

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Тольяттинский государственный университет»

Институт химии и энергетики

(наименование института полностью)

«Химическая технология и ресурсосбережение»

(наименование кафедры)

18.04.01 Химическая технология

(код и наименование направления подготовки, специальности)

Рациональное использование природных и сырьевых ресурсов в химической технологии и
нефтехимии

(направленность (профиль)/специализация)

**ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ)**

на тему Разработка мягкой лекарственной формы для наружного применения на основе действующего вещества Мелоксикам

Обучающийся

М. С. Кирилин

(И.О. Фамилия)

(личная подпись)

Научный
руководитель

к.х.н., доцент, Ю. Н. Орлов

(ученая степень, звание, И.О. Фамилия)

Тольятти 2023

Содержание

Введение.....	3
Термины и определения	6
Перечень сокращений и обозначений.....	7
1 Литературный обзор	8
1.1 Общая характеристика действующего вещества Мелоксикама	8
1.2 Применение Мелоксикама	9
1.3 Обзор отечественного рынка лекарственных препаратов для наружного применения на основе ДВ Мелоксикам	19
1.4 Патентный поиск.....	21
1.5 Эмульсионные МЛФ. Преимущества и технология производства	22
1.6 Взаимосвязь растворимости и биодоступности.....	29
1.7 Способ получения соли Мелоксикама.....	29
2 Разработка состава и технологии получения препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1%	31
2.1 Обоснование состава разрабатываемого препарата	31
2.2 Разработка лабораторного технологического процесса производства препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1 %	41
2.3 Технологическая схема производства	43
2.4 Материальный баланс.....	44
2.5 Описание технологического процесса.....	45
2.6 Контроль производства и управление технологическим процессом .	50
2.7 Аппаратурная схема.....	56
3 Разработка норм качества. Разработка аналитических методик.....	57
3.1 Спецификация	57
3.2 Разработка и валидация аналитических методик	58
3.3 Определение срока годности препарата	65
Заключение	75
Список используемой литературы и используемых источников.....	76

Введение

Мелоксикам представляет собой 4-гидрокси-2-метил-N-(5-метилтиазол-2-ил)-2H-1,2-бензо-тиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксид [58, 49]. По классификации ВОЗ «Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification», Мелоксикам относится к группе M01A C06 «Средства, влияющие на опорно-двигательный аппарат. Нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Оксикамы. Мелоксикам».

Актуальность и научная значимость нашего исследования состоит в том, что с позиций доказательной медицины Мелоксикам – один из наиболее полно изученных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), относящимся к преимущественно селективным ингибиторам ЦОГ-2 [15]. На основании многочисленных данных, свидетельствующих о высокой терапевтической эффективности в сочетании с хорошей переносимостью, препараты Мелоксикама включены в стандартные схемы лечения ревматических заболеваний [24].

Степень разработанности темы: мировая номенклатура препаратов Мелоксикама до недавнего времени включала растворы для инъекций, таблетки и ректальные суппозитории [5]. Исходя из того, что локальная терапия НПВС позволяет снизить частоту и тяжесть системных побочных реакций [8], на рынке стали появляться лекарственные препараты локальной терапии.

Целью диссертационного исследования является разработка лекарственного препарата Мелоксикам в виде крема, содержащего 1% действующего вещества Мелоксикам в виде истинного раствора.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- изучить растворимость ДВ Мелоксикам и ее фармацевтически эквивалентной соли в растворителях, используемых при производстве кремов;

- разработать технологическую методику повышения растворимости ДВ Мелоксикам;
- разработать состав нового лекарственного препарата, ДВ в котором будет находиться; а) в виде истинного раствора; б) в фармацевтически эквивалентном соотношении к аналогу – гелю;
- разработать технологический процесс производства нового лекарственного препарата;
- ввести и обосновать нормируемые показатели для контроля качества нового лекарственного препарата;
- разработать и доказать применимость аналитических методик для контроля нового лекарственного препарата по нормируемым показателям;
- доказать стабильность нового лекарственного препарата на протяжении срока жизни (срока годности);
- разработать технологическую схему и технологический процесс для внедрения разработанного состава на производство.

Гипотеза исследования состоит в том, что имеющиеся коммерчески доступные лекарственные формы для местного применения, содержащие действующее вещество Мелоксикам, являются либо не удобными для применения, за счет наличия в составе нерастворимых веществ, либо малоэффективными за счет нахождения действующего вещества в нативном (кристаллическом) виде.

Научная новизна исследования заключается в том, что на основании проведенных аналитических и технологических исследований впервые разработана пятикомпонентная система, в которой Мелоксикам находится в стабильном растворенном состоянии и которая пригодна для дальнейшего использования в составе лекарственных форм.

Впервые разработан лекарственный препарат в форме крема, содержащий действующее вещество Мелоксикам в растворенном виде в концентрации не менее 1%.

Теоретическая и практическая значимость исследования заключается в получении экспериментальных данных по растворимости Мелоксикама и его фармацевтически активной соли в различных растворителях, используемых в фармацевтической промышленности, а также в многокомпонентных системах.

На состав и технологию производства разработанного препарата подана заявка на получение патента.

Апробация и внедрение результатов работы велись в течение всего исследования.

Основные результаты исследования представлены в следующих публикациях:

– Кирилин М.С. «Растворимость мелоксикама и его соли в водно-органических растворителях. Применение данных в разработке лекарственных препаратов для местного применения» // Scientific journal «KPO-SCIENCE». №4 (48), март, 2023 г.

Автор диссертации лично учувствовал в выборе объекта исследования, постановке целей и задач. Автором самостоятельно проведен литературный и патентный поиск, выполнен комплекс технологических и аналитических исследований и статистическая обработка полученных данных.

Структура магистерской диссертации. Работа состоит из введения, 3 разделов, заключения, содержит 23 рисунка, 22 таблицы, списка используемой литературы (69 источников). Основной текст изложен на 82 страницах.

Термины и определения

В настоящем отчете применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Линейность – это способность методики (в пределах диапазона применения) получать результаты испытаний, прямо пропорциональные количеству анализируемого вещества в образце. При этом должна получаться линейная зависимость между взятым («истинным») M_B и найденным M_H количеством определяемого вещества.

Диапазон применения аналитической методики – это интервал между минимальной и максимальной концентрациями (количествами) анализируемого вещества в образце (включая эти концентрации), для которого показано, что аналитическая методика имеет требуемую правильность, сходимость и линейность.

Робастность — свойство статистического метода, характеризующее независимость влияния на результат исследования различного рода выбросов, устойчивость к помехам.

Перечень сокращений и обозначений

В настоящем отчете применяются следующие сокращения:

ОСТ – отраслевой стандарт

ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография

ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации

КОЕ – колониеобразующие единицы

ОФС – это «государственный стандарт качества лекарственного средства, содержащие основные требования к лекарственной форме, а также описание стандартных методов контроля качества лекарственных средств».

СО – стандартный образец

ГХ – газовая хроматография

ПФ – подвижная фаза

США – Соединенные Штаты Америки

ЦОГ - циклооксигеназа

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты

ИК-спектроскопия – инфракрасная спектроскопия

УФ-спектроскопия – ультрафиолетовая спектроскопия

1 Литературный обзор

1.1 Общая характеристика действующего вещества Мелоксикама

Мелоксикам – селективный ингибитор ЦОГ-2, угнетающий синтез ключевых медиаторов воспаления – простагландинов – непосредственно в области воспаления [69, 32, 51]. Мелоксикам достаточно широко изучен, в том числе и с позиции доказательной медицины, чем выгодно отличается от других ЦОГ-2 селективных НПВС [16]. На основании многочисленных данных о высокой терапевтической эффективности в сочетании с хорошей переносимостью препараты мелоксикама включены в стандартные схемы лечения ревматических заболеваний [24], [25].

Мелоксикам (Meloxicam, Meloxicatum) описан во всех ведущих фармакопеех: Европейской фармакопее, Британской фармакопее, Фармакопее США, а также в Государственной Фармакопее Российской Федерации XIV [3, 66].

Мелоксикам имеет следующую структурную формулу (рисунок 1):

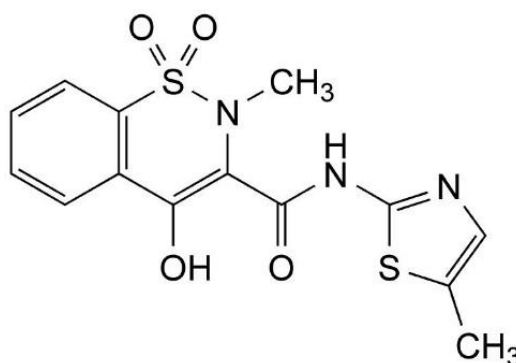


Рисунок 1 – Структурная формула Мелоксикама

Номер CAS: [71125-38-7]

На основании монографий «Meloxicam» European Pharmacopoeia 11.0 и ФС.2.1.0025.15 «Мелоксикам» ГФ РФ XIV [36, 45] выделим основные свойства действующего вещества Мелоксикам, которые занесем в таблицу 1.

Таблица 1 – Свойства Мелоксикама

Наименование показателя	Нормативное значение
Описание	Светло-желтый кристаллический порошок.
Растворимость	Растворим в диметилформамиде, очень мало растворим или практически нерастворим в спирте 96 %, практически нерастворим в воде.
Подлинность	ИК-спектр субстанции должен иметь полное совпадение полос поглощения по положению с полосами поглощения СО мелоксикама.
	УФ-спектр поглощения раствора субстанции в метаноле в области от 240 до 450 нм должен иметь максимум при (354±2) нм.
Прозрачность раствора	Раствор субстанции должен быть прозрачным.
Родственные примеси	Примесь А – не более 0,1 %; Примесь В – не более 0,1 %; Примеси С, D – каждой не более 0,05 %; Любая неидентифицированная примесь – не более 0,10 %; Суммарное содержание – не более 0,3 %.
Сульфатная зола	Не более 0,1 %
Тяжелые металлы	Не более 0,001 %
Потеря в массе при высушивании	Не более 0,5 %
Количественное определение	Не менее 99,0 % и не более 100,5 % $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ в пересчете на сухое вещество.
Микробиологическая чистота: -общее число аэробных микроорганизмов в 1 г; -общее число дрожжевых и плесневых грибов в 1 г; -escherichia coli в 1 г.	Категория 2. 2 -не более 1000; -не более 100; -не допускается.

1.2 Применение Мелоксикама

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) широко применяются для лечения обширного круга заболеваний, связанных с воспалительными процессами, и занимают одно из ведущих мест по частоте назначения и объему продаж [11, 37, 23]. Ежегодно в мире препараты с действующим веществом Мелоксикам применяют 59 млн. пациентов, проходящих амбулаторное лечение и около 18 % больных в стационарах [37], [12].

Главным аспектом механизма действия НПВС является угнетение образования простагландинов (ПГ), связанное с подавлением ими активности циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты [6].

Все НПВС являются активными ингибиторами ЦОГ, катализирующей превращение арахидоновой кислоты в ПГ с образованием эндопероксидов, супероксидов и свободных гидроксильных радикалов. Угнетение ЦОГ предупреждает образование ряда медиаторов воспаления и боли, а также высокотоксичных свободных радикалов [9], [63].

Известно, что продукты метаболизма арахидоновой кислоты – ПГ и лейкотриены – являются медиаторами воспаления. Молекулы арахидоновой кислоты образуются при высвобождении из клеточной мембраны фосфолипидов и метаболизируются под действием либо ЦОГ, либо липооксигеназы. Установлено существование двух изоформ этого фермента: ЦОГ-1 и ЦОГ-2, обладающих соответственно физиологическим цитопротективным и провоспалительным действием [11], [6], [9].

Изофермент ЦОГ-1 локализуется во многих тканях, синтезирующих ПГ, обеспечивает цитопротекцию слизистой желудочно-кишечного тракта, некоторые звенья сосудистого гомеостаза и нормального функционирования почек. Изофермент ЦОГ-2 экспрессируется только в очаге воспаления, определяя избыточное образование ПГ с провоспалительной активностью [27].

ПГ в организме выполняют важные биологические функции:

- являются медиаторами воспалительной реакции (вызывают локальное расширение сосудов, отек, экссудацию и другие эффекты);
- повышают чувствительность рецепторов ноцицептивной системы к медиаторам боли (гистамин, брадикинин) и снижают порог болевой чувствительности;

– повышают чувствительность гипоталамических центров терморегуляции к действию пирогенов, образующихся в организме под влиянием микроорганизмов, вирусов и токсинов;

– регулируют почечный кровоток, выполняют гастропротекторную функцию, влияя на продукцию слизи клетками желудка, являются факторами, способствующими агрегации тромбоцитов и др.

ЦОГ-1 (конститутивный, существующий в норме) контролирует выработку ПГ, регулирующих функцию тромбоцитов и почечный кровоток, а также защищающих слизистую оболочку пищеварительного тракта.

ЦОГ-2 (индуцированный) образуется в процессе воспалительной реакции и участвует в синтезе ПГ, которые в данных условиях играют роль медиаторов воспаления.

Необходимо отметить, что ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует в организме человека и образуется под действием некоторых тканевых факторов, индуцирующих воспалительную реакцию. В связи с этим противовоспалительное действие НПВС связано с блокадой ими активности

ЦОГ-2, в то время как побочные реакции – с угнетением активности ЦОГ-1. Соотношение активности НПВС в блокировании ЦОГ-1 и ЦОГ-2 позволяет судить об их потенциальной токсичности, чем селективнее НПВС блокирует ЦОГ-2 по сравнению с ЦОГ-1, тем меньше коэффициент токсичности ЦОГ 1/ЦОГ-2, тем безопаснее препарат.

Концепция относительно эффективности и безопасности НПВС, основанная на избирательном подавлении ЦОГ-2, способствовала созданию новых НПВС, селективно ингибирующих преимущественно ЦОГ-2 при сохранении активности ЦОГ-1 [63], [19], [14].

К числу таких препаратов относится мелоксикам – селективный ингибитор ЦОГ-2, угнетающий синтез ключевых медиаторов воспаления – простагландинов в области воспаления [69], [32], [15].

По сравнению с другими НПВС (пироксикамом, теноксикамом, индометацином, напроксеном, ибупрофеном, аспирином) мелоксикам

обладает большей селективностью в отношении ЦОГ-2, чем ЦОГ-1, что продемонстрировано с использованием методов как *in vitro*, так и *in vivo* [59], [28], [64].

Установлено, что мелоксикам столь же селективен, как и специфический ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб [60]. В опытах *in vitro* мелоксикам ингибирует ЦОГ-2 в 12 раз сильнее, чем ЦОГ-1, в то время как для инометацина это соотношение равно 1:1,7, для пироксикама – примерно 1:1 [50]. Мелоксикам проявляет высокую селективность как в стандартных тест-системах, так и при использовании органоспецифических клеточных мишеней, таких как клетки слизистой желудка и тромбоциты (ЦОГ-1), хондроциты и синовиоциты (ЦОГ-2) [52], [47], [23].

Высокая селективность ингибирования мелоксикамом ЦОГ-2 обусловлена его химической структурой, даже незначительные модификации которой приводят к значительной утрате селективности действия. Так, 4'-изомер мелоксикама, отличающийся от исходного соединения только изменением положения метильного компонента тиазоловой группы с 4 на 5, характеризуется значительно меньшей селективностью: IC_{50} ЦОГ-1/ IC_{50} ЦОГ-2 равно 1,8, тогда как для мелоксикама – 13 [48].

Будучи типичным представителем группы НПВС, мелоксикам оказывает противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие.

Противовоспалительные эффекты мелоксикама продемонстрированы на стандартных моделях острого и хронического воспаления.

Средняя эффективная доза мелоксикама при однократном внутрибрюшинном введении в условиях каррагенинового воспалительного отека стопы крыс составляет 5,8 мг/кг. В то же время в этой дозе препарат не влияет на порог болевой чувствительности при термоболи [50]. У крыс с каррагенин-индуцированным плевритом мелоксикам в дозах 1 мг/кг и 3 мг/кг оказывает выраженное противовоспалительное действие, будучи сравним по активности с пироксикамом [68].

При адьювантном артрите у крыс средняя эффективная доза (ЭД₅₀) противовоспалительного эффекта мелоксикама составляет 0,1 мг/кг [48].

При данной патологии он ослабляет деструкцию хрящевой и костной ткани, ингибирует биосинтез простагландинов лейкоцитами плевральной жидкости. Вместе с тем, влияние мелоксикама *in vitro* на синтез простагландинов сывороточными пузырьками, продукцию простагландинов в желудке и почках выражено слабо, что обусловлено низким сродством мелоксикама к изоферменту ЦОГ 1 [65].

Фармакологические эффекты мелоксикама изучены, в том числе и при кожных аппликациях. Так, при кожном нанесении в условиях каррагенинового отека и адьювантного артрита у крыс противовоспалительный эффект мелоксикама в виде 1 % геля превышал активность гелей диклофенака (1 %) и пироксикама (0,5 %). Вместе с тем, анальгетическая активность геля мелоксикама при уксуснокислых «корчах» крыс и в формалиновом тесте (II фаза) уступала эффектам гелей диклофенака и пироксикама [41], [45].

