**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Налбуфина гидрохлорид дигидрат** |  | **ФС** |
| **Налбуфин** |  |  |
| **Nalbuphini hydrochloridum dihydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| 17-(Циклобутилметил)-4,5α-эпоксиморфинан-3,6α,14-триола гидрохлорид дигидрат | |
|  | |
| C21H27NO4·HCl·2H2O | М.м. 429,94 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % налбуфина гидрохлорида C21H27NO4·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Белый кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в метаноле, умеренно растворим в воде, практически нерастворим в хлороформе.

**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 налбуфина гидрохлорида.

*2. Спектрофотометрия*(ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»). Спектр поглощения 0,01 % раствора субстанции в хлористоводородной кислоты растворе 0,1 М в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 284 нм. Спектр поглощения 0,01 % раствора субстанции в натрия гидроксида растворе 0,1 М в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 297 нм.

*3. Качественная реакция.* Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение.** От -160,0 до -150,0 в пересчете на сухое вещество (2 % раствор субстанции, ОФС «Поляриметрия»).

**Прозрачность раствора.** Раствор субстанции 2 % должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным(ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**pH.** От 4,5 до 6,5 (2 % раствор субстанции, ОФС «Ионометрия», метод 3).

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

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 1,08 г натрия октансульфоната и 23,8 г натрия ацетата тригидрата в 550 мл воды, прибавляют 1 мл триэтиламина, 450 мл метанола, перемешивают и доводят значение рН до 6,5±0,1 уксусной кислотой ледяной.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 25 мг субстанции, растворяют в ПФ и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 л испытуемого раствора и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,0 мл раствора сравнения А и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения Б и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, деактивированный по отношению к основаниям, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 280 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 2,5-кратное от времени удерживания пика налбуфина. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

*\*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора сравнения А *фактор асимметрии пика (AS)* налбуфина должен быть не более 2,0.

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

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси с относительным временем удерживания около 1,51 не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %);

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

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать трёхкратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения А (не более 1,5 %).

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

**Вода.** Не более 8,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции.

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

**Тяжелые 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 5 ЕЭ на 1 мг налбуфина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Около 0,4 г (точная навеска) субстанции растворяют в 50 мл уксусной кислоты ледяной, прибавляют 10 мл ртути(II) ацетата раствора 5 % и титруют 0,1 Мраствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование») или с индикатором (1 капля кристаллического фиолетового раствора 0,1 %) до перехода окраски в жёлто-зелёную.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1М раствора хлорной кислоты соответствует 39,39 мг налбуфина гидрохлорида C21H27NO4·HCl.

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

\*Проверка разделительной способности должна быть приведена в нормативной документации производителя.