

УДК 615.276+615.212]:615.454.1

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПРЕПАРАТА МЕЛОКСИКАМ ГЕЛЬ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Е.П.Безуглая, А.Н.Ляпунов, В.В.Либина*, И.Н.Орлова*, И.В.Кудрис**

ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины»
ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»*
ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины»**

Ключевые слова: мелоксикам; гель; анальгетический эффект; противовоспалительный эффект; высвобождение; фармакокинетика

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF MELOXICAM GEL BASED ON THE RESULTS OF BIOPHARMACEUTICAL STUDIES

O.P.Bezugla, O.M.Lyapunov, V.V.Libina*, I.M.Orlova*, I.V.Kudris**

State Scientific Institution “Institute for Single Crystals” of the NAS of Ukraine, State Enterprise “State Scientific Center of Drugs and Medical Products”, SE “State Expert Center of the MOH of Ukraine”***

Key words: meloxicam; gel; analgesic effect; anti-inflammatory effect; release; pharmacokinetics

The meloxicam concentration and the composition of permeation enhancers in a gel for cutaneous application have been chosen on the basis of the results of pharmacological screening on the model of acute aseptic carrageenan inflammation of the rat's paw. The efficiency of the analgesic effect of gels increases with increasing the meloxicam content, and the efficiency of the anti-inflammatory activity passes through a maximum at the meloxicam concentration of 1.0-1.5%. The efficiency of the anti-inflammatory and analgesic effects is the highest when gels contain 15% of N-methylpyrrolidone and 25% of ethanol (96%). Due to the content of hydrophilic non-aqueous solvents the gel base possesses the osmotic activity, whereby providing the moderate water absorption by the drug and prolonged release of meloxicam from the gel in experiments in vitro. Such properties of the gel, on the one hand, are an important prerequisite for transdermal absorption of meloxicam, on the other hand, the dehydrating action onto the skin is not expected. Pharmacokinetic studies of 1% gel of meloxicam were conducted compared to the intramuscular (i/m) administration of Movalis injection of 15 mg/1.5 ml. The analytical procedure (liquid chromatography with the solid phase extraction of the active substance from the plasma) has been developed and validated for analytical support of the pharmacokinetic studies. It has been found in the experiment on rabbits that in case of cutaneous application of the gel meloxicam is absorbed slowly and continuously into the systemic circulation at a relatively high extent of transdermal absorption and slow elimination. Therefore, it can be expected that the gel developed provides the effective prolonged therapeutic action.

На этапе фармацевтической разработки новых лекарственных препаратов необходимо осуществить научно обоснованный выбор лекарственного вещества и вспомогательных веществ. В мягких лекарственных средствах (МЛС) для кожного применения следует обосновать концентрацию лекарственного вещества, тип и состав основы, обеспечивающие функциональные характеристики препарата, эффектив-

ность фармакологического действия, безопасность и при необходимости биодоступность. При этом под новыми препаратами следует понимать не только препараты с новыми веществами, но и препараты с известными действующими веществами в других лекарственных формах, требующих иных путей введения [15]. Выбор действующего вещества и его концентрации для нового препарата, а также типа и состава основы

должен основываться в том числе и на результатах комплексных биофармацевтических исследований в опытах *in vitro* и *in vivo* [9].

Известны гели для кожного применения, содержащие различные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [1, 3, 13]. Эффективным и безопасным НПВС является мелоксикам – селективный ингибитор ЦОГ-2 [13]. До 2014 года мировая номенклатура препаратов мелоксикама включала растворы для инъекций, таблетки и ректальные суппозитории, тогда как гели мелоксикама для кожного применения отсутствовали [1, 3, 13]. В этих гелях мелоксикам должен находиться в виде раствора, чтобы произошло его высвобождение,

Е.П.Безуглая – канд. фарм. наук, старший научный сотрудник отдела № 8 ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины» (г. Харьков)

В.В.Либина – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории общей фармакологии ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции» (г. Харьков)

И.В.Кудрис – ведущий специалист лаборатории фармакокинетики ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины» (г. Харьков)

трансдермальный транспорт и проявление специфического противовоспалительного и обезболивающего действия. Если мелоксикам в МЛС находится в виде суспензии, то в опытах *in vitro* он практически не высвобождается; такие препараты предположительно могут оказывать специфическое действие только на кожу [5]. Поэтому актуальными являлись биофармацевтические исследования по разработке геля мелоксикама для кожного применения, в котором мелоксикам находился бы в виде раствора.

Цель данной работы – выбор рациональной концентрации мелоксикама в геле и состава усилителей проникновения по результатам фармакологического скрининга, исследование высвобождения мелоксикама в опытах *in vitro* из гелевой основы, а также сравнительное изучение его фармакокинетических свойств, подтверждающих трансдермальный транспорт.

