*0 | *–* | навеска стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата, мг; |
|  | *P* | – | содержание налоксона гидрохлорида дигидрата в стандартном образце налоксона гидрохлорида дигидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество налоксона гидрохлорида, мг/мл; |
|  | 363,84 | – | молекулярная масса налоксона гидрохлорида; |
|  | 399,87 | – | молекулярная масса налоксона гидрохлорида дигидрата. |

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