

Uwalnianie meloksykamu z czopków doodbytniczych w zależności od zastosowanego podłoża

Małgorzata Gadomska-Nowak, Beata Szulc-Musioł, Andrzej Jankowski

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Technologii Postaci Leku

Adres do korespondencji: Beata Szulc-Musioł, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Technologii Postaci Leku, ul. Kasztanowa 3, 41-200 Sosnowiec, e-mail: bszulc@sum.edu.pl

The release of meloxicam from rectal suppositories depending on the applied suppository bases · The purpose of this work was to investigate the influence of the base on the rate of meloxicam release from rectal suppositories. They were made using lipophilic (Oleum Cacao and Witespol H15) and hydrophilic (polyethylene glycols, PEG) bases. Suppositories underwent physicochemical tests according to the requirements of Polish Pharmacopoeia VIII. All the suppositories which were made and later tested, fulfilled the pharmacopoeial requirements.

In vitro test showed a significantly higher pharmaceutical availability of meloxicam from the suppositories made from hydrophilic bases. After 120 minutes of test, 95% of meloxicam from that base was released into the phosphate buffer. The release from the suppositories made on lipophilic bases was much slower and equaled 23,4% for Oleum Cacao and 36% for Witespol H15 respectively

Keywords: rectal suppositories, pharmaceutical availability, meloxicam, Oleum Cacao, Witespol H15, polyethylene glycols.

© Farm Pol, 2010, 66(8): 536-538

Wstęp

Efekt terapeutyczny leku zależy od jego stężenia w miejscu działania. Jednym z czynników determinujących to stężenie jest kinetyka procesu uwalniania substancji z preparatu. Pozostałe czynniki, które wpływają na uwalnianie i wchłanianie substancji leczniczej z czopków to: warunki anatomiczno-fizjologiczne w miejscu podania, dawka i właściwości fizykochemiczne substancji leczniczej, a także rodzaj podłoża, właściwości pozostałych substancji pomocniczych, a także technologia sporządzania preparatu [1, 2].

Meloksykam jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym (NLPZ), należącym do pochodnych kwasu enolowego z grupy oksykamów. Jest stosowany

w leczeniu zapalenia kości i stawów, reumatoidalnego zapalenia stawów i zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa [3]. W porównaniu do innych NLPZ, po jego stosowaniu rzadziej występują działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i nerek, co wynika z selektywnego blokowania cyklooksygenazy 2 (COX-2) i względnie selektywnego COX-1, odpowiedzialnej za syntezę prostaglandyn chroniących błonę śluzową przewodu pokarmowego i zapewniających prawidłowy przepływ krwi przez nerki [4, 5]. Meloksykam został zakwalifikowany do II klasy BCS, charakteryzującej się wyjątkowo niską rozpuszczalnością i dobrym wchłanianiem, zarówno po podaniu doustnym, jak również doodbytniczym [6, 7].

W preparatach leczniczych dostępnych na rynku krajowym meloksykam występuje głównie w postaci tabletek, w postaci czopków zarejestrowany jest tylko jeden preparat – Movalis® (Boehringer Ingelheim) [2].

W Katedrze prowadzone są badania nad modyfikacją rozpuszczalności wpływającej na dostępność farmaceutyczną wybranych trudno rozpuszczalnych w wodzie NLPZ. We wcześniejszej publikacji przedstawiono wpływ różnych czynników na szybkość uwalniania piroksykanu z czopków [8].

Celem niniejszych badań była ocena wpływu zastosowanego podłoża na dostępność farmaceutyczną meloksykamu z czopków oraz analiza ich właściwości fizykochemicznych. W tym celu czopki sporządzono na podłożu lipofilowym (Oleum Cacao, Witespol H15) i hydrofilowym (glikole polioksyetylenowe).

Materiał i metody

Substancje: meloksykam (Polfa, Pabianice), Oleum Cacao (Pharma Cosmetic), Witespol H15 (Glaxo Smith Klein Pharmaceuticals), PEG 1500, PEG 400 i PEG 600 (Sigma Chemical CO).

Tabela 1. Zestawienie wyników badań fizykochemicznych czopków w zależności od rodzaju podłoża

Rodzaj podłoża	Masa czopka [g]	Jednolitość masy [%]	Zawartość meloksykamu [%]*	Czas rozpadu [min]	Czas całkowitej deformacji lub rozpuszczania [min]	Twardość [kg]
Oleum Cacao	2,033±0,015	0,737	97,47±2,513	4,44±0,1096	06,64±0,400	2,200
Witepsol H15	2,118±0,0111	0,519	97,67±1,372	9,57±0,444	10,01±0,418	4,500
Mieszanina PEG-I	2,2301±0,0147	0,638	98,47±1,842	29,67±0,427	50,29±0,150	3,500
Mieszanina PEG-II	2,263±0,0096	0,424	98,40±1,875	30,74±0,400	53,00±0,520	4,000

* % teoretycznej zawartości

Sporządzanie czopków doodbytniczych

Do badań sporządzono czopki doodbytnicze dwugramowe, zawierające meloksykam w ilości 15 mg. Czopki wykonano na podłożach lipofilowych: Oleum Cacao i Witepsol H15 oraz na podłożach hydrofilowych: mieszanina 95% PEG 1500 + 5% PEG 400 (PEG-I) i mieszanina 50% PEG 600+ 30% PEG 1500 + 20% PEG 400 (PEG-II).

