**Лорноксикам, лиофилизат ФС**

**для приготовления раствора**

**для внутривенного и внутримышечного**

**введения**

**Лорноксикам, лиофилизат**

**для приготовления раствора**

**для внутривенного и внутримышечного**

**введения**

**Lornoxicamum, lyophilisate**

**pro praeparatione solutio intravenous**

**et intramuscular iniectio Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат лорноксикам, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Лиофилизаты», ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» и ниже приведенным требованиям.

Cодержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества лорноксикама C13H10ClN3O4S2.

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

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

**Время растворения.** Не более 1 мин (ОФС «Время растворения»).

К содержимому флакона прибавляют при комнатной температуре указанное в прилагаемой инструкции по медицинскому применению препарата количество растворителя и непрерывно встряхивают до полного растворения. Определяют время, за которое произошло полное растворение содержимого флакона.

**\*Прозрачность раствора.** Раствор препарата, приготовленный в испытании «Время растворения» должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

**\*рН.** От 8,0 до 9,5 (восстановленный раствор, приготовленный согласно инструкции по применению (ОФС «Время растворения», 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»). Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* В мерной колбе вместимостью 1 л растворяют 5,0 г аммония ацетата в 900 мл воды, доводят рН раствора до 8,00±0,05 натрия гидроксида раствором 1 М и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—буферный раствор 1:9.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Метанол.

*Испытуемый раствор.* Во флакон с лиофилизированным порошком прибавляют 5,0 мл ПФА. Количественно переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объём раствора ПФА до метки.

При необходимости дополнительно разводят полученный раствор ПФА до ожидаемой концентрации 0,16 мг/мл.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 8,6 мг стандартного образца теноксикама (точная навеска), около 8,6 мг стандартного образца лорноксикама (точная навеска) и около 8,6 мг 2-аминопиридина (точная навеска), прибавляют 80 мл ПФА, обрабатывают ультразвуком до полного растворения, охлаждают и доводят объём раствора ПФА до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы*. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 1,0 мл стандартного раствора и доводят объём раствора ПФА до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,3 мл/мин; |
| Детектор | диодно-матричный, 288 нм; |
| Объём пробы | 30 мкл; |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 3 | 90 | 10 |
| 3 – 8 | 90 → 70 | 10 → 30 |
| 8 – 30 | 70 | 30 |
| 30 – 31 | 70 → 90 | 30 → 10 |
| 31 – 40 | 90 | 10 |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, стандартный раствор и испытуемый раствор.

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

На хроматограмме страндартного раствора:

*‒ разрешение (R)* между пиками лорноксикама и теноксикама должно быть не менее 1,5;

*- факторы асимметрии пиков (АS)*, рассчитанные по пикам 2-аминопиридина, теноксикама и лорноксикама, должны быть не менее 0,8 и не более 2,0;

– *относительное стандартное отклонение* площадей пиков 2-аминопиридина, теноксикама и лорноксикама должно быть не более 5,0 % (6 определений);

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пикам 2-аминопиридина, теноксикама и лорноксикама, должна составлять не менее 3000 теоретических тарелок.

Содержание 2-аминопиридина и теноксикама в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙P∙F∙10∙}{S\_{0}∙L∙100∙20∙}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙L∙200},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика 2-аминопиридина или теноксикама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика 2-аминопиридина или теноксикама на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца 2-аминопиридина или теноксикама, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание теноксикама в стандартном образце теноксикама и основного вещества в 2-аминопиридине, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание лорноксикама в одном флаконе, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения препарата. |

Содержание единичной неидентифицированной примеси в препарате в процентах *(Х)* вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙1∙P∙F∙10}{S\_{0}∙L∙100∙20}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P}{S\_{0}∙L∙200},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | **–** | площадь пика любой другой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | **–** | площадь пика лорноксикама на хроматограмме стандартного раствора; |
|  | *a*0 | **–** | навеска стандартного образца лорноксикама, мг; |
|  | *P* | **–** | содержание лорноксикама в стандартном образце лорноксикама, мг; |
|  | *L* | **–** | заявленное содержание лорноксикама в одном флаконе, мг; |
|  | *F* | **–** | фактор дополнительного разведения препарата. |

*Допустимое содержание примесей:*

- 2-аминопиридин – не более 0,5 %;

- теноксикам – не более 0,5 %;

- любая другая примесь – не более 0,5 %;

- сумма примесей – не более 2,0 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,04 площади пика лорноксикама на хроматограмме раствора стандартного образца лорноксикама (менее 0,02 %).

