

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Мелоксикам

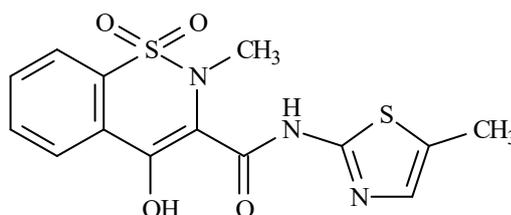
ФС.2.1.0025.15

Мелоксикам

Meloxicamum

Взамен ГФ XII, ч. 1, ФС 42-0254-07

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



C₁₄H₁₃N₃O₄S₂

М. м. 351,40

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

Описание. Светло-желтый порошок.

Растворимость. Растворим в диметилформамиде, мало растворим в ацетоне, очень мало растворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.

Подлинность. 1. *ИК-спектр.* Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца мелоксикама.

2. *УФ-спектр.* Спектр поглощения 0,0015 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 240 до 450 нм должен иметь максимум поглощения при 354 нм.

Родственные примеси. Определение проводят методом ВЭЖХ.

Подвижная фаза А (ПФ А). 1 г калия фосфата однозамещенного растворяют в 1000 мл воды и доводят рН раствора раствором натрия гидроксида до 6,0.

Подвижная фаза В (ПФ В). Метанол.

Испытуемый раствор. 0,04 г субстанции растворяют в смеси 5 мл метанола и 0,3 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. Полученный раствор разбавляют метанолом до 20 мл и перемешивают.

Раствор сравнения. 2,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают. 5,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора метанолом до метки и перемешивают.

Раствор для проверки пригодности хроматографической системы. 2 мг субстанции, 2 мг стандартного образца примеси А [этил(4-гидрокси-2-метил-1,1-диоксо-1 λ^6 -2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксилат)], 2 мг стандартного образца примеси В (5-метил-1,3-тиазол-2-амин), 2 мг стандартного образца примеси С {4-гидрокси-2-метил-N-[(2Z)-3,5-диметил-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]-1,1-диоксо-1 λ^6 -2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид} и 2 мг стандартного образца примеси D {4-гидрокси-2-метил-N-[(2Z)-5-метил-3-этил-1,3-тиазол-2(3H)-илиден]-1,1-диоксо-1 λ^6 -2H-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид} растворяют в смеси 5 мл метанола и 0,3 мл 1 М раствора натрия гидроксида. Полученный раствор разбавляют метанолом до 25 мл и перемешивают.

Хроматографические условия

Колонка 150 мм × 4,6 мм с октадецилсилилсиликагелем (С18),
5 мкм;

Градиентное элюирование:

Время, мин	ПФ А, %	ПФ Б, %
0 – 2	60	40
2 – 10	60→30	40→70
10 – 15	30	70

Скорость потока	1,0 мл/мин;
Температура колонки	45 °С;
Детектор	спектрофотометрический, 260 нм и 350 нм;
Объем пробы	10 мкл.

Хроматографируют раствор для проверки пригодности хроматографической системы. Время удерживания пика мелоксикама должно быть около 7 мин. Относительное время удерживания пика примеси В – около 0,5, примеси А – около 1,4, примеси С – около 1,7 примеси D – около 1,9.

Хроматографическая система считается пригодной, если выполняются следующие условия:

- разрешение (R) между пиками мелоксикама и примеси А не менее 3,0 при 350 нм,
- разрешение (R) между пиками мелоксикама и примеси В не менее 3,0 при 260 нм.

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

Площадь пика примеси А, примеси С и примеси D на хроматограмме испытуемого раствора при 350 нм должна быть не более половины площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения при 350 нм (не более 0,1 % примеси А с учетом относительного фактора отклика, равного 0,5, и не более 0,05 % примеси С и примеси D); площадь пика примеси В на

хроматограмме испытуемого раствора при 260 нм должна быть не более площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения при 350 нм (не более 0,1 %); площадь пика любой неидентифицированной примеси на хроматограмме испытуемого раствора при длине волны наибольшего отклика (260 нм или 350 нм) должна быть не более площади пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения при 350 нм (не более 0,1 %). Суммарная площадь пиков примесей должна не более чем в 3 раза превышать площадь пика мелоксикама на хроматограмме раствора сравнения (не более 0,3 %).

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

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

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

Тяжелые металлы. Не более 0,001 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжёлые металлы» в зольном остатке, полученном после сжигания 1,0 г субстанции (ОФС «Сульфатная зола»).

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

***Бактериальные эндотоксины.** Не более 23,3 ЕЭ на мг мелоксикама (ОФС «Бактериальные эндотоксины»).

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

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

Количественное определение. Около 0,25 г (точная навеска) субстанции растворяют 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.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 35,14 мг мелоксикама $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$.

Хранение. В хорошо укупоренной упаковке, в защищенном от света месте.

*Контроль по показателю качества «Бактериальные эндотоксины» проводят в субстанциях, предназначенных для производства лекарственных препаратов для парентерального применения.