

УДК: 543.422.3: 543.635

## ФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ МЕЛОКСИКАМУ У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ

<sup>1</sup>Кормош Ж.О., <sup>1</sup>Матвійчук О.Ю., <sup>2</sup>Базель Я.Р., <sup>1,3</sup>Кормош А.Ж.

<sup>1</sup> Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки, 43021, м. Луцьк, пр. Волі, 13; e-mail: zholt-1971@yandex.ru

<sup>2</sup> ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46

<sup>3</sup> Луцький національний технічний університет, 43018, м. Луцьк, Потебні, 56

Мелоксикам ( $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ ) - (4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-1,3-тіазол-2-іл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид) (Мел) належить до нестероїдних протизапальних лікарських засобів класу оксикамів. Проявляє протизапальну, анальгезуючу та жарознижувальну дію. Механізм дії пов'язаний із пригніченням ферментативної активності ЦОГ-2, що бере участь у синтезі простагландинів у вогнищі запалення. Застосовується для лікування ревматоїдного артриту, запальних та дегенеративних захворюваннях суглобів (артритах, артрозах). У фармакології використовується у формі таблеток та розчинів для ін'єкцій; константа кислотної дисоціації рівна  $pK_a = 4,08$ . Це жовтий кристалічний порошок без запаху, практично не розчинний у воді, погано розчинний у ацетоні та спирті, розчинний у диметилформаміді [1, 2].

Мелоксикам можна визначати різними методами: хроматографічно [2-10], спектрофотометрично [11-18], вольтамперометрично [19-21] та флюориметрично [22, 23]. У табл. 1 наведено основні хіміко-аналітичні характеристики відомих оптичних методів його визначення. Однак, більшість з них має ряд обмежень, щодо можливості практичного застосування.

Метою даної роботи – розробка нової чутливої методики екстракційно-фотометричного визначення мелоксикаму з використанням поліметинового барвника – астрафлосину (АФ).

### Експериментальна частина

Вихідний  $1 \cdot 10^{-2}$  моль/л стандартний розчин мелоксикаму готували розчиненням

точної наважки препарату у водно-етанольному суміші. Водний  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л астрафлосину готували розчиненням точної наважки його комерційного препарату.

Кислотність середовища регулювали за допомогою універсального буферного розчину [24], рН розчинів контролювали потенціометрично за допомогою іоніміру АІ-123 зі скляним електродом.

Екстракцію ІА мелоксикаму з АФ проводили при кімнатній температурі в пробірках з притертими корками. Для цього в пробірки вводили досліджуваній розчин, що містить 3,5–100,0 мкг мелоксикаму, добавляли 0,5 мл буферного розчину, відповідну кількість АФ і розбавляли водою до 5 мл. Вводили 5 мл суміші органічних розчинників (ізооктану з дихлоретаном (ДХЕ)) і екстрагували протягом 1 хв. Паралельно проводили контрольний дослід (без мелоксикаму). Після розділення фаз екстракти відділяли, центрифугували і вимірювали оптичну густину на спектрофотометрі СФ-2000 (ЛОМО, Росія) у скляних кюветах при відповідній довжині хвилі відносно дистильованої води.

### Результати та їх обговорення

Відомо, що необхідною умовою утворення та екстракції іонних асоціатів є можливість одночасного існування в розчинах аніонної форми речовини, що визначаємо та катіонної однозарядної форми основного барвника.