**Вода.** Не более 3,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1).

**Однородность дозирования**.Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность дозирования» методом ВЭЖХ.

*Буферный раствор.* В химический стакан вместимостью 1 л помещают 5,0 г аммония ацетата, растворяют в 900 мл воды и доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 1 М до 8,0±0,05. Переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 1 л и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Буферный раствор—метанол 430:570.

*Растворитель.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 40 мл натрия гидроксида раствора 1 М и доводят объём раствора водой до метки. В коническую колбу вместимостью 1 л помещают 60 мл полученного раствора, прибавляют 400 мл метанола и 600 мл воды.

*Испытуемый раствор.* Содержимое каждого из 10 флаконов лорноксикама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ, и доводят объём раствора ПФ до метки. При необходимости дополнительно разводят полученный раствор до ожидаемой концентрации 0,08 мг/мл.

*Раствор стандартного образца лорноксикама.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 20 мг (точная навеска) стандартного образца лорноксикама, прибавляют 30 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 2 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствора стандартного образца теноксикама.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5 мг стандартного образца теноксикама, прибавляют 35 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком до растворения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки пригодности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца теноксикама, 2,5 мл раствора стандартного образца лорноксикама и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, для хроматографии (С18), 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 288 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл; |

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы, раствор стандартного образца лорноксикама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы *разрешение (R)* между пиками лорноксикама и теноксикама должно быть не менее 4.

На хроматограмме раствора стандартного образца лорноксикама:

*- фактор асимметрии пика (АS)*, рассчитанный по пику лорноксикама, должен быть не более 2,0;

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

– *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику лорноксикама, должна составлять не менее 2500 теоретических тарелок.

Содержание лорноксикама C13H10ClN3O4S2 во флаконе в процентах (*Х*) от заявленного вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙2∙100}{S\_{0}∙50∙(100-W)∙1∙L∙10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙40}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | $$S\_{1}$$ | − | площадь пика лорноксикама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика лорноксикама на хроматограмме стандартного раствора лорноксикама; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца лорноксикама, мг; |
|  | *P* | − | содержание лорноксикама в стандартном образце лорноксикама, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание лорноксикама в одном флаконе, мг; |
|  | *W* | – | вода, %. |

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 21,8 ЕЭ на 1 мг лорноксикама (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**Количественное определение**. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография») в условиях испытания «Однородность дозирования» со следующими изменениями.

*Испытуемый раствор*. Точную навеску содержимого 10 флаконов, соответствующую около 8 мг лорноксикама, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в ПФ и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Хроматографируют раствор стандартного образца лорноксикама и испытуемый раствор.

Содержание лорноксикама C13H10ClN3O4S2 во флаконе в процентах (*Х*) от заявленного вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙100∙2∙100}{S\_{0}∙50∙(100-W)∙a\_{1}∙L∙10}= \frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙40}{S\_{0}∙a\_{1}∙L∙(100-W)}$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S1* | − | площадь пика лорноксикама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика лорноксикама на хроматограмме стандартного раствора лорноксикама; |
|  | *a1* | – | навеска препарата, взятая для приготовления испытуемого раствора, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска стандартного образца лорноксикама, мг; |
|  | *P* | − | содержание лорноксикама в стандартном образце лорноксикама, %; |
|  | *L* | – | заявленное содержание лорноксикама в одном флаконе, мг; |
|  | *W* | – | вода, %. |

**Хранение**. В защищённом от света месте. Восстановленный раствор хранить в защищённом от света месте при температуре 2–8 ºС не более суток.

\*Испытание проводят с восстановленным раствором.