

Рекомендована д.ф.н., професором О.І.Тихоновим

УДК 615.282:615.454.1

РОЗРОБКА СКЛАДУ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ НА ОСНОВІ МЕЛОКСИКАМУ

Л.Г.Алмакаєва, Л.Г.Науменок, Н.В.Бегунова, В.Г.Доля, М.С.Алмакаєв

Національний фармацевтичний університет

Розроблено склад парентерального лікарського засобу на основі мелоксикаму у вигляді розчину. Запропоновано спосіб отримання розчинної солі мелоксикаму із трометамолом і вивчена її стабільність. Обрані допоміжні речовини, що запобігають гідролізу та окисненню основної діючої речовини, а також забезпечують оптимальні межі рН розчину.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я суглобовий біль зустрічається у 30% населення, а в Україні число хворих на запальні та дегенеративні захворювання та ураження суглобів перевищує 3 млн. За частотою ці захворювання поступаються лише захворюванням серцево-судинної системи та органів травлення. Актуальність своєчасної діагностики та терапії полягає у тому, що незалежно від причини та патогенетичних механізмів розвитку запалення і біль різко знижують працездатність і досить часто протягом 3-5 років призводять до інвалідизації хворих. Найчастішими причинами болю є запалення суглобів і навколосуглобових тканин при таких захворюваннях, як остеоартроз, ревматоїдний артрит, інфекційні артрити, артрити при системних захворюваннях сполучної тканини, подагричний артрит, травматичні артрити. Головною метою терапії є не лише усунення болю, а й пригнічення аж до повної зупинки розвитку запального процесу і призупинення деструктивних процесів у суглобах.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є провідним класом медикаментозних засобів, які використовуються у терапії суглобового синдрому. Щорічно близько 30 млн пацієнтів приймають НПЗП на загальну суму понад 6 млрд доларів. З подальшим прогнозованим старінням населення буде одночасно зростати число споживачів НПЗП [9, 10, 12].

За хімічною структурою мелоксикам є похідним енолікової кислоти (а саме – оксикам), за фармакологічною дією – НПЗП. З 1995 р. він зареєстрований у 102 країнах світу, з 1996 р. – в Україні. Основними показаннями для застосування препарату є симптоми ревматоїдного артриту, анкілозуючого спондиліту та больовий синдром. Мелоксикам має такі переваги: високу протизапальну та знеболювальну активність, швидке зменшення болю (через 30-60 хв), тривалий ефект, високий рівень безпеки, добру переносимість [10, 20, 17].

Враховуючи вищевказане, можна стверджувати, що проблема створення вітчизняного парентерального лікарського засобу на основі мелоксикаму є актуальною.

Об'єкти та методи

Об'єктом дослідження була діюча речовина мелоксикам, а також допоміжні речовини, необхідні для

отримання її розчинної солі (трометамол), а також для забезпечення стабільності ін'єкційної лікарської форми на основі цієї солі (співрозчинники, солубілізатори, антиоксиданти тощо).

Вивчалися фізико-хімічні характеристики використовуваних речовин, можливість отримання солі мелоксикаму з трометамолом у водному середовищі, необхідність введення у розчин допоміжних речовин, їх якісний та кількісний склад.

Об'єктом дослідження також була лікарська форма – Мелоксикам, розчин для ін'єкцій, 10 мг/мл в ампулах по 1,5 мл.

У ході науково-дослідної роботи проводився якісний і кількісний контроль зразків препарату. Як показники, що характеризують стабільність лікарського засобу, досліджували рН, вміст діючої речовини, прозорість, ступінь забарвлення, супровідні домішки, наявність механічних включень [1, 11, 13, 21].

Результати та їх обговорення

Основна діюча речовина лікарського засобу мелоксикам за хімічною структурою являє собою 4-гідрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тіазоліл)-2Н-1,2-бензотіазин-3-карбоксамід-1,1-діоксид. Він має погану розчинність і змочуваність у водних розчинах при нейтральному рН і температурі 25°C. Високий ступінь ароматичності та велике число функціональних груп також перешкоджають розчинності. Розчинність цієї сполуки залежить від значення рН розчину та різко погіршується зі зниженням рН і досягає мінімуму 0,37 мг/л при рН 1,2, далі до рН 4 йде поступове збільшення розчинності і досягає значення 0,58 мг/л. При рН 5,5-6 розчинність становить 4,7 мг/л і 16 мг/л відповідно. При досягненні значення рН 7 та більше до 10 мелоксикам розчиняється значно краще, що обумовлено тим, що мелоксикам є слабкою кислотою, отже, ступінь іонізації і розчинність значно зростають зі збільшенням рН. У водному розчині при рН > 4,18 мелоксикам знаходиться в іонізованому стані, а домінуючою формою є аніонна. При цьому в розчині відбувається процес утворення солі між аніоном мелоксикаму та катіоном лужного агента середовища.