Czopki wykonano metodą wylewania masy czopkowej do form. W przypadku czopków na podłożach lipofilowych masę czopkową przygotowano w Unguatorze (Eprus). W związku z szybko zastygającą masą czopkową wykonaną na podłożach hydrofilowych, czopki te sporządzono metodą przez stopienie podłoża czopkowego. Rutynowo wykonano standaryzację form, z uwzględnieniem współczynnika wyparcia.

Otrzymane czopki poddano ocenie jakości zgodnie z FPVIII [9]. Oznaczano jednolitość masy pojedynczego czopka i jednolitość zawartości substancji leczniczej, czas rozpadu, czas całkowitej deformacji lub rozpuszczania, oraz twardość.

Badanie dostępności farmaceutycznej

Badanie kinetyki uwalniania meloksykamu z czopków wykonano metodą dyfuzji do buforu fosforanowego o pH 7,8 przez błonę dializacyjną w aparacie Kerckhoffs'a i Huizinga [10]. Badanie prowadzono w czasie 2 godzin. Analizę ilościową wykonano metodą spektrofotometryczną przy długości fali $\lambda=362$ nm przy wykorzystaniu spektrofotometru JASCO V-500.

Porównawczo przeprowadzono badanie uwalniania meloksykamu z czopków gotowych Movalis® (Boehringer Ingelheim). Na podstawie uzyskanych wyników określono kinetykę procesu uwalniania, obliczono procent uwolnionej substancji leczniczej z czopków, wyliczono stałą szybkości uwalniania (k) oraz czas połowicznego uwalniania ($t_{0.5}$).

Wyniki i ich omówienie

Wyniki badań fizykochemicznych dla czopków w zależności od rodzaju zastosowanego podłoża i metody wykonania zestawiono w tabeli 1.

Wszystkie sporządzone recepturowo formułacje czopków odpowiadały wymaganiom farmakopealnym pod względem jednolitości masy

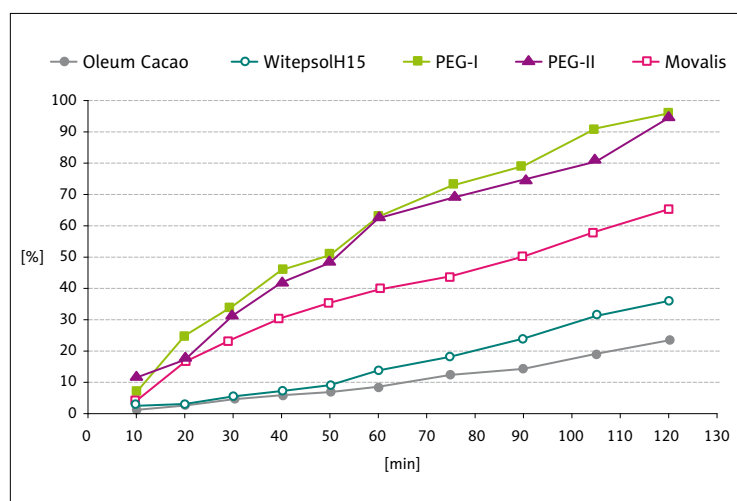
i zawartości substancji leczniczej. Współczynnik odchylenia od wartości średniej masy czopka nie przekraczał w żadnym przypadku 1%, a średnia zawartość meloksykamu w czopkach nie przekraczała w żadnym przypadku 3%.

W ocenie czasu rozpadu stwierdzono, że wykonane czopki spełniały wymagania. Czas rozpadu czopków wykonanych na podłożu Oleum Cacao nie przekroczył 5 minut, natomiast w przypadku czopków wykonanych na podłożu Witepsol H15 – 10 minut. Czopki na podłożach hydrofilowych (PEG-I, PEG-II) uległy rozpadowi w czasie około 30 minut.

Kontrola czasu całkowitej deformacji lub rozpuszczania czopków wykazała, że zawierał się on również w normie farmakopealnej. Czopki sporządzone na maśle kakaowym uległy całkowitej deformacji szybciej niż czopki wykonane na Witepsolu H15. Czopki wykonane na podłożu polioksyetylenoglikolowym uległy rozpuszczeniu w czasie około 50 minut.

W badaniach twardości wykazano, że największą twardość wykazują czopki z zastosowaniem podłoża Witepsol H15, następnie podłoża polioksyetylenoglikolowych. Najmniejszą twardością charakteryzowały się czopki wykonane na Cacao Oleum.

Wyniki badań kinetycznych uwalniania meloksykamu z czopków wykazały, że proces zachodził zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu. Profil uwalniania meloksykamu z poszczególnych rodzajów czopków przedstawiono na rycinie 1.



