МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Морфина гидрохлорид, раствор для инъекций** |  | **ФС** |
| **Морфин, раствор для инъекций** |  |  |
| **Morphini hydrochloridi solutio pro injectionibus** |  | **Взамен ФС 42-3472-98** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат морфина гидрохлорид, раствор для инъекций. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 93,0 % и не более 107,0 % от заявленного количества морфина гидрохлорида тригидрата C17H19NO3·HCl·3H2O.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

**Подлинность**

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

*2. Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Исходный раствор.* Объём препарата, соответствующий 40 мг морфина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл исходного раствора и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор Б.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл исходного раствора и доводят объём раствора натрия гидроксида раствором 0,1 М до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора А в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь максимум при 285 нм; спектр поглощения испытуемого раствора Б в области длин волн от 250 до 350 нм должен иметь максимум при 298 нм. В качестве раствора сравнения для испытуемого раствора А используют воду, для испытуемого раствора Б – смесь вода—натрия гидроксида раствор 0,1 М 5:95.

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

**Прозрачность.** Препарат должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**Цветность.** Препарат должен выдерживать сравнение с эталоном Y6 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

**рН.** От 3,0 до 4,0 (ОФС «Ионометрия», метод 3).

**Механические включения**

*Видимые*. В соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

*Невидимые*. В соответствии с ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения».

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

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 50 мл помещают 7 мл триэтиламина, прибавляют 30 мл воды и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 1 месяц при хранении в холодильнике.

*Подвижная фаза (ПФ).* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,5 г натрия гептансульфоната, растворяют в 600 мл воды, прибавляют 2 мл буферного раствора, 220 мл ацетонитрила и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Объём препарата, соответствующий 20 мг морфина гидрохлорида тригидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,01 М до метки. Срок годности раствора – 1 сут в защищённом от света месте.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В колбу с притёртой пробкой вместимостью 50 мл помещают 12 мг стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата и 10 мг стандартного образца примеси А (кодеин, 7,8-дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5α-эпоксиморфинан-6α-ол, CAS 76-57-3), прибавляют 0,5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, 3,5 мл воды и перемешивают до растворения. Срок годности раствора – 7 сут при хранении в защищённом от света месте.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 20 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 284 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 4-кратное от времени удерживания пика морфина. |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы и испытуемый раствор.

*Время удерживания соединений.* Морфин – около 3,5 мин.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками морфина и кодеина должно быть не менее 4;

- *фактор асимметрии пика (AS)* морфина должен быть не более 2,5;

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

Содержание каждой из примесей в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 1,0 %;

- сумма примесей – не более 3,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,05 %.

**Извлекаемый объём.** Не менее номинального (ОФС «Извлекаемый объём лекарственных форм для парентерального применения»).

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 7 ЕЭ на 1 мг морфина гидрохлорида (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным (ОФС «Стерильность»).

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

*Раствор стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата.* Около 43 мг (точная навеска) стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл воды и 2,5 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,1 М, перемешивают и доводят объём раствора водой до метки. Срок годности раствора – 7 сут при хранении в защищённом от света месте.

Хроматографируют раствор стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата:

- *фактор асимметрии пика (AS)* морфина должен быть не более 2,5;

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

Содержание морфина гидрохлорида тригидрата C17H19NO3·HCl·3H2O в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·10·375,84}{S\_{0}∙V\_{1}∙L·25·321,80}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P·0,467}{S\_{0}∙V\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика морфина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика морфина на хроматограмме раствора стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата, мг; |
|  | *V*1 | **–** | объём препарата, взятый для приготовления испытуемого раствора, мл; |
|  | *P* | **–** | содержание морфина гидрохлорида в стандартном образце морфина гидрохлорида тригидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество морфина гидрохлорида в препарате, мг/мл; |
|  | *375,84* | **–** | молекулярная масса морфина гидрохлорида тригидрата; |
|  | *321,80* | **–** | молекулярная масса морфина гидрохлорида. |

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