Материалы и методы

Объектами исследований служили гели различного состава, содержащие в качестве гелеобразователя Carbopol® Ultrez 21 Polymer («Lubrizol Advanced Materials») [8] в концентрации 0,9% и имеющие pH от 7,5 до 9,0. В составе гелей использовали мелоксикам («ULKAR KIMYA Sanayii Ve Ticaret A.S.») [11, 13], трометамол («Merck», Cat. №108386), этанол (96%), N-метилпирролидон (N-МП) («Ashland Speciality Ingredients»), пропиленгликоль, воду очищенную [11]. Мелоксикам находился в гелях в виде растворённой соли трометамола.

Высвобождение мелоксикама трометамола из гелей определяли в опытах *in vitro* методом диализа через мембрану из целлофана (ГОСТ 7730-89) при температуре $(32 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ [12], а его количественное содержание в диализате – методом спектрофотометрии в ультрафиолетовой

и видимой областях [11]. Спектры поглощения снимали на спектрофотометре «PharmaSpec UV-1700» («Shimadzu») с программным обеспечением UVProbe версии 2.21; оптическую плотность измеряли на максимуме поглощения при длине волны 364 нм. Концентрацию (С) мелоксикама в растворе рассчитывали по формуле:

$$C = A \cdot r / A_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot b,$$

где: С – концентрация мелоксикама, г/100 мл;

А – оптическая плотность испытуемого раствора;

$A_{1\text{ см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения мелоксикама, который при длине волны 364 нм равен $490,26 \pm 0,35$;

b – толщина поглощающего слоя, см;

r – разведение.

В области концентраций от 0,000214% масс/об до 0,003198% масс/об (от 2,14 мкг/мл до 31,98 мкг/мл) зависимость оптической плотности от содержания мелоксикама является линейной (коэффициент корреляции $r = 0,99995$).

Кинетику абсорбции воды гелем определяли в опытах *in vitro* методом диализа через мембрану из целлофана (ГОСТ 7730-89) при температуре $(32 \pm 0,1)^\circ\text{C}$ [7]. Исходно масса геля в камере диализатора составляла 3,0 г.

Противовоспалительное и анальгетическое действие гелей мелоксикама исследовали на модели острого асептического каррагенинового воспаления стопы крыс [7] по сравнению с препаратами-аналогами Вольтарен Эмульгель 1% («Novartis Consumer Health SA») и Ниमुлид гель 10 мг/г («Panacea Biotec») [1, 3, 13]. Исследование проведено на 83 нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 140-220 г (в среднем 180 г). Образцы гелей наносили на кожу стопы крыс до голеностопного сустава дважды в количестве по 100 мг: за 30 минут до

инъекции флоготенного агента и непосредственно после его инъекции; наносимая на крысу масса геля в сумме составила 200 мг. Экссудативный отёк вызывали субплантарной инъекцией в правую заднюю стопу крыс 0,08 мл 0,5% водного раствора каррагенина через 30 мин после первого нанесения геля.

Порог болевой чувствительности (ПБЧ) регистрировали через 3 часа и 5 часов после инъекции флогистика методом Рендалл-Селитто при механическом болевом раздражении на анальгезиметре (мод. 7200, Уго Базиле, Италия). Анальгетический эффект (АЭ) рассчитывали по увеличению ПБЧ у крыс, которым наносили гели, сравнительно с контрольными нелечеными животными, рассчитывая его по формуле:

$$АЭ = [(F_o - F_k) / F_k] \times 100\%,$$

где: F_o и F_k – пороговая сила давления на стопу (г) в опытных и контрольной группе соответственно.

Противовоспалительный эффект оценивали по степени ингибирования прироста отёка стопы на фоне препаратов по сравнению с контролем – группой нелеченых животных. Объём стопы измеряли до и через 1 час, 3 часа (на пике отёка) и 5 часов после инъекции флогистика на электронном плетизмометре (мод. 7150, Уго Базиле, Италия). Противовоспалительный эффект (ПЭ) рассчитывали по формуле:

$$ПЭ = [(DV_k - DV_o) / DV_k] \times 100\%,$$

где: DV_k и DV_o – средний прирост объёма отёчной стопы в контрольной и опытной группе соответственно.

Рассчитывали суммарный анальгетический эффект (Σ АЭ) и суммарный противовоспалительный эффект (Σ ПЭ) гелей как площади под кривыми «время-эффект». Статистическую об-

работку результатов проводили общепринятыми в фармакологии методами [4].

Фармакокинетические исследования геля мелоксикама 1% проведены при однократном нанесении на кожу кроликов по сравнению с внутримышечным (в/м) введением препарата Мовалис раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл («Boehringer Ingelheim») [1, 3, 13]. Опыты проведены на 10 ненаркотизированных половозрелых кроликах обоего пола породы шиншилла со средней массой тела $3,7 \pm 0,5$ ($3,7 \div \pm 5,7$) кг. За сутки до нанесения геля на спине кроликов депилировали участок кожи площадью 100 см^2 ($10 \text{ см} \times 10 \text{ см}$). На подготовленный участок кожи наносили 1 г геля на 1 кг массы тела, что соответствовало дозе 10 мг/кг мелоксикама. Кровь для анализа отбирали из краевой вены уха кролика в предварительно гепаринизированные пробирки до нанесения препарата и через 2; 4; 6; 8; 12; 18; 24; 28; 33; 48; 54 и 72 ч после его нанесения. Препарат сравнения вводили в бедренную мышцу кроликов в объеме 0,2 мл на 1 кг массы тела, что соответствовало 2 мг/кг мелоксикама. Кровь для анализа отбирали из краевой вены уха кролика до введения препарата и через 0,083; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,5; 4; 6; 8; 24 и 30 ч после его введения. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 мин. Полученную плазму хранили при температуре минус 22°C до проведения аналитических процедур.