Rycina 1. Profile uwalniania meloksykamu z czopków do buforu fosforanowego

Tabela 2. Parametry dostępności farmaceutycznej meloksykamu z różnych podłoży czopkowych

Parametry dostępności farmaceutycznej	Oleum Cacao	Witepsol H15	Mieszanina PEG-I	Mieszanina PEG-II	Movalis®
Ilość uwolnionego meloksykamu [%]	23,4%	36,0	95,9	94,5	65,3
Stała szybkości uwalniania $k [h^{-1}]$	0,2112	0,3192	2,2347	2,1594	0,7009
Okres połowicznego uwalniania $t_{0,5} [h]$	3,28	2,17	3,31	0,32	0,99

W tabeli 2 przedstawiono porównawczo ilości uwolnionego meloksykamu z czopków oraz parametry charakteryzujące ten proces – stałą szybkości i czas połowicznego uwalniania meloksykamu ze sporządzonych formułacji oraz dla czopków handlowych.

Na podstawie przeprowadzonych badań szybkości uwalniania meloksykamu z czopków doodbytniczych stwierdzono, że substancja lecznicza uwalnia się bardzo wolno z podłoży lipofilowych. Po 120 minutach badania z tej grupy podłoży uwolniło się 23,4% substancji z czopków sporządzonych na Oleum Cacao i 36% z czopków sporządzonych na Witepsolu H15. Wyniki te korespondują z wynikami badań wcześniej wykonanych w Katedrze, dotyczących uwalniania piroksydamu z czopków sporządzonych na Oleum Cacao i Witepsol H15. Podobnie jak dla meloksykamu, wykazano również wolne i niecałkowite uwalnianie piroksydamu [8].

Zastosowanie podłoży hydrofilowych istotnie wpłynęło na poprawę kinetyki uwalniania substancji czynnej do buforu fosforanowego. Dostępność farmaceutyczna meloksykamu z podłoży polioksyetylenoglikolowych (PEG-I, PEG-II) była porównywalna i wynosiła około 95%. Ilości substancji leczniczej uwolnione w warunkach eksperymentalnych dla podłoży hydrofilowych (PEG-I, PEG-II) były o około 75% i 62% wyższe w porównaniu do czopków sporządzonych odpowiednio: na maśle kakaowym i Witepsolu H15 oraz 32% w odniesieniu do preparatu referencyjnego. Wysoka dostępność farmaceutyczna substancji

leczniczej z czopków wykonanych na podłożach polioksyetylenoglikolowych wynika z działania solubilizującego podłoża na meloksydam [11].

Wnioski

1. Wyniki badań wskazują na celowość zastosowania podłoży polioksyetylenoglikolowych do czopków zawierających meloksydam. Dostępność farmaceutyczna substancji z takich czopków okazała się znacząco wyższa niż dla czopków na podłożach lipofilowych (Witepsol H15, Oleum Cacao).
2. Zastosowane referencyjnie czopki gotowe wykazywały szybsze uwalnianie meloksydamu niż z czopków recepturowych na podłożach lipofilowych, natomiast wolniejsze uwalnianie niż z czopków recepturowych na podłożach hydrofilowych.

Otrzymano: 2009.01.26 · Zaakceptowano: 2010.02.25

Piśmiennictwo

1. Janicki S., Sznitowska M., Zieliński W.: Dostępność farmaceutyczna i dostępność biologiczna leków. Warszawa: PZWL, 2001.
2. Herman T.W.: Recent research on bioavailability of drug from suppositories. Int. J. Pharm. 1995, 1, 123–127.
3. Podlewski J. K., Chwalibowska-Podlowska A.: Leki współczesnej terapii. Wyd. XIX, Warszawa: Medical Tribune Polska, 2009.
4. Gumułka S.W.: Bezpieczniejsze niesteroidowe leki przeciwzapalne – niespełnione oczekiwania (na razie?). Terapia i Leki 2002, 30(5–6): 5–11.
5. Lisowska B., Rell-Bakalarska M., Rutkowska-Sak L.: Niesteroidowe leki przeciwzapalne – blaski i cienie. Reumatologia 2006, 44(2): 106–111.
6. Amidon, G.L., Lennernas, H., Shah, V.P., Crison, J.R.: A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug dissolution and *in vivo* bioavailability. Pharm. Res. 1995, 12: 413–420.
7. Pharmindex Kompendium Leków 09, Warszawa: CMP Medica, 2008.
8. Jankowski A., Gadomska-Nowak M.: Wpływ metody sporządzania oraz dodatku substancji pomocniczych na dostępność farmaceutyczną piroksydamu z czopków. Farm. Pol. 2004, 60(20): 970–974.
9. Farmakopea Polska VIII. Warszawa: PTFarm. 2008.
10. Kluczykowska B., Krasowska H., Stożek T.: Wybrane zagadnienia z technologii postaci leku i biofarmacji. Skrypt do ćwiczeń dla studentów V roku kierunku aptecznego. Kraków; 1986.
11. Vijaya Kumar S.G., Mishra D.N.: Preparation, characterization and *in vitro* dissolution studies of solid dispersion of meloxicam with PEG 6000. Yakugaku Zasshi 2006, 126(8): 657–664.