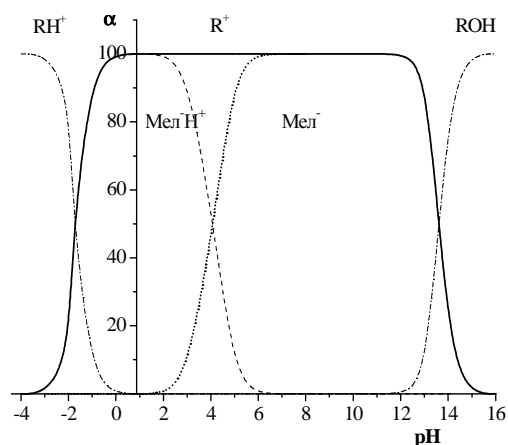
Мелоксикам є амфотерною сполукою, так як містить кислотну (гідроксильну) та основну (аміно) групи і в залежності від рН середовища може знаходитись в різних формах – катіонній ( $H_2Mел^+$ ), нейтральній

(НМЕЛ)<sup>0</sup> та аніонній (Мел)<sup>-</sup>. Знаючи відповідні константи прото-літичних перетворень астрафлосину та мелоксикаму можна розрахувати діаграми виходу їх форм (рис. 1). Отримані діаграми дозволяють прогнозувати найбільш ймовірний інтервал рН утворення ІА мелоксикаму з астрафлосином (діапазон рН 6 – 12).

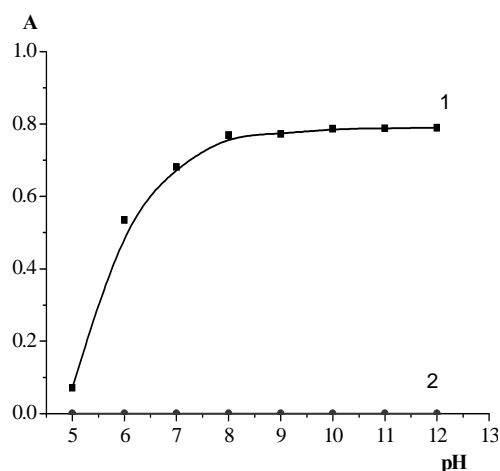
Досліджено вплив рН водної фази на утворення та екстракцію ІА сумішами ізооктан-ДХЕ різного складу (рис. 2). Діапазон рН максимальної екстракції ІА становить 8–12, що добре узгоджується з даними, отриманими теоретично шляхом розрахунку діаграм розподілу різних форм барвника та мелоксикаму (рис. 1).

**Таблиця 1.** Порівняльна характеристика методик визначення мелоксикаму.

Реагент	рН	Середовище	$\lambda_{\text{max}}$ , нм	Діапазон лінійності, мкг/мл	Літ.
-	8,5	вода	363	0,5 – 30	[11]
-	0,1 моль/л NaOH	вода	269	5 – 30	[12]
5 % FeCl <sub>3</sub>	0,1 моль/л NaOH	вода	476	50 – 250	
-	10 % натрій цитрат	вода	269	5 – 30	
1 % AlCl <sub>3</sub>		етанол	375	5 – 30	[13]
7-хлоро-4-нітробензо-2-оксо-1,3-діазол	8	вода	460	0,5 – 4	[14]
		етанол	535	0,025 – 0,40	
N – бромсукцинімід у присутності: хлоранілової кислоти	1 моль/л HCl	вода	530	10 – 160	[15]
H <sub>3</sub> PMo <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	2 моль/л HCl	вода	342	1,0 – 2,6	[16]
3-метилбензо-тіазолінон гідразон гідроклорид у присутності: Ce(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (SO <sub>4</sub> )	1 моль/л HCl	вода	450	2 – 20	[17]
	1 моль/л HCl	вода	360	1 – 10	
FeCl <sub>3</sub> , K <sub>3</sub> [Fe(CN) <sub>6</sub> ]		вода	770	0,25 – 2,5	[18]
реагент Фоліна-Дені		вода	740	5 – 15	
АФ (дана робота)	8 – 12	ізооктан – ДХЕ	541	0,7 – 20	



**Рис. 1.** Діаграма виходу іонних форм мелоксикаму та астрафлосину залежно від кислотності середовища.



**Рис. 2.** Вплив рН середовища на оптичну густину екстрактів ІА (Мел)<sup>-</sup>(АФ)<sup>+</sup> від.  $4 \cdot 10^{-5}$  моль/л Мел,  $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л АФ. 1 –  $A_{\text{досл.}}$ , 2 –  $A_{\text{хол.}}$

**Таблиця 2.** Визначення вмісту мелоксикаму спектрофотометричним методом у модельних розчинах ( $F_{\text{крит.}}(0,95; 3,3) = 9,28$ ;  $t_{\text{крит.}}(0,95; 4) = 2,78$ ).