Мелоксикам також розчиняється у деяких неводних розчинниках (октанол, гексанол, циклогексан, гексан, етилацетат та ін.) [4, 11].

Ці властивості мелоксикаму утруднюють отримання стабільного водного розчину мелоксикаму як індивідуальної сполуки, але обумовлюють можливість створення парентерального лікарського засобу на його основі у вигляді розчину після переведення мелоксикаму у форму його розчинної фармацевтично прийнятної солі та використання співрозчинників та інших допоміжних речовин.

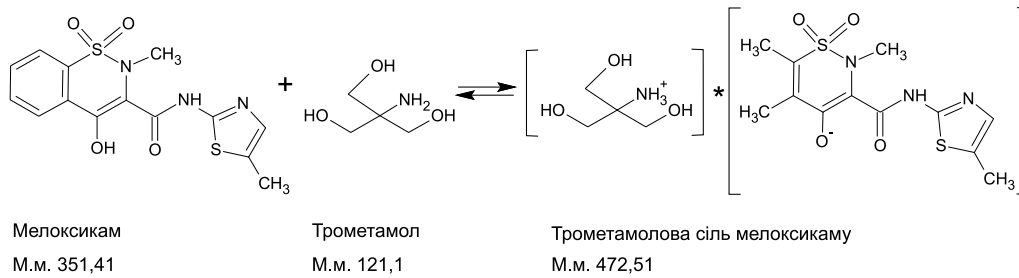


Рис. Схема отримання трометамолової солі мелоксикаму.

Таблиця 1
Кількісний вміст мелоксикаму в розчині (с. 140911)

Проба, №	Серія, №	Метод ВЕРХ	Відхилення від теоретичного вмісту мелоксикаму, %
		Кількісний вміст мелоксикаму, мг/мл	
1	140911	8,96	-10,20
2	140911	8,98	-10,20
3	140911	8,99	-10,10
Середнє значення		8,98	-10,16

У літературних джерелах є посилання на використання розчинів натрієвої, амонієвої, меглумінової та інших солей мелоксикаму [19]. Нами було запропоновано використання в складі ін'єкційної лікарської форми трометамолової солі мелоксикаму та досліджена ця можливість.

Трометамол (2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіол) описаний в ЄФ, БФ, Фармакопеї США [11, 13, 21]. Легко розчинний у воді, його 5% розчин у воді, вільний від CO₂, прозорий і безбарвний, має рН від 10,0 до 11,5 (свіжоприготований розчин).

Трометамол [7] застосовується в медичній практиці як антиацидотичний засіб, а також для профілактики ацидозу.

Нами був запропонований спосіб отримання розчинної трометамолової солі мелоксикаму за схемою, відображеною на рис.

Як видно зі схеми, трометамол і мелоксикам вступають у реакцію в еквімолекулярних кількостях, що дозволило розрахувати кількість трометамолу для

утворення трометамолової солі мелоксикаму в необхідній терапевтичній концентрації, яка відповідає вмісту мелоксикаму 10 мг/мл. Розрахована кількість трометамолу склала 3,45 мг/мл.

Нами був отриманий розчин трометамолової солі мелоксикаму із розрахованими кількостями компонентів (с. 140911). Він виявився прозорим, мав рН 6,8. Визначення кількісного вмісту мелоксикаму було проведено методом ВЕРХ [1, 3, 5, 18]. Отримані результати наведені в табл. 1.

З даних табл. 1 видно, що кількісний вміст мелоксикаму (середнє з 3-х визначень) у проаналізованому зразку складає 8,98 мг/мл (89,8%); відхилення становило -10,16%, що перевищує максимально допустимі межі, встановлені для аналогічних препаратів (±5%).

