МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Налтрексона гидрохлорид, таблетки** |  | **ФС** |
| **Налтрексон, таблетки** |  |  |
| **Naltrexoni hydrochloridi tabulettae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат налтрексона гидрохлорид, таблетки. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведенным требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества налтрексона гидрохлорида C20H23NO4·HCl.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

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

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Количество налтрексона гидрохлорида, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

Растворы, содержащие налтрексона гидрохлорид, используют свежеприготовленными.

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Испытуемый раствор*. В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации налтрексона гидрохлорида около 0,05 мг/мл.

*Раствор стандартного образца налтрексона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца налтрексона гидрохлорида (раздел «Количественное определение») и доводят объём раствора водой до метки.

Количество налтрексона гидрохлорида C20H23NO4·HCl, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P∙5}{S\_{0}∙L·20∙100}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·F∙P}{S\_{0}∙L·400} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика налтрексона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика налтрексона на хроматограмме раствора стандартного образца налтрексона гидрохлорида; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца налтрексона гидрохлорида, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание налтрексона гидрохлорида в стандартном образце налтрексона гидрохлорида, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество налтрексона гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 80 % (*Q*) налтрексона гидрохлорида C20H23NO4·HCl.

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

Растворы, содержащие налтрексона гидрохлорид и его примеси, используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* В 800 мл воды растворяют 1,08 г натрия октансульфоната и 23,8 г натрия ацетата, прибавляют 1 мл триэтиламина и 200 мл метанола и доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 6,5±0,1.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* В 400 мл воды растворяют 1,08 г натрия октансульфоната и 23,8 г натрия ацетата, прибавляют 1 мл триэтиламина и 600 мл метанола и доводят рН уксусной кислотой ледяной до 6,5±0,1.

*Растворитель.* Метанол—хлористоводородной кислоты раствор 0,1 М 30:70.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 50 мг налтрексона гидрохлорида, прибавляют 30 мл растворителя, встряхивают в течение 30 мин, доводят объём раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Раствор стандартного образца налтрексона гидрохлорида.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца налтрексона гидрохлорида, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 4 мг стандартного образца налтрексона примеси C, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 0,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора раствором стандартного образца налтрексона гидрохлорида до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца налтрексона гидрохлорида и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь C: 17-(бут-3-ен-1-ил)-3,14-дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он.

*Хроматографические условия*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Колонка |  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки |  | 45 °C; |
| Скорость потока |  | 1,5 мл/мин; |
| Детектор |  | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объем пробы |  | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–35 | 100→0 | 0→100 |
| 35–37 | 0→100 | 100→0 |
| 37–45 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодностихроматографической системы и испытуемый раствор.

*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 пригодностихроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками налтрексона и примеси C должно быть не менее 10;

- *фактор асимметрии* *пика (AS)* налтрексона должен быть не более 1,4.

*Допустимое содержание примесей.* Содержание каждой из примесей в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»):

- любая примесь – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Однородность дозирования. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

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

*Подвижная фаза (ПФ).* В 690 мл воды растворяют 1,08 г натрия октансульфоната и 23,8 г натрия ацетата, прибавляют 1 мл триэтиламина и 310 мл метанола и доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 6,5±0,1.

Хроматографируют раствора стандартного налтрексона гидрохлорида и испытуемый раствор.

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

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

*- относительное стандартное отклонение* площади пика налтрексона должно быть не более 2,0 % (6 введений).

Содержание налтрексона гидрохлорида C20H23NO4·HCl в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}·P·G∙50}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·20}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·P·G∙2,5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика налтрексона на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика налтрексона на хроматограмме раствора стандартного образца налтрексона гидрохлорида; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца налтрексона гидрохлорида, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание налтрексона гидрохлорида в стандартном образце налтрексона гидрохлорида, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество налтрексона гидрохлорида в одной таблетке, мг. |

**Хранение.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств».