МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Теноксикам** |  | **ФС** |
| **Теноксикам** |  |  |
| ***Tenoxicamum*** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
| 4-Гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-*N*-(пиридин-2-ил)-2*H*-1λ6-тиено[2,3-*e*][1,2]тиазин-3-карбоксамид |
|  |
| C13H11N3O4S2 | М.м. 337, 37  |

Содержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % теноксикама C13H11N3O4S2 в пересчёте на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

**Описание.** Жёлтый кристаллический порошок.

\*Проявляет полиморфизм.

**Растворимость.** Практически нерастворим в воде, умеренно растворим в метиленхлориде, очень мало растворим в этаноле.

\*Растворим в растворах кислот и щелочей.

**Подлинность.** *ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в инфракрасной области»). 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 теноксикама.

Если спектры различаются, испытуемую субстанцию и стандартный образец по отдельности растворяют в минимальных объёмах метиленхлорида, выпаривают досуха и записывают спектры сухих остатков.

**Прозрачность раствора.** Раствор 0,1 г субстанции в 20 мл метиленхлорида должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

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

Все растворы защищают от света.

*Подвижная фаза А (ПФА).* Метанол—вода 250:750. Доводят рН фосфорной кислотой разведённой 2,0 % до 3,20±0,05.

*Подвижная фаза Б (ПФБ).* Вода—метанол 250:750. Доводят рН фосфорной кислотой разведённой 2,0 % до 3,20±0,05.

*Растворитель.* Ацетонитрил—вода 1:1. Доводят рН фосфорной кислотой разведённой 1,0 % до 3,20±0,05.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 35 мг субстанции, растворяют в растворителе, обрабатывая ультразвуком, охлаждают до комнатной температуры и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл испытуемого раствора и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Растворяют содержимое флакона со стандартным образцом смеси примесей теноксикама, содержащей примеси В, G и Н, в 1,0 мл испытуемого раствора.

*Раствор примеси А.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 7 мг примеси А, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора растворителем до метки.

Примечание

Примесь А (пирид-2-иламин): пиридин-2-амин, CAS 504-29-0.

Примесь В: метил(4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-2*H*-1λ6-тиено[2,3-*e*][1,2]тиазин-3-карбоксилат), CAS 59804-25-0.

Примесь G: 4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-2*H*-1λ6-тиено[2,3-*e*][1,2]тиазин-3-карбоксамид, CAS 105410-48-8.

Примесь Н: 3-[(метиламино)сульфонил]тиофен-2-карбоновая кислота, CAS 64527-92-0.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка  | 150 × 4,6 мм, силикагель диизопропилцианосилильный для хроматографии, 3,5 мкм; |
| Температура колонки | 35 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 230 нм; |
| Объём пробы | 20 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0 – 5 | 96 | 4 |
| 5 – 16 | 96 → 76 | 4 → 24 |
| 16 – 25 | 76 | 24 |
| 25 – 30  | 76 → 96 | 24 → 4 |

Хроматографируют раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор примеси А, раствор сравнения и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений.* Теноксикам – 1 (около 12 мин); примесь А – около 0,1; примесь G – около 0,85; примесь Н – около 0,9; примесь В – около 1,3.

*Идентификация примесей.* Для идентификации пика примеси А используется хроматограмма раствора примеси А.Для идентификации пиков примесей В, G и Н используются хроматограмма раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и хроматограмма, прилагаемая к стандартному образцу смеси примесей теноксикама. При идентификации примесей G и Н, которые могут элюироваться в обратном порядке, учитывают высоту соответствующих пиков на хроматограмме, прилагаемой к стандартному образцу смеси примесей теноксикама.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы:

- *разрешение (RS)* между пиками примеси Н (или примеси G, если элюируются в обратном порядке) и теноксикама должно быть не менее 1,3;

- *разрешение (RS)* между пиками примеси G и примеси Н должно быть не менее 1,3.

При необходимости корректируют рН ПФА и ПФБ в диапазоне от 3,0 до 3,4.

