МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Морфина гидрохлорид тригидрат ФС**

**Морфин**

**Morphini hydrochloridum Взамен ФС 42-3021-94**

**trihydricum**

7,8-Дидегидро-17-метил-4,5α-эпоксиморфинан-3,6α-диола гидрохлорид, тригидрат



|  |  |
| --- | --- |
| C17H19NO3·HCl·3H2O | М.м. 375,84 |

Cодержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % морфина гидрохлорида C17H19NO3·HCl в пересчете на сухое вещество.

**Описание**. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные игольчатые кристаллы.

**Растворимость**. Растворим в воде, мало растворим спирте 96 %, практически нерастворим в хлороформе и толуоле.

**Подлинность.** *1. ИК-спектрометрия.* 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 морфина гидрохлорида.

*2. Спектрофотометрия*.

*Исходный раствор*. 25,0 мг (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Испытуемый раствор А*. 10 мл исходного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор Б*. 10 мл исходного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объём раствора 0,1 М раствором гидроксида натрия до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора А в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь максимум при 285 нм с удельным показателем поглощения от 37 до 43; спектр поглощения испытуемого раствора Б в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь максимум при 298 нм с удельным показателем поглощения от 64 до 72. В качестве раствора сравнения в обоих случаях используют воду.

*3. Качественная реакция*. В фарфоровую чашку помещают 1 мг субстанции, прибавляют 0,5 мл раствора формальдегида в серной кислоте. Должно появиться пурпурное окрашивание, быстро переходящее в сине-фиолетовое.

*4. Качественная реакция*. В фарфоровую чашку помещают 1 мг субстанции, прибавляют 0,5 мл раствора молибдата аммония в концентрированной серной кислоте. Должно появиться фиолетовое окрашивание, переходящее в синее; при стоянии окраска переходит в зелёную.

*5. Качественная реакция*. К раствору 10,0 мг субстанции в 5 мл воды прибавляют 1 каплю 10 % раствора аммиака. Должен образоваться белый кристаллический осадок, растворяющийся при прибавлении 0,4 мл 10 % раствора гидроксида натрия.

*6. Качественная реакция*. Субстанция дает характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Удельное вращение**. От –115 до –110 в пересчете на сухое вещество (2 % раствор субстанции в воде, ОФС «Поляриметрия»).

**\*Прозрачность раствора**. Раствор 0,2 г субстанции в 10 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*Цветность раствора**. Окраска раствора, полученного в испытании «Прозрачность раствора», должна выдерживать сравнение с эталоном Y6 или BY6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**Кислотность или щелочность**. 0,5 г субстанции растворяют в 25 мл воды. К 10 мл полученного раствора прибавляют 0,05 мл 0,05 % раствора метилового красного; раствор должен изменять цвет от прибавления не более чем 0,02 мл 0,02 М раствора гидроксида натрия или 0,02 мл 0,02 М раствора хлористоводородной кислоты.

**Родственные примеси**. Определение проводят методом ВЭЖХ.

*Подвижная фаза А (ПФА)*. 1,01 г гептансульфоната натрия доводят до pH 2,6 раствором концентрированной фосфорной кислоты в воде (1:1 по объёму).

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол.

*Испытуемый раствор*. Около 0,125 г (точная навеска) субстанции помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 1 % уксусной кислоте 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 1 % уксусной кислотой до метки. 2,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы*. 5 мг стандартного образца морфина для проверки пригодности хроматографической системы (содержащего примеси B, C, E и F) растворяют в 2 мл 1 % уксусной кислоты.

Примечание:

примесь B: 7,7',8,8'-тетрадегидро-17,17'-диметил-4,5α: 4',5'α-диэпокси[2,2'-биморфинан]-3,3',6,6'-тетраол (CAS 125-24-6);

примесь C: 6,7,8,14-тетрадегидро-17-метил-6-метокси-4,5α-эпоксиморфинан-3-ол (CAS 467-04-9);

примесь E: 3-гидрокси-7,8-дидегидро-17-метил-4,5α-эпоксиморфинан-6-он (CAS 467-02-7);

примесь F: 7,8-дидегидро-17-метил-4,5α-эпоксиморфинан-3,6α-диол 17-оксид (CAS 639-46-3).

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 15 × 0,39 см, октадецилсилил силикагель эндкепированный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,5 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % | Режим |
| 0–2 | 85 | 15 | Изократический |
| 2–35 | 85→50 | 15→50 | Линейный градиент |
| 35–40 | 50 | 50 | Изократический |

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

Для идентификации пиков применяют хроматограмму раствора для проверки пригодности хроматографической системы и хроматограмму прилагаемую к стандартному образцу морфина для проверки пригодности хроматографической системы.

*Относительные времена удерживания*. Морфин – 1 (около 12,5 мин); примесь F – около 0,95; примесь E – около 1,1; примесь C – около 1,6; примесь B – около 1,9.

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

– *отношение максимум/минимум (p/v)* между пиками примеси F и морфина должно быть не менее 2.

*Поправочные коэффициенты*. Для расчёта содержания, площади пиков следующих примесей умножаются на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь B – 0,25; примесь C – 0,4; примесь E – 0,5.

*Допустимое содержание примесей*. На хроматограмме испытуемого раствора:

– площадь пика примеси B не должна более чем в 2 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,4 %);

– площади пиков примесей C и E не должны превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения каждая (не более 0,2 %);

– площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,2 %);

– суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 5 раз превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 1,0 %).

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,25 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения  (менее 0,05 %).

**Вода**. Не менее 12,5 % и не более 15,5 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.

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

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

**\*Бактериальные эндотоксины**. Не более 2,8 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Около 0,3 г (точная навеска) субстанции растворяют в смеси 5 мл 0,01 М хлористоводородной кислоты 30 мл спирта 96 %. Титруют потенциометрически 0,1 М раствором гидроксида натрия (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Учитывают расход титранта между двумя точками перегиба на кривой титрования.

1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия соответствует 32,18 мг морфина гидрохлорида C17H19NO3·HCl.

**Хранение**. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

\*Контроль по показателям качества «Прозрачность раствора», «Цветность раствора», «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.