Мелоксикам характеризуется хорошей системной и локальной переносимостью при кожном нанесении, инъекционном введении и внутриглазных инстилляциях [13], [46], [38]. Повторные 24-часовые аппликации препарата на кожу кроликов в течение 4-х недель не сопровождались атрофическими или некротическими изменениями в эпидермисе, дегенеративные или воспалительные процессы в дерме или подкожном слое также отсутствовали [54].

Средняя ульцерогенная доза (УД₅₀) мелоксикама при однократном внутрижелудочном введении составляет 5,9 мг/кг, пироксикама – 1,76 мг/кг, что свидетельствует о более высокой безопасности мелоксикама [61].

Изучена чрезкожная проницаемость мелоксикама через изолированную кожу крыс при аппликациях в форме геля. Установлено, что в течение 12 часов кумулятивная проницаемость мелоксикама составила 3,0·1,2 мг/см² при скорости проницаемости 0,24·0,09 мг/(см²·ч) [30].

При накожном нанесении 500 мг геля Мелоксикама 1 % на депилированную кожу крыс его максимальная концентрация в крови (48,5·6,57 мкг/мл) достигалась через 2 ч после аппликации. Площади под фармакокинетической кривой AUC₀₋₆ и AUC составили соответственно 114,2·4,2 мкг ч/мл и 194,1·3,8 мкг ч/мл [38].

У человека фармакокинетика мелоксикама изучена достаточно подробно. После приема внутрь препарат хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, биодоступность достигает 89 %. После внутримышечного введения мелоксикам быстро и полно всасывается. Связывание с белками плазмы – 99 %. Время достижения максимальной концентрации мелоксикама (T_{max}) при инъекционном введении составляет 1,5 часа, при пероральном – более 5-6 часов.

Мелоксикам подвергается биотрансформации в печени, преимущественно путем окисления с образованием 4-х неактивных метаболитов. Основную роль в метаболизме мелоксикама играют ферменты CYP2C9 и CYP3A4, а также пероксидаза [47], [65]. Период полувыведения составляет около 20 часов, что позволяет применять его 1 раз в сутки. Объем распределения препарата низкий – в среднем 11 л, плазменный клиренс – 8 мл/мин, у лиц пожилого возраста, особенно у женщин, снижается [15], [61], [57], [66]. Выведение из организма происходит почками и кишечником в равных пропорциях; 5 % суточной дозы экскретируется в неизменном виде кишечником.

Препарат проходит через гистогематические барьеры, проникает в синовиальную жидкость и воспаленные ткани. Постоянная концентрация в сыворотке достигается через 3-5 дней постоянного приема [57].

При изучении фармакокинетики мелоксикама у здоровых добровольцев установлено, что после внутримышечного введения препарат быстро и полностью всасывается, максимальная концентрация в крови достигается в течение 1,5 часов, то есть быстрее, чем после внутрижелудочного введения, и в диапазоне концентраций от 5 мг до 30 мг не зависит от дозы [67], [62].

Период полувыведения ($T_{1/2}$) при внутримышечном введении составляет 16,2 ч, плазменный клиренс – 7-9 мл/мин [62].

Не отмечено существенного изменения фармакокинетики мелоксикама и увеличения риска развития побочных эффектов при его назначении больным с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 20-40 мл/мин) и при циррозе печени [56]. У лиц пожилого возраста наблюдается лишь незначительное увеличение периода полужизни препарата, которое не имеет клинического значения, так как не ухудшает его переносимость [51].

Накоплен большой опыт применения мелоксикама в клинической практике. Показаниями к его назначению являются: ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит, спондилоартрит, псориатический артрит, остеоартрозы, артрозы и другие воспалительные и дегенеративные заболевания суставов, сопровождающиеся болевым синдромом [61], [57], [67], [62].

По данным многоцентрового международного исследования MELISSA (Meloxicam Large International Study Safety Assessment), посвященного эффективности и переносимости мелоксикама при остеоартрозе и ревматоидном артрите, мелоксикам при приеме внутрь в суточной дозе 7,5 мг сопоставим по активности с диклофенаком-ретард в дозе 100 мг. В обеих группах зарегистрировано равно выраженное снижение интенсивности болей и воспаления суставов. Вместе с тем, в группе, получавшей мелоксикам, отмечена лучшая переносимость терапии при статистически достоверно меньшей частоте проявления побочного действия на ЖКТ (абдоминальных болей, тошноты и рвоты, диспепсии, диареи).

Диспепсические явления у пациентов, получавших мелоксикам, отмечены у 13 % (в группе с диклофенаком – у 19 %), реже наблюдались тяжелые осложнения [29].

По данным международного исследования SELECT [14], мелоксикам (7,5 мг/сут., внутрь) по фармакотерапевтической эффективности соответствует пироксикаму (20 мг/сут.), однако побочные реакции реже

наблюдались в группе мелоксикама (22,5 %) по сравнению с группой больных, получавших пироксикам (27,9 %). Перфорация и язвенные кровотечения отмечены у 16 больных в группе пироксикама и только у 7 – в группы мелоксикама.

Многоцентровые международные исследования эффективности мелоксикама (15 мг/сут. и 22,5 мг/сут., внутрь) в сравнении с пироксикамом (20 мг/сут) у больных анкилозирующим спондилоартритом выявили более высокую эффективность мелоксикама. Тяжелые осложнения со стороны ЖКТ развивались редко: у 4 больных в группе пироксикама и лишь у 1 – в группе мелоксикама.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что препарат является эффективным и относительно безопасным средством терапии данного заболевания [14].

Установлены хорошая эффективность и переносимость мелоксикама при лечении болей в нижней части спины. По общей эффективности он не уступает пироксикаму и диклофенаку, являясь одновременно более безопасным в отношении развития осложнений со стороны ЖКТ. В частности, частота желудочно-кишечных осложнений при лечении мелоксикамом оказалась в 6 раз меньше, чем при лечении пироксикамом. У 90 % больных переносимость мелоксикама оценивалась как «очень хорошая» и «хорошая». Побочные явления со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов, получавших мелоксикам, отмечались в 3 раза реже, чем у больных, получавших диклофенак [34], [35], [42].

Опубликованы данные о высокой клинической эффективности и безопасности мелоксикама при внутримышечном введении и приеме внутрь у пациентов с ревматоидным артритом [43] и острой ишиалгией [1], при люмбаго-ишиалгическом синдроме [58].

Проведены сравнительные исследования эффективности перорального и внутримышечного применения мелоксикама у 68 здоровых добровольцев и более чем у 800 пациентов, страдающих артритом, ишиалгией и люмбаго.

Полученные данные свидетельствуют, что при острых воспалительных ревматических заболеваниях обезболивающее действие мелоксикама при внутримышечном введении развивается быстрее по сравнению с приемом внутрь, что подтверждено данными исследования фармакокинетики [26],[27].

На фоне лечения Мелоксикамом сравнительно с неселективными НПВС наблюдается меньшая частота гастроэнтерологических побочных эффектов, включая тяжелые осложнения.

Предварительный анализ фармако-эпидемиологических данных показал, что применение мелоксикама позволяет существенно снизить частоту тяжелых осложнений у больных, имеющих факторы риска НПВП-индуцированных побочных эффектов [39].

Анализ переносимости терапии препаратами, содержащими мелоксикам, выявил, что при их приеме внутрь побочные реакции, в том числе и желудочно-кишечные расстройства, отмечаются в 3 раза реже, чем при приеме препаратов диклофенака (их частота составила, соответственно 6,8 % и 22,2 %).

Повышение уровней креатинина, мочевины, аланиновой и аспарагиновой трансаминаз отмечалось только на фоне лечения диклофенаком, что соответствует данным международных исследований MELISSA и SELECT.

Представляют интерес результаты фармако-эпидемиологического исследования в Германии с участием пациентов с язвенным анамнезом. Сравнение ЖКТ-токсичности неселективных НПВС и Мелоксикама у данной категории больных свидетельствует, что при лечении Мелоксикамом она составила 1,8 %, то есть значительно ниже, чем в группе с неселективными НПВС – 3,2 %.

Частота тяжелых побочных явлений составляла соответственно 0,1 % и 0,7 %, что свидетельствует о значительно лучшей переносимости Мелоксикама [14].

Известно, что некоторые НПВС (индометацин, диклофенак и др.) оказывают негативное влияние на хрящ у больных остеоартрозом за счет стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов или подавления синтеза протеогликана в хондроцитах.

Мелоксикам, в отличие от индометацина, в терапевтической концентрации не увеличивает синтез провоспалительного цитокина интерлейкина ИЛ-1 в культуре хондроцитов и не оказывает ингибирующего влияния на образование протеогликанов.

Таким образом, мелоксикам в отличие от многих других НПВС, может рассматриваться как «хондронейтральный» препарат, что имеет важное значение с точки зрения перспектив его применения у больных остеоартрозом [19], [13].

У здоровых добровольцев мелоксикам в терапевтических дозах не оказывает влияния на время свертывания крови и агрегацию тромбоцитов. Показано, что использование мелоксикама в суточной дозе 15 мг позволяет на 17,1 % снизить кровопотерю при проведении ортопедических операций.

Так, у пациентов, получавших до операции на тазобедренном суставе мелоксикам, кровопотеря во время операции была достоверно ниже, чем на фоне лечения диклофенаком в дозе 50 мг/сут и набуметоном в дозе 2000 мг/сут.

Мелоксикам характеризуется хорошей локальной и системной переносимостью. У пациентов, получавших Мелоксикам внутримышечно, не было обнаружено изменений содержания креатинфосфокиназы – специфического индикатора повреждения скелетных мышц. Наиболее частыми побочными явлениями при применении Мелоксикама при системном применении являются:

– с частотой более 1 %: диспепсия, тошнота, рвота, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, анемия, головокружение, головная боль, периферические отеки, аллергические реакции (зуд, раздражение кожи);

– с частотой от 0,1 % до 1 %: транзиторное повышение показателей функциональных печеночных проб, эзофагит, отрыжка, изменение лейкоцитарной формулы [15], [61].

Местная терапия накожными лекарственными формами НПВС может являться альтернативой пероральному и инъекционному введению, особенно при локализованных ревматических заболеваниях (артроз периферических суставов и позвоночника, периартропатии), травматически обусловленных воспалениях сухожилий, связок, мышц и суставов.

Локальная терапия позволяет в значительной степени снизить риск системных побочных реакций, что особенно важно у пожилых больных.

Анализ данных литературы о фармакологических, фармакокинетических и токсикологических свойствах Мелоксикама и аспектах его клинического применения свидетельствует о целесообразности разработки и внедрения в медицинскую практику его препарата для накожного применения, обеспечивающего трансдермальное проникновение Мелоксикама.

1.3 Обзор отечественного рынка лекарственных препаратов для наружного применения на основе ДВ Мелоксикам

До недавнего времени на фармацевтическом рынке России присутствовали только два препарата для местного применения с мелоксикамом – комбинированные лекарственные средства, выпускаемые ОАО «Нижфарм» [7]:

– Хондроксид[®] Форте крем для наружного применения, содержащий мелоксикам в концентрации 1 % и хондроитин сульфата натрия в концентрации 5 % на основе эмульсии 1 рода; в состав препарата входит также диметилсульфоксид; по отношению к ДВ Мелоксикам препарат представляет собой суспензию;

– Матарен[®] Плюс крем для наружного применения, содержащий

мелоксикам в концентрации 3 % и перца стручкового плодов настойку (10 %); по отношению к ДВ Мелоксикам препарат представляет собой суспензию.

Мелоксикам в этих препаратах находится в виде суспензии, в связи с чем его трансдермальное проникновение минимально. Эти препараты могут оказывать противовоспалительное и анальгетическое действие исключительно на кожу, но не на суставы.

После 2014 года на фармацевтический рынок России были выведены инновационные на тот момент времени препараты – лекарственные средства для наружного применения в форме гелей:

– Амелотекс[®] гель для наружного применения 1 %, содержащий мелоксикам в концентрации 1,0 % в виде раствора (растворитель N-метилпирролидон);

– Мелоксикам Канон гель для наружного применения 1 %, содержащий мелоксикам в концентрации 1,0 % в виде раствора (растворитель N-метилпирролидон).

Содержание ДВ Мелоксикам в этих препаратах в виде истинного раствора позволяет обеспечить при накожном применении проявляет противовоспалительное и анальгезирующее действие, а также трансдермальное проникновение мелоксикама, что позволяет применять его при лечении суставов [2], [10].

1.4 Патентный поиск

Таблица 2 – Патентный поиск

Предмет поиска (объект исследования, его составные части)	Страна выдачи, вид и номер охранного документа.	Заявитель (патентообладатель), страна. Номер заявки, дата приоритета, конвенционный приоритет, дата публикации	Название изобретения (полной модели, образца)	Сведения о действии охранного документа или причина его аннулирования (только для анализа патентной чистоты)	Содержание
Мелоксикам гель	RU 2 574 008 C2 A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/06 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01) A61K 47/18 (2006.01) A61K 47/22 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01) A61P 19/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)	Закрытое акционерное общество "ФармФирма "Сотекс" (RU) 2013147281/15, 25.10.2012 ЕА 201201428 27.04.2015	Наружное средство для лечения болезней суставов и мягких тканей	Действует	
	RU 2 604 149 C2 A61K 31/407 (2006.01) A61K 31/5415 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)	ЛАБОРАТОРИОС СЕНОСИАЙН С.А. ДЕ С.В. (MX), 2013157013/15, 22.06.2011 MX MX/A/2011/006758 27.07.2015	Фармацевтическая композиция против воспаления и боли и способ ее Приготовления (варианты)	Действует	Комбинация анальгетического и противовоспалительного агента для топического нанесения, не содержащей матрицы, включающей кеторолак и мелоксикам (или пироксикам), для непосредственного нанесения на кожу, обладающей синергическим терапевтическим противовоспалительным и анальгетическим действием

Продолжение таблицы 2

Предмет поиска (объект исследования, его составные части)	Страна выдачи, вид и номер охранного документа.	Заявитель (патентообладатель), страна. Номер заявки, дата приоритета, конвенционный приоритет, дата публикации	Название изобретения (полной модели, образца)	Сведения о действии охранного документа или причина его аннулирования (только для анализа патентной чистоты)	Содержание
	US 2006/0079516 A1 A6П 5L/00 (2006.01) A6П 3/545 (2006.01)	Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH, Ingelheim (DE), 11/290,933, Jun. 6, 2001 (DE)100 30 3455, Apr. 13, 2006	Highly concentrated stable Meloxicam solutions	Действует	

Проведенный патентный поиск с одной стороны, подтвердил актуальность разрабатываемой темы, с другой стороны подчеркнул новизну проводимой работы. Обнаружены работы, направленные на решение проблематики малой растворимости ДВ Мелоксикам и работы по разработке лекарственных форм для местного применения, при этом отсутствуют попытки получения удобной для применения и эффективной лекарственной формы.

1.5 Эмульсионные МЛФ. Преимущества и технология производства

По своей консистенции мягкие не дозированные лекарственные формы делятся на несколько типов:

Мазь – мягкая не дозированная лекарственная форма, состоящая из вспомогательных гидрофобных веществ, в которых равномерно распределено действующее вещество. По отношению к ДВ является суспензией. Преимущество данной лекарственной формы – простой технологический процесс; недостатки – низкая биодоступность, неудобность в применении (следы вспомогательных веществ на коже, одежде).

Крем – мягкая не дозированная лекарственная форма, состоящая из эмульсионной основы. ДВ может находиться как в виде истинного раствора,

так и в виде суспензии. Преимущество данной лекарственной формы – благоприятное воздействие на кожу пациента, отсутствие следов на одежде, высокая биодоступность; недостатки – сложный технологический процесс.

Гель – мягкая не дозированная лекарственная форма, образованная гелеобразователем, в который введен раствор действующего вещества. Преимущество данной лекарственной формы – простой технологический процесс, высокая биодоступность; недостатки – гелеобразователь практически не впитывается в кожу пациента образуя трудносмываемую пленку.

Исходя из вышесказанного и беря во внимание номенклатуру зарегистрированных препаратов на основе ДВ Мелоксикам, становится понятна проблематика – с одной стороны, лекарственная форма, удобная для пациента не оказывает нужный терапевтический эффект, с другой стороны, при использовании гелей пациент сталкивается с необходимостью дополнительного удаления остатков лекарственного препарата с кожи.

Необходимо разработать лекарственный препарат в виде крема, обладающий не меньшим терапевтическим эффектом чем аналоги – гели.