Введено, мг	Розроблена методика				УФ-спектрофотометрична методика [11]				Порівняння відтворюваності	
	Знайдено, мг $x_{\text{сер}} \pm \Delta x$	R, %	S <sup>2</sup>	RSD, %	Знайдено, мг $x_{\text{сер}} \pm \Delta x$	R, %	S <sup>2</sup>	RSD, %	F	t
35,00	35,26 ± 0,94	0,74	0,14	1,07	35,47 ± 0,36	1,34	0,02	0,41	7,0	0,28
52,00	52,85 ± 0,53	1,57	0,05	0,41	52,86 ± 0,94	1,19	0,31	1,65	6,2	0,42
71,00	70,49 ± 1,06	0,72	0,18	0,61	72,20 ± 1,31	1,69	0,28	0,73	4,1	0,48

**Таблиця 3.** Визначення вмісту діючої речовини мелоксикаму у деяких фармацевтичних формах.

Назва препарату, виробник	Вміст Мел., мг	Знайдено, мг $x_{\text{сер}} \pm \Delta x$	R, %	S <sup>2</sup>	RSD, %
Мелоксикам Ратіофарм, Хелп С.А. Фармас'ютикал Продактс, Греція	15	15,1 ± 0,4	0,53	0,11	0,97
Ревмоксикам, Фармак Україна	15	14,9 ± 0,4	0,89	0,09	0,90
Ревмоксикам, Фармак Україна	7,5	7,5 ± 0,3	0,13	0,04	1,22

Вивчено вплив концентрації барвника та складу екстрагенту на оптичну густину екстрактів ІА. Максимальне вилучення мелоксикаму спостерігається при концентрації понад  $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л АФ та співвідношенні ізооктану до ДХЕ в екстракті 3,2:1,8 і більше. Рівновага екстракції досягається за 30-45 с. Оптична густина забарвлених екстрактів стійкий не менше 3 годин.

Стехіометрію ІА мелоксикаму з АФ встановлено спектрофотометричними методами ізомольарних серій та зміщення рівноваги: співвідношення компонентів становить 1:1. Це підтверджується і тим, що спектри світлопоглинання водного розчину барвника та екстрактів його сполуки з мелоксикамом практично не відрізняються; незначне зміщення максимуму пояснюється ефектом сольватохромії.

Схему утворення та екстракції ІА мелоксикаму з АФ можна представити у вигляді:

$$\text{Мел}^-_{(в)} + \text{АФ}^+_{(в)} + \text{кS}_{(о)} = [\text{Мел}^- \text{АФ}^+ \text{кS}]_{(о)},$$

де Мел<sup>-</sup> – аніон мелоксикаму, АФ<sup>+</sup> – катіон астрафлосину, S – молекула органічного розчинника.

Важливою характеристикою аналітичної методики є селективність. Встановлено, що визначення мелоксикаму в оптимальних умовах утворення та екстракції його ІА

можливо в присутності значних кількостей сульфатів, хлоридів, фосфатів, ацетатів, оксалатів, бромідів, глюкози, лактози, гліцину.

На основі отриманих даних розроблена методика екстракційно-фотометричного визначення мелоксикаму, яка апробована при його визначенні у модельних розчинах методом «введено – знайдено» (табл. 2) та у фармацевтичних препаратах (табл. 3).

У градуїзовані пробірки з пробірки з притертими корками вводять досліджуваній розчин, що містить 3,5–100,0 мкг мелоксикаму, додають 0,5 мл буферного розчину (рН 9), 1,0 мл  $1 \cdot 10^{-3}$  моль/л АФ і розбавляють водою до 5 мл. Вводять 5 мл суміші органічних розчинників (ізооктану з дихлоретаном (3,2:1,8)) і екстрагують протягом 1 хв. Паралельно проводять контрольний дослід (без мелоксикаму). Після розділення фаз екстракти відділяють, центрифугують і вимірюють оптичну густину на спектрофотометрі при довжині хвилі 541 нм у скляних кюветах відносно дистильованої води. Паралельно проводять контрольний дослід.