Концентрацию мелоксикама в плазме крови кроликов определяли по разработанной нами методике, включающей предварительную твердофазную экстракцию (ТФЭ) действующего вещества из плазмы, концентрирование пробы под вакуумом и определение в ней содержания мелоксикама методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

При подготовке пробы замороженные образцы плазмы размораживали при комнатной температуре. К 1,0 мл плазмы прибавляли 60 мкл внутреннего стандарта (раствор пироксикама в метаноле 550 мкг/мл) и 40 мкл 4 М раствора кислоты хлористоводородной, центрифугировали в течение 7 мин при 6000 об/мин при комнатной температуре, после чего от каждого образца отбирали 1 мл надосадочной жидкости и переносили в предварительно уравновешенные картриджи для ТФЭ (Oasis – HLB 1 ml, 30 mg, «Waters»). После смывания с картриджа эндогенных веществ плазмы (двукратно по 2 мл воды и однократно 1 мл 10% метанола) проводили элюацию мелоксикама и пироксикама (1 мл 5% раствора аммиака в метаноле). Элюат испаряли до сухого остатка под вакуумом при температуре 59°C . Сухой остаток растворяли в 250 мкл подвижной фазы.

Анализ проводили с использованием ВЭЖХ-системы «Agilent 1200» 2DLC system (США). Условия хроматографирования: хроматографическая колонка – ZORBAX Eclipse XDB-C18 размером $150 \times 4,6$ мм и диаметром частиц 5 мкм; предколонка – ZORBAX Eclipse XDB-C18 размером $12,5 \times 4,6$ мм с диаметром частиц 5 мкм; подвижная фаза – ацетонитрил – раствор триэтиламина, доведенный кислотой фосфорной концентрированной до pH 2,5 в соотношении 4 : 6 (v/v); длина волны детектирования – 355 нм; температура термостата колонки – 35°C ; температура термостата автосамплера – 16°C ; скорость потока элюента – 1,2 мл/мин; объем инъекции – 80 мкл. Время удерживания мелоксикама составило $9 \div 10$ мин, время цикла – 13 мин.

Валидация метода количественного определения мелоксикама в плазме крови кроликов проведена по таким характеристикам как «селективность»,

«нижний предел количественного определения», «линейность», «прецизионность», «правильность» и «степень экстракции» относительно критериев для биоаналитических хроматографических методов [6, 10, 14].

Указанные условия подготовки пробы и хроматографирования обеспечивают: селективное определение мелоксикама и внутреннего стандарта в плазме крови кроликов; нижний предел количественного определения мелоксикама в плазме 50 нг/мл; линейность калибровочной кривой в диапазоне концентраций от 50 нг/мл до 20000 нг/мл (коэффициент регрессии $r = 0,9999$); прецизионность метода (как коэффициент вариации) в указанном диапазоне концентраций – от 0,87% до 3,29%; правильность метода (как относительная ошибка от номинальных значений концентрации) – от $-0,90\%$ до $-3,24\%$; среднюю степень экстракции мелоксикама из плазмы – 89,7%, степень экстракции внутреннего стандарта – 92,7%. То есть, по основным параметрам валидации разработанный метод соответствует установленным критериям приемлемости для биоаналитических методов.

Результаты и их обсуждение

Для выбора концентрации мелоксикама и состава усилителей проникновения был проведен фармакологический скрининг по определению противовоспалительного и анальгетического действия гелей. В условиях острого асептического каррагенинового воспаления стопы крыс [7] образцы гелей оказывают противовоспалительный и анальгетический эффекты разной степени выраженности в зависимости от содержания мелоксикама (табл. 1). Противовоспалительные и анальгетические эффекты гелей с увеличением концентрации мелокси-

Таблица 1

Противовоспалительный эффект (ПЭ) и анальгетический эффект (АЭ) гелей, содержащих разные концентрации (С) мелоксикама и имеющих разный состав усилителей проникновения (УП), по сравнению с препаратами-аналогами (n=83)

