МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мелоксикам, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  | **ФС** |
| **Мелоксикам, таблетки, диспергируемые в полости рта** |  |  |
| **Meloxicami tabulettae orodispergibiles** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на лекарственный препарат мелоксикам, таблетки, диспергируемые в полости рта. Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Таблетки» и нижеприведённым требованиям.

Содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % от заявленного количества мелоксикама C14H13N3O4S2.

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

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

**Распадаемость.** Не более 3 мин (ОФС «Распадаемость таблеток и капсул»).

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

*Условия испытания*

|  |  |
| --- | --- |
| Аппарат: | «Лопастная мешалка»; |
| Объём среды растворения: | 900 мл; |
| Скорость вращения: | 50 об/мин; |
| Время растворения: | 45 мин. |

*Среда растворения.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 13,61 г калия дигидрофосфата, растворяют в 800 мл воды, доводят рН раствора натрия гидроксида раствором 0,5 М до 7,50±0,05, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Испытуемый раствор.* В каждый сосуд для растворения с предварительно нагретой средой растворения помещают одну таблетку. Через 45 мин отбирают пробу раствора и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят средой растворения до ожидаемой концентрации мелоксикама около 8,3 мкг/мл.

*Раствор стандартного образца мелоксикама.* Около 42 мг (точная навеска) стандартного образца мелоксикама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 5 мл метанола, 2 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора средой растворения до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл полученного раствора и доводят объём раствора средой растворения до метки.

*Раствор сравнения.* Среда растворения.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца мелоксикама на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 362 нм в кювете с толщиной слоя 1 см.

Количество мелоксикама C14H13N3O4S2, перешедшее в раствор, в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F·P∙900·2}{A\_{0}∙L·100·100}= \frac{A\_{1}∙a\_{0}∙F·P∙0,18}{A\_{0}∙L} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *A*1 | − | оптическая плотность испытуемого раствора;  |
|  | *A*0 | − | оптическая плотность раствора стандартного образца мелоксикама; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца мелоксикама, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание мелоксикама в стандартном образце мелоксикама, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество мелоксикама в одной таблетке, мг. |

Через 45 мин в раствор должно перейти не менее 75 % (*Q*) от заявленного количества мелоксикама C14H13N3O4S2.

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

*Раствор А*. 2-Пропанол—метанол 100:650.

*Раствор Б.* В химический стакан вместимостью 1000 мл помещают 2 г аммония фосфата, растворяют в 500 мл воды, доводят pH раствора фосфорной кислотой разведённой 10 % до 7,00±0,05, переносят раствор в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Раствор А—раствор Б 360:640.

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 75 мг мелоксикама, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 10 мл натрия гидроксида раствора 1 М, 20 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём метанолом до метки. Полученный раствор центрифугируют при 3000 об/мин в течение 10 мин. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл надосадочной жидкости, доводят объём раствора ПФ до метки и фильтруют.

*Раствор стандартного образца мелоксикама.* Около 30 мг (точная навеска) стандартного образца мелоксикама помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 10 мл натрия гидроксида раствора 1 М, 40 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В (А).* Около 4,5 мг (точная навеска) стандартного образца примеси В помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 20 мл натрия гидроксида раствора 1 М, 20 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане до растворения, охлаждают раствор до комнатной температуры и доводят объём раствора метанолом до метки.

*Раствор стандартного образца примеси В (Б).* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Стандартный раствор.* В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца мелоксикама и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора, прибавляют 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В (А) и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы.* Смешивают 1,0 мл раствора стандартного образца мелоксикама и 1,0 мл раствора стандартного образца примеси В (Б).

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл раствора стандартного образца мелоксикама и доводят объём раствора ПФ до метки. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,5 мл полученного раствора и доводят объём раствора ПФ до метки.

Примечание

Примесь В: 5-метил-1,3-тиазол-2-амин, CAS 7305-71-7.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 100 × 4,0 мм, силикагель октадецилсилильный для хроматографии, 10 мкм; |
| Температура колонки | 40 °С; |
| Скорость потока | 0,8 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 254 нм; |
| Объем пробы | 20 мкл; |
| Время хроматографирования | 20 мин. |

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

*Относительное время удерживания соединений.* Мелоксикам – 1 (около 4 мин); примесь В – около 0,49.

*Пригодность хроматографической системы*

На хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками примеси В и мелоксикама должно быть не менее 3,0.

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

На хроматограмме стандартного раствора:

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

- *относительное стандартное отклонение* площади пика мелоксикама должно быть не более 10,0 % (6 определений);

- *относительное стандартное отклонение* площади пика примеси В должно быть не более 10,0 % (6 определений);

- *эффективность хроматографической колонки* *(N)*, рассчитанная по пику мелоксикама, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

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

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·25·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·200·50·5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·40} ,$$

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

Содержание любой другой примеси в препарате в процентах (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·25·5·1}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·50·50·5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·200} ,$$

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

*Допустимое содержание примесей:*

- примесь B – не более 0,15 %;

- любая другая примесь – не более 0,20 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

Не учитывают пики, площадь которых менее площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы (менее 0,05 %).

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

*Испытуемый раствор.* Одну таблетку помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 2,5 мл натрия гидроксида раствора 1 М, 10 мл метанола, перемешивают в течение 15 мин на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. При необходимости полученный раствор дополнительно разводят ПФ до ожидаемой концентрации мелоксикама около 0,06 мг/мл.

Хроматографируют раствор стандартного образца мелоксикама и испытуемый раствор.

Содержание мелоксикама C14H13N3O4S2 в одной таблетке в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F·P·25·5}{S\_{0}∙L·100·25}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙F·P}{S\_{0}∙L·20} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика мелоксикама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика мелоксикама на хроматограмме раствора стандартного образца мелоксикама; |
|  | *а*0 | − | навеска стандартного образца мелоксикама, мг; |
|  | *F* | − | фактор дополнительного разведения испытуемого раствора; |
|  | *P* | − | содержание мелоксикама в стандартном образце мелоксикама, %; |
|  | *L* | − | заявленное количество мелоксикама в одной таблетке, мг. |

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

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

*Испытуемый раствор.* Точную навеску порошка растёртых таблеток, соответствующую около 15 мг мелоксикама, помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 5 мл натрия гидроксида раствора 1 М, 20 мл метанола, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 15 мин, охлаждают раствор до комнатной температуры, доводят объём раствора метанолом до метки и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл надосадочной жидкости и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Раствор стандартного образца мелоксикама.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 5,0 мл раствора стандартного образца мелоксикама полученного в испытании «Родственные примеси», и доводят объём раствора ПФ до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Время хроматографирования | 8 мин. |

Хроматографируют раствор стандартного образца мелоксикама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца мелоксикама:

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

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

- *эффективность хроматографической колонки (N)*, рассчитанная по пику мелоксикама, должна составлять не менее 1000 теоретических тарелок.

Содержание мелоксикама C14H13N3O4S2 в препарате в процентах от заявленного количества (*Х*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G·50·25·5}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·100·25·5}=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙G}{S\_{0}∙a\_{1}∙L·2} ,$$

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

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