Вміст мелоксикаму визначають за градуївальним графіком, побудованим в аналогічних умовах.

Оскільки  $F < F_{\text{крит}}$  та  $t < t_{\text{крит}}$  то можна стверджувати, що обидва методи мають рівну

відтворюваність та розроблена методика не має систематичних похибок визначення [24]. Отримані результати добре узгоджуються із відомостями, зазначеними у специфікаціях даних препаратів.

### Висновки

Показана можливість фотометричного визначення мелоксикаму на основі екстракції його іонного асоціату з поліметиновим барвником – астрафлосином. Розроблена екстракційно-фотометрична методика визначення мелоксикаму, яка апробована при його визначенні в модельних розчинах методом «введено – знайдено» та у фармацевтичних препаратах.

### Література

1. Eroğlu H., Burul-Bozkurt N., Uma S., Öner L. Validation of the Analytical Method for In-Vivo Determination of Meloxicam and Bioequivalence Study from Meloxicam Containing Microparticle Formulations in Rabbits // Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy. – 2009. – V. 29, № 2. – P. 115-130.
2. Saeed Arayne M., Sultana N., Siddiqui F.A. A New RP-HPLC Method for Analysis of Meloxicam in Tablets // Pakistan J. Pharm. Sci. – 2005. – V. 18. – P. 58-62.
3. Hopkala H., Pomykalski A. TLC Analysis of Inhibitors of Cyclooxygenase and Videodensitometric Determination of Meloxicam and Tiaprofenic Acid // J. of Planar Chromatography. – 2003. – V. 16. – P. 107.
4. Desai N., Amin P. Stability Indicating HPTLC Determination of Meloxicam // Indian J. Pharm. Sci. – 2008. – V. 70. – P. 644–647.
5. Bandarkar F., Vavia P. A Stability Indicating HPLC Method for the Determination of Meloxicam in Bulk and Commercial Formulations // Tropical J. of Pharm. Res. – 2009. – V. 8. – P. 257-264.
6. Mahmood K.T., Ashraf M. A Simple, Specific, and Precise HPLC Method for the Measurement of Meloxicam in Biological Fluids // Pakistan J. of Sci. – 2008. – V. 60. – P. 85 – 89.
7. Emirhan Nemutlu, Filiz Sayın, Nursabah E. Başçı, Sedef Kır. A Validated HPLC Method for the Determination of Meloxicam in Pharmaceutical Preparations // Hacettepe Univ. J. of the Fac. of Pharm. – 2007. – V. 27, – P. 107-118.
8. Purushotam K. Sinha, Rajesh M. Jeswani, Kirti S. Topagi, Mrunalini C. Damle. A validated RP-HPLC method for determination of Meloxicam in the Presence of its Impurities // International J. of

Pharm Tech Research. – 2009. – № 1. – P. 1051-1060.

9. Mahmood K.T., Khan B., Ashraf M., Haq I.U. Specific and Simple HPLC Assay of Ecofriendly Meloxicam in Pharmaceutical Formulations// J. Pharm. Sci. & Res. – 2010. – V. 12. – P. 878-883.

10. Zhang H., Choi H.-K. Analysis of meloxicam by high-performance liquid chromatography with cloud-point extraction // Anal Bioanal Chem. – 2008. – V. 392. – P. 947-953.

11. Emirhan Nemutlu, Sedef Kır Validated Determination of Meloxicam in Tablets by Using UV Spectrophotometry // Hacettepe University, J. of Faculty of Pharmacy. – 2004. – V. 24, № 1. – P. 13-24.