С, %	Состав УП, %			ПЭ (%) через:			Σ ПЭ, %·ч	АЭ (%) через:		Σ АЭ, %·ч
	N-МП	этанол	ПГ	1 ч	3 ч	5 ч		3 ч	5 ч	
0,5	15	25	0	0	4,8	9,1	18,7	9,3	5,7	29,0
1,0	15	25	0	32,9	27,5	27,8	132,2	55,3	12,5	150,8
1,5	15	25	0	28,2	37,0	26,0	142,3	62,9	18,5	175,8
2,0	15	25	0	14,9	15,2	10,5	63,3	81,9	25,1	229,9
1,0	15	25	0	32,9	27,5	27,8	132,2	55,3	12,5	150,8
1,0	0	40	0	33,7	17,3	22,8	108,0	24,2	0	60,5
1,0	15	0	25	25,7	19,4	19,2	96,6	30,1	7,0	82,3
<i>Вольтарен Эмульгель 1%</i>				14,2	38,6	36,0	134,5	11,5	19,8	48,6
<i>Нимулид гель 10 мг/г</i>				1,7	28,3	26,3	85,5	30,1	32,3	107,6

Примечание: Σ ПЭ – суммарный ПЭ; Σ АЭ – суммарный АЭ.

кама от 0,5% до 1,5% возрастают. При этом концентрация мелоксикама 0,5% оказалась неприемлемой из-за низкой эффективности противовоспалительного и анальгетического действия. Суммарные противовоспалительные и анальгетические эффекты гелей, содержащих 1,0% и 1,5% мелоксикама, близки друг к другу и отличаются соответственно в 1,1 и 1,2 раза. Увеличение концентрации мелоксикама до 2,0% приводит, с одной стороны, к повышению суммарного анальгетического эффекта, а с другой стороны, к парадоксальному эффекту – существенному уменьшению противовоспалительной активности (табл. 1), что было подтверждено в нескольких сериях эксперимента.

По результатам исследований рационально, чтобы мелоксикам входил в состав геля в концентрации 1,0%.

Исходя из результатов фармакологического скрининга, наиболее перспективно применение в качестве усилителей проникновения смешанного растворителя, состоящего из 15% N-МП и 25% этанола (96%), который обеспечивает наибольшую эффективность противовоспалительного и анальгетического действия 1,0% гелей мелоксикама (табл. 1). При исключении

из состава усилителей проникновения 15% N-МП и замене его на этанол (96%), а также при замене в смешанном растворителе этанола (96%) на пропиленгликоль суммарные противовоспалительные эффекты 1,0% гелей мелоксикама уменьшаются соответственно в 1,2 раза и 1,4 раза, а их суммарные анальгетические эффекты – в 2,5 раза и 1,8 раза (табл. 1).

Суммарный противовоспалительный эффект образцов 1,0% геля мелоксикама, содержащего в качестве усилителей проникновения 15% N-МП и 25% этанола (96%), примерно соответствует суммарному противовоспалительному эффекту препарата Вольтарен Эмульгель 1% (132,2%·ч и 134,5%·ч соответственно), но превосходит его суммарный анальгетический эффект в 3,1 раза (150,8%·ч и 48,6%·ч соответственно) (табл. 1). Суммарный противовоспалительный эффект этих образцов 1,0% геля мелоксикама превышает суммарный противовоспалительный эффект препарата Нимулид гель 10 мг/г в 1,5 раза (132,2%·ч и 85,5%·ч соответственно), а суммарный анальгетический эффект в 1,4 раза (150,8%·ч и 107,6%·ч соответственно) (табл. 1).

Результаты фармакологического скрининга свидетельствуют,

что при содержании в геле 1,0% мелоксикама трометамола (в пересчёте на мелоксикам), а также 15% N-МП и 25% этанола (96%) препарат обладает сбалансированным по эффективности противовоспалительным и анальгетическим действием и имеет преимущества перед препаратами-аналогами, содержащими 1,0% диклофенака диэтанолamina (в пересчёте на диклофенак натрия) и 1% нимесулида.

Благодаря содержанию гидрофильных растворителей и соли карбомера препарат является гипертоническим. Измерение осмоляльности геля при помощи миллиосмометра-криостата невозможно, поскольку температура его замерзания ниже минус 10°C. Поэтому о повышенной осмоляльности препарата судили опосредованно по кинетике процессов диффузии через полупроницаемую мембрану.

Предпосылкой проявления специфического фармакологического действия мелоксикама является его высвобождение из лекарственной формы и диффузия через полупроницаемую мембрану в камеру с водой, условно моделирующие пассивную диффузию через кожу. Для высвобождения были созданы необходимые предпосылки; мелоксикам находится в виде ис-

