МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Налтрексона моногидрат** |  | **ФС.2.1.0514** |
| **Налтрексон** |  |  |
| **Naltrexoni monohydricum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C20H23NO4·H2O | М.м. 359,42 |
|  |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Cодержит не менее 98,0 % и не более 101,5 % налтрексона C20H23NO4 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** От белого до светло-жёлтого или светло-коричневого цвета кристаллический порошок.

**Растворимость.** Легко растворим в бензиловом спирте, растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца налтрексона.

*Испытуемый образец.* Растворяют 50 мг субстанции в 5 мл спирта 96 %, выпаривают досуха и сушат при температуре 60 °С под вакуумом в течение 12 часов.

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

ИСПЫТАНИЯ

**Удельное вращение.** От –205 до –220 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество (1 % раствор субстанции в метаноле, ОФС «Оптическое вращение»).

Прозрачность раствора. Раствор 0,1 г субстанции в 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

**Цветность раствора.** Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном B6 или Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

*Подвижная фаза А (ПФА).* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 1,1 г натрия октансульфоната, растворяют в воде, доводят значение рН фосфорной кислотой концентрированной до 2,3, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Ацетонитрил.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20 мг субстанции, растворяют в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор стандартного образца налтрексона.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 20,0 мг фармакопейного стандартного образца налтрексона, растворяют в 5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца налтрексона примеси С.* В 2,5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М растворяют 5,0 мг фармакопейного стандартного образца налтрексона примеси С.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. В* мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и 1,0 мл раствора стандартного образца налтрексона примеси С, доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М до метки.

Примечание

Примесь А: 3,14-Дигидрокси-6-оксо-4,5α-эпоксиморфинан-17-карбальдегид [1007856-83-8].

Примесь В: 3,14-Дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он [33522-95-1].

Примесь С: 17-(Бут-3-ен-1-ил)-3,14-дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он [131670-05-8].

Примесь D: 3,3',14,14'-Тетрагидрокси-17,17'-бис(циклопропилметил)-4,5α:4',5'α-диэпокси[2,2'-биморфинан]-6,6'-дион [607732-61-6].

Примесь E: 14-Гидрокси-17-(циклопропилметил)- 3-(циклопропилметокси)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он [767615-69-0].

Примесь F: 3,10α,14-Тригидрокси-17-(циклопропилметил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он [604767-82-0].

Примесь G: 3,10β,14-Тригидрокси-17-(циклопропилметил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он [604767-82-0].

Примесь Н: 17-Бутил-3,14-дигидрокси-4,5α-эпоксиморфинан-6-он [49835-64-1].

Примесь I: 3,14-Дигидрокси-17-(циклопропилметил)-4,5α-эпоксиморфинан-6,10-дион [96445-14-6].

Примесь J: 14-Гидрокси-3-метокси-17-(циклопропилметил)-4,5α-эпоксиморфинан-6-он [16617-07-5].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 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 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца налтрексона, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Налтрексон – 1 (около 17,5 мин); примесь A – около 0,4; примесь B – около 0,6; примесь F – около 0,7; примесь G – около 0,8; примесь C – около 1,05; примесь H – около 1,1; примесь I – около 1,2; примесь J – около 1,28; примесь D – около 1,32; примесь E – около 1,8.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками налтрексона и примеси С должно быть не менее 2,0.

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

На хроматограмме раствора сравнения:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика налтрексона должно быть не более 5,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику налтрексона, должна составлять не менее 4000 теоретических тарелок.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси D умножается на 0,4.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площади пиков каждой из примесей С, D, E, F и G не должны более чем в два раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

- площади пиков каждой из примесей A, B, H, I и J 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 0,1 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна превышать десятикратную площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме растворасравнения (менее 0,05 %).

**Вода.** Не более 6,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют 0,5 г (точная навеска) субстанции и, в качестве растворителя, 40 мл метанола.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,002 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3Б), в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 2.

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

\***Бактериальные эндотоксины.** Не более 0,21 ЕЭ на 1 мг налтрексона (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции концентрация 10 мг налтрексона в 1 мл спирта 96 %.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

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

Растворяют 0,26 г (точная навеска) субстанции в 80 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 34,14 мг налтрексона C20H23NO4.

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.

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