МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Морфина гидрохлорид, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Морфин, таблетки с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Morphini hydrochloridi tabulettae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат морфина гидрохлорид, таблетки с пролонгированным высвобождением (таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые плёночной оболочкой). Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 90,0 % и не более 110,0 % от заявленного количества морфина гидрохлорида тригидрата C17H19NO3·HCl·3H2O.

**Описание.** Содержание раздела приводится в соответствии с ОФС «Таблетки».

**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»). Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 285 нм и минимум при 260 нм.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 5 мг морфина гидрохлорида тригидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,16 М и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Выдерживают раствор на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, центрифугируют в течение 10 мин при 8000 об/мин и фильтруют надосадочную жидкость.

*3. Качественная реакция.* Навеску порошка растёртых таблеток. соответствующую около 0,1 г морфина гидрохлорида тригидрата, помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 40 мл воды, перемешивают на магнитной мешалке до однородного состояния, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин и центрифугируют в течение 30 мин при 10 000 об/мин. Полученную надосадочную жидкость выдерживают на кипящей водяной бане в течение 10 мин и фильтруют; фильтрат должен давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество морфина гидрохлорида тригидрата, перешедшее в среду растворения, определяют методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | Фосфатный буферный раствор рН 6,5; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 10 мг/табл | 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч и 5 ч; |
| 30 мг/табл | 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч; |
| 60 мг/табл | 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 6 ч и 8 ч; |
| 100 мг/табл | 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч и 12 ч. |

*Среда растворения.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 6,81 г калия дигидрофосфата и 0,56 г натрия гидроксида, растворяют в 500 мл воды, доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной или натрия гидроксида раствором 1 М до 6,5±0,1 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор триэтиламмония фосфата.* В химический стакан вместимостью 50 мл помещают 7,0 мл триэтиламина, прибавляют 30 мл воды, перемешивают и доводят рН раствора фосфорной кислотой концентрированной до 3,00±0,05. Полученный раствор переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Хлористоводородной кислоты раствор 0,16 М.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 80 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Буферный раствор.* В мерную колбу вместимостью 1 л помещают 2,5 г натрия гептансульфоната, растворяют в 600 мл воды, прибавляют 2 мл раствора триэтиламмония фосфата и доводят объём раствора водой до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—буферный раствор 230:770.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через указанные промежутки времени отбирают 10,0 мл раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации морфина гидрохлорида тригидрата около 0,01 мг/мл.

После каждого отбора пробы в сосуд прибавляют равный отобранному объём среды растворения.

*Раствор стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,16 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 30 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 284 нм; |
| Объём пробы | 50 мкл; |
| Время хроматографирования | 10 мин.  |

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 2,0;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику морфина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Концентрацию морфина гидрохлорида тригидрата в среде растворения в каждой временной точке в мг/мл *(Сn)* вычисляют по формуле:

$$C\_{n}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1·F·P·375,84}{S\_{0}∙100·20·100·321,80}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}·F·P·375,84}{S\_{0}∙200 000·321,80}$$

Количество морфина гидрохлорида тригидрата C17H19NO3·HCl·3H2O, перешедшее в раствор, в каждой временной точке в процентах от заявленного количества *(Хn)* с учётом компенсации разбавления раствора при возмещении отобранного объёма свежими порциями среды растворения вычисляют по формуле:

,

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание морфина гидрохлорида в стандартном образце морфина гидрохлорида тригидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество морфина гидрохлорида тригидрата в одной таблетке, мг; |
|  | *n* | **–** | порядковый номер временной точки;  |
|  | *375,84* | **–** | молекулярная масса морфина гидрохлорида тригидрата; |
|  | *321,80* | **–** | молекулярная масса морфина гидрохлорида. |

При дозировке 10 мг/табл через 1 ч в раствор должно перейти от 35 до 50 %, через 2 ч – от 50 до 70 %, через 3 ч – от 60 до 80 %, через 4 ч – от 70 до 90 %, через 5 ч – не менее 80 % (Q) морфина гидрохлорида тригидрата C17H19NO3·HCl·3H2O от заявленного количества.

При дозировке 30 мг/табл через 1 ч в раствор должно перейти от 30 до 45 %, через 2 ч – от 45 до 65 %, через 3 ч – от 55 до 75 %, через 4 ч – от 65 до 85 %, через 5 ч – от 75 до 95 % и через 6 ч – не менее 80 % (Q) морфина гидрохлорида тригидрата C17H19NO3·HCl·3H2O от заявленного количества.

При дозировке 60 мг/табл через 1 ч в раствор должно перейти от 20 до 35 %, через 2 ч – от 35 до 50 %, через 3 ч – от 45 до 65 %, через 4 ч – от 55 до 75 %, через 6 ч – от 70 до 90 % и через 8 ч – не менее 80 % (Q) морфина гидрохлорида тригидрата C17H19NO3·HCl·3H2O от заявленного количества.