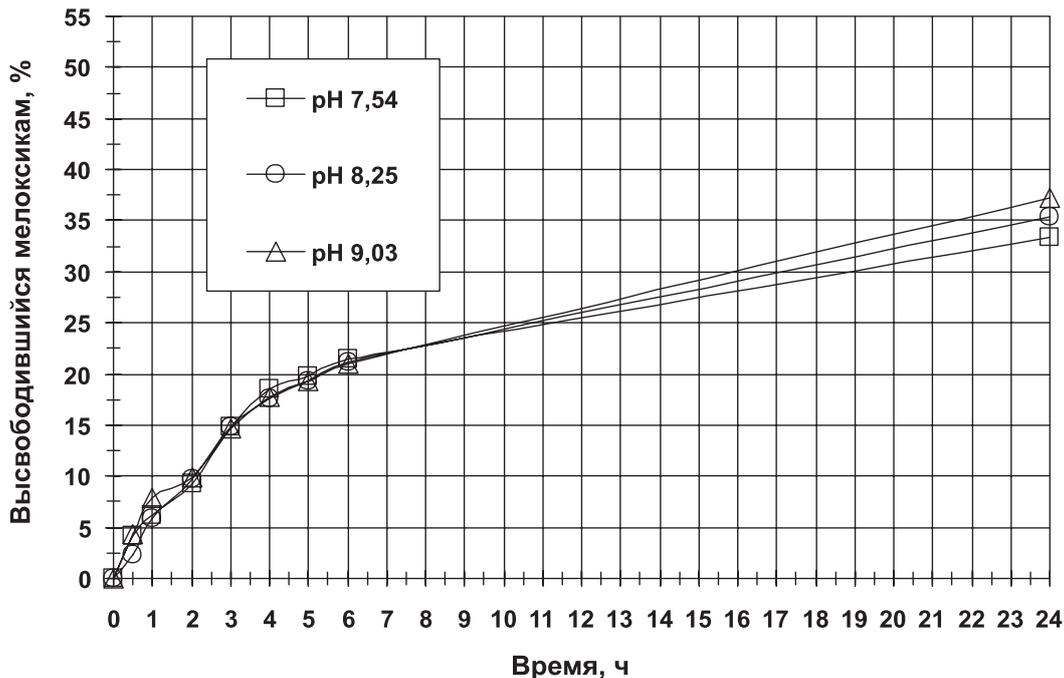


Рис. 1. Кинетика высвобождения мелоксикама в тестах *in vitro* из 1,0% гелей, имеющих pH 7,54 (1), 8,25 (2) и 9,03 (3), при температуре 32°C

тинного раствора, гель имеет повышенную осмолальность, а в его состав входят усилители проникновения. Как следует из рис. 1, концентрация мелоксикама в диализате быстро возрастает в течение первых 4 часов, затем скорость высвобождения уменьшается, а высвобождение пролонгируется до 24 часов. Величина pH гелей в пределах от 7,5 до 9,0 не влияет на кинетику высвобождения мелоксикама (рис. 1).

Диффузионные процессы, возникающие вследствие различий в осмотическом давлении между камерами, разделёнными полупроницаемой мембраной, следует рассматривать в двух противоположных направлениях: высвобождение растворённых веществ в камеру с водой и диффузия воды в камеру с препаратом. Масса камеры с препаратом возрастает через 0,5 ч – 27,9%, 1,0 ч – 44,0%, 2,0 ч – 66,8%, 3,0 ч – 82,5%, 4,0 ч – 102,8%, 5 ч –

112,9% и 6 ч – 123% (рис. 2). Таким образом, имеет место пролонгированная умеренная абсорбция воды. Риск проявления побочных эффектов, связанных с дегидратирующим действием препарата на кожу при такой абсорбции, практически отсутствует.

Разработанная основа обеспечивает трансдермальное всасывание мелоксикама, что было показано в эксперименте на кроликах. Как следует из табл. 2,

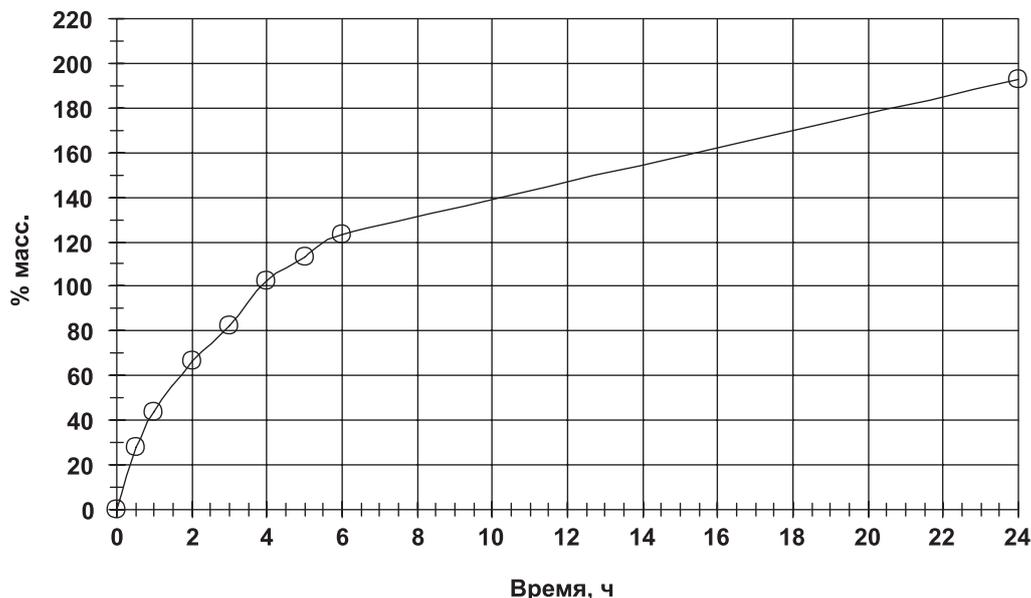


Рис. 2. Кинетика абсорбции воды в тестах *in vitro* 1,0% гелем мелоксикама при температуре 32°C

