

# МАТРИЧНЫЕ ТАБЛЕТКИ НА ОСНОВЕ КАРБОМЕРОВ: РЕГУЛИРОВАНИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ МЕЛОКСИКАМА

Н.И. Филиппова\*, В.А. Вайнштейн, доктор фармацевтических наук, профессор  
Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия;  
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14

**Введение.** Мелоксикам – широко известный нестероидный противовоспалительный препарат. Основным побочным эффектом препарата является негативное местнораздражающее действие на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Снижение негативного воздействия возможно путем регулирования высвобождения мелоксикама из таблеток в течение первых 2–4 ч, что особенно важно при длительных и курсовых приемах.

**Цель исследования** – изучение влияния карбомеров на профиль высвобождения мелоксикама из таблеток и разработка состава таблеток мелоксикама с регулируемым высвобождением с применением карбомеров.

**Материал и методы.** При изготовлении опытных образцов таблеток использовали: мелоксикам, микрокристаллическую целлюлозу, лактозы моногидрат, карбопол «Ультрез 21», карбопол «71 G», ареспал, стеарат кальция, N-метилглюкозамин. Таблетки мелоксикама получали методом влажного гранулирования. Прессование проводили на однопуансонной таблеточной машине KORSCH XP 1. Высвобождение мелоксикама из таблеток изучали с применением теста «Растворение» в среде фосфатного буферного раствора (pH=7) на приборе Erweka DT 728.

**Результаты.** При использовании карбополов марок «Ультрез 21» и «71G» отмечена тенденция к росту высвобождения мелоксикама при увеличении его содержания в составе таблетки. Эффект менее выражен в композициях с Ареспалом. При низком процентном содержании мелоксикама в таблетках содержание карбопола практически не влияет на высвобождение действующего вещества. При увеличении содержания мелоксикама в таблетках (более 5%) наблюдалась выраженная зависимость высвобождения от содержания карбопола, ускорение высвобождения составляло от 25 до 60–70%.

**Заключение.** Разработан состав таблеток мелоксикама, обеспечивающий снижение местнораздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ за счет равномерного его высвобождения в течение заданного промежутка времени.

**Ключевые слова:** мелоксикам, матричные таблетки, карбопол, высвобождение.

E-mail: natalia.philippova@pharminnotech.com

## ВВЕДЕНИЕ

Мелоксикам – нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) из группы оксикамов, сходный с пироксикамом (рис. 1). Мелоксикам – широко применяется в клинической практике с 1995 г. В большинстве стран мира он рекомендован для лечения остеоартроза, ревматоидного артрита и болезни Бехтерева. Многочисленные клинические исследования доказали эффективность и безопасность мелоксикама, в том числе при длительной терапии, а также у больных с факторами риска побочных реакций (пожилой возраст, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки в анамнезе, одновременный прием кардиопротекторных доз ацетилсалициловой кислоты и др.) [1]. Фармакокинетические свойства препарата позволяют сократить количество приемов до 1 раза в день, что способствует соблюдению пациентами режима лечения, особенно при непрерывной терапии тяжелых хронических ревматических заболеваний [2].

Однако, как и все препараты группы НПВП, мелоксикам имеет такие противопоказания и ограничения к применению как: язвенная болезнь желудка и

двенадцатиперстной кишки, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ, желудочно-кишечные, цереброваскулярные или иные кровотечения и кровоизлияния, а также пожилой возраст пациентов.

Одним из вариантов снижения местнораздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ является регулирование высвобождения мелоксикама из таблеток в течение первых 2–4 ч, что особенно важно при длительных и курсовых приемах. Как правило, в таблетках пролонгированного действия с увеличени-

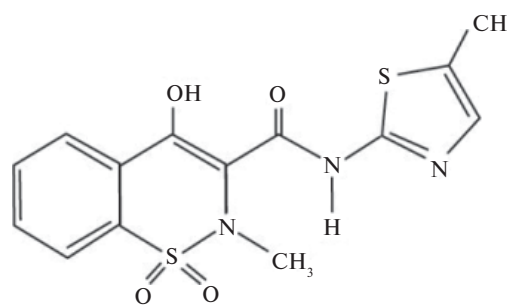


Рис. 1. Химическая структурная формула мелоксикама (4-гидрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тиазолил)-2H-1,2-бензотриазин-3карбоксамид 1,1-диоксид) (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>)

ем содержания набухающего полимера-пролонгатора (ГПМЦ, карбопол, ГЭЦ, NaK-МЦ) наблюдается замедление высвобождения действующего вещества – ДВ [3–7]. Во всех этих случаях процентное содержание ДВ в составе таблетки составляло 30–50%.

Цель исследования – изучение влияния карбомеров на профиль высвобождения мелоксикама из таблеток и разработка состава таблеток мелоксикама с регулируемым высвобождением путем включения карбомеров.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

При изготовлении опытных образцов таблеток использовали: мелоксикам, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) MICROCEL® MC-101, лактозы моногидрат, Carbopol® Ultrez 21 полимер, карбопол «71G», ареспол, стеарат кальция, N-метилглюкозамин (МГА).

Опытные образцы таблеток мелоксикама получали методом влажного гранулирования. Все ингредиенты просеивали через сито с размером отверстий 0,5 мм. Компоненты взвешивали (табл.1,2), помещали в ступку и перемешивали. К каждой композиции добавляли воду и тщательно перемешивали до получения однородной влажной массы. Затем массу протирали через сито с диаметром отверстий 1 мм, сушили 10 мин при температуре 75°C и снова протирали (диаметр отверстий сита – 1 мм). Полученные гранулы сушили в сушильном шкафу ШС-80-01-СПУ при температуре 75°C до остаточной влажности не более 3,0%. Сухие гранулы протирали через сито с размером отверстий 1 мм. Полученные гранулы опудривали стеаратом кальция. Таблетки прессовали на однопуансонной таблеточной машине (KORSCH XP 1).

