МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Морфина сульфат, капсулы с пролонгированным высвобождением** |  | **ФС** |
| **Морфин, капсулы с пролонгированным высвобождением** |  |  |
| **Morphini sulfatis capsulae prolongatae** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат морфина сульфат, капсулы с пролонгированным высвобождением. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Капсулы» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества морфина сульфата пентагидрата (C17H19NO3)2·H2SO4·5H2O.

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

**Подлинность**

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

*2. Тонкослойная хроматография.* Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора по положению и окраске должна соответствовать основной зоне адсорбции на хроматограмме раствора стандартного образца морфина сульфата пентагидрата (раздел «Родственные примеси»).

*3. Качественная реакция.* Навеску содержимого капсул, соответствующую 0,4 г морфина сульфата пентагидрата, помещают в коническую колбу, прибавляют 10 мл воды, перемешивают и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин; надосадочная жидкость должна давать характерную реакцию на сульфаты (ОФС «Общие реакции на подлинность»).

**Растворение.** Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворение для твёрдых дозированных лекарственных форм». Количество морфина сульфата пентагидрата, перешедшее в среду растворения, определяют методом спектрофотометрии (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Среда растворения: | вода; |
| Объём среды растворения: | 500 мл; |
| Скорость вращения: | 100 об/мин; |
| Время растворения: | 1 ч, 4 ч и 8 ч. |

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну капсулу. Через 1 ч, 4 ч и 8 ч отбирают 10,0 мл раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации морфина сульфата пентагидрата около 0,02 мг/мл.

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

*Раствор стандартного образца морфина сульфата пентагидрата.* Около 10 мг (точная навеска) стандартного образца морфина сульфата пентагидрата помещают в мерную колбу вместимостью 500 мл, растворяют в воде и доводят объём раствора водой до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца морфина сульфата пентагидрата на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 285 нм и 310 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Концентрацию морфина сульфата пентагидрата в каждой временной точке в мг/мл *(Сn)* вычисляют по формуле:

$$C\_{n}=\frac{ΔA\_{1}∙a\_{0}·F·P}{ΔA\_{0}·500·100}= \frac{ΔA\_{1}∙a\_{0}·F·P}{ΔA\_{0}·50000}$$

Количество морфина сульфата пентагидрата (C17H19NO3)2·H2SO4·5H2O, 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 | *ΔA*1 | **–** | разность оптических плотностей испытуемого раствора, определённых при длинах волн 285 и 310 нм; |
|  | *ΔA*0 | **–** | разность оптических плотностей раствора стандартного образца морфина сульфата пентагидрата, определённых при длинах волн 285 и 310 нм; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца морфина сульфата пентагидрата, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | **–** | содержание морфина сульфата пентагидрата в стандартном образце морфина сульфата пентагидрата, %; |
|  | *Ci* | **–** | концентрация морфина сульфата пентагидрата в предыдущей временной точке, мг/мл; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество морфина сульфата пентагидрата в одной капсуле, мг; |
|  | *n* | **–** | порядковый номер временной точки. |

Через 1 ч в раствор должно перейти от 10 до 30 %, через 4 ч – от 35 до 60 %, через 8 ч – от 55 до 80 % морфина сульфата пентагидрата (C17H19NO3)2·H2SO4·5H2O от заявленного количества.

**Родственные примеси.** Определение проводят методом ТСХ (ОФС «Тонкослойная хроматография»).

*Пластинка.* ТСХ пластинка со слоем силикагеля.

*Подвижная фаза (ПФ).* Толуол—этанол—ацетон—вода—аммиака раствор концентрированный 25 % 35:25:32:6:8.

*Растворитель.* Метанол—хлористоводородной кислоты раствор 0,05 М 1:1.

*Испытуемый раствор.* Навеску содержимого капсул, соответствующую 0,2 г морфина сульфата пентагидрата, помещают в коническую колбу и прибавляют 10 мл растворителя. Содержимое колбы перемешивают на магнитной мешалке в течение 1 ч и центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин.

*Раствор стандартного образца морфина сульфата пентагидрата.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,5 г стандартного образца морфина сульфата пентагидрата, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 20 мг стандартного образца примеси А, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 10 мг стандартного образца примеси В, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения А.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки (раствор 1). В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл раствора 1 и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора 1 и доводят объём раствора растворителем до метки.

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.

На линию старта пластинки наносят по 10 мкл испытуемого раствора (200 мкг), раствора сравнения Б (0,4 мкг), раствора стандартного образца морфина сульфата пентагидрата (200 мкг), раствора стандартного образца примеси В (1 мкг) и по 5 мкл раствора стандартного образца примеси А (1 мкг) и раствора сравнения А (1 мкг). Пластинку с нанесёнными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, 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 на воздухе до удаления следов растворителей, опрыскивают формальдегида раствором в серной кислоте и просматривают при дневном свете.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора сравнения Б чётко видна зона адсорбции основного вещества.

На хроматограмме испытуемого раствора зона адсорбции любой примеси по совокупности величины и интенсивности окраски не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения А (не более 0,5 %) и не более двух зон могут превышать по интенсивности окраски зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (0,2 %). Суммарное содержание примесей – не более 2,0 %.

**Однородность дозирования.** В соответствии с ОФС «Однородность дозирования».

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

**Количественное определение.** Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).

*Подвижная фаза (ПФ).* Растворяют 13,6 г натрия ацетата и 1,08 г натрия октилсульфата в 750 мл воды, доводят рН раствора уксусной кислотой ледяной до 6,5 и прибавляют 250 мл метанола.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску содержимого капсул, соответствующую около 10 мг морфина сульфата пентагидрата, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл смеси метанол—хлористоводородной кислоты раствор 0,05 М 75:25 и встряхивают в течение 30 мин. Прибавляют 30 мл смеси метанол—хлористоводородной кислоты раствор 0,05 М 75:25 и выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин. Охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора тем же растворителем до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл полученного фильтрата и доводят объём раствора смесью метанол—хлористоводородной кислоты раствор 0,05 М 75:25 до метки.

*Раствор стандартного образца морфина сульфата пентагидрата.* Около 80 мг (точная навеска) стандартного образца морфина сульфата пентагидрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 50 мл смеси метанол—хлористоводородной кислоты раствор 0,05 М 1:1, встряхивают 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 водой до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 100 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 25 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | флюориметрический; |
| Длина волны возбуждения | 238 нм; |
| Длина волны эмиссии | 370 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | двукратное от времени удерживания пика морфина.  |

Хроматографируют раствор стандартного образца морфина сульфата пентагидрата и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора стандартного образца морфина сульфата пентагидрата:

- *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 1500 теоретических тарелок.

Содержание морфина сульфата пентагидрата (C17H19NO3)2·H2SO4·5H2O в препарате в процентах от заявленного количества (Х) вычисляют по формуле:

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G∙50·25·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙100·100·1}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·8},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика морфина на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика морфина на хроматограмме раствора стандартного образца морфина сульфата пентагидрата; |
|  | *a*1 | **–** | навеска содержимого капсул, мг; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца морфина сульфата пентагидрата, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание морфина сульфата пентагидрата в стандартном образце морфина сульфата пентагидрата, %; |
|  | *G* | **–** | средняя масса содержимого одной капсулы, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное количество морфина сульфата пентагидрата в одной капсуле, мг. |

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