В технологическом процессе приготовления крема выделяют четыре операции:

– подготовка масляной фазы. Ингредиенты в виде хлопьев / порошков (иногда предварительно смешанные) в сухом виде, диспергируют в минеральном или силиконовом масле. Для плавления некоторых ингредиентов таких как вазелин, церезин, полиэтиленоксид 1500 и др. может потребоваться нагрев. Для этого процесс производят в смесителе-плавителе с паровой рубашкой (рисунок 2);



Рисунок 2 – Смеситель-плавитель с паровой рубашкой

– увлажнение ингредиентов водной фазы. Эмульгаторы, загустители и стабилизаторы диспергируются в воде в отдельной емкости или смесителе. Обычно используют смесители с мешалкой и гомогенизирующим устройством (рисунок 3, 4) или смесители периодического действия для разбивания жестких комков (рисунок 5, 6) Для ускорения гидратации может потребоваться нагревание [53];



Рисунок 3 – Смеситель с мешалкой

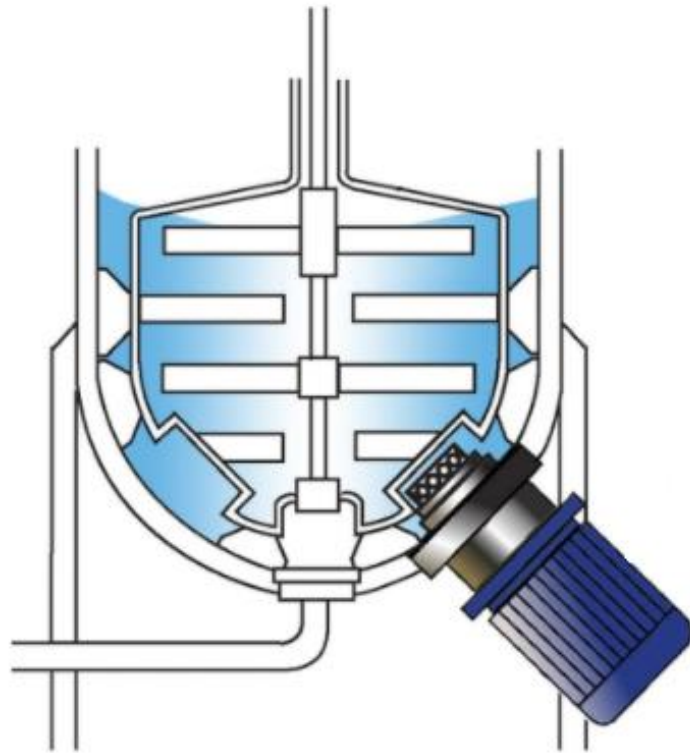


Рисунок 4 – Смеситель с рамной мешалкой и гомогенизирующим устройством



Рисунок 5 – Устройство смесителя

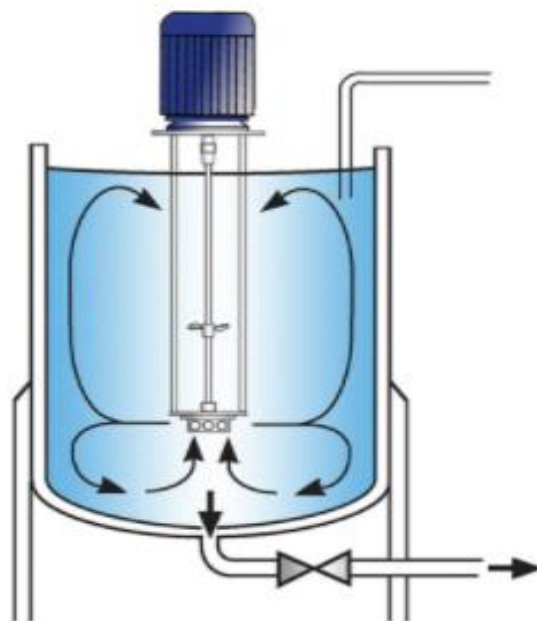


Рисунок 6 – Смеситель периодического действия

- формирование эмульсии. Две фазы смешивают при интенсивном перемешивании с образованием эмульсии;
- введение действующего вещества. Данный этап может включать добавление твердых веществ к основе или растворение веществ в основе. Для введения ДВ в основу используются реакторы-смесители, снабженные мешалками, рубашкой для обогрева и охлаждения компонентов, штуцерами для загрузки сырья и выгрузки продукта, смотровым стеклом и др. приспособлениями (рисунок 7).



Рисунок 7 – Смеситель-гомогенизатор

При этом необходимо учитывать, что с помощью мешалок нельзя добиться необходимой степени дисперсности получаемых мазей. В связи с этим, при производстве, мази подвергаются диспергированию. Для этого применяют мазетерки различных типов (валковая, дисковая, жерновая) (рисунок 8) [2], [10].

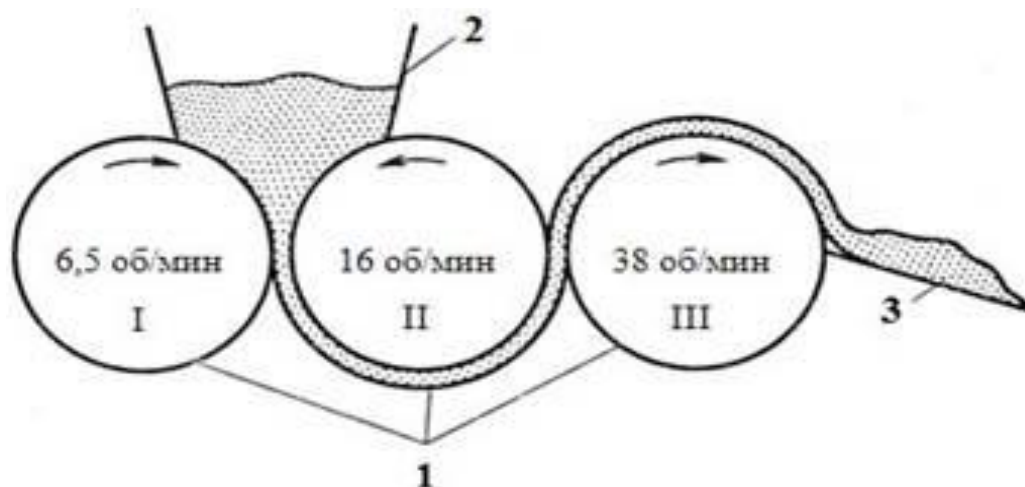


Рисунок 8 – Принцип работы валковой мельницы

Стандартным способом приготовления эмульсий можно назвать метод, при котором жировую фазу доводят до температуры $\approx 75^{\circ}\text{C}$, расплавляют ее и объединяют с водной фазой, также имеющей температуру $\approx 75^{\circ}\text{C}$. Так как при данной температуре большая часть различных микроорганизмов погибает, особых мер гигиены обычно не требуется.

Активные вещества, сохраняющие неизменное химическое строение или консерванты можно растворять заранее в соответствующих фазах. При этом необходимо учитывать профиль растворимости, который зависит от температуры. Нельзя допускать перекристаллизацию веществ в связи со снижением растворимости во время необходимых фаз охлаждения.

Помимо этого, необходимо проводить подогрев гомогенизатора, где осуществляется эмульгирование, до температуры объединения фаз или температуры эмульгирования.

В целом это позволяет избежать перегрева фаз или преждевременного пристывания к стенкам оборудования. Процессы гомогенизации и охлаждения должны производиться в условиях вакуума, тем самым предотвращая возможное окисление продукта, вызванное попаданием воздуха, а также нецелесообразное снижение плотности продукта [31], [33].

С целью уменьшения времени производства и энергозатрат, изначально разрабатывались процессы, при которых в нагретую масляную фазу добавляют и гомогенизируют либо часть, либо все количество воды в холодном виде (при комнатной температуре).

Использование холодной воды значительно снижает время на охлаждение, но в таком случае, возможно резкое переохлаждение, которое может привести к кристаллизации жировых компонентов. Для избежания кристаллизации, холодную воду вводят порционно, плавно понижая температуру продукта. При этом, необходимо учитывать важное условие для проведения процесса – достаточное количество жировой основы для того, чтобы одновременно обеспечивалась стабильная гомогенизация продукта и предотвращалось снижение температуры ниже точки застывания [40].

1.6 Взаимосвязь растворимости и биодоступности

Растворимость является одним из важных параметров для достижения желаемой концентрации ЛВ в системном кровотоке для достижения требуемого фармакологического эффекта.

Биофармацевтическая классификационная система (БКС) (Biopharmaceutics Classification System - BCS) - научный подход, позволяющий разделить действующие вещества лекарственных препаратов на основании степени их растворимости в воде и проницаемости в кровоток.

Выделяют 4 класса веществ:

класс I - высокая проницаемость, высокая растворимость;

класс II - высокая проницаемость, низкая растворимость Система классификации биофармацевтики;

класс III - низкая проницаемость, высокая растворимость Система классификации биофармацевтики;

класс IV - низкая проницаемость, низкая растворимость.

Система классификации биофармацевтики ДВ Мелоксикам относится ко второму классу БКС.

1.7 Способ получения соли Мелоксикама

Согласно Патента US 2006/0079516 A1 A6П 5L/00 (2006.01) с целью увеличения растворимости ДВ Мелоксикам применен подход перевода Мелоксикама в водорастворимую соль реакцией с органическим основанием меглумином [53], который является вторичным амином. Подход образования соли между Мелоксикамом и первичным амином использован в препарате Амелотекс[®] гель для наружного применения 1 %, в состав которого включен трометамол в концентрации от 2 % до 3 % [26]. Теоретически, реакция Мелоксикама с первичными аминами может идти двумя путями: по образованию соли по гидроксильной группе в молекуле мелоксикама или по образованию аминосоединения по кетогруппе (рисунок 9).

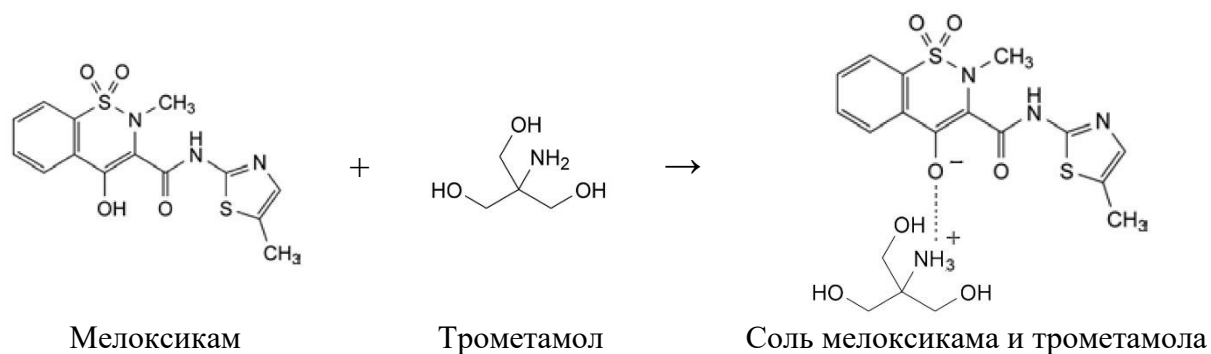


Рисунок 9 – Реакция Мелоксикама с первичными аминами

В проведенном литературном обзоре дана общая характеристика действующего вещества Мелоксикам, из которой становится понятна основная проблематика использования данного вещества – его труднорастворимость. Рассмотрены применимость препаратов с Мелоксикамом, проведен обзор отечественного рынка и мировых патентов. Исходя из представленных данных становится понятна актуальность проводимого исследования. С целью решения поставленной задачи изложены теоретические основы повышения растворимости ДВ Мелоксикам, а также технологические аспекты производства мягких эмульсионных лекарственных форм – кремов.

2 Разработка состава и технологии получения препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1%

2.1 Обоснование состава разрабатываемого препарата

2.1.1 Определение количественного содержания действующего вещества

Действующим веществом в препаратах-аналогах является Мелоксикам в концентрации 1% [30]. Данное ДВ находится в растворенном виде. Следовательно, в разрабатываемом препарате ДВ Мелоксикам так же должно находиться в концентрации 1% и в растворенном виде.

2.1.2 Определение условий растворимости

Согласно [49], [3], [69], [36] ДВ Мелоксикам практически не растворимо в воде, растворимо в диметилформамиде, очень мало растворимо в этаноле 96 % мало растворимо в ацетоне.

Исходя из этого, необходимо подобрать соответствующий поставленной задачи растворитель и определить условия проведения процесса.

Для решения задачи перевода кристаллического ДВ Мелоксикам в раствор с заданной концентрацией не менее 1%, нами была определена пятикомпонентная система, состоящая из кристаллического Действующего вещества – Мелоксикам, третичного амина – Трометамола, выступающего в роли солеобразователя и смеси растворителей заданной концентрации – Вода очищенная, Полиэтиленгликоль, Пропиленгликоль (рисунок 10).

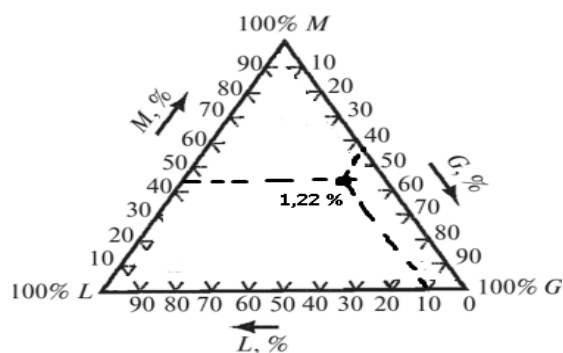


Рисунок 10 – Растворимость соли Мелоксикама в трехкомпонентной системе, где L – H₂O, M – полиэтиленгликоль 400 и G – пропиленгликоль

В подразделе 2.1.3 приведено подробное определение состава вспомогательных веществ.

2.1.3 Определение состава вспомогательных веществ

Согласно [4] крем представляет собой эмульсию типа вода/масло или масло/вода. Согласно [20] в состав крема обязательно должны входить вспомогательные вещества следующего функционального назначения: гидрофильный и/или гидрофобный растворитель и/или формообразующий компонент, эмульгатор, консервант. В ранее определенной системе растворителей Вода выступает в качестве гидрофильного растворителя для третичного амина, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль в качестве гидрофильных растворителей для соли Мелоксикама.

Полиэтиленгликоль представляет собой водорастворимый неионный полимер, получаемый полимеризацией этиленоксида с раскрытием циклаполимер этиленгликоля, т.е. полиэтиленгликоль это полимер этиленгликоля (рисунок 11).

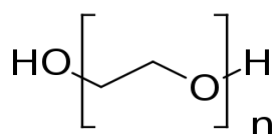


Рисунок 11 – Формула полиэтиленгликоля

В зависимости от средней молекулярной массы, Полиэтиленгликоль в нормальных условиях может находиться в различных агрегатных состояниях – от жидкого до твердого. В связи с этим, помимо растворителя, полиэтиленгликоль может выполнять функцию формообразователя.

2.1.3.1 Определение состава основы

Задачей исследования было изучение влияния вспомогательных веществ на реологические свойства кремов и сохранение их физической стабильности в процессе дозирования и во время хранения.

Разработку начали с изучением реологических свойств крема при приготовлении ранее определенных вспомогательных веществ.

В разрабатываемом препарате в качестве загустителей (фактор консистенции) вводили полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой. При использовании высокомолекулярных полиэтиленгликолей, образец предварительно расплавляли. Ниже представлена таблица исследованных основ (таблица 3).

Таблица 3 – Таблица исследованных основ

Состав	В 1, %	В 2, %	В 3, %	В 4, %
Вода очищенная	10	10	10	10
Пропиленгликоль	43	43	43	43
Полиэтиленгликоль 400	47	-	-	-
Полиэтиленгликоль 1500	-	47	-	-
Полиэтиленгликоль 4000	-	-	47	-
Полиэтиленгликоль 6000	-	-	-	47
Семантическая вязкость	96	585	3470	4630
Внешний вид	Слегка вязкая жидкость	Вязкая жидкость	Вязкая, сметаноподобная масса, легко наносится на перчатку	Вязкая масса, при нанесении на перчатку необходимо приложить усилие для извлечения части образцы из общей массы

Как видно из таблицы 3, предварительный состав основы выглядит следующим образом: Полиэтиленгликоль с молекулярной массой 4000 – 47%, пропиленгликоль – 43%, вода очищенная – 10%.

2.1.3.2 Определение эмульгаторов

В качестве эмульгатора был выбран Полисорбат как наиболее доступный на отечественном рынке эмульгатор. Изначально провели исследования по определению наиболее подходящей марки Полисорбата. Контроль степени эмульгирования (структуру) определяли посредством Оптической микроскопии. Контрольные точки – сразу после приготовления, через 6 и 12 часов (таблица 4).

Таблица 4 – Контрольные точки

Состав	В 1, %	В 2, %	В 3, %
Вода очищенная	9	9	9
Пропиленгликоль	42	42	42
Полиэтиленгликоль 4000	46	46	46
Полисорбат 40	3	-	-
Полисорбат 60	-	3	-
Полисорбат 80	-	-	3
Структура:	В 1, %	В 2, %	В 3, %
0 часов	Гомогенная масса	Эмульсия	Гомогенная масса
6 часов	Гомогенная масса	Эмульсия	Гомогенная масса
12 часов	Гомогенная масса	Гомогенная масса	Гомогенная масса

По итогам проведенных работ определен предварительный состав разрабатываемого препарата: вода очищенная, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, а также Полисорбат 60.

Относительно Полисорбата 60, для выбора оптимальной концентрации данного вспомогательного вещества в составе разрабатываемого препарата были приготовлены образцы кремов, концентрация Полисорбата 60 в которых составляла 1,0 %, 2,5 %, 5,0 % и 10,0 %. Составы указанных образцов препарата приведены в таблице 5, на рисунке 12 представлены реограммы этих образцов, а на рисунке 13 – зависимость семантической вязкости образцов препарата от концентрации Полисорбата 60.