12. Dhandapani B., Eswara Murali S., Susrutha N., Rama Swetha, Rani S. K. Sonia, Babu T. Sarath, Seetharamanjaneyulu G.V., Celestin Baboo R.V. Spectrophotometric estimation of Meloxicam in bulk and its pharmaceutical formulations // Intern. J. of Pharma Sci. and Res. (IJPSR). – 2010. – V. 4. – P. 217-221

13. Mandrescu M., Florin Pac A., Dorneanu V. Spectrophotometric Determination of Meloxicam // Rev. Chim. – 2009. – V. 60, № 2.

14. Taha E.A., Salama N.N., Fattan A. Spectrofluorimetric and Spectrophotometric Stability-Indicating Methods for Determination of Some Oxicams Using 7-Chloro-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazole (NBD-Cl) // Chem. Pharm. Bull. – 2006. – V. 54. – P. 653–658.

15. Al-Momani I.F. Indirect Flow-Injection Spectrophotometric Determination of Meloxicam, Tenoxicam and Piroxicam in Pharmaceutical Formulations // Anal. Sci. – 2006. – V. 22. – P. 1611-1614.

16. Murarasu A.E., Mandrescu M., Şpac A.F., Dorneanu V. A Turbidimetric method for the assay of meloxicam using molybdophosphoric acid // Farmacia. – 2010. – V. 58. – P. 3.

17. Tahaa Elham A., Salama Nahla N., Abdel Fattah Laila S. Stability-indicating methods for determination of meloxicam and tenoxicam in the presence of their degradation products // Spectroscopy Letters: An Intern. J. for Rapid Com. – 2002. – V. 35, № 4. – P. 501-516.

18. Reddy M.N., Murthy T.K., Rajita K., Shankar D.G. New spectrophotometric methods for the determination of meloxicam // Indian Journal of Pharm. Sci. – 2001. – V. 63, № 3. – P. 245-247.

19. Radi A.-E., Ghoneim M., Beltagi A. Cathodic Adsorptive Stripping Square-Wave Voltammetry of the Anti-inflammatory Drug Meloxicam // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – V. 49. – P. 1257–1260.

20. Cheng Yin Wang, Zhi Xian Wang, Jun Guan, Xiao Ya Hu. Voltammetric Determination of Meloxicam in Pharmaceutical Formulation and

Human Serum at Glassy Carbon Electrode Modified by Cysteic Acid Formed by Electrochemical Oxidation of L-cysteine // *Sensors* – 2006. – V. 6. – P. 1139-1152.

21. Farhardi K., Karimpour A. Electrochemical Determination of Meloxicam in Pharmaceutical Preparation and Biological Fluids Using Oxidized Glassy Carbon Electrodes // *Chem. Pharm. Bull.* –2007. – V. 55. – P. 638–642.

22. Bao-Xiu Jia, Ming-Liang Cao, Cai-Hong Liu, Yu-Qin Li, Ke Li and Yong-Xiu Qi. Flow injection chemiluminescence determination of

meloxicam using potassium permanganate and formaldehyde system // *J. of Chinese Pharm. Sci.* – 2008. – V. 17. – P. 35–40.

23. Huazhen Ye, Bin Qiu, Jing Chen, Jinming Lin, Guonan Chen. Flow-injection analysis for meloxicam based on tris(2,2'-bipyridine) ruthenium(II)–Ce(IV) chemiluminescent system// *Luminescence.* – 2009. –V. 24, № 4. – P. 260–265.

24. Лурье Ю.Ю. Справочник по аналитической химии.– Москва. Химия, 1971. – 228 с.

## PHOTOMETRIC DETERMINATION OF MELOXICAM IN PHARMACEUTICALS

**Kormosh Zh.O., Matvijchuk O.Yu., Bazel Ya.R., Kormosh A.Zh.**

The possibility of photometric determination of meloxicam from its ion associate of polymethine dyes – astraflaxyne extraction. The extraction-photometric method of determination of meloxicam a developed, which was approved by its definition in determining when it is in the model solutions method "introduced - found" and in pharmaceutical preparations.