Таблица 2

Концентрация (С) мелоксикама в плазме крови кроликов после однократного в/м введения препарата Мовалис раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл и однократного кожного нанесения геля мелоксикама 1,0% (n=10)

С (нг/мл) через ... часов после в/м введения препарата Мовалис раствор для инъекций 15 мг/1,5 мл в дозе 2 мг/кг													
№ п/п	0	0,083	0,25	0,5	0,75	1	1,5	2	4	6	8	24	30
1	0,0	9527,6	-	12044,0	3536,0	10642,2	9199,2	8135,1	5774,3	4105,8	3263,2	398,8	243,4
2	0,0	806,1	1765,7	3646,3	11948,5	6881,1	8262,9	8401,3	7981,8	5445,1	4187,8	480,9	211,7
3	0,0	938,7	2311,0	3554,4	4965,5	5654,6	5657,5	5530,6	3614,4	2193,8	1521,2	234,7	69,7
4	0,0	3241,2	4891,9	6006,1	6646,5	6089,5	5830,5	5111,1	3597,4	2542,0	1736,9	138,2	61,1
5	0,0	3914,7	5234,9	6606,4	8104,9	8470,6	9203,1	8328,9	7428,3	6068,2	4421,2	726,5	359,8
Mean	0	3685,6	3550,9	6371,4	7040,3	7547,6	7630,6	7101,4	5679,2	4071,0	3026,0	395,8	189,1
S.E.		1584,6	789,9	1544,9	1448,6	910,6	789,5	731,2	921,1	766,2	603,3	102,2	56,2
С мелоксикама (нг/мл) через ... часов после кожного нанесения геля мелоксикама 1,0% в дозе 10 мг/кг													
№ п/п	0	2	4	6	8	12	18	24	28	33	48	54	72
1	0,0	80,4	8766,0	10114,1	9353,1	3160,9	1681,8	1859,4	1170,5	802,9	435,5	417,3	160,0
2	0,0	0,0	581,3	1218,6	1655,2	4785,2	2316,8	3379,7	2717,1	1930,9	648,5	557,7	280,5
3	0,0	0,0	311,8	1337,1	1934,7	4842,7	4727,4	1741,1	978,8	749,4	423,6	282,7	247,3
4	0,0	0,0	76,4	252,5	605,1	3754,2	2652,9	2851,5	1958,0	1087,6	421,9	355,0	183,5
5	0,0	0,0	756,5	1495,1	2290,6	353,5	3445,0	1557,9	1162,9	732,1	320,2	295,0	152,6
Mean	0	16,1	2098,4	2883,5	3167,7	3379,3	2964,8	2277,9	1597,5	1060,6	450,0	381,5	204,8
S.E.		16,1	1670,9	1820,6	1571,7	820,4	524,4	355,3	326,9	226,9	53,8	50,1	25,2

рис. 3 и табл. 3, процесс всасывания мелоксикама из геля в системный кровоток носит пролонгированный характер. Время достижения максимальной концентрации, определяемое соотношением скорости всасывания и скорости элиминации, имеет высокое значение, которое составляет 12 часов и характеризует длительное и постепен-

ное всасывание мелоксикама. Мелоксикам при кожном нанесении продолжительно циркулирует в крови и медленно элиминируется: $MRT = 26,9$ час; $K_{el} = 0,0332$ ч⁻¹; $T_{1/2} = 20,87$ час.

При внутримышечном введении раствора и кожном нанесении геля уровни концентраций мелоксикама в крови и характер фармакокинетических

кривых отличаются (рис. 3). Скорость абсорбции мелоксикама при кожном нанесении ниже, чем при внутримышечном введении примерно в 3 раза, период полувыведения больше в 3,8 раза, что приводит к соответствующей пролонгации времени удерживания в организме. Уровень максимальной концентрации мелоксикама при кожном нанесении геля в 11 раз ниже, чем при внутримышечном введении раствора для инъекций с учётом вводимой дозы. В то же время его относительная биодоступность (f') составляет 26,4% сравнительно с внутримышечным введением раствора для инъекций и является достаточно высокой для препарата с трансдермальным всасыванием.