Таблица 5 – Составы образцов кремов для выбора концентрации Полисорбата 60

Компоненты	Содержание, %			
Вода очищенная	9			
Полисорбат 60	1,00	2,50	5,00	10,00
Пропиленгликоль	40			
Макрогол 4000	50	48,5	46	41

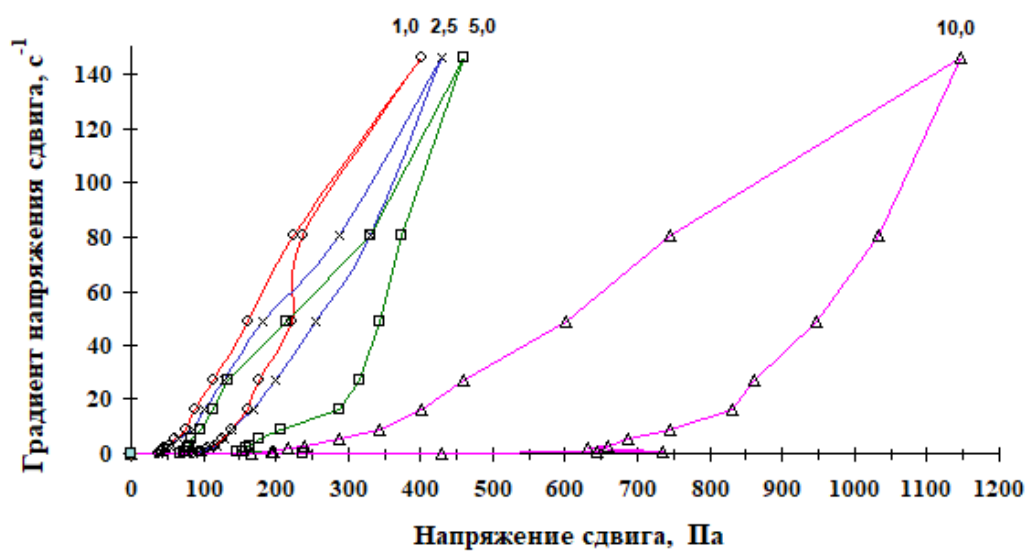


Рисунок 12 – Реограмма исследуемых образцов с различной концентрацией Полисорбата 60

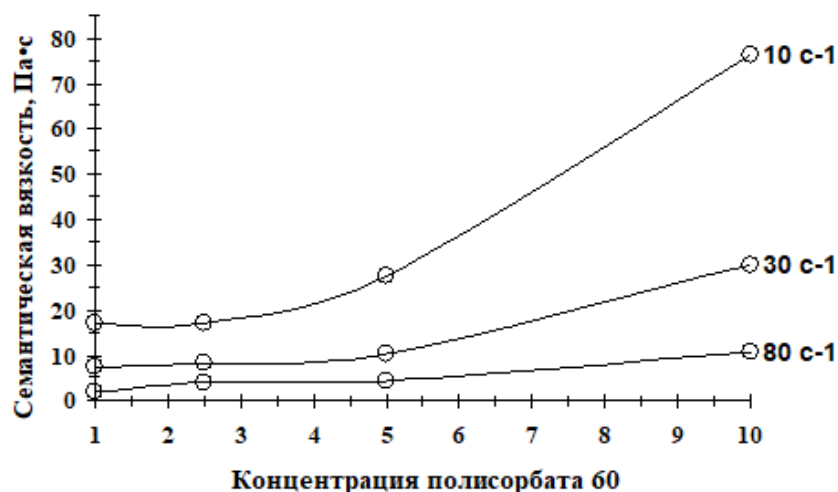


Рисунок 13 – Зависимость семантической вязкости исследуемых образцов от концентрации Полисорбата 60 при различных градиентах напряжения сдвига

Согласно данным, представленным на рисунке 12, образцы обладают неньютоновским типом течения, пластическими и тиксотропными свойствами. Эти свойства влияют на образование коагуляционной системы, оказывающей стабилизирующее действие на дисперсные системы.

Как видно из данных, представленных на рисунке 13, с увеличением концентрации Полисорбата 60 от 1 % до 10 % семантическая вязкость значительно возрастает. При концентрации Полисорбата 60 10 % имеет место резкое повышение тиксотропных свойств (рисунок 12).

Такое изменение реопараметров приведет к ухудшению извлечения продукта из туб, особенно при снижении температуры.

Поскольку исследуемые образцы обладают тиксотропными свойствами, о чем свидетельствуют петли гистерезиса на реограммах (рисунок 12), необходимо исследовать влияние приложенного напряжения сдвига на структурную вязкость.

В таблице 6 представлены данные о разрушении и восстановлении дисперсной системы кремов с различной концентрацией полисорбата при градиенте напряжения сдвига 30 с^{-1} .

Таблица 6 – Разрушение и восстановление дисперсной системы образцов крема (разрушение в цилиндре реовискозиметра при $D\tau = 30 \text{ с}^{-1}$; восстановление без перемешивания)

Время	Семантическая вязкость (Па•с) образцов при содержании Полисорбата 60:			
	1,0 %	2,5 %	5,0 %	10,0 %
Разрушение				
0 мин	10,67 (100 %)	10,73 (100 %)	16,52 (100 %)	52,87 (100 %)
1 мин	9,17 (84%)	7,22 (67 %)	12,83 (78 %)	29,95 (57 %)
2 мин	6,98 (66 %)	6,64 (59 %)	12,03 (73 %)	28,42 (52 %)
3 мин	6,67 (63 %)	5,93 (56 %)	11,66 (71 %)	26,34 (48 %)
4 мин	6,38 (59 %)	5,49 (52 %)	11,15 (68 %)	24,93 (45 %)
5 мин	5,93 (56 %)	5,68 (53 %)	10,95 (67 %)	22,87 (42%)
Восстановление				
1 час	6,86 (62 %)	6,38 (61 %)	11,31 (68 %)	29,03 (43 %)
2 часа	8,05 (67 %)	7,02 (65 %)	11,57 (69 %)	25,03 (47 %)
24 часа	9,85 (91 %)	7,93 (76 %)	13,75 (84 %)	27,08 (51 %)

Согласно таблице 6, при приложении к исследуемым образцам напряжения сдвига происходит уменьшение семантической вязкости, что свидетельствует о разрушении дисперсной системы. Гомогенизирование в течение 5 мин уменьшило семантическую вязкость экспериментальных образцов, содержащих 1,0 %, 2,5 %, 5,0 % и 10,0 % приблизительно на 42 %, 48 %, 32 % и 56 % соответственно. Если прекратить гомогенизирование, семантическая вязкость постепенно возрастает, однако изначальное значение не достигается. Таким образом происходит необратимое разрушение дисперсной системы под воздействием напряжения сдвига. Максимально восстанавливается экспериментальный образец, содержащий 1 % Полисорбата 60 (до 91 % первоначальной вязкости), экспериментальные образцы, содержащие 2,5 % и 5,0 % Полисорбата 60 восстанавливаются на 76 % и 84 % от своей первоначальной

вязкости соответственно. Хуже всего восстанавливается образец крема, содержащий Полисорбат 60 в концентрации 10 %. Через сутки восстановленная семантическая вязкость составляет 51 % от начального значения.

На основании проведенных исследований была выбрана концентрация Полисорбата 60 5,0 %, при которой обеспечиваются надлежащие реопараметры крема, а также достаточно полное восстановление его семантической вязкости после разрушения в цилиндре реовискозиметра. Таким образом, в составе разрабатываемого препарата в качестве основы включены: вода очищенная – 9%, пропиленгликоль – 40%, полиэтиленгликоль 4000 – 46%, а также Полисорбат 60 – 5%. В таблице 7 представлены данные о семантической вязкости и физической стабильности образцов определенного состава при введении ДВ Мелоксикам.

Таблица 7 – Данные о семантической вязкости и физической стабильности образцов определенного состава

Время с момента приготовления, ч	0	6	12	24	48
Вязкость семантическая, Па*с	26,5	26,8	26,4	20,1	13,5
Внешний вид	Однородная масса, легко извлекаемая из тубы	Однородная масса, легко извлекаемая из тубы	Однородная масса, легко извлекаемая из тубы	Однородная масса, при извлечении из тубы остаются подтеки	Однородная масса, вытекает из тубы
Структура	Эмульсия с размером частиц около 10 мкм	Эмульсия с размером частиц около 10 мкм	Эмульсия с размером частиц около 20 мкм	Эмульсия с размером частиц около 30-100 мкм	Гомогенная масса

Далее, с целью получения препарата с заданными физико-механическими характеристиками (физическая стабильность, экструзия из туб) в состав кремовой основы включены соэмульгаторы макрогола 20

цетостеариловый эфир и цетостеариловый спирт суммарной массовой долей 5 %. На рисунке 14 представлена зависимость структурной вязкости кремов от соотношения этих эмульгаторов. При увеличении концентрации макрогола 20 цетостеарилового спирта от 0 % до 2,5 % семантическая вязкость кремов возрастает, при дальнейшем увеличении концентрации этого эмульгатора – снижается. Опираясь на полученные результаты в состав препарата включены эмульгаторы макрогола 20 цетостеариловый эфир и цетостеариловый спирт в концентрации по 2,5 %.

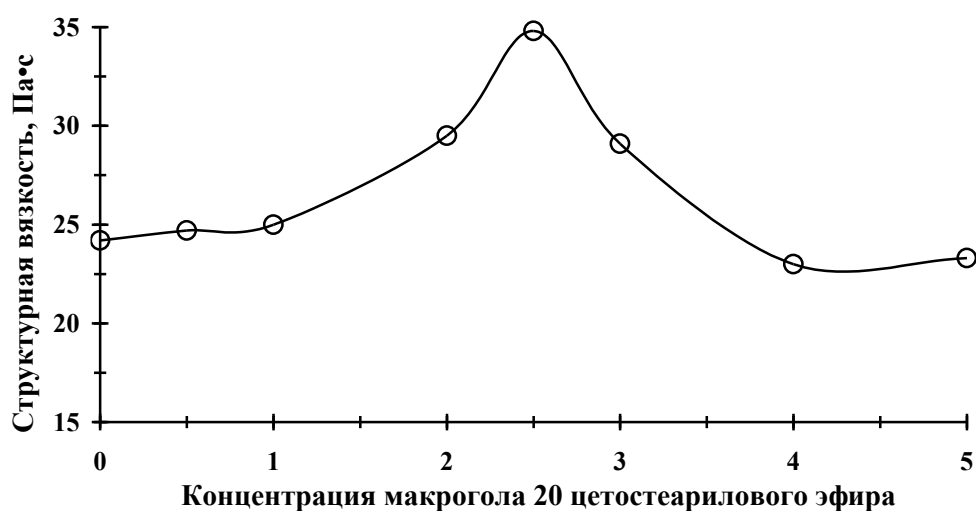


Рисунок 14 – Зависимость семантической вязкости кремов (при температуре 25 °С и градиенте напряжения сдвига 30 с⁻¹) от соотношения эмульгаторов I и II рода при их суммарной концентрации 5 %

В подразделе 2.1.4 подробно описано резюме разработки состава препарата.

2.1.4 Резюме разработки состава препарата

План экспериментов по фармацевтической разработке препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1,0 % основывался на медико-биологических, фармакопейных и регуляторных требованиях. Требовалась разработка препарата в форме крема, в котором действующее вещество Мелоксикам находилось бы в концентрации 1% и в растворенном виде. По результатам проведенных комплексных исследований был разработан состав

препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1 %, который приведен ниже в таблице 8.

Таблица 8 – Состав препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1 %

Компоненты	Содержание, %	Функциональное назначение
Действующее вещество:		
Мелоксикам	1,00	действующее вещество
Вспомогательные вещества:		
Трометамол	0,4	солеобразователь
Метабисульфит натрия	0,50	консервант
Вода очищенная	5,00	растворитель
Полисорбат 60	5,00	фактор консистенции, осмотически активный компонент
Полиэтиленгликоль 4000	43,10	фактор консистенции, осмотически активный компонент
Цетостеариловый спирт	2,50	эмульгатор II рода
Макрогола 20 цетостеариловый эфир	2,50	эмульгатор I рода
Пропиленгликоль	40	гидрофильный неводный растворитель, осмотически активный компонент

Так же были исследованы критичные физические и физико-химические показатели [20] стабильности разработанного препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1 %, которые указаны в таблице 8.

Таблица 8 – Критичные физические и физико-химические показатели стабильности препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1 %

Время, сутки	0	1	2	3	4	5	6	7
Кристаллическая фаза	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
Семантическая вязкость	30,1	30,5	30,4	30,7	30,5	30,6	30,1	30,5
Структура	Эмульсия							
Внешний вид	Крем							

В следующем разделе приведено подробное описание лабораторного технологического процесса производства препарата для наружного применения 1%.

2.2 Разработка лабораторного технологического процесса производства препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1 %

В результате проведенных исследований и опираясь на имеющийся технологический опыт производства мягких лекарственных форм, а также используя рекомендации, изложенные в учебниках Чуешова В.И. Промышленная технология лекарств, нами был предложен следующий технологический процесс производства разрабатываемого препарата:

- приготовление раствора консерванта. В химический стакан загрузить 1/5 часть воды очищенной и добавить метабисульфат натрия. Перемешать до полного растворения;

- приготовление раствора Трометамола. В химический стакан загрузить оставшиеся части Воды очищенной и добавить Трометамол. Перемешать до полного растворения;

- приготовление основы. В химический стакан загрузить ПЭГ-4000, установить температуру нагрева 60-65 С и расплавить его. Далее загрузить Полисорбат 60, Цетостеариловый спирт и Макрогола 20 цетостеарат и, поддерживая температуру 60-65С, перемешать до полного расплавления;

- приготовление суспензии Мелоксикама;

- в химический стакан загрузить Пропиленгликоль и нагреть его до температуры 60-65 С. Далее загрузить Мелоксикам. Перемешать содержимое до получения однородной суспензии;

- приготовление эмульсии. В суспензию Мелоксикама добавить раствор Трометамола. Довести массу до температуры 60-65С. Далее внести Основу и, используя погружной гомогенизатор, произвести гомогенизацию в течении не менее 30 минут поддерживая температуру 60-65С. Далее охладить полученную массу до температуры 38-40С при аккуратном перемешивании;

– приготовление крема. В полученную массу ввести Раствор консерванта и перемешать до однородного состояния. Охладить полученный крем до 20-25 С. Апробация предложенного технологического процесса была проведена на базе научно-исследовательского центра «Озон». По итогам получено три опытные серии разрабатываемого продукта Мелоксикам крем для наружного применения 1%. На основании ранее разработанного и описанного лабораторного технологического процесс производства определим необходимые единицы промышленного оборудования для проведения процесса масштабирования. Список оборудования, а также требуемый функционал с привязкой по стадиям технологического процесса представлен в таблице 9.

Таблица 9 – Номенклатура необходимого оборудования

Стадия	Необходимое оборудование	Описание оборудования	Назначение
Приготовление раствора консерванта	Смеситель	Смеситель пропеллерной мешалкой	Растворение Метабисульфата натрия в части Воды очищенной
Приготовление раствора Трометамола	Смеситель	Смеситель пропеллерной мешалкой	Растворение трометамола в части Воды очищенной
Приготовление основы	Смеситель с теплообменником	Смеситель с рамной мешалкой и теплообменником	Приготовление основы крема при постоянном перемешивании и нагреве
Приготовление суспензии Мелоксикама	Смеситель с теплообменником	Смеситель с пропеллерной мешалкой и теплообменником	Приготовление суспензии Мелоксикама в Пропиленгликоле
Приготовление эмульсии	Смеситель-гомогенизатор	Смеситель с якорной мешалкой, теплообменником и проточным гомогенизирующим устройством	Получение эмульсии Мелоксикама
Приготовление крема	Смеситель-гомогенизатор	Смеситель с якорной мешалкой, теплообменником и проточным гомогенизирующим устройством	Стандартизация крема.

2.3 Технологическая схема производства

На рисунке 15 представлена технологическая схема производства.