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлено, що розрахованої кількості трометамолу (3,45 мг/мл) та рівня рН розчину, отриманого з цієї кількості, недостатньо для приготування якісної лікарської форми розчину мелоксикаму для ін'єкцій. Цей висновок збігається з результатами аналізу розчинності мелоксикаму в залежності від значення рН середовища, згідно з яким для підвищення розчинності цієї сполуки в водному середовищі необхідний рівень рН більше 7, переважно 8,0-10,0.

Тому є доцільним додавання надлишку трометамолу в розчин для створення більш лужного середовища, яке сприятиме досягненню необхідного кількісного вмісту діючої речовини.

В ході експериментальних досліджень з вибору оптимальної кількості трометамолу та, відповідно, оптимального рівня рН були напрацьовані серії препарату з різним вмістом трометамолу (від 10 мг/мл

Таблиця 2

Кількісний вміст мелоксикаму в зразках з різним вмістом трометамолу

Серія, №	Кількість трометамолу, мг/мл	Проба, №	рН	Кількісний вміст мелоксикаму	
				фактичний, мг/мл	відхилення від теоретичного, %
101011	25,0	1	8,20	9,33	-6,70
		2	8,20	9,32	-6,80
		3	8,21	9,32	-6,80
Середнє значення			8,20	9,32	-6,80
211011	30,0	1	8,81	10,07	+0,07
		2	8,80	10,06	+0,06
		3	8,80	10,07	+0,07
Середнє значення			8,80	10,07	+0,07
261011	35,0	1	9,21	10,06	+0,06
		2	9,20	10,05	+0,05
		3	9,21	10,06	+0,06
Середнє значення			9,21	10,06	+0,06

Таблиця 3

Залежність показників якості препарату «Мелоксикам, розчин для ін'єкцій 10 мг/мл» в ампулах від наявності модуляторів розчинності через 18 місяців зберігання

Найменування допоміжних речовин/показників	Результати контролю			
	С. 011011	С. 021011	С. 031011	С. 041011
Поліетиленгліколь 300	-*	+*	-	+
Полоксамер 188	-	-	+	+
Опис (прозора рідина жовтувато-зеленуватого кольору)	відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Прозорість (повинен бути прозорий)	не відповідає	відповідає	не відповідає	відповідає
Кольоровість (не інтенсивніше за еталон GY ₄)	>GY ₄	<GY ₄	<GY ₄	<GY ₄
pH (8,0-10,0)	8,89	8,85	8,85	8,80
Механічні включення (відсутність видимих механічних включень)	не відповідає	відповідає	відповідає	відповідає
Супровідні домішки (проект МКЯ)	не відповідає	не відповідає	не відповідає	відповідає
Кількісний вміст, мг/мл (9,5-10,5)	9,53	9,92	9,97	10,07

Примітка. * – «-» – відсутність, «+» – наявність.

до 40 мг/мл) і проведено вимірювання pH розчинів та кількісне визначення мелоксикаму. Результати контролю серій, які є найбільш суттєвими для висновку, наведені в табл. 2.

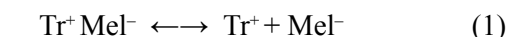
Як видно з даних табл. 2, найбільш прийнятні результати виявилися у с. 211011. Кількісний вміст мелоксикаму (середнє з 3-х визначень) в проаналізованому зразку цієї серії складає 10,07 мг/мл (100,07%), відхилення складає +0,07%, що не перевищує максимально допустимі межі, встановлені для аналогічних препаратів ($\pm 5\%$). У зразках з меншою кількістю трометамолу (с. 101011) вміст мелоксикаму занижений, він не вкладається в допустимі межі. Збільшення кількості трометамолу (с. 261011) призводить до недоцільного підвищення pH.

Таким чином, у результаті проведених досліджень встановлена оптимальна кількість трометамолу для отримання розчину препарату з належними показниками якості, яка складає 30 мг/мл.

Слід відмітити, що у літературних джерелах немає чітких даних про токсикологічні властивості трометамолу [14]. Максимальна доза складає 1,5 г/кг/добу, що у багато разів перевищує ту кількість, яка поступатиме в організм при призначенні трометамолової солі мелоксикаму в терапевтичній дозі.

Трометамолова сіль мелоксикаму є сіллю сильної основи і слабкої кислоти, тобто гідролітичні процеси для даної сполуки посилюються в кислому середовищі. Нами був вивчений механізм поведінки трометамолової солі мелоксикаму у водних розчинах, а також вплив різних чинників на її стабільність.

