МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Лорноксикам** |  | **ФС.2.1.0450** |
| **Лорноксикам** |  |  |
| **Lornoxicamum** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

|  |
| --- |
|  |
| C13H10ClN3O4S2 | М. м. 371,82 |
| [70374-39-9] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-*N*-(пиридин-2-ил)-6-хлор-2*H*-1λ6-тиено[2,3-*e*][1,2]тиазин-3-карбоксамид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % лорноксикама C13H10ClN3O4S2 в пересчёте на сухое вещество.

СВОЙСТВА

**Описание.** Жёлтый или жёлтый с зеленоватым оттенком кристаллический порошок.

**Растворимость.** Мало растворим в диметилформамиде, очень мало растворим в натрия гидроксида растворе 0,1 М и в метиленхлориде, практически нерастворим в воде.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

*1. ИК-спектрометрия* (ОФС «Спектрометрия в средней инфракрасной области»).Инфракрасный спектр субстанции в области от 4000 до 400 см–1 по положению полос поглощения должен соответствовать спектру фармакопейного стандартного образца лорноксикама.

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

3. *Качественная реакция.* Растворяют 5 мг субстанции в 5 мл хлороформа, прибавляют 1 каплю железа(III) хлорида раствора 10,5 %, слегка нагревают и встряхивают; через 30 мин должно появиться красно-коричневое окрашивание.

ИСПЫТАНИЯ

Прозрачность раствора. Раствор 5 мг субстанции в 100 мл натрия гидроксида раствора 0,1 М должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», должен выдерживать сравнение с эталоном Y3 или GY3 (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод 2).

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

Все растворы используют свежеприготовленными.

*Буферный раствор.* Растворяют 5 г аммония ацетата в 700 мл воды и доводят значение рН натрия гидроксида раствором 1 М до 8,5, количественно переносят в мерную колбу вместимостью 1000 мл и доводят объём раствора водой до метки.

*Подвижная фаза (ПФ).* Ацетонитрил—2-пропанол—буферный раствор 50:150:800.

*Растворитель.* 2-Пропанол—вода 400:600, прибавляют 20 мл натрия гидроксида раствора 0,4 М.

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор стандартного образца лорноксикама.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 20 мг (точная навеска) фармакопейного стандартного образца лорноксикама, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор сравнения.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл раствора стандартного образца лорноксикама 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.* Выдерживают субстанцию в сушильном шкафу при температуре 180 °С в течение 25 часов. В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5 мг (точная навеска) полученного образца, растворяют в растворителе и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы.* В мерную колбу вместимостью 10 мл помещают 5,0 мл раствора сравнения и доводят объём раствора растворителем до метки.

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 250 × 4,6 см, силикагель фенилсилильный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 50 °С; |
| Скорость потока | 1,2 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 288 нм; |
| Объём пробы | 30 мкл; |
| Время хроматографирования | 3-кратное от времени удерживания пика лорноксикама. |

Хроматографируют раствор для проверки чувствительности хроматографической системы, раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы, раствор стандартного образца лорноксикама, раствор сравнения 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 раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы *разрешение (RS)* между пиками лорноксикама и ближайшей примеси с площадью пика, превышающей 0,1 % суммы площадей всех пиков, должно быть не менее 4,0.

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

$$Х=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙25∙P}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙100∙10} ,$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | − | площадь пика любой примеси на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | − | площадь пика лорноксикама на хроматограмме раствора сравнения; |
|  | *a*1 | − | навеска субстанции, мг; |
|  | *a*0 | − | навеска фармакопейного стандартного образца лорноксикама, мг; |
|  | *P* | − | содержание лорноксикама в фармакопейном стандартном образце лорноксикама, %. |

*Допустимое содержание примесей:*

- любая примесь – не более 0,1 %;

- сумма примесей – не более 0,5 %.

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

Потеря в массе при высушивании. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 1). Для определения используют 1 г (точная навеска) субстанции.

Хлориды. Не более 0,03 % (ОФС «Хлориды»). Встряхивают 1,07 г субстанции в течение нескольких секунд с 20 мл воды и фильтруют через фильтровальную бумагу, смоченную азотной кислотой. В цилиндр с притёртой пробкой помещают 5 мл полученного фильтрата, доводят объём раствора водой до 25 мл, прибавляют 10 мл азотной кислоты и доводят объём раствора водой до 40 мл. Для определения используют 10 мл полученного раствора.

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

Тяжёлые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы» (метод 3А) в зольном остатке, полученном в испытании «Сульфатная зола», с использованием эталонного раствора 1.

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

**Бактериальные эндотоксины.** Не более 21,8 ЕЭ на 1 мг лорноксикама (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для проведения испытания готовят исходный раствор субстанции с концентрацией 1 мг/мл лорноксикама в диметилсульфоксида или в натрия гидроксида раствора 0,1 М при нагревании раствора до 70 °С.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом ВЭЖХ одновременно с испытанием «Родственные примеси».

Хроматографируют раствор стандартного образца лорноксикама и испытуемый раствор.

*Пригодность хроматографической системы.* На хроматограмме раствора стандартного образца лорноксикама *фактор асимметрии* *пика* (*AS*) лорноксикама должен быть не более 2,0.

Содержание лорноксикама C13H10ClN3O4S2 в субстанции в пересчёте на сухое вещество в процентах (*X*) вычисляют по формуле:

$$X=\frac{S\_{1}∙a\_{0}∙P∙25∙100}{S\_{0}∙a\_{1}∙25∙(100-W)},$$

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| где | *S*1 | – | площадь пика лорноксикама на хроматограмме испытуемого раствора; |
|  | *S*0 | – | площадь пика лорноксикама на хроматограмме раствора стандартного образца лорноксикама; |
|  | *а*1 | – | навеска субстанции, мг; |
|  | *а*0 | – | навеска фармакопейного стандартного образца лорноксикама, мг; |
|  | *P* | – | содержание лорноксикама в фармакопейном стандартном образце лорноксикама, %; |
|  | *W* | – | потеря в массе при высушивании, %. |

ХРАНЕНИЕ

В защищённом от света месте.