Особенностью фармакокинетики мелоксикама при кожном нанесении геля является медленное и продолжительное всасывание в системный кровоток при относительно высокой степени трансдермальной абсорбции и медленной элиминации, что позволяет прогно-

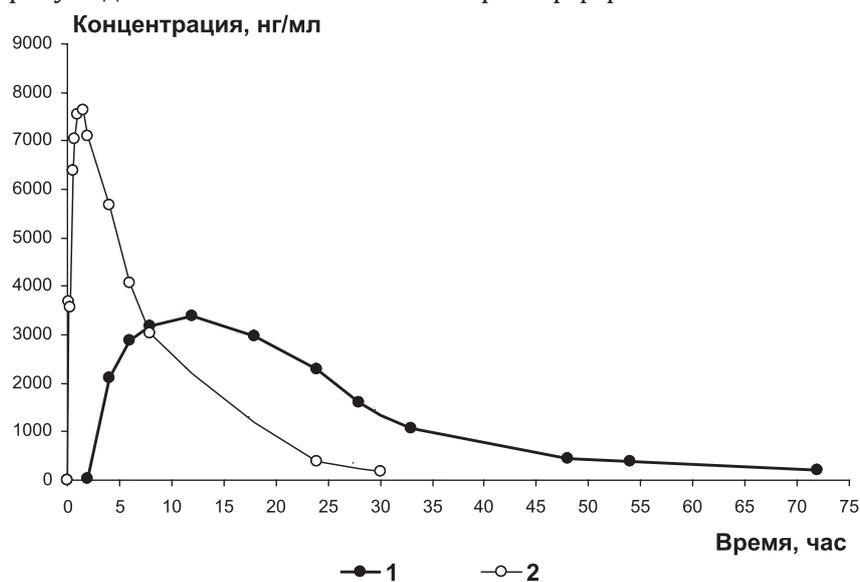


Рис. 3. Фармакокинетические кривые мелоксикама после кожного нанесения геля в дозе 10 мг/кг (1) и внутримышечного введения раствора для инъекций в дозе 2 мг/кг (2) (n=10)

Таблица 3

**Основные фармакокинетические параметры
мелоксикама при внутримышечном введении
и накожном нанесении кроликам (n=10)**

Параметры фармакокинетики	Значения параметров фармакокинетики	
	в/м введение	накожное нанесение
Доза, мг/кг	2	10
C_{max} , нг/мл	7630,6	3379,3
T_{max} , ч	1,5	12
CL, мл/ч	27,31	99,32
K_{el} , ч ⁻¹	0,1263	0,0332
$T_{1/2}$, ч	5,49	20,87
MRT, ч	7,09	26,93
V_z , мл/кг	216,31	2991,05
$AUC_{0 \rightarrow t}$, нг·ч/мл	71731,89	94514,9
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$, нг·ч/мл	73229,60	100682,30
$C_{max}/AUC_{0 \rightarrow t}$, ч ⁻¹	0,1064	0,0358
f , %	100	26,4

зировать эффективное и пролонгированное терапевтическое действие.

Результаты исследований явились частью фармацевтической разработки препарата Амелотекс гель для наружного применения 1% (рег. удостоверение ЛП-002479; заявитель – ЗАО «ФармФирма «Сотекс») [1], внедрённого в серийное производство в августе 2014 г. (производитель – ООО «Озон»).

ВЫВОДЫ

1. По результатам фармакологического скрининга с использованием модели острого асептического каррагенинового воспаления стопы крыс выбрана концентрация мелоксикама и состав усилителей проникновения в геле для накожного применения. Показано, что эффективность анальгетического действия гелей увеличивается с повышением содержания мелокси-

кама, а эффективность противовоспалительного действия проходит через максимум при концентрации мелоксикама 1,0-1,5%. Эффективность противовоспалительного и анальгетического действия оказывается наиболее высокой при наличии в составе геля 15% N-метилпирролидона и 25% этанола (96%).

2. В опытах in vitro с использованием метода диализа через полупроницаемую мембрану показано, что гелевая основа обладает осмотической активностью, вследствие чего обеспечивается умеренная абсорбция воды препаратом и пролонгированное высвобождение мелоксикама из геля, которое является важной предпосылкой для его трансдермального всасывания.

3. В эксперименте на кроликах установлено, что при накожном применении геля мелоксикам медленно и продолжительно всасывается в системный кровоток при относительно высокой степени трансдермальной абсорбции и медленной элиминации, что позволяет прогнозировать эффективное и пролонгированное терапевтическое действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственный реестр лекарственных средств России [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/>
2. Даценко Б.М., Калиниченко Н.Ф., Лепяхин В.К. и др. Методические рекомендации по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных препаратов для местного лечения гнойных ран. – М., 1989. – 45 с.
3. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. Режим доступу: <http://www.drlz.kiev.ua/>
4. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
5. Ляпунов Н.А., Безуглая Е.П., Столпер Ю.М. и др. Фармацевтическая разработка лекарственных препаратов / В кн.: Аналитическая химия в создании, стандартизации и контроле качества лекарственных средств. В 3-х т. / Под ред. В.П.Георгиевского. – Т. 3. Метрологическое и нормативное обеспечение создания, производства и контроля качества лекарственных средств. – Х.: Изд-во «НТМТ», 2011. – Т. 3. – С. 1419-1512.
6. Чумак В.Т., Баула О.П., Скакун Н.Н. и др. // Вісник фармакол. та фармації. – 2009. – №10. – С. 43-59.
7. Шварц Г.Я., Сябаев Р.Д. Методические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств: Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 / Под ред. А.Н.Миронова. – М.: Гриф и К, 2012. – С. 746-758.
8. Carbopol® Ultrez 21 Polymer. Technical Data Sheet (TDS-297). – Cleveland: Lubrizol, 2002. – 4 p.