*Поправочные коэффициенты.* Для расчёта содержания примесей площади пиков следующих примесей умножают на соответствующие поправочные коэффициенты: примесь А – 0,2; примесь В – 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика каждой из примесей А и В не должна более чем в 1,5 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,15 %);

- площадь пика любой другой примеси не должна превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,10 %);

- суммарная площадь пиков всех примесей не должна более чем в 3 раза превышать площадь основного пика на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

Не учитывают пики, площадь которых менее 0,5 площади основного пика на хроматограмме раствора сравнения (менее 0,05 %).

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

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

**Тяжёлые металлы.** Не более 0,002 %.

*Испытуемый раствор.* В кварцевый тигель помещают 0,5 г субстанции, прибавляют 4 мл магния сульфата раствора 25 % в серной кислоте разведённой 9,8 %, перемешивают тонкой стеклянной палочкой, осторожно выпаривают до сухого остатка и сжигают. Переносят тигель в муфельную печь, нагревают до температуры 800 °C и выдерживают при этой температуре до получения остатка почти белого или белого с сероватым оттенком цвета. Полученный остаток охлаждают до комнатной температуры, смачивают несколькими каплями серной кислотой разведённой 9,8 %, выпаривают до сухого остатка, повторно прокаливают и охлаждают до комнатной температуры. Общее время прокаливания не должно превышать 2 ч. Полученный остаток количественно переносят двумя порциями по 5 мл хлористоводородной кислоты разведённой 7,3 % в мерную колбу вместимостью 20 мл, прибавляют 0,1 мл фенолфталеина раствора 0,1 %, затем осторожно прибавляют аммиака раствор концентрированный 25 % до перехода окраски в розовую. К полученному раствору прибавляют уксусную кислоту ледяную до обесцвечивания раствора и дополнительно 0,5 мл уксусной кислоты ледяной. Доводят объём раствора водой до метки. При необходимости фильтруют.

*Эталонный раствор.* Готовят, как описано для испытуемого раствора, используя вместо испытуемой субстанции 1,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона (ОФС «Тяжёлые металлы»). К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Раствор для проверки пригодности системы*. Готовят, как описано для испытуемого раствора, предварительно прибавляя к испытуемой субстанции 2,0 мл стандартного раствора 10 мкг/мл свинец-иона. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

*Контрольный раствор.* К 10,0 мл воды прибавляют 2,0 мл испытуемого раствора.

К 12,0 мл каждого раствора прибавляют 2,0 мл буферного раствора рН 3,5. Перемешивают и прибавляют 1,2 мл тиоацетамидного реактива. Немедленно перемешивают. Через две минуты сравнивают окраски полученных растворов.

*Пригодность системы:*

- эталонный раствор по сравнению с контрольным раствором должен быть окрашен в светло-коричневый цвет;

- окраска раствора для проверки пригодности системы должна быть не менее интенсивна, чем окраска эталонного раствора.

*Допустимое содержание тяжёлых металлов.* Окраска испытуемого раствора не должна превышать по интенсивности окраску эталонного раствора.

При затруднении в оценке растворы фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Фильтрование проводят медленно и единообразно при умеренном и постоянном нажатии на поршень. Сравнивают пятна на фильтрах, полученные от фильтрования различных растворов. Коричневая окраска пятна на фильтре, полученного после фильтрования испытуемого раствора, не должна превосходить по интенсивности окраску пятна на фильтре, полученного после фильтрования эталонного раствора.

**Остаточные органические растворители.** В соответствии с ОФС «Остаточные органические растворители».

**\*\*Бактериальные эндотоксины.** Не более 8,75 ЕЭ на 1 мг теноксикама (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

**\*\*Стерильность.** Субстанция должна быть стерильной (ОФС «Стерильность»).

**Количественное определение.** Определение проводят методом титриметрии.

Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют в 5 мл муравьиной кислоты безводной, прибавляют 70 мл уксусной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 33,74 мг теноксикама C13H11N3O4S2.

**Хранение.** В защищённом от света месте.

\*Приводится для информации.

\*\*Испытание проводят для субстанции, предназначенной для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.