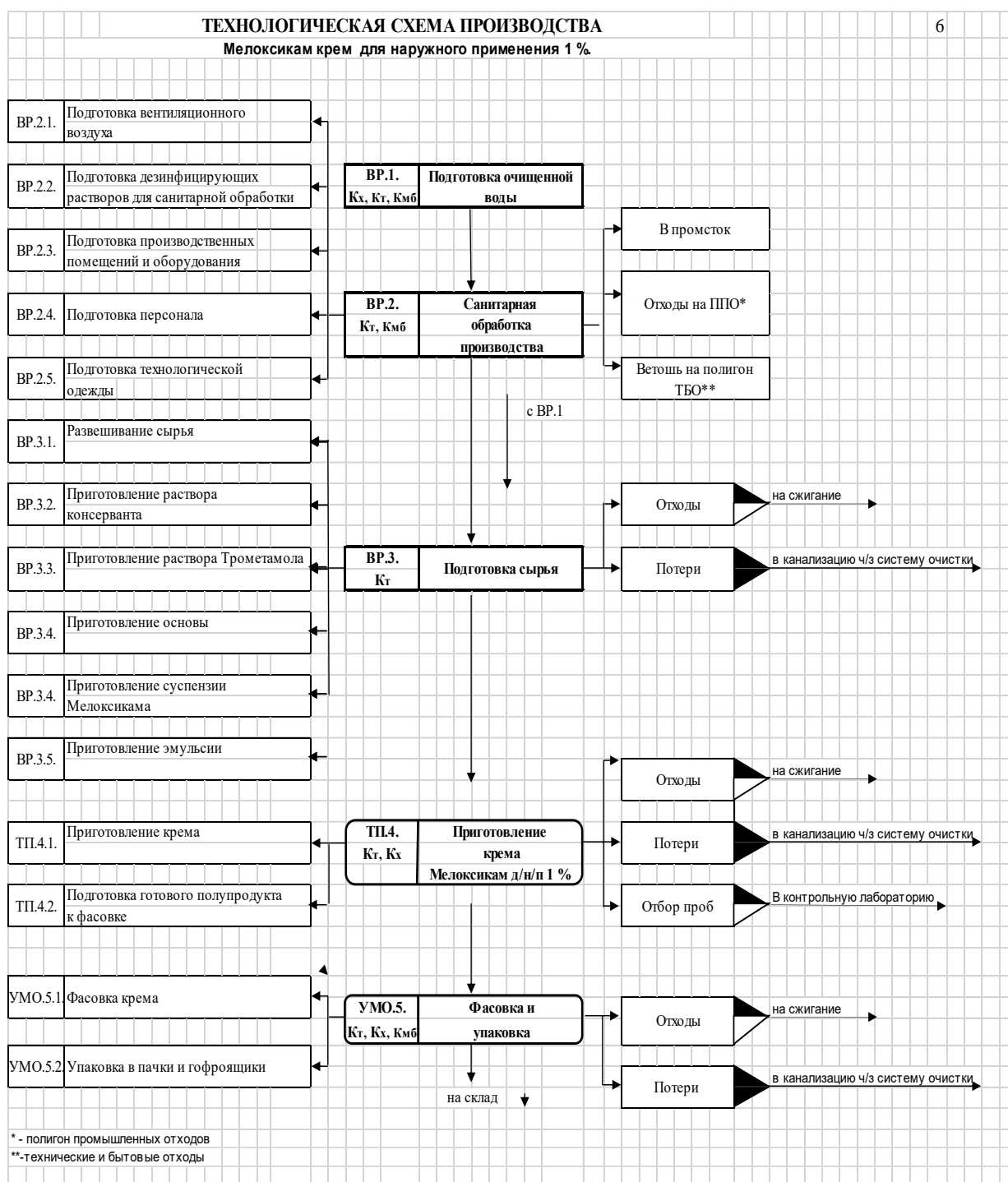


Рисунок 15 – Технологическая схема производства

В следующем разделе 2.4 будет выполнен расчет материального баланса.

2.4 Материальный баланс

Таблица 10 – Материальный баланс

Мелоксикам, крем для наружного применения 1% (туба 30 г)					
Наименование сырья и полупродуктов	Заданная масса единицы лекарственной формы, г	Рассчитанный объем серии (количество единиц лекарственной формы, штук)	Рассчитанная масса сырья, кг	количество единиц туб, штук	масса, кг
1	2	3	4	5	6
А. Сырье:				Б. Готовый продукт:	
Мелоксикам АФС	0,300	33 333	10,000	31 692	9,508
Трометамол	0,120		4,000		3,803
Метабильсульфат натрия	0,150		5,000		4,754
Вода очищенная	1,500		50,000		47,538
Полисорбат 60	1,500		50,000		47,538
Полиэтиленгликоль 4000	12,930		431,000		409,778
Цетостеариловый спирт	0,750		25,000		23,769
Пропиленгликоль	12,000		400,000		380,305
Макрогола 20 цетостеариловый эфир	0,750		25,000		23,769
В. Потери:	-		-		-
Механические неучтенные потери :				1 641	49,238
В т.ч. Мелоксикам (АФС-пор.)					0,492
Итого:	30,000	33 333	1000,000	33 333	1000,000

В следующем разделе 2.5 приведено подробное описание технологического процесса.

2.5 Описание технологического процесса

2.5.1 Развешивание сырья

В отдельные технологические емкости на откалиброванных весах отвешивают сырье, кг (рисунок 16):

Мелоксикам АФС	10,000
Трометамол	4,000
Метабисульфат натрия	5,000
Вода очищенная	50,000
Полисорбат 60	50,000
Полиэтиленгликоль 4000	431,000
Цетостеариловый спирт	25,000
Пропиленгликоль	400,000
Макрогола 20 цетостеариловый эфир	25,000

Рисунок 16 - Приготовление раствора консерванта

Раствор консервантов готовят в смесителе с пропеллерной мешалкой (Кт ВР.3.2-1).

В смеситель с пропеллерной мешалкой (См) загружают Воду очищенную в количестве 10,00 кг, Метабисульфат натрия в количестве 5,000 кг и перемешивают до полного растворения компонентов.

Готовый раствор сливают через фильтр в технологическую емкость и передают на стадию ВР.3.6. в смеситель – гомогенизатор.

Раствор используют свежеприготовленным.

2.5.2 Приготовление раствора Трометамола

Процесс приготовления раствора Трометамола осуществляют в смесителе с пропеллерной мешалкой (Кт ВР.3.3-1).

В смеситель с пропеллерной мешалкой загружают оставшуюся часть Воды очищенной в количестве 40,00 кг и Трометамол в количестве 4,000 кг, перемешивают до получения прозрачного раствора.

Готовую основу через нижний впускной клапан при помощи вакуума через фильтр передают на стадию ВР.3.6. в смеситель – гомогенизатор.

2.5.3 Приготовление основы

Процесс приготовления основы осуществляют в смесителе с теплообменником.

В смеситель с теплообменником загружают Полиэтиленгликоль 4000 в количестве 431,000 кг, нагревают его до температуры 60-65 °С. После полного расплавления Полиэтиленгликоля 4000 в смеситель с теплообменником вручную через верхний люк загружают Полисорбат 60 в количестве 50,000 кг, Цетостеариловый спирт в количестве 25,000 кг и Макрогола 20 цетостеарата в количестве 25,000 кг и перемешивают содержимое со скоростью вращения рамной мешалкой 25 – 35 об/мин до полного расплавления компонентов, поддерживая температуру 60-65 °С.

Полученный раствор через нижний впускной клапан при помощи вакуума через фильтр передают на стадию ВР.3.6. в смеситель – гомогенизатор.

2.5.4 Приготовление суспензии Мелоксикама

Приготовление суспензии Мелоксикама осуществляют в смесителе с теплообменником.

В смеситель с теплообменником загружают Пропиленгликоль в количестве 400,000 кг, Мелоксикам в количестве 10,000 кг и перемешивают до получения однородной суспензии.

Полученную суспензию через фильтр передают на стадию ВР.3.6. в смеситель-гомогенизатор.

2.5.5 Приготовление эмульсии

Приготовление эмульсии осуществляют в смесителе-гомогенизаторе.

В смеситель – гомогенизатор с помощью вакуума (-30) кПа через верхний байпас из смесителя с теплообменником загружают суспензию Мелоксикама в Пропиленгликоле при работающей якорной мешалке, по окончании процесса сбрасывают вакуум.

После полной загрузки суспензии добавляют раствор Трометамола и нагревают до температуры содержимого 60 – 65 °С. Далее загружают основу

и включают гомогенизирующее устройство на скорость 1000 об/мин, мешалку на скорость 30 об/мин и гомогенизируют по малому контуру при температуре 60-65 °С в течение не менее 30 мин под вакуумом (-50) – (-60) кПа.

По окончании перемешивания, выключают гомогенизирующее устройство и охлаждают массу до температуры 38 - 40 °С при аккуратном перемешивании, поддерживая вакуум (-50) - (-60) кПа.

2.5.6 Приготовление крема

Приготовление крема осуществляют в смесителе-гомогенизаторе. К полученной эмульсии вводят раствор консервантов и перемешивают до однородного состояния. Полученный крем охлаждают до температуры 20 - 25 °С.

2.5.7 Подготовка готового полупродукта к фасовке

После получения положительного результата анализа, крем сливают из смесителя-гомогенизатора порционно в смеситель-плавитель. Для этого к выгрузному патрубку смесителя-гомогенизатора присоединяют гибкий шланг, другой конец шланга помещают в загрузочный люк смесителя-плавителя. Открывают клапан для сброса давления, включают гомогенизирующее устройство на скорость 1500-1800 об/мин, мешалку на скорость 10 об/мин и начинают сливать, поддерживая температуру крема 20-25 °С. В процессе передачи крема из смесителя-гомогенизатора в смеситель-плавитель следят за уровнем в накопителе.

Смеситель-плавитель с кремом передают на стадию фасовки. На панели управления смесителя-плавителя устанавливают температуру воды в рубашке бункера для поддержания постоянной температуры продукта 20 - 25 °С.

2.5.8 Фасовка крема

Фасовка крема в тубы осуществляется на тубонаполняющей машине.

Тубы должны соответствовать эталонному образцу, должны быть герметичны и обеспечивать сохранность содержимого. Не допускается наличие свищей, сквозных порезов. Цилиндрическая часть туб должна быть гибкой и хорошо сплющиваемой.

Не допускается наличие вмятин, морщин, загнутых краев, трещин и отверстий. Обрез цилиндрической части туб должен быть ровным без рваных краев и порезов. Алюминиевые заусенцы в носике тубы не допускаются.

Покрытие на внутренней поверхности туб должно быть полностью отвердевшим, ровным, сплошным.

Бушоны должны быть навинчены на резьбовую часть тубы до упора. Проворачивание бушонов не допускается. Цвет бушонов должен соответствовать образцу-эталону. Резьба с навернутым бушоном должна обеспечивать герметичность укупорки туб.

Устанавливают температуру воды в рубашке бункера 20-25 °С для поддержания постоянной температуры продукта.

Перед началом работы производят подготовку туб путем продувки сжатым воздухом внутренней поверхности материалов первичной упаковки, добиваясь отсутствия пыли и остатков упаковочного материала.

Подключают машину к источнику электропитания. Визуально проверяют оборудование на предмет видимых повреждений и при их наличии немедленно устраняют или докладывают о них руководству. Проверяют отсутствие посторонних предметов на оборудовании, внутри и возле него. Визуально проверяют чистоту машины.

Подготовку к пуску, порядок пуска, остановку и обслуживание машины для наполнения и укупорки тюбиков во время эксплуатации и при нарушениях в работе производят согласно инструкции по эксплуатации.

По мере наполнения тубы кремом, в соответствии с требованиями спецификации, контролируют массу содержимого тубы и внешний вид крема.

Получают первые тубы с мазью и проверяют их качество на соответствие спецификации. Контроль за массой мази в тубе производят взвешиванием тубы на весах электронных. Отсчет туб ведется по счетчику на панели блока управления тубонаполняющей машины.

Отбракованные тубы (пробитые, мятые, не полностью заполненные, брак тиснения, брак маркировки) собирают в контейнер с маркировкой «Тубы бракованные».

Тубы, заполненные кремом Мелоксикам для наружного применения 1 % и отвечающие требованиям спецификации, направляют на стадию упаковки.

2.5.9 Упаковка в пачки и гофроящики.

Упаковка туб в пачки, расфасованных на тубонаполняющей машине, производится на картонажной машине.

Перед укладкой туб с кремом в пачки выборочно проверяют внешний вид тубы, картонных пачек, маркировку тубы, информационное содержание картонных пачек в соответствии со спецификацией.

Подача тюбиков на картонажную машину осуществляется в автоматическом режиме.

Агрегированный гофроящик заклеивают синим скотчем, сканируют и складывают в транспортную сетку.

Транспортную сетку с готовой продукцией и с распечатанной накладной передают на склад промежуточного хранения, где происходит сканирование каждого гофроящика привязанного к конкретному паллету, эти паллеты оппалечивают и сдают на центральный склад где им присваивают статус «КАРАНТИН».

Далее проводится выходной контроль готовой продукции согласно требованиям спецификации. После получения положительного результата выходного контроля статус на готовую продукцию меняется на «ПРОПУЩЕНО», если результат выходного контроля отрицательный меняется на статус «БРАК».

2.6 Контроль производства и управление технологическим процессом

В таблице 11 приведен перечень важнейших контрольных точек производства.

Таблица 11 - Перечень важнейших контрольных точек производства

Наименование стадий, места измерения параметров или отбора проб	Наименование объекта контроля	Наименование контролируемого параметра, единицы измерений	Регламентируемый норматив (значение параметра)	Методы и средства контроля
1	2	3	4	5
Развешивание сырья Помещение подготовки сырья Технологическая емкость	Сырье	Масса сырья, кг: Мелоксикам АФС Трометамол Метабисульфат натрия Вода очищенная Полисорбат 60 Полиэтиленгликоль 4000 Цетостеариловый спирт Пропиленгликоль Макрогола 20 цетостеариловый эфир	10,000 4,000 5,000 50,000 50,000 431,000 25,000 400,000 25,000	Весовой, весы платформенные
		Внешний вид	Отсутствие механических включений в	Визуальный
Приготовление раствора консервантов Смеситель с пропеллерной мешалкой	Раствор консервантов	Масса сырья, кг: Вода очищенная Метабисульфат натрия	10,000 5,000	Визуальный
		Внешний вид	Прозрачный раствор	Визуальный

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
Приготовление раствора Трометамола Смеситель с пропеллерной мешалкой	Раствор Трометамола	Масса сырья, кг: Вода очищенная Трометамол	40,000 4,000	Визуальный
		Внешний вид	Прозрачный раствор	Визуальный
		Количество полученного раствора, кг:	44,000	Весовой, весы напольные
Приготовление основы Смеситель с теплообменником	Основа для крема	Масса сырья, кг: Полиэтиленгликоль 4000	431,000	Визуальный
		Температура, °С	60 - 65	Визуальный, терморегулятор
		Масса сырья, кг: Полисорбат 60 Цетостеариловый спирт Макрогола 20 цетостеарат	50,000 25,000 25,000	Визуальный
		Скорость вращения рамной мешалки, об/мин	25 - 35	Визуальный Панель управления
		Внешний вид	Полное расплавления компонентов	Визуальный
		Температура, °С	60 - 65	Визуальный, терморегулятор
		Приготовление суспензии Мелоксикама Смеситель с теплообменником	Суспензия Мелоксикама	Масса сырья, кг: Пропиленгликоль Мелоксикам
Внешний вид	Однородность суспензии	Визуальный		

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
Приготовление эмульсии Смеситель-гомогенизатор	Эмульсия	Вакуум, кПа	(-30)	Манометр
		Масса сырья, кг: Суспензия Мелоксикама в Пропиленгликоле Раствор Трометамола	410,000 44,000	Визуальный
		Температура, °С	60 - 65	Визуальный, терморегулятор
		Масса сырья, кг: Основа	531,000	Визуальный
		Гомогенизация по малому контур, об/мин	1000	Визуальный, пульт управления
		Скорость якорной мешалки, об/мин	30	Визуальный, пульт управления
		Температура, °С	60 - 65	Визуальный, терморегулятор
		Время гомогенизации, мин	30	Визуальный, пульт управления
		Вакуум при загрузке, кПа	(-50)-(-60)	Визуальный манометр
		Охлаждение до температуры, °С	35 - 40	Визуальный, терморегулятор
		Вакуум, кПа	(-50)-(-60)	Визуальный манометр

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
Приготовление крема Смеситель-гомогенизатор	Крем	Масса сырья, кг: Раствор консервантов	15,000	Визуальный
		Внешний вид	Однородное состояние	Визуальный
		Охлаждение до температуры, °С	20 - 25	Визуальный, терморегулятор
Приготовление крема Смеситель-гомогенизатор	Крем Мелоксикам	Отбор проб	Согласно спецификации	Согласно спецификации
Контрольная лаборатория	Крем Мелоксикам	Физико-химические показатели	В соответствии со спецификацией	В соответствии со спецификацией
Подготовка готового полупродукта к фасовке Смеситель-гомогенизатор	Крем Мелоксикам	Выгрузка готового полупродукта, в смеситель-плавитель при открытом клапане для сброса давления	порционно (до полной очистки гомогенизатора)	Визуальный
		Обороты гомогенизатора при выгрузке, об/мин	1500 - 1800	Визуальный, пульт управления
		Скорость мешалки при выгрузке, об/мин	10	
		Температура крема, °С	20-25	Визуальный, терморегулятор

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
Подготовка готового полупродукта фасовке Смеситель-плавитель	Крем Мелоксикам	Температура рубашки, °С	25	Визуальный, терморегулятор
Фасовка крема	Туба	Внешний вид	В соответствии со спецификацией	Визуальный
Фасовка крема Тубонаполняющая машина	Туба	Температура воды в рубашке бункера, °С	20 - 25	Визуальный, терморегулятор
		Продувка туб и их вакуумирование	Отсутствие пыли и остатков упаковочного материала	Визуальный
		Инспекционная система	Отсутствие тубы в держателе	Пульт управления (контрольно-блокирующая функция)
		Продувка туб и их вакуумирование	Отсутствие пыли и остатков упаковочного материала	Визуальный
		Инспекционная система	Отсутствие тубы в держателе	Пульт управления (контрольно-блокирующая функция)
Фасовка крема	Туба с содержимым	Внешний вид крема	Спецификация	Визуальный
		Масса содержимого одной тубы, г.	30	Весовой
		Внешний вид заполненной тубы	Спецификация	Визуальный

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5
		Наличие бушона	Спецификация	Визуальный
		Герметизация туб		Визуальный
		Контроль первого вскрытия		Визуальный
Упаковка в пачки и гофроящик	Пачка с тубой	Наличие тубы в пачке и инструкции в пачке	Спецификация	Визуальный
		Внешний вид картонной упаковки, маркировка и информационное содержание	Спецификация	Визуально-сравнительный
Упаковка в пачки и гофроящик Помещение упаковки	Групповая тара	Количество пачек и укладка, количество этикеток агрегации и расположение, проклейка фирменным скотчем	В соответствии со спецификацией	Визуально-сравнительный
Выходной контроль Центральный склад готовой продукции	Готовый продукт	Отбор проб готовой продукции	В соответствии с утвержденными нормами отбора готовой продукции на анализ	В соответствии со спецификацией
		Упаковка, маркировка	В соответствии с утвержденными макетами	Визуальный
Выходной контроль Контрольная лаборатория ОКК	Готовый продукт	Физико-химические показатели	В соответствии со спецификацией	В соответствии со спецификацией
Выходной контроль	Готовый продукт	Микробиологическая чистота	В соответствии со спецификацией	В соответствии со спецификацией

2.7 Аппаратурная схема

Опираясь на разработанный лабораторный технологический процесс, апробированной при производстве трех опытных серий, а также исходя из предложенного для производств промышленных серий необходимого оборудования, составим аппаратурную схему промышленного производства разрабатываемого лекарственного препарата Мелоксикам крем д/н/п 1%. Аппаратурная схема представлена на рисунке 15.

