**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Налоксона гидрохлорид дигидрат** |  | **ФС.2.1.0513** |
| **Налоксон** |  |  |
| **Naloxoni hydrochloridum dihydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C19H21NO4·HCl·2H2O | М.м. 399,87  |
| [51481-60-8] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

3,14-Дигидрокси-17-(проп-2-ен-1-ил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-она гидрохлорид дигидрат).

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % налоксона гидрохлорида C19H21NO4·HCl в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

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

\*Гигроскопичен.

**Растворимость**. Легко растворим в воде, умеренно или мало растворим в спирте 96 %.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней 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 фармакопейного стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата.

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

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля G.

*Подвижная фаза (ПФ*). Метанол—смесь растворителей 5:95.

*Растворитель.* Аммиака раствор 2 М—бутанол 36:60; используют верхний слой.

*Испытуемый раствор*. Растворяют 8 мг субстанции в 0,5 мл воды и доводят объём раствора метанолом до 1 мл.

*Раствор стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата.* Растворяют 8 мг фармакопейного стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата в 0,5 мл воды и доводят объём раствора метанолом до 1 мл.

*Реактив 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.

На линию старта пластинки наносят по 5 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата. Пластинку с нанесёнными пробами сушат на воздухе, помещают в камеру с ПФ и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт ПФ пройдёт около 80–90 % длины пластинки от линии старта, её вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей, опрыскивают реактивом для детектирования и просматривают в видимом свете.

*Результат.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению, величине и окраске должна соответствовать зоне адсорбции налоксона на хроматограмме раствора стандартного образца налоксона гидрохлорида дигидрата.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –170 до –181 в пересчёте на безводное вещество (2 % раствор субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, ОФС «Оптическое вращение»).

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

**Цветность раствора**. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B9 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щёлочность.** К 10 мл раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», прибавляют 50 мкл метилового красного раствора 0,05 %. Окраска раствора должна изменяться при прибавлении не более 0,2 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида или 0,2 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Родственные примеси**

***1. Примесь D.*** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Буферный раствор.* Растворяют 1,58 г аммония гидрокарбоната в 950 мл воды и доводят значение pH аммиака раствором концентрированным 25 % до 9,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. Ацетонитрил—буферный раствор 200:800.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Ацетонитрил—буферный раствор 400:600.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 0,5 г (точная навеска) субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 1 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси D*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 10 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 1 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 % до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца примеси D и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 % до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 4,0 мл испытуемого раствора, 2,0 мл раствора стандартного образца примеси D и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 % до метки.

Примечание

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

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура  | 40 °С |
| Скорость потока | 2,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 210 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–50 | 100 | 0 |
| 50–51 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 51–60 | 0 | 100 |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Налоксон – 1 (около 50 мин), примесь D – около 0,8.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси D используют относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора сравнения.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси D и налоксона должно быть не менее 5;

- *фактор асимметрии пика* (*AS*) примеси D должен быть не более 1,8.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора площадь пика примеси D не должна превышать 1,5 площади пика примеси D на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,0075 %).

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

*Буферный раствор*. Растворяют 1,1 г натрия октансульфоната в 950 мл воды и доводят значение pH фосфорной кислотой разведённой 42,5 % до 2,0, количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

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

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Тетрагидрофуран—ацетонитрил—буферный раствор 40:170:790.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,125 г субстанции, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 1 % и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 % до метки. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 % до метки.

*Раствор для идентификации*. Растворяют содержимое флакона фармакопейного стандартного образца налоксона для идентификации пиков, содержащего примеси A, B, C, D, E и F в 1,0 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 %.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2,5 мл раствора сравнения и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 1 % до метки.

Примечание

Примесь A: 3,14-дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он [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 [1352085-46-1].

Примесь C: 3,10α,14-тригидрокси-17-(проп-2-ен-1-ил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он [2139253-68-0].

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 [211738-08-8].

Примесь F: 3,10β,14-тригидрокси-17-(проп-2-ен-1-ил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он [2139253-69-1].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 125 × 4,0 мм, силикагель октилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура  | 40 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–40 | 100 → 0 | 0 → 100 |
| 40–50 | 0 | 100 |
| 50–51 | 0 → 100 | 100 → 0 |
| 51–60 | 100 | 0 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для идентификации, раствор сравнения 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 3,0; примесь B – около 3,2.

*Идентификация примеси.* Для идентификации пиков примесей A, B, C, D, E и F относительное время удерживания соединений и хроматограмму раствора для идентификации.

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

На хроматограмме раствора для идентификации пиков *отношение максимум/минимум* (*p/v*) между высотой пика примеси D над нулевой линией и расстоянием от наиболее низко расположенной точки кривой, отделяющей пик примеси D от пика налоксона, над нулевой линией должно быть не менее 2,0.

На хроматограмме раствора сравнения:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика налоксона должно быть не более 5,0 %.

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

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей A, B, С, E и F не должна превышать площадь пика налоксона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать 0,5 площади пика налоксона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,1 %);

- сумма площадей пиков всех примесей не должна превышать четырёхкратную площадь пика налоксона на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,8 %).

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

**Вода**. От 7,5 % до 11,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,2 г (точная навеска) субстанции.

**Сульфатная зола.** Не более 0,2 %. (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

**Остаточные органические растворители.** Всоответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

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

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Растворяют 0,3 г (точная навеска) субстанции в 50 мл спирта 96 %, прибавляют 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,01 М и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида, приготовленном в этаноле. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»). Учитывают объём титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида этанольного соответствует 36,38 мг налоксона гидрохлорида C19H21NO4·HCl.

ХРАНЕНИЕ

В герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.