Трометамолова сіль мелоксикаму у водних розчинах існує у вигляді іонів Tr^+ і Me^- і піддається гідролізу, схема якого представлена рівняннями (1) і (2), з утворенням неіонізованого мелоксикаму Me , який проявляє низьку розчинність у воді:



Рівняння 1 і 2 описують рівноважні реакції, тому для запобігання гідролізу аніона Me^- до Me в розчині необхідна присутність лужних агентів, що до-

зволить зрушити рівновагу рівняння 2 вліво і зменшити утворення нерозчинного Me .

Для створення лужного середовища з оптимальним рівнем pH крім додавання надлишку трометамолу було застосоване додавання буферних агентів – гліцину і 1 М розчину натрію гідроксиду. Такий двоступеневий спосіб підтримки оптимального рівня водневого показника дозволяє усунути коливання значення pH, обумовлені властивостями активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).

Також для запобігання гідролітичному розкладанню діючої речовини у вигляді солі нами був застосований один зі способів збереження стабільності – використання неводного розчинника, який, крім антигідролітичної дії, має стабілізуючі властивості та сприяє розчиненню мелоксикаму.

Ця речовина – поліетиленгліколь 300 (ТУ 2483-167-05757587-2000 Поліетиленгліколь низькомолекулярний), в'язка, безбарвна, прозора, помірно гігроскопічна рідина зі слабким характерним запахом. Вона нейтральна, фізіологічно індиферентна, розчинна у воді, стійка при зберіганні і не піддається гідролізу. ПЕГ має здатність розчиняти багато лікарських речовин і використовується для отримання розчинів з нерозчинних або важкорозчинних у воді речовин. Для внутрішньом'язових і внутрішньовенних ін'єкцій застосовують ПЕГ у концентрації до 70%. Внутрішньом'язове введення його легко переноситься і він виводиться з організму хворого протягом 24 год, причому 77% видаляється впродовж 12 год [6, 11, 13, 21].

Отже, він відповідає всім вимогам, що пред'являються до неводних розчинників: має низькі показники гострої і хронічної токсичності, не викликає місцевої подразнюючої дії, має високу розчинну здатність, хімічно та біологічно сумісний з лікарськими речовинами, стійкий при стерилізації, має низьку в'язкість (5,8 сСт). Крім того, його температура замерзання становить -11°C , що не перевищує допустимі вимоги (має бути не вище $+5^\circ\text{C}$) [8].

Також для підвищення розчинності до складу лікарського засобу був уведений солубілізатор полоксамер 188 [2, 6, 11, 13, 21], який являє собою білі воскоподібні сипкі гранули кополімерів етиленоксиду

Таблиця 4

Вплив кількості динатрію едетату на стабільність препарату
«Мелоксикам, розчин для ін'єкцій 10 мг/мл» в ампулах через 18 місяців зберігання

Серія, №	Кількість динатрію едетату, %	Прозорість (повинен бути прозорим)	pH (8,0-10,0)	Супровідні домішки (проект МКЯ)	Кількісний вміст, мг/мл (9,5-10,5)
051011	0,01	відпов.	8,83	не відпов.	10,07
061011	0,02	відпов.	8,91	не відпов.	10,09
071011	0,03	відпов.	8,87	не відпов.	10,08
081011	0,04	відпов.	8,90	не відпов.	10,07
091011	0,05	відпов.	8,85	відпов.	10,07

та пропіленоксиду (тобто за хімічною структурою подібний до ПЕГ), добре розчинні у воді завдяки їх амфіфільній структурі, температура плавлення складає 52-57°C. Це стійка речовина, нетоксична та не подразнююча. В організмі не метаболізується. Пол-оксамери входять до складу парентеральних препаратів як солюбілізатори та стабілізатори в концентраціях частіше від 0,3 до 5%, в окремих випадках до 50% [15].

Нами досліджені серії препарату «Мелоксикам, розчин для ін'єкцій 10 мг/мл» з додаванням поліетиленгліколю 300 (ПЕО 300) та полоксамера 188 та без них. Результати досліджень наведені в табл. 3.

Отримані дані дозволили зробити висновок про необхідність застосування обох досліджених допоміжних речовин, поліетиленгліколю 300 та полоксамера 188 для досягнення належної якості препарату та підтримки його стабільності впродовж терміну зберігання.

