МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Мелоксикам** |  | **ФС.2.1.0025** |
| **Мелоксикам** |  |  |
| **Meloxicamum** |  | **Взамен ФС.2.1.0025.15** |

|  |
| --- |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
|  | |
| C14H13N3O4S2 | М.м. 351,41 |
| [71125-38-7] |  |

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

4-Гидрокси-2-метил-*N*-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1,1-диоксо-2*H*-1λ6,2-бензотиазин-3-карбоксамид.

Cодержит не менее 99,0 % и не более 101,0 % мелоксикама C14H13N3O4S2 в пересчёте на сухое вещество.

\*Проявляет полиморфизм.

СВОЙСТВА

**Описание**. Светло-жёлтый кристаллический порошок.

**Растворимость**. Растворим в диметилформамиде, очень мало растворим в спирте 96 %, 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 мелоксикама.

Если спектры, полученные в твёрдом состоянии, различаются, растворяют субстанцию и стандартный образец отдельно в ацетоне, выпаривают досуха и по остатку записывают новые спектры.

*2.* *Спектрофотометрия* (ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях»).

*Испытуемый раствор.* В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,5 мг субстанции, растворяют в метаноле и доводят объём раствора тем же растворителем до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 240 нм до 450 нм должен иметь максимум при 354 нм.

ИСПЫТАНИЯ

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

*Подвижная фаза А (ПФА)*. 1 г калия дигидрофосфата растворяют в 1000 мл воды и доводят рН раствора 1 М раствором натрия гидроксида до 6,0.

*Подвижная фаза Б (ПФБ)*. Метанол.

*Испытуемый раствор*. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают 40 мг (точная навеска) субстанции, растворяют в смеси 5 мл метанола и 0,3 мл 1 М раствора натрия гидроксида, доводят объём раствора метанолом до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения* *А*. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 2,0 мл испытуемого раствора, доводят объём раствора метанолом до метки и перемешивают. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 5,0 мл полученного раствора, доводят объём раствора метанолом до метки и перемешивают.

*Раствор сравнения Б.* В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2 мг субстанции, 2 мг фармакопейного стандартного образца примеси А, 2 мг фармакопейного стандартного образца примеси В, 2 мг фармакопейного стандартного образца примеси С и 2 мг фармакопейного стандартного образца примеси D, растворяют в смеси 5 мл метанола и 0,3 мл 1 М раствора натрия гидроксида, доводят объём раствора метанолом до метки и перемешивают.

Примечание

Примесь А: этил(4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-2*H*-1λ6,2-бензотиазин-3-карбоксилат) [24683-26-9].

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

Примесь С: 4-гидрокси-2-метил-*N*-[(2*Z*)-3,5-диметил-1,3-тиазол-2(3*H*)-илиден]-1,1-диоксо-2*H*-1λ6,2-бензотиазин-3-карбоксамид [1262333-25-4].

Примесь D: 4-гидрокси-2-метил-*N*-[(2*Z*)-5-метил-3-этил-1,3-тиазол-2(3*H*)-илиден]-1,1-диоксо-2*H*-1λ6,2-бензотиазин-3-карбоксамид [1331636-17-9].

*Хроматографические условия*

|  |  |
| --- | --- |
| Колонка | 150 × 4,6 мм, силикагель октадецилсилильный, эндкепированный для хроматографии, 5 мкм; |
| Температура колонки | 45 °С; |
| Скорость потока | 1,0 мл/мин; |
| Детектор | спектрофотометрический, 350 нм, 260 нм; |
| Объём пробы | 10 мкл. |

*Режим хроматографирования*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Время, мин | ПФА, % | ПФБ, % |
| 0–2 | 60 | 40 |
| 2–10 | 60 → 30 | 40 → 70 |
| 10–15 | 30 | 70 |

Хроматографируют раствор сравнения А, раствор сравнения Б и испытуемый раствор.

*Относительное время удерживания соединений*. Мелоксикам – 1 (около 7 мин), примесь В – около 0,5, примесь А – около 1,4, примесь С – около 1,7, примесь D – около 1,9.

Хроматографируют раствор сравнения А при 350 нм и испытуемый раствор при 260 нм и 350 нм.

*Пригодность хроматографической системы*. На хроматограмме раствора сравнения Б:

- *разрешение* (*Rs*) между пиками мелоксикама и примеси А при 350 нм должно быть не менее 3,0;

- *разрешение* (*Rs*) между пиками мелоксикама и примеси В при 260 нм должно быть не менее 3,0.

*Поправочный коэффициент.* Для расчёта содержания площадь пика примеси А умножают на 2,0.

*Допустимое содержание примесей.* На хроматограмме испытуемого раствора:

- площадь пика примеси А при 350 нм не должна превышать площадь пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения А при 350 нм (не более 0,1 %);

- площадь пика примеси В при 260 нм не должна превышать площадь пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения А при 350 нм (не более 0,1 %);

- площадь пика примеси С и примеси D при 350 нм для каждой примеси не должна превышать 0,5 площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения А при 350 нм (не более 0,05 %);

- площадь пика любой неидентифицированной примеси при длине волны наибольшего отклика (260 нм или 350 нм) не должна превышать площадь пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения А при той же длине волны (не более 0,1 %).

- сумма примесей – не более 0,3 %.

Не учитывают пики, площадь которых составляет менее 0,3 площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения А при соответствующей длине волны.

**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.

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 или 3Б) 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 23,3 ЕЭ на 1 мг субстанции (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

Для проведения испытания готовят исходный раствор 10 мг (точная навеска) субстанции в 1 мл диметилформамида. К 0,1 мл исходного раствора прибавляют 0,9 мл диметилформамида. Для определения полученный раствор разводят водой для ЛАЛ-теста не менее чем в 64 раза.

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

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Определение проводят методом титриметрии (ОФС «Титриметрия (титриметрические методы анализа)»).

Во избежание перегрева во время титрования тщательно перемешивают и останавливают титрование сразу после достижения конечной точки.

Растворяют 0,25 г (точная навеска) субстанции в смеси 50 мл уксусной кислоты ледяной и 5 мл муравьиной кислоты безводной и титруют 0,1 М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 35,14 мг мелоксикама C14H13N3O4S2.

ХРАНЕНИЕ

В плотно закрытой упаковке.

\*Приводится для информации

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