При дозировке 100 мг/табл через 1 ч в раствор должно перейти от 15 до 30 %, через 2 ч – от 25 до 45 %, через 4 ч – от 40 до 60 %, через 6 ч – от 55 до 75 %, через 8 ч – от 65 до 85 % и через 12 ч – не менее 80 % (Q) морфина гидрохлорида тригидрата C17H19NO3·HCl·3H2O от заявленного количества.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Растворение» со следующими изменениями. Все растворы используют свежеприготовленными.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Буферный раствор.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* ПФА—ацетонитрил 500:500.

*Испытуемый раствор.* Навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую 25 мг морфина гидрохлорида тригидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,16 М и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 25 мг стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,16 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* Около 6 мг (точная навеска) стандартного образца примеси А помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,16 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* Около 12 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В помещают в мерную колбу вместимостью 20 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,16 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 6 мг стандартного образца примеси А и 6 мг стандартного образца примеси В, растворяют в 10 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,16 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,16 М до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и 6,0 мл раствора стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,16 М до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 3,0 мл раствора стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата и доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,16 М до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

Примечание

Примесь А (кодеин): 7,8-дидегидро-17-метил-3-метокси-4,5α-эпоксиморфинан-6α-ол, CAS 76-57-3.

Примесь В (псевдоморфин): 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.

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–8 | 68 | 32 |
| 8–21 | 68→40 | 32→60 |
| 21–26 | 40 | 60 |
| 26–27  | 40→68 | 60→32 |
| 27–35  | 68 | 32 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца примеси А, раствор стандартного образца примеси В и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Морфин – 1 (около 10,5 мин); примесь А – около 1,8; примесь В – около 2,0.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки пригодности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси А и примеси В должно быть не менее 3,0;

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику морфина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

Содержание примеси А в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·25·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·20·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·80} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси А на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси А на хроматограмме раствора стандартного образца примеси А; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси А, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси А в стандартном образце примеси А, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество морфина гидрохлорида тригидрата в одной таблетке, мг. |

Содержание примеси В в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·25·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·20·100}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·80} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика примеси В на хроматограмме испытуемого раствора;  |
|  | *S*0 | − | площадь пика примеси В на хроматограмме раствора стандартного образца примеси В; |
|  | *а*1 | − | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца примеси В, мг; |
|  | *P* | − | содержание примеси В в стандартном образце примеси В, %; |
|  | *G* | − | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | − | заявленное количество морфина гидрохлорида тригидрата в одной таблетке, мг. |

Содержание любой другой примеси в препарате в процентах вычисляют согласно методу нормирования (ОФС «Хроматография»).

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь А – не более 0,30 %;

- примесь В – не более 0,60 %;

- любая другая примесь – не более 0,50 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади основного пика на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,03 %).

**Вода.** Не более 10,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,3 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования». При использовании способа 1 определение проводят методом ВЭЖХ в условиях испытания «Количественное определение» со следующими изменениями.

*Хлористоводородной кислоты раствор 0,2 М.* В мерную колбу вместимостью 500 мл помещают 100 мл хлористоводородной кислоты раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл воды и выдерживают в микроволновой печи мощностью 550±50 Вт в течение 20 с. Охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 25 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,2 М и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора хлористоводородной кислоты раствором 0,2 М до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят хлористоводородной кислоты раствором 0,16 М до ожидаемой концентрации морфина гидрохлорида тригидрата около 0,2 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата и испытуемый раствор.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F·50·375,84}{S\_{0}∙L·100·321,80}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙F·0,584}{S\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 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; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание морфина гидрохлорида в стандартном образце морфина гидрохлорида тригидрата, %; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество морфина гидрохлорида тригидрата в одной таблетке, мг; |
|  | *375,84* | **–** | молекулярная масса морфина гидрохлорида тригидрата; |
|  | *321,80* | **–** | молекулярная масса морфина гидрохлорида. |

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 10 мг морфина гидрохлорида тригидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 30 мл хлористоводородной кислоты раствора 0,16 М и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 20 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Выдерживают раствор на ультразвуковой бане в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, центрифугируют в течение 5 мин при 12000 об/мин и фильтруют надосадочную жидкость.

*Раствор стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата.* Около 20 мг (точная навеска) стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в хлористоводородной кислоты растворе 0,16 М и доводят объём раствора тем же растворителем до метки. Раствор используют свежеприготовленным.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Объём пробы | 20 мкл. |

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 2,0;

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику морфина, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50·375,84}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·321,80}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·0,584}{S\_{0}∙a\_{1}∙L},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика морфина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика морфина на хроматограмме раствора стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска порошка растёртых таблеток, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца морфина гидрохлорида тригидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание морфина гидрохлорида в стандартном образце морфина гидрохлорида тригидрата, %. |
|  | *G* | **–** | средняя масса одной таблетки, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество морфина гидрохлорида тригидрата в одной таблетке, мг; |
|  | *375,84* | **–** | молекулярная масса морфина гидрохлорида тригидрата; |
|  | *321,80* | **–** | молекулярная масса морфина гидрохлорида. |

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