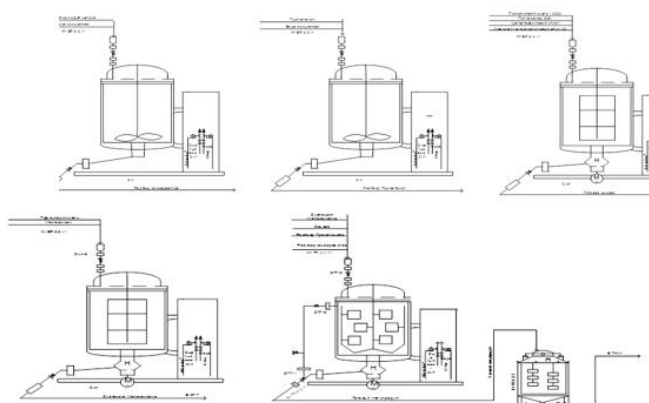


Рисунок 15 – Аппаратурная схема производства лекарственного препарата Мелоксикам крем д/н/п 1%

Как видно из рисунка 15 промышленное производство разрабатываемого препарата по предложенному технологическому процессу с использованием стандартного производственного оборудования возможно.

В представленном разделе с практической точки зрения решена проблема низкой растворимости ДВ Мелоксикам за счет получения растворимой фармацевтически эквивалентной соли. Разработан состав эмульсионного лекарственного препарата. Разработан и апробирован на трех опытных сериях технологический процесс производства разрабатываемого препарата, а также даны рекомендации, включая критические контрольные точки и аппаратурную схему, по осуществлению промышленного производства разработанного лекарственного препарата.

3 Разработка норм качества. Разработка аналитических методик

3.1 Спецификация

Требования к крему с Мелоксикамом не установлены ни в одной из ведущих фармакопей. В Британской Фармакопее в монографии «Meloxicam Tablets» описаны таблетки Мелоксикама, а в Фармакопее США в монографиях «Meloxicam Tablets» и «Meloxicam Oral Suspension» описаны таблетки и суспензия для перорального применения Мелоксикама соответственно.

Следовательно, проект Спецификации и Аналитических методик разработан в соответствии с требованиями ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» [18], а также с учётом требований Государственной фармакопеи [22] и Руководства по экспертизе лекарственных средств [21]. Спецификация и аналитические методики разработаны на основании данных после производства 3 опытных серий препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1 %.

Таблица 12 – Спецификация на препарат Мелоксикам крем для наружного применения 1 %

Показатели	Методы	Нормы
Описание	Визуальный	Крем от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета со специфическим запахом.
Подлинность	Мелоксикам ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора, приготовленного для количественного определения мелоксикама, должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандарта с точностью $\pm 2,0$ %.
Масса содержимого упаковки	ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0007.15	В соответствии с требованиями.

Продолжение таблицы 12

Показатели	Методы	Нормы
Однородность	Визуальный	Препарат должен быть однородным. Не менее чем в 3 из 4 проб не должно обнаруживаться видимых частиц.
pH	ГФ РФ; ОФС.1.2.1.0004.15.	От 4 до 6.
Родственные примеси	5-метилтиазол-2-амин ВЭЖХ	Не более 1,0 %.
Микробиологическая чистота	ГФ РФ; ОФС.1.2.4.0002.18.	Общее число аэробных микроорганизмов не более 10^2 КОЕ в 1 г. Общее число дрожжевых и плесневых грибов не более 10^1 КОЕ в 1 г. Не допускается наличие <i>Pseudomonas aeruginosa</i> в 1 г. Не допускается наличие <i>Staphylococcus aureus</i> в 1 г.
Количественное определение		
Мелоксикам (C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₄ S ₂)	ВЭЖХ	От 9,0 мг до 11,0 мг в 1 г препарата.
Хранение	Хранить при температуре не выше 25 °С.	
Срок годности	2 года.	

В пункте 3.2 подробно описана разработка и валидация аналитических методик.

3.2 Разработка и валидация аналитических методик

В соответствии с Государственной фармакопеей [17] и с Руководством по валидации методик анализа лекарственных средств [44] любую предложенную аналитическую методику необходимо отвалидировать с целью доказательства ее пригодности к использованию.

Вышеизложенные нормативные документы определяют следующие характеристики, подлежащие валидации: специфичность, правильность, прецизионность (сходимость), линейность, внутрилабораторную прецизионность, робастность, стабильность, диапазон применения.

Для проведения данной работы были использованы следующие оборудование и материалы:

- хроматограф Shimadzu оснащённый диодно-матричным детектором;
- хроматограф Shimadzu оснащённый спектрофотометрическим детектором;
- аналитические весы производства фирмы AND модель GR-200;
- хроматографические колонки размером 4,7 мм х 160 мм наполнитель сорбент с размером частиц 5,5 мкм;
- стандартные образцы реактивов.

Все исследования проводили на образцах трех опытных серий, полученных ранее.

3.2.1 Специфичность

Согласно [17], [44], критериями приемлемости прохождения данного теста являются следующие условия: отсутствие на хроматограммах раствора плацебо и бланка любых пиков, имеющих время удерживания аналогичное определяемому веществу; время удерживания определяемого вещества в испытуемом растворе и в растворе стандарта должно быть одинаково (с точностью $\pm 2\%$), УФ-спектр пика мелоксикама на хроматограммах испытуемого раствора, должен быть равен УФ-спектру пика мелоксикама стандарта в заданном диапазоне волн (от 400 нм до 300 нм), Все пики должен иметь соответствующую чистоту (быть чистыми).

Результаты исследования даны на рисунках 16-19.

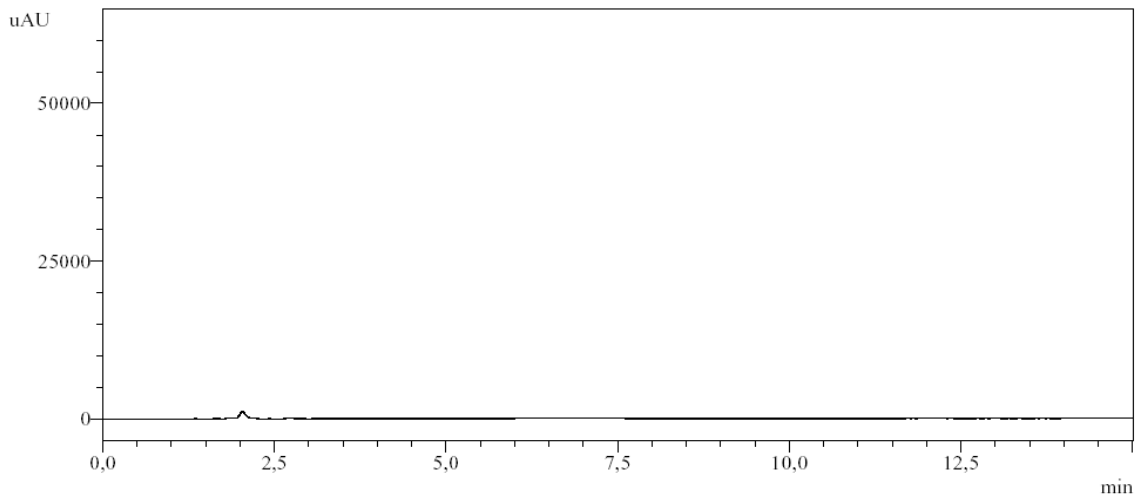


Рисунок 16 – Хроматограмма раствора плацебо

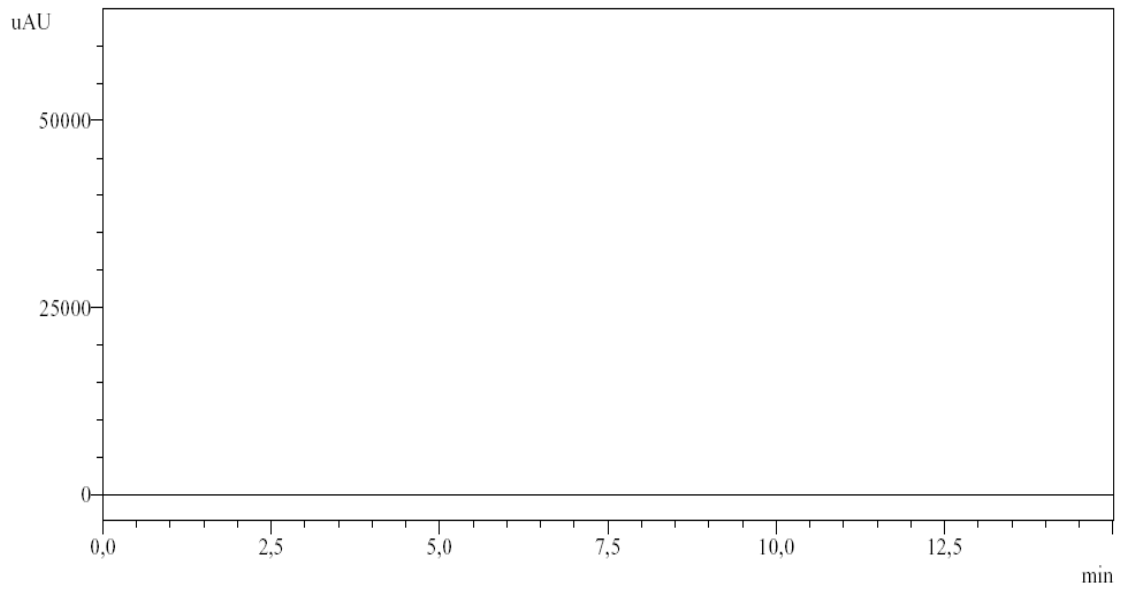


Рисунок 17 – Хроматограмма бланка

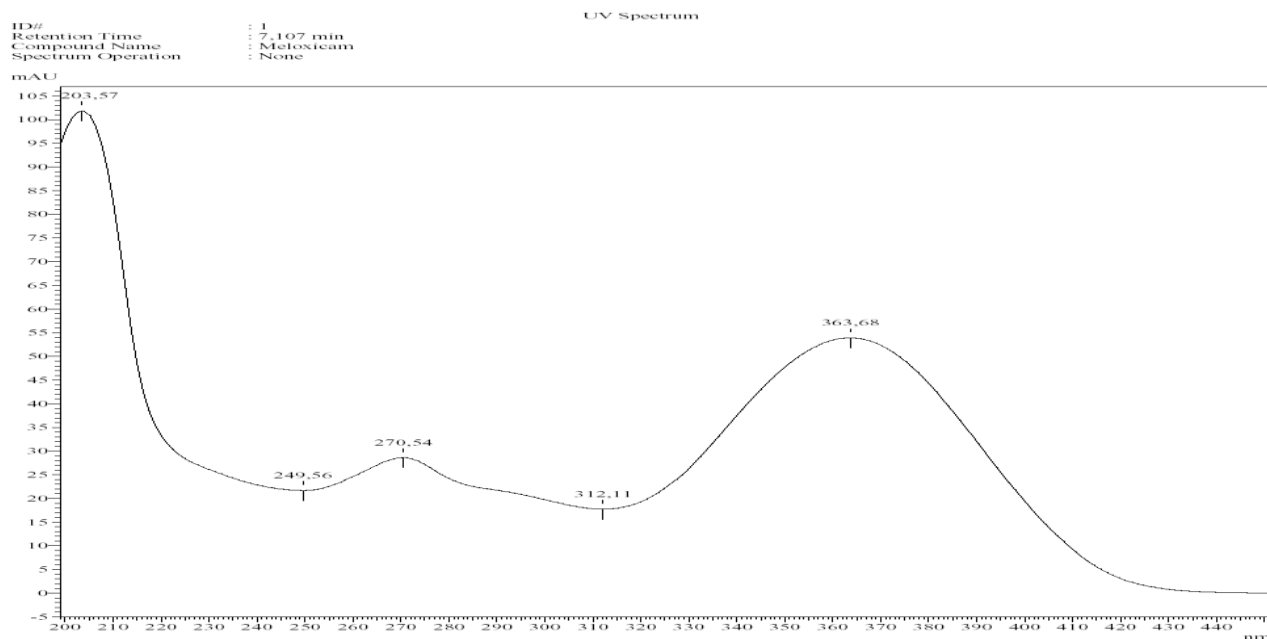


Рисунок 18 – УФ-спектр стандарта Мелоксикам

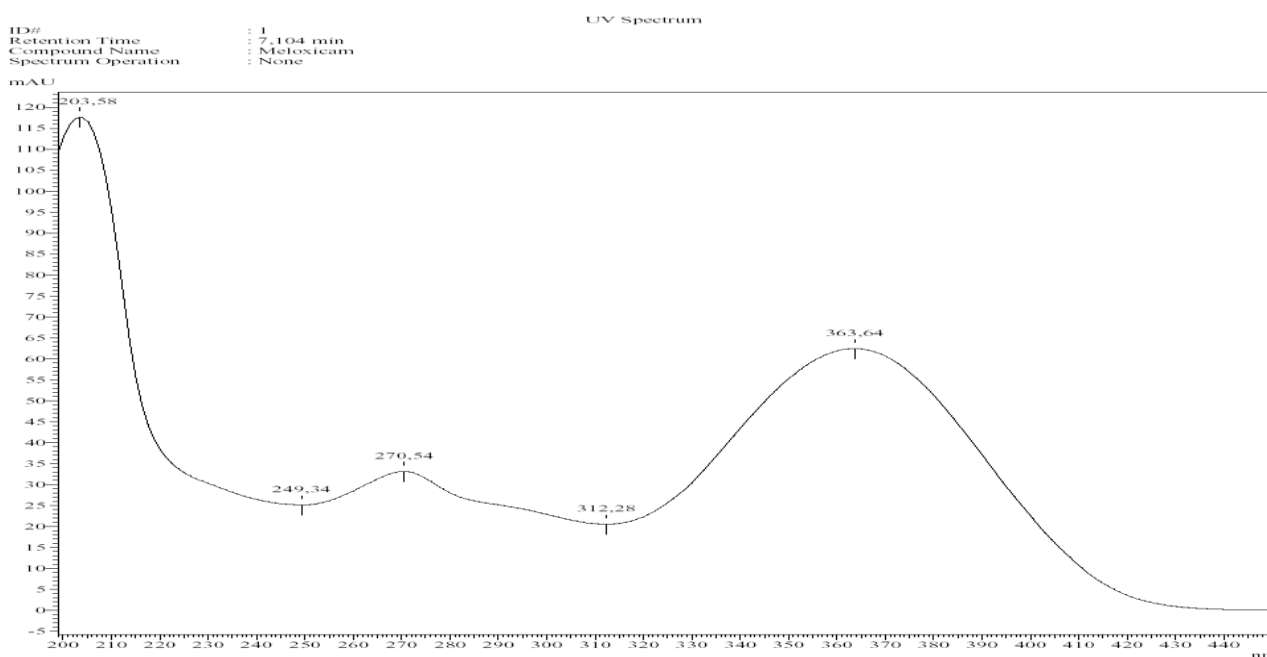


Рисунок 19 – УФ-спектр испытуемого раствора

На представленных рисунках видно, что: на хроматограммах раствора плацебо и бланка не обнаружено пиков со временем удерживания, аналогичному времени удерживания пика определяемого вещества; время удерживания пика определяемого вещества на хроматограммах испытуемого

раствора аналогично времени удерживания пика в стандартном образце данного вещества; УФ-спектр пика определяемого вещества в испытуемом растворе и в стандарте данного вещества идентичен;

Исходя из вышесказанного, можно утверждать, что разработанная и предложенная методика определения подлинности и количественного определения в разрабатываемом препарате Мелоксикам крем для наружного применения 1 % является специфичной.