Для запобігання окисненню трометамолової солі мелоксикаму в якості антиоксиданта нами досліджено динатрію едетат (натрієва сіль етилендіамінтетра-оцтової кислоти, Трилон Б), механізм стабілізуючої дії якого заснований на переведенні катіонів важких металів, що каталізують процеси окиснення, у комплексні практично недисоційовані сполуки, тим самим запобігаючи їх впливу на діючу речовину [2, 6].

Як антиоксидант динатрію едетат широко використовується в складі парентеральних лікарських засо-

бів у фармацевтичній практиці України та зарубіжних країн у концентрації від 0,01% до 0,05% [2, 6].

Нами досліджені 5 серій препарату «Мелоксикам, розчин для ін'єкцій 10 мг/мл» з різним вмістом динатрію едетату. Результати досліджень наведені в табл. 4.

Як видно з табл. 4, використання динатрію едетату у концентрації 0,05% дозволяє отримати розчин мелоксикаму, що відповідає вимогам проекту МКЯ при тривалому зберіганні.

Таким чином, при розробці складу лікарського засобу на основі мелоксикаму особлива увага була приділена вибору допоміжних речовин. Була вивчена низка сполук різної хімічної природи, що виконують певні функції в забезпеченні стабільності розчину діючої речовини.

Теоретично обґрунтований і практично підтверджений склад допоміжних речовин наведено в табл. 5.

Одночасно з розробкою складу лікарського засобу на основі мелоксикаму проводились дослідження умов перебігу реакції утворення трометамолової солі мелоксикаму для визначення прийнятних технологічних параметрів приготування розчину препарату. Проведено вивчення впливу часового та температурного режимів, а також порядку введення компонентів у розчин на якість готового продукту. Результати досліджень та спостережень сприяли обранню оптимальних технологічних параметрів отримання

Таблиця 5

Перелік допоміжних речовин та їх призначення в складі препарату
«Мелоксикам, розчин для ін'єкцій 10 мг/мл»

Найменування допоміжної речовини	Функціональне призначення у лікарській формі	Вплив на технологічні показники розчину і характеристики готової лікарської форми
Трометамол	Вихідна речовина для отримання розчинної солі мелоксикаму. Лужний агент	Забезпечує необхідний кількісний вміст мелоксикаму та оптимальний рівень pH розчину
Поліетиленгліколь 300	Співрозчинник	Модулятор розчинності. Введений в лікарську форму для забезпечення розчинності діючої речовини
Полоксамер 188	Солюбілізатор	Модулятор розчинності. Введений в лікарську форму для забезпечення розчинності діючої речовини
Динатрію едетат	Антиоксидант	Підтримує стабільність лікарської форми – запобігає окиснювальному розкладанню діючої речовини та утворенню продуктів деструкції та домішок
Гліцин	Буферний агент	Створює та підтримує необхідний рівень pH розчину
Натрію гідроксид (1 М розчин)	Буферний агент	Створює та підтримує необхідний рівень pH розчину
Вода для ін'єкцій	Розчинник	Створює середовище лікарської форми

лікарської форми «Мелоксикам, розчину для ін'єкцій 10 мг/мл», що забезпечують стабільність лікарського засобу протягом терміну зберігання.

ВИСНОВКИ

1. На підставі вивчення літературних даних та фізико-хімічних і технологічних властивостей субстанції мелоксикаму запропоновано спосіб отримання розчину для ін'єкцій на його основі, заснований на проведенні реакції утворення розчинної солі мелоксикаму з трометамолом.

2. Визначена оптимальна кількість трометамолу для отримання стабільної лікарської форми розчину мелоксикаму.

3. Обрані допоміжні речовини, що запобігають гідролізу та окисненню основної діючої речовини, а також забезпечують оптимальні межі рН розчину.