9. EMEA/CHMP/167068/2004 – ICH. – Part I. – ICH Topic Q 8 (R2). – Step 5: Note for Guidance on Pharmaceutical Development, 2009.
10. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.* Guideline on bioanalytical method validation, 2011 [Electronic resource]. Mode of access: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109686.pdf
11. European Pharmacopoeia. 8th ed. – European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – Council of Europe, 67075 Strasbourg Cedex, France 2013. – 3655 p.
12. Lugano A.S. Etude du transport de principes actifs incorpores dans des emulsions liquides de type huile dans eau: These doct. pharm. sci. – Zuerich, 1977. – 117 s.
13. Martindale: The Complete Drug Reference. 36th Ed. / Ed. Sweetman S.C. – London: Pharmaceutical Press, 2009. – 3694 p.
14. Guidance for Industry: Bioanalytical Methods Validation / FDA, CDER, 2001/ [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM368107.pdf>
15. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. – The Notice to Applicants. – Vol. 2C. Regulatory Guidelines. – Guideline on the Categorisation of Extension Applications (EA) versus Variations Applications (V). – European Commission. – Brussels, F2/AW D(2002), Final – Revision 3.

РАЗРАБОТКА СОСТАВА ПРЕПАРАТА МЕЛОКСИКАМ ГЕЛЬ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Е.П.Безуглая, А.Н.Ляпунов, В.В.Либина*, И.Н.Орлова*, И.В.Кудрис**

ГНУ «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины», ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции»*, ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины»**

Ключевые слова: мелоксикам; гель; анальгетический эффект; противовоспалительный эффект; высвобождение; фармакокинетика

Выбрана концентрация мелоксикама и состав усилителей проникновения в геле для кожного применения по результатам фармакологического скрининга на модели острого асептического каррагенинового воспаления стопы крыс. Эффективность анальгетического действия гелей увеличивается с повышением содержания мелоксикама, а эффективность противовоспалительного действия проходит через максимум при концентрации мелоксикама 1,0-1,5%. Эффективность противовоспалительного и анальгетического действия оказывается наиболее высокой при наличии в составе гелей 15% N-метилпропилоидона и 25% этанола (96%). Гелевая основа обладает осмотической активностью, вследствие чего обеспечивается умеренная абсорбция препаратом воды и пролонгированное высвобождение мелоксикама из гелей в опытах *in vitro*, которое является важной предпосылкой для его трансдермального всасывания. В эксперименте на кроликах установлено, что при кожном применении геля мелоксикам медленно и продолжительно всасывается в системный кровоток при относительно высокой степени трансдермальной абсорбции и медленной элиминации, что позволяет прогнозировать эффективное и пролонгированное терапевтическое действие.

РОЗРОБКА СКЛАДУ ПРЕПАРАТУ МЕЛОКСИКАМ ГЕЛЬ НА ПІДСТАВІ РЕЗУЛЬТАТІВ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

О.П.Безугла, О.М.Ляпунов, В.В.Лібіна*, І.М.Орлова*, І.В.Кудріс**

ДНУ «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України», ДП «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»*, ДП «Державний експертний центр МОЗ України»**

Ключові слова: мелоксикам; гель; анальгетичний ефект; протизапальний ефект; вивільнення; фармакокінетика

Обрано концентрацію мелоксикаму та склад підсилювачів проникнення в гелі для шкірного застосування за результатами фармакологічного скринінгу на моделі гострого асептичного каррагенинового запалення стопи щурів. Ефективність анальгетичної дії гелів зростає з підвищенням вмісту мелоксикаму, а ефективність протизапальної дії проходить через максимум при концентрації мелоксикаму 1,0-1,5%. Ефективність протизапальної та анальгетичної дії виявляється найбільшою при наявності у складі гелів 15% N-метилпропілоїдону та 25% етанолу (96%). Гелева основа володіє осмотичною активністю, внаслідок чого забезпечується помірна абсорбція препаратом води та пролонговане вивільнення мелоксикаму з гелів у дослідях *in vitro*, що є важливою передумовою для його трансдермального всмоктування. В експерименті на кроликах виявлено, що при шкірному застосуванні гелю мелоксикам повільно й тривало всмоктується в системний кровообіг при відносно високому ступені трансдермальної абсорбції та повільній елімінації, що дозволяє прогнозувати ефективну та пролонговану терапевтичну дію.

Адреса для листування:
61001, м. Харків, пр. Леніна, 60.
Тел. (57) 341-01-09. E-mail: bezuglaya@isc.kharkov.com.
ДНУ «Науково-технологічний комплекс
«Інститут монокристалів» НАН України»

Надійшла до редакції 27.07.2015 р.