3.2.2 Правильность, сходимость (прецизионность), линейность и диапазон применения

Правильность и сходимость методики проверялась методом «введено-найдено». Исследования проводили на специально приготовленных модельных растворах с концентрацией 80-120% от требуемого содержания вещества [17], [44]. Полученные результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Результаты анализа модельных растворов

Введено, %	Найдено, %	Найдено к введенному, %
80,27	80,10	99,93
85,63	85,22	99,67
90,83	90,36	100,75
95,02	95,80	100,84
100,09	100,15	100,07
105,79	105,41	99,89
110,96	110,52	99,79
115,24	115,78	100,56
120,78	120,35	99,84
Среднее, Z_{cp}		99,98 %
Относительное стандартное отклонение (RSD_z)		0,2921 %
Относительный доверительный интервал		0,5926 %
Критическое значение для сходимости результатов		1,5 %
Оценка сходимости:		0,5926 < 1,5
Систематическая погрешность ($\delta = Z_{cp} - 100 $)		0,0735

Согласно данным, представленным в таблице 13, можно сделать вывод о корректности методики количественного определения ДВ Мелоксикам в разрабатываемом препарате.

Для оценки линейности была построена зависимость «введено-найдено», представленная на рисунке 20.

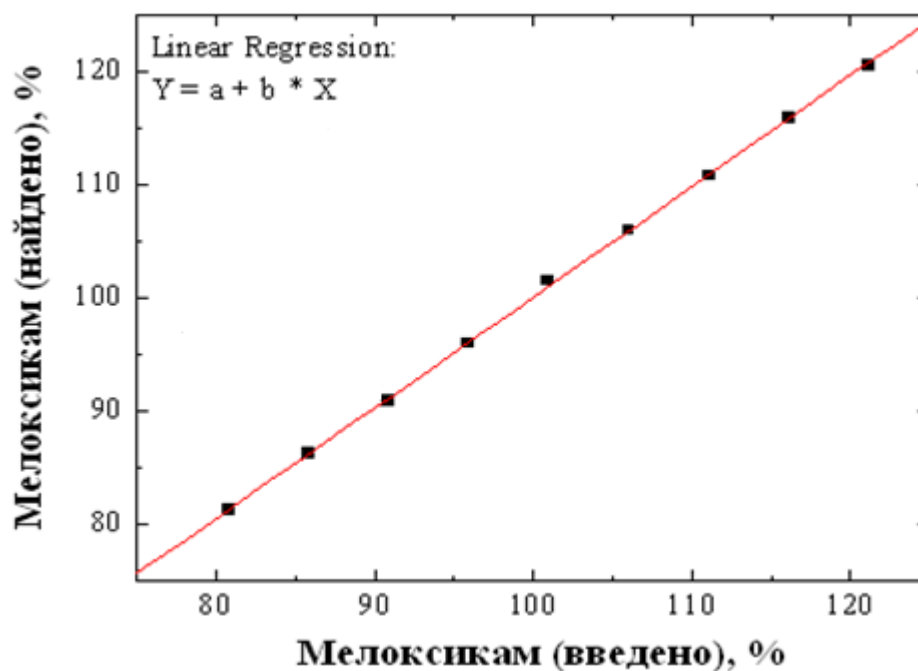


Рисунок 20 – Зависимость типа «введено-найдено»

Исходя из полученных данных, линейность разработанной методики количественного определения ДВ Мелоксикам подтверждена.

Для подтверждения внутрилабораторной прецизионности с полученных ранее модельных растворов были сняты хроматограммы с использованием разных хроматографов и колонок.

Данные приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Значения количественного содержания ДВ, полученные на разных хроматографах

№ модельного раствора	Количественное определение	
	Опыт № 1	Опыт № 2
1	99,87	99,54
2	99,95	100,09
3	101,16	100,97
Среднее, %	100,33%	100,20 %
Стандартное отклонение, %	0,1853 %	

Исходя из данных, представленных в таблице 14, требования к внутрилабораторной прецизионности разработанной методики количественного определения ДВ Мелоксикам выполняются.

3.2.3 Стабильность растворов

Согласно [17] необходимо подтвердить время, в течении которого раствор, приготовленный для анализа (проба) остается стабильным, т.е. не изменяет своих физико-химических характеристик. По итогам исследований, при необходимости делается пометка о времени, в течении которого приготовленная проба может считаться пригодной для анализа.

Для изучения стабильности, были приготовлены 3 пробы согласно разработанной методики.

Пробы исследовались в течении 24 часов на изменение таких показателей как цветность, прозрачность, наличие осадка и количественное содержание.

Итоги исследований представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Стабильность раствора, приготовленного для анализа

№ пробы	Часы	Количественное определение	Цветность	Прозрачность	Осадок
1	1	100,15 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	3	100,25 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	6	100,10 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	12	100,07 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	18	100,08 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	24	100,12 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
2	1	99,68 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	3	99,23 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	6	99,87 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	12	99,74 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	18	99,72 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	24	99,59 %	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
3	1	100,03%	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	3	99,95%	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	6	99,79%	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	12	100,05%	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	18	100,01%	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет
	24	99,93%	В9	Выдерживает сравнение с ВО	Нет

3.3 Определение срока годности препарата

При проведении работ пользовались рекомендациями Руководства СРМР/ICH/2736/99 (ICH Topic Q1A (R2)) «Note for Guidance on Stability

Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products» [55].

Нами были приготовлены 3 опытные серии разрабатываемого лекарственного препарата массой по 2000 грамм. Каждая серия была расфасована в тубы алюминиевые для медицинской продукции (ТУ У 28.7-32530617-001:2008). Данные тубы были выбраны ввиду наличия внутреннего защитного покрытия на основе лака Valspar, которое гарантирует отсутствие взаимодействия между продуктом и материалом тубы. Масса продукта в каждой тубе была определена как 30 грамм.

На рисунке 21 представлены тубы с внутренним защитным покрытием на основе лака Valspar в разрезе.



Рисунок 21 – Тубы с внутренним защитным покрытием на основе лака Valspar в разрезе

В качестве контрольных точек были выбраны ранее определенные для спецификации показатели качества.

В соответствии с [22] были начаты долгосрочные испытания стабильности образцов (на 24 месяца) и полностью проведены ускоренные испытания стабильности.

Долгосрочные испытания на стабильность заключаются в хранении образцов при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности воздуха (60 ± 5) % на протяжении установленного срока годности, в нашем случае 24 месяца. Контрольные точки – 0 точка, 3 месяца, 6 месяцев, 9 месяцев, 12 месяцев, 18 месяцев и 24 месяца.

На данный момент получены результаты контрольных точек 0, 3 и 6 месяцев. Результаты представлены в таблице 16, 17 и 18.

Таблица 16 – Результаты исследования долгосрочной стабильности с.010122

Показатели	Методы	Нормы	Результаты		
			0 мес	3 мес	6 мес
Описание	Визуальный	Крем от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета со специфическим запахом.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Подлинность	Мелоксикам ВЭЖХ	В соответствии с требованиями	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Масса содержимого упаковки	ГФ РФ, ОФС.1.4.2.000 7.15	В соответствии с требованиями.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Однородность	Визуальный	Препарат должен быть однородным	Соотв.	Соотв.	Соотв.
рН	ГФ РФ; ОФС.1.2.1.000 4.15	От 4,0 до 6,0	5,2	5,1	5,1
Родственные примеси	Примесь А ВЭЖХ	Не более 1,0 %	0,02	0,04	0,04
Микробиологическая чистота	ГФ РФ; ОФС.1.2.4.000 2.18	В соответствии с требованиями	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Количественное определение	Мелоксикам ВЭЖХ	От 9,00 мг до 11,00 мг в 1 грамме препарата	10,05	10,10	10,03

Таблица 17 – Результаты исследования долгосрочной стабильности с.020122

Показатели	Методы	Нормы	Результаты		
			0 мес	3 мес	6 мес
Описание	Визуальный	Крем от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета со специфическим запахом.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Подлинность	Мелоксикам ВЭЖХ	В соответствии с требованиями	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Масса содержимого упаковки	ГФ РФ, ОФС.1.4.2.000 7.15	В соответствии с требованиями.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Однородность	Визуальный	Препарат должен быть однородным	Соотв.	Соотв.	Соотв.
pH	ГФ РФ; ОФС.1.2.1.000 4.15	От 4,0 до 6,0	5,0	5,1	5,0
Родственные примеси	Примесь А ВЭЖХ	Не более 1,0 %	0,02	0,02	0,03
Микробиологическая чистота	ГФ РФ; ОФС.1.2.4.000 2.18	В соответствии с требованиями	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Количественное определение	Мелоксикам ВЭЖХ	От 9,00 мг до 11,00 мг в 1 грамме препарата	9,93	9,97	9,95

Таблица 18 – Результаты исследования долгосрочной стабильности с.030122

Показатели	Методы	Нормы	Результаты		
			0 мес	3 мес	6 мес
Описание	Визуальный	Крем от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета со специфическим запахом.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Подлинность	Мелоксикам ВЭЖХ	В соответствии с требованиями	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Масса содержимого упаковки	ГФ РФ, ОФС.1.4.2.000 7.15	В соответствии с требованиями.	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Однородность	Визуальный	Препарат должен быть однородным	Соотв.	Соотв.	Соотв.

Продолжение таблицы 18

Показатели	Методы	Нормы	Результаты		
			0 мес	3 мес	6 мес
рН	ГФ РФ; ОФС.1.2.1.000 4.15	От 4,0 до 6,0	5,2	5,2	5,1
Родственные примеси	Примесь А ВЭЖХ	Не более 1,0 %	0,03	0,02	0,03
Микробиологическая чистота	ГФ РФ; ОФС.1.2.4.000 2.18	В соответствии с требованиями	Соотв.	Соотв.	Соотв.
Количественное определение	Мелоксикам ВЭЖХ	От 9,00 мг до 11,00 мг в 1 грамме препарата	10,06	10,06	10,08

Наиболее просто и в то же время точно определить стабильна ли предложенная лекарственная форма — это оценить динамику изменения показателя Количественное содержание.

Проведем экстраполяцию итогов исследования по данному показателю и визуализируем полученные данные. Визуализация представлена на рисунке 22.

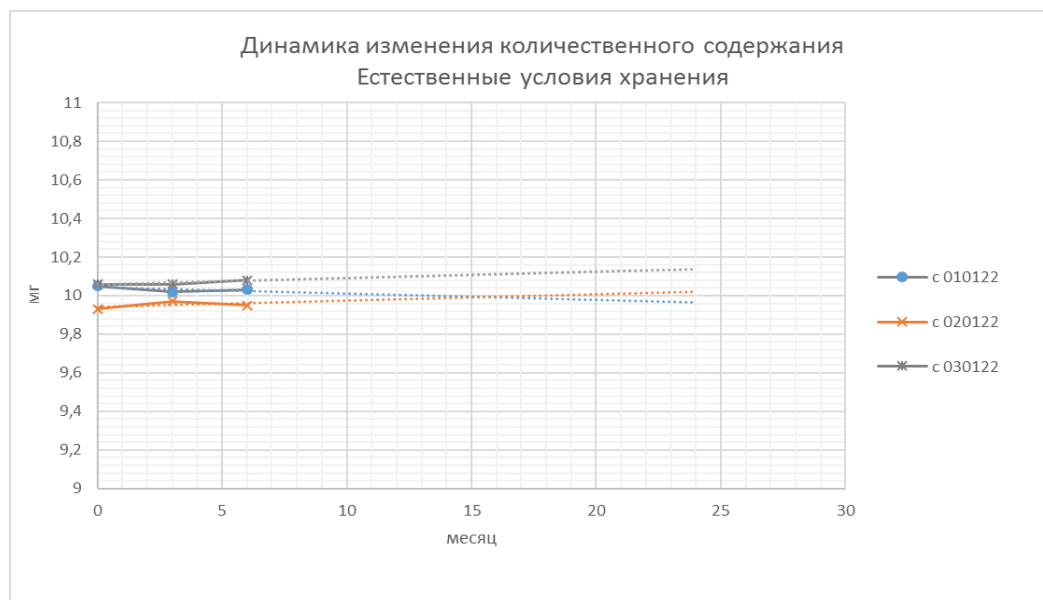


Рисунок 22 - График динамики изменения количественного содержания ДВ Мелоксикам при естественных условиях изучения стабильности

Как видно из рисунка 22, изменения количественного содержания в

исследуемых образцах не наблюдается, следовательно, предложенная лекарственная форма стабильна.

Ускоренные испытания на стабильность заключаются в хранении образцов при температуре (25 ± 2) °С и относительной влажности воздуха (60 ± 5) % с целью последующей экстраполяции данных. Контрольные точки – 0 точка, 30 суток, 60 суток, 90 суток, 180 суток. Результаты исследований даны в таблицах 19,20 и 21.

Таблица 19 – Результаты исследования ускоренной стабильности с.010122

Показатели	Методы	Нормы	Результаты				
			0 сут	30 сут	60 сут	90 сут	180 сут
Описание	Визуальный	Крем от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета со специфическим запахом.	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. в.
Подлинность	Мелоксикам ВЭЖХ	В соответствии с требованиями	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. в.
Масса содержимого упаковки	ГФ РФ, ОФС.1.4. 2.0007.15	В соответствии с требованиями.	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. в.
Однородность	Визуальный	Препарат должен быть однородным	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. в.
рН	ГФ РФ; ОФС.1.2. 1.0004.15	От 4,0 до 6,0	5,2	5,2	5,2	5,1	5,2
Родственные примеси	Примесь А ВЭЖХ	Не более 1,0 %	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03
Микробиологическая чистота	ГФ РФ; ОФС.1.2. 4.0002.18	В соответствии с требованиями	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. в.

Продолжение таблицы 19

Показатели	Методы	Нормы	Результаты				
			0 сут	30 сут	60 сут	90 сут	180 сут
Количественное определение	Мелоксикам ВЭЖХ	От 9,00 мг до 11,00 мг в 1 грамме препарата	10,04	10,02	10,00	10,06	10,02

Таблица 20 – Результаты исследования ускоренной стабильности с.020122

Показатели	Методы	Нормы	Результаты				
			0 сут	30 сут	60 сут	90 сут	180 сут
Описание	Визуальный	Крем от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета со специфическим запахом.	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв.
Подлинность	Мелоксикам ВЭЖХ	В соответствии с требованиями	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв.
Масса содержимого упаковки	ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0 007.15	В соответствии с требованиями.	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв.
Однородность	Визуальный	Препарат должен быть однородным	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв.
pH	ГФ РФ; ОФС.1.2.1.0 004.15	От 4,0 до 6,0	5,0	5,1	5,1	5,0	5,1
Родственные примеси	Примесь А ВЭЖХ	Не более 1,0 %	0,02	0,03	0,03	0,04	0,03
Микробиологическая чистота	ГФ РФ; ОФС.1.2.4.0 002.18	В соответствии с требованиями	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв.
Количественное определение	Мелоксикам ВЭЖХ	От 9,00 мг до 11,00 мг в 1 грамме препарата	99,95	99,92	99,88	99,93	99,96

Таблица 21 – Результаты исследования ускоренной стабильности с.030122

Показатели	Методы	Нормы	Результаты				
			0 сут	30 сут	60 сут	90 сут	180 сут
Описание	Визуальный	Крем от почти белого до белого с желтоватым оттенком цвета со специфическим запахом.	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв.
Подлинность	Мелоксикам ВЭЖХ	В соответствии с требованиями	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв.
Масса содержимого упаковки	ГФ РФ, ОФС.1.4.2.0007.15	В соответствии с требованиями.	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв.
Однородность	Визуальный	Препарат должен быть однородным	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв.
pH	ГФ РФ; ОФС.1.2.1.0004.15	От 4,0 до 6,0	5,2	5,0	5,2	5,1	5,1
Родственные примеси	Примесь А ВЭЖХ	Не более 1,0 %	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03
Микробиологическая чистота	ГФ РФ; ОФС.1.2.4.0002.18	В соответствии с требованиями	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв. .	Соотв.
Количественное определение	Мелоксикам ВЭЖХ	От 9,00 мг до 11,00 мг в 1 грамме препарата	10,06	10,03	10,07	10,09	10,07

Наиболее просто и в тоже время точно определить стабильна ли предложенная лекарственная форма — это оценить динамику изменения показателя Количественное содержание.

Визуализация данных представлена на рисунке 23.

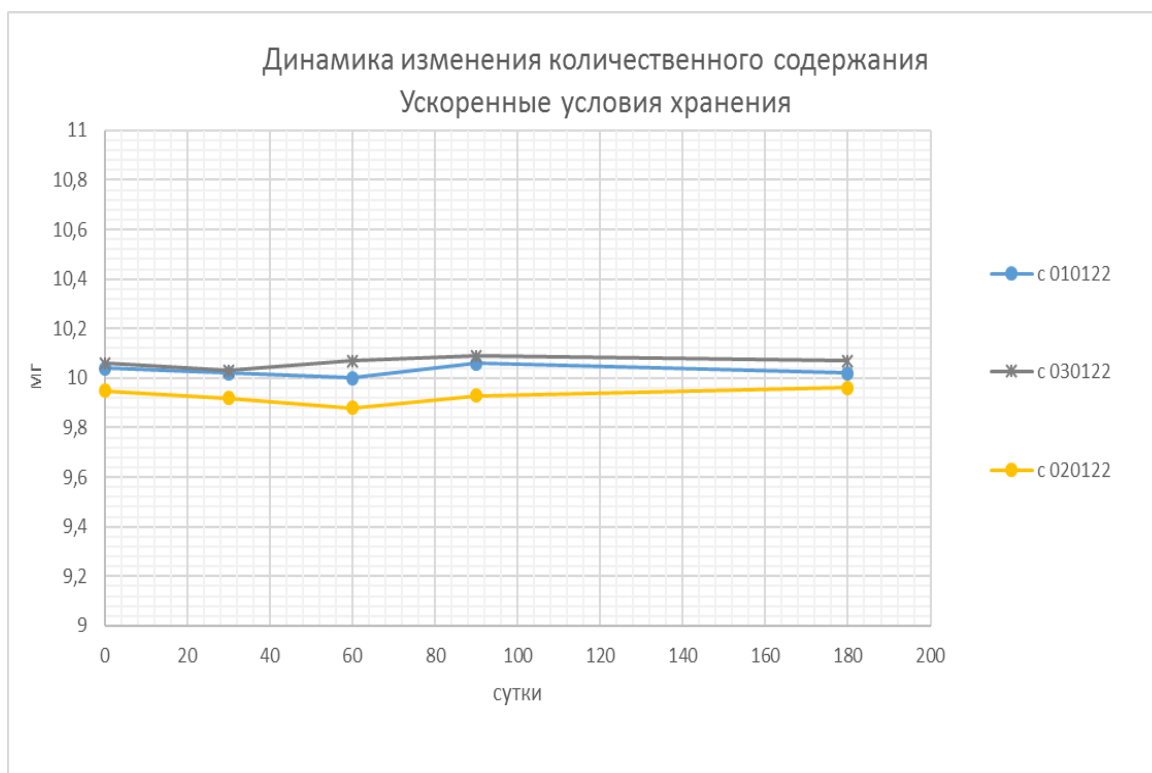


Рисунок 23 - График Динамики изменения количественного содержания ДВ Мелоксикам при изучении ускоренной стабильности

Как видно из рисунка 23, изменения количественного содержания в исследуемых образцах не наблюдается, следовательно, предложенная лекарственная форма стабильна.

По результатам проведенных исследований стабильности разработанного состава в естественных и ускоренных условиях можно сделать вывод о стабильности препарата на протяжении предлагаемого срока годности.

Исследования в естественных условиях хранения опытных образцов будут продолжены на протяжении установленного срока годности в соответствии с рекомендациями [22].

Протокол дальнейшего изучения стабильности представлен в таблице 22.

Таблица 22 – Протокол дальнейшего изучения стабильности разработанного препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1 %

Показатель	Контрольные точки (мес):			
	9	12	18	24
Описание	+	+	+	+
Подлинность	+	+	+	+
Однородность	+	+	+	+
pH	+	+	+	+
Родственные примеси.	+	+	+	+
Микробиологическая чистота	+	+	+	+
Количественное определение	+	+	+	+

В представленном разделе проведена разработка норм качества для разработанного лекарственного препарата Мелоксикам крем д/н/п 1%, которые оформлены в виде спецификации на препарат. Проведена разработка аналитических методик, которые так же были провалидированы. Проведена практическая работа с предоставлением доказательной базы по определению срока годности разработанного лекарственного препарата. Срок годности определен как 2 года.

Заключение

Изучены мировая практика, научно-исследовательские работы, патенты и современные тенденции по разрабатываемой теме;

Получены экспериментальные данные по растворимости Мелоксикама и его фармацевтически активной соли в различных растворителях;

Разработана пятикомпонентная система, в которой Мелоксикам находится в стабильном растворенном состоянии и которая пригодна для дальнейшего использования в составе лекарственных форм;

Разработан качественный и количественный состав лекарственного препарата Мелоксикам крем д/н/п 1% : ДВ Мелоксикам в концентрации 1%, консервант Метабисульфит натрия – 0,5%, структурообразователь Полиэтиленгликоль 4000 – 43,1 % , растворители Вода очищенная – 5 % и Пропиленгликоль – 40% , а так же эмульгаторы Полисорбат 60 – 5%, Цетостеариловый спирт – 2,5% и Макрогола 20 цетостеариловый эфир – 2,5%;

Разработана и апробирована лабораторная технология производства лекарственного препарата Мелоксикам крем д/н/п 1%, получено 3 опытные серии; даны рекомендации по промышленному производству;

Определены нормы качества лекарственного препарата Мелоксикам крем д/н/п 1%;

Разработаны методики контроля показателей качества лекарственного препарата Мелоксикам крем д/н/п 1%, проведена валидация разработанных методик;

Изучена стабильность лекарственного препарата Мелоксикам крем для наружного применения 1% на протяжении 6 месяцев в различных условиях. На основании полученных данных доказана стабильность системы состав-упаковка разрабатываемого лекарственного препарата на протяжении двух лет.

Список используемой литературы

1. Алексеев В. В. Применение мелоксикама в лечении люмбаго и ишиалгического синдрома / В.В. Алексеев // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11, № 7. Р. 179.
2. Бугрова, Е.А., Анализ капсул нифедипина различных производителей / Е.А. Бугрова, А.В. Титова, А. П. Арзамасцев // Хим.-фарм. журн. 2000. №4. С. 55-56.
3. Государственная Фармакопея Российской Федерации – XIV изд., том III. М. , 2018. 5187 с.
4. Государственная фармакопея РФ. ОФС.1.4.1.0008.15 Мази.
5. Государственный реестр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>, свободный. Загл. с экрана (дата обращения: 20.07.2021).
6. Дзяк Г. В. Нестероидные противовоспалительные препараты / Г.В. Дзяк, А.П. Викторов, И.В. Гришина. К: Морион, 1999. 122 с.
7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Амелотекс®. Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 5 с. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=31fac11c-3c10-4f62-bef0-0f61fc234cb5&t= (дата обращения: 09.12.2021 г.)
8. Кашеварова Н. Г., Алексеева Л. И. Локальная терапия остеоартроза // Научно-практическая ревматология. 2006. № 2. С. 22-30.
9. Лекарственная терапия воспалительного процесса / А.А. Сигидин, А.Я. Шварц., А.П. Арзамасцев, С.С. Либерман. – М. : Медицина, 1988. 239 с.
10. Ляпунов О. М. Фармацевтична розробка, дослідження та стандартизація лікарського препарату Мелоксикам гель: дисс. канд. фарм. наук : 15.00.03 / Харків, 2018. 227 с.

11. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине). М. : Анко, 2000. 262 с.
12. Насонов Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения / Е.Л. Насонов // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9, № 7-8. С. 265-268.
13. Насонов Е. Л. Современное учение о селективных ингибиторах ЦОГ-2: новые аспекты применения мелоксикама (мовалиса) / Е.Л. Насонов / Научно-практическая ревматология. 2001. № 3. С. 58-62.
14. Насонова В. А. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века // Русский медицинский журнал. 2000. Т. 8, № 17. С. 714-718.
15. Новые аспекты противовоспалительной терапии ревматических болезней: теоретические предпосылки и клиническое применение мелоксикама / Насонов Е. Л., Цветкова Е. С., Балабанова Р. М. и др. // Клиническая медицина. 1996. № 4. С. 1-4.
16. Новые аспекты противовоспалительной терапии ревматических болезней: теоретические предпосылки и клиническое применение мелоксикама / Е.Л. Насонов, Е.С. Цветкова, Р.М. Балабанова и др. // Клиническая медицина. 1996. № 3. С. 2-6.
17. Общая Фармакопейная Статья «Мази» ОФС.1.4.1.0008.18 (утверждено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Приказ от 13.09.2004 № 145-ПР/04). Приказ Минздрава России от 24 апреля 2015 года N 209н О признании утратившим силу приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2001 года N 388 «О государственных стандартах качества лекарственных средств».
18. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» (утв. приказом Минздрава РФ от 1 ноября 2001 г. N 388, утратил силу с 29 мая 2015 года на основании приказа Минздрава России от 24 апреля 2015 года N 209н).

19. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Авт. Кол.: Н. А. Корж, А. Н. Хвисяук, Н. В. Дедух и др.; Под ред. Н. А. Коржа, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца. Харьков, Золотые страницы, 2007. 424 с.
20. Руководство 42-3.6:2004 Руководства по качеству. Лекарственные средства. Вспомогательные вещества.
21. Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств. Методические рекомендации. Часть I / Под ред. Н. В. Юргеля, А. Л. Младенцева, А. В. Бурдейна и др.; Разработчики В. Л. Багирова, А. И. Гризодуб, Т. Х. Чибилев и др. // Руководство для предприятий фармацевтической промышленности. Методические рекомендации. М. : Издательство «Спорт и культура 2000», 2007. С. 5-78.
22. Руководство по экспертизе лекарственных средств, Том II. М. : Гриф и К, 2013. ГФ РФ XIV (ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик»).
23. Страчунский, Л. С. Нестероидные противовоспалительные средства. / Л.С. Страчунский, Н.С. Козлов. – Смоленская государственная медицинская академия, 1997. 70 с.
24. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск V. М. : ЭХО, 2004. 944 с.
25. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств. Выпуск VII. М. : ЭХО, 2005. С. 865.
26. Цветкова Е. С. Мелоксикам: применение внутримышечной формы в ревматологии // Тер. архив. 2003. № 8. С. 96-97.
27. Цветкова Е. С. Мовалис в терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология. 2001. № 1. С. 67-71.
28. Чичасова Н. В. / Локальная терапия хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9, № 7-8. С. 286-289.
29. Шостак Н. А. Эффективность и переносимость мелоксикама

(мовалиса) при синдроме болей в нижней части спины в сравнении с диклофенаком / Н.А. Шостак // Научно-практическая ревматология. 2001. № 1. С. 63-67.

30. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента. Регистр лекарственных средств России РЛС, 2000-2020. – URL:<http://www.rlsnet.ru> (дата обращения 11.11.2021)

31. Antman E.M., Cyclooxygenase inhibition and cardiovascular risk/ D. Demets, J. Loscalzo // *Circulation*. 2005. Vol. 112. P. 759-770.

32. Arrigone-Martelli, E. Drug treatment of inflammation: requirements and expectations // In: *The pharmacology of inflammation*. 1985. P. 5-6.

33. Batlouni, M. Review Article Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs : Cardiovascular , Cerebrovascular and Renal Effects // *Arq Brass Cardiol*. 2010. Vol. 94. P. 522–529.

34. Biochemical and pharmacological profile of a tetrasubstituted furanone as a highly selective COX-2 inhibitor / Riendeau D., Percival M.D., Boyce S. et al. // *British. J. Pharmacol*. 1997. Vol. 121, № 1. P. 105-117.

35. Bosch H. C., Sigmund, R., Hettich M. Efficacy and tolerability of intramuscular and oral meloxicam in patients with acute lumbago: a comparison with intramuscular and oral piroxicam // *Curr. Med. Res. Opin*. 1997. Vol. 14, № 1. P.29-38.

36. *British Pharmacopoeia 2015*. V. I-V. Crown copyright, 2014.

37. Brooks P. M., Day, R. O. Non-steroidal anti-inflammatory drugs – differences and similarities // *N. Engl. J. Med*. 1991. Vol. 324. P. 1716-1725.

38. Cacace L. Elevated serum CPK after drug injection // *N. Engl. J. Med*. 1972. Vol. 287. P. 309-310.

39. CH Topic Q 8 (R 2). – Part I. – Pharmaceutical Development (EMA/CHMP/167068/2004. – Note for Guidance on Pharmaceutical Development).

40. Chauhan B. Preparation and characterization of etoricoxib solid

dispersions using lipid carriers by spray drying technique. / Shimpi S., Paradkar A. // *AAPS PharmSciTech*. 2005. Vol. 6. № 3. P. 405–412.

41. Comparison of analgesic and anti-inflammatory activity of meloxicam gel with diclofenac and piroxicam gels in animal models: pharmacokinetic parameters after topical application / Gupta S., Bansal P., Bhardwaj R. et al. // *Skin. Pharmacol. Appl. Skin. Physiol.* 2002. Vol. 15, № 2. P. 105-111.

42. Comparison of intramuscular and oral meloxicam in rheumatoid arthritis patients / Combe B., Velicitet P., Garzon N., Bluhmki E. // *Inflamm. Res.* 2001. Vol. 50, № 1. P. 10-16.

43. Comparison of the onset and intensity of action of intramuscular meloxicam and oral meloxicam in patients with acute sciatica / Auvinet B., Ziler R., Appelboom T. et al. // *Clinical Therapeutics*. 1995. Vol. 17. Suppl. 6. P. 1078-1098.

44. CPMP/ICH/2736/99 corr (Q1A R). – Note for Guidance on Stability Testing: Stability Testing of New Drug Substances and Products (revision), 2000.

45. CPMP/ICH/381/95 (ICH Topic Q 2 (R1)). – Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology. June 1995.

46. Differential inhibition of cyclooxygenases-1 and -2 by meloxicam and its 4'-isomer / Pairet M., Ryn J., Schierok H. et al. // *Inflamm. Res.* 1998. Vol. 47, № 6. P. 270-276.

47. Effect of anti-inflammatory drugs on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes / Blanco F.J., Guitian R., Moreno J. et al. // *J. Rheumatol.* 1999. Vol. 26. P. 1366-1373.

48. Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, new non-steroidal anti-inflammatory drug with improved safety profile through preferential inhibition of COX-2 // *British Journal of Rheumatology*. 1996. Vol. 35, № 1. P. 4-12.

49. European Pharmacopoeia. 9th Edition. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France, 2016. 4016 p.

50. Evaluation of pharmacological profile of meloxicam as an anti-

inflammatory agent, with particular reference to its relative selectivity for cyclooxygenase-2 over cyclooxygenase-1 / Ogino K., Hatanaka K., Kawamura M. et al. // *Pharmacology*. 1997. Vol. 55, № 1. P. 44-53.

51. Feher J., Csomos G., Vereckei A. *Free Radical Reactions in Medicine*. 1987. 200 p.

52. Inhibition of human cyclooxygenase-2 (COX-2) by meloxicam / Churchill L., Graham A. Farina P, Grob P. // *Rheumatol. Eur.* 1995. Vol. 24, № 3. P. 272.

53. Kinc, M. Study of physicochemical parameters affecting the release of diclofenac sodium from lipophilic matrix tablets // *Acta Chim. Slov.* 2004. Vol. 51. № 3. P. 409–425.

54. Local tissue tolerability of meloxicam, new NSAID: indications for parenteral, dermal and mucosal administration / Stei P., Kruss B., Wiegler J., Trach V. // *Brit. J. of Rheumatology*. 1996. Vol. 35. P. 44-50.

55. Martindal. *The Complete Drug Reference*. 37^{ed}. – London-Chicago: Pharmaceutical Press, 2011. 4142 p.

56. *Martindale: The Complete Drug Reference*. 35th Edition / Ed. Sweetman S. London: Pharmaceutical Press, 2008. 1420 p.

57. Meloxicam pharmacokinetics in elderly compared to younger male and female patients with rheumatoid arthritis / Sander O., Hubner G., Tuck D. et al. // *Rheumatol. Eur.* 1995. Vol. 24, № 3. P. 221.

58. Meloxicam: a review of its pharmacokinetics, efficacy and tolerability following intramuscular administration / Euller-Ziegler L., Velicitat P., Bluhmki E. et al. // *Inflamm. Res.* 2001. Vol. 50 P. 5-9.

59. Non-steroidal anti-inflammatory agents with selective inhibitory activity on cyclooxygenase-2. Interest and future prospects / Blain H., Jouzeau J. Y., Netter P., Jeandel C. // *Rev. Med. Intern.* 2000. Vol. 21, № 11. P. 978-988.

60. Nonsteroidal drug selectives for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro

analysis / Warner T., Giuliano F., Voinovic I. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 1999. Vol. 96. P. 7563-7568.

61. Pharmacokinetic properties of meloxicam: a new NSAID in different species / Busch U., Schmid J. // Clin. Exp. Rheum. 1987. Vol. 5, № 2. P. 145.

62. Pharmacokinetics of meloxicam in patients with liver insufficiency associated with liver cirrhosis / Busch U., Heinzl G., Narjes H. et al. // Rheumatol. Eur. 1995. Vol. 24, № 3. P. 177.

63. Pharmacological modulation of eicosanoid levels and hyperalgesia in yeast-induced inflammation / Opas, E. E., Dallob, A., Herold, E. et al. // Biochem. Pharmacol. 1987. Vol. 36, № 4. P. 547-551.

64. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa / Whittle, B., Higgs, G., Eakins, C. et al. // Nature. – 1980. Vol. 280. P. 271-273.

65. Tavares, I.A. The effects of meloxicam, indomethacin or NS-398 on eicosanoid synthesis by fresh human gastric mucosa // Aliment. Pharmacol. Ther. 2000. Vol. 14. P. 783-799.

66. The United States Pharmacopeia 41 ed. The National Formulary 36. The United States Pharmacopeial Convention. United Book Press, Inc. 8228 p.

67. Tolerability and pharmacokinetics of meloxicam after i. m. administration / Narjes H., Turck D., Busch U. et al. // Brit. J. Clin. Pharmacol. 1996. Vol. 41. P. 135-140.

68. Vane, J. R., Botting, R. M. // 13-th European Congress of Rheumatology. Amsterdam, 1995.

69. Weissmann, G. Suppression of Inflammation in Rheumatoid Arthritis: The role of Prostaglandins // In: New Frontiers in Prostaglandin Therapeutics. – Excerpta Medica, 1989. P. 1-9.