Высвобождение мелоксикама из таблеток изучали с применением теста «Растворение» [8] в среде фосфатного буферного раствора (рН=7) на приборе Erweka DT 728. В стакан с 500 мл среды растворения помещали таблетку, содержащую 15 мг мелоксикама (расчетная концентрация 0,003%). Результаты оценивали спектрофотометрически при характерном максимуме (353 нм) по формуле:

$$\%_{\text{высвобождения}} = \frac{D_{\text{иссл.}}}{D_0} \cdot 100\%,$$

где  $D_{\text{иссл.}}$  – оптическая плотность испытуемой пробы;  $D_0$  – оптическая плотность 0,003% раствора мелоксикама в фосфатном буфере.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве факторов, влияющих на характер высвобождения мелоксикама, были выбраны: А – торговая марка карбомера (А1–Ультрез 21, А2 – 71G, А3 – ареспол); Б – содержание полимера в таблетке (Б1- 0,5%, Б2-1,25%, Б3-2,5%); В – содержание мелоксикама в таблетке в % (В1- 3,75%, В2-5%, В3-7,5%). В качестве нейтрализующего агента (НА)

Таблица 1

#### ВАРИАНТЫ ТАБЛЕТОК МЕЛОКСИКАМА С КАРБОПОЛАМИ РАЗЛИЧНЫХ ТОРГОВЫХ МАРОК

	№ варианта					
	1	2	3	4	5	6
Сочетание уровней факторов	A1, B1, B2	A1, B3, B2	A3, B1, B2	A3, B3, B2	A4, B1, B2	A4, B3, B2
<i>Состав, %</i>						
Мелоксикам	5	5	5	5	5	5
МКЦ	30,33	26,33	31	28	31	28
Лактозы моногидрат	60,67	52,67	61	56	61	56
Карбопол Ультрез 21	0,5	2,5	–	–	–	–
Карбопол 71 G	–	–	0,5	2,5	–	–
Карбомер	–	–	–	–	0,5	2,5
МГА	2,5	12,5	1,5	7,5	1,5	7,5
Стеарат кальция	1	1	1	1	1	1
Итого, %	100	100	100	100	100	100
Диаметр таблеток, мм	9	9	9	9	9	9
Масса таблетки, мг	300	300	300	300	300	300

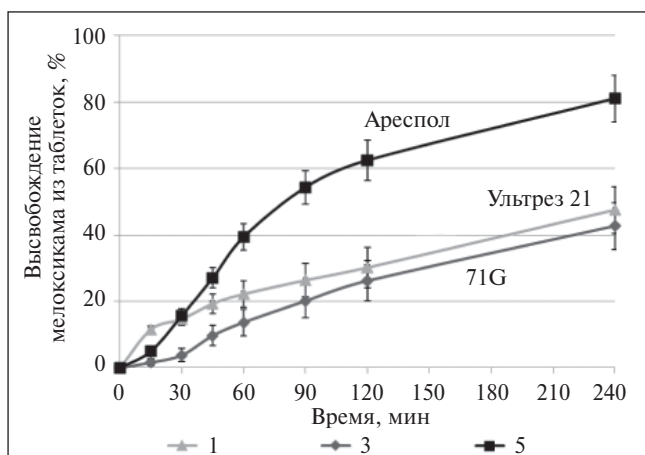
Таблица 2

#### СОСТАВЫ ТАБЛЕТОК С ВАРЬИРОВАНИЕМ ПРОЦЕНТНОГО СОДЕРЖАНИЯ МЕЛОКСИКАМА

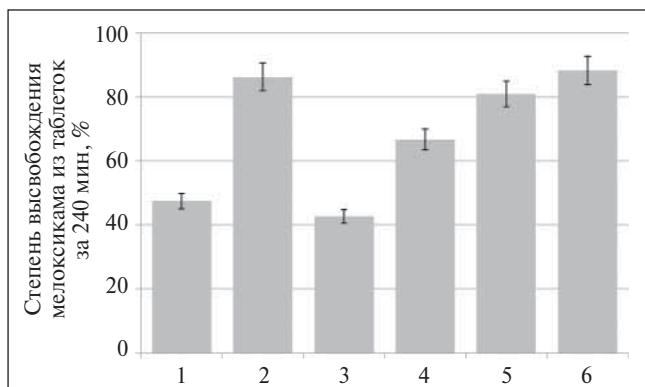
	№ варианта						
	7	8	9	10	11	12	13
Сочетание уровней факторов	A1, B1, B1	A1, B2, B1	A1, B3, B1	A1, B2, B2	A1, B1, B3	A1, B2, B3	A1, B3, B3
<i>Состав, %</i>							
Мелоксикам	3,75	3,75	3,75	5,00	7,50	7,50	7,50
МКЦ	30,75	29,25	26,75	28,83	29,50	28,00	25,50
Лактозы моногидрат	61,50	58,50	53,50	57,67	59,00	56,00	51,00
Карбопол	0,50	1,25	2,50	1,25	0,50	1,25	2,50
МГА	2,50	6,25	12,50	6,25	2,50	6,25	12,50
Стеарат кальция	1	1	1	1	1	1	1
Итого, %	100	100	100	100	100	100	100
Диаметр таблеток, мм	10	10