4. Теоретично обґрунтований та експериментально підтверджений раціональний склад ін'єкційного лікарського засобу на основі нерозчинного у воді мелоксикаму.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».* – 1-е вид. – Доп. 1. – Х.: РІРЕГ, 2004. – 520 с.
2. Жогло Ф., Возняк В., Попович В. та ін. *Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довід. посіб.* – Львів: Львівський держ. мед. ун-т, 1996. – 95 с.
3. Орлов В.И., Арятсков А.А. *Жидкостная хроматография. Теоретические основы.* – Дзержинск: СИНТЭКО, 1997. – 41 с.
4. Пат. 2465892 Россия, МПК А 61 К 9/14, А 61 К 9/16, А 61 К 31/5415, А 61 К 31/427, В 82 В 3/00. *Способ получения высокодисперсного мелоксикама / С.А.Мызь, А.Г.Огиенко, Е.В.Болдырева и др.* – №2011138761/15. Заявл.: 21.09.2011. Опубл.: 10.11.2012. – Бюл. №31. – 13 с.
5. Сычев С.Н. *Методы совершенствования хроматографических систем и механизмы удерживания в ВЭЖХ: Монография.* – Орел: ОрелГТУ, 2000. – 212 с.
6. *Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В.П.Георгиевского, Ф.А.Конева.* – Х.: ООО «РИРЕГ», 1996. – 784 с.
7. *Энциклопедия лекарств / Гл. ред. Ю.Ф.Крылов.* – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: РЛС, 2000. – 1520 с.
8. *Aldrich Chemistry 2012-2014: Handbook of Fine Chemicals / Sigma-Aldrich Corporation.* – Sigma-Aldrich (USA), 2011. – 3216 p.
9. Anon. // *Scrip.* – 1992. – №1708, 10 Apr. – P. 5-7.
10. Bradley J.D., Brandt K.D. // *New Engl. J. of Medicine.* – 1991. – Vol. 325, №2, 11, Jul. – P. 87-91.
11. *British Pharmacopoeia [Електронний ресурс]. The British Pharmacopoeia Secretariat.* – London, 2009. – Vol. 1. – 10952 p. – Режим доступу: <http://www.pharmacopoeia.co.uk>.
12. Dieppe P.A., Frankel S.J., Toth B. // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341, 6 Feb. – P. 353-354.
13. *European Pharmacopoeia.* – 6th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, Council of Europe, 2008. – 3308 p.
14. Gosselin R.E., Smith P.P., Hodge H.C., Braddock J.E. *Clinical toxicology of commercial products.* – 5th ed. – Baltimore: Williams and Wilkins, 1984. – P. 2009.
15. Karmarkar A.B., Gonjari I.D., Hosmani A.H. *Poloxamers and their applications.* [Електронний ресурс]. *Pharmainfo.net* (2008). – Режим доступу: <http://www.pharmainfo.net/pharma-student-magazine/poloxamers-and-their-applications-0>
16. Luger P., Daneck K., Engel W. et al. // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 1996. – №4. – P. 175-187.
17. Markenson J.A. // *Seminar in Arthritis and Rheumatism.* – 1991. – Vol. 21, №2 (Suppl. 1), Oct. – P. 4-12.
18. Mondello L., Lewis A.C., Bartle K.D. *Multidimensional Chromatography.* – Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2001. – 458 p.
19. Pat. 005765 EP A 61 K 31/5415, 9/08 *Highly concentrated stable meloxicam solutions / D.Klaus, A.M.Folger, H.Bernhard et al. (DE).* – №200201254. Заявл.: 06.19.2001. Опубл.: 06.30.2005. – Бюл. №3. – С. 6.
20. *The British Medical Association New Guide to Medicines & Drugs.* – 8th ed. – London: Dorling Kindersley, 2011. – 512 p.
21. *The United States Pharmacopoeia: 30 – NF 25 [Електронний ресурс] // Rockville: The United States Pharmacopoeia Inc.* – 2007. – 3503 p. – Режим доступу: <http://pharmacybooks.com/2009/03/united-states-pharmacopoeia-usp30-nf25.html>.

УДК 615.282:615.454.1

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ МЕЛОКСИКАМА

Л.Г.Алмакаева, Л.Г.Науменок, Н.В.Бегунова, В.Г.Доля, М.С.Алмакаев

Разработан состав парентерального лекарственного средства на основе мелоксикама в виде раствора. Предложен способ получения растворимой соли мелоксикама с трометамолом и изучена ее стабильность. Выбраны вспомогательные вещества, предотвращающие гидролиз и окисление основного действующего вещества, а также обеспечивают оптимальные границы рН раствора.

UDC 615.282:615.454.1

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF A MEDICINE BASED ON MELOXICAM

L.G.Almakayeva, L.G.Naumenok, N.V.Begunova, V.G.Dolya, M.S.Almakayev

The composition of a parenteral medicine based on meloxicam in the form of solution has been developed. The method for obtaining a soluble salt of meloxicam with trometamol has been suggested and its stability has been studied. The excipients that prevent hydrolysis and oxidation of the active ingredient, as well as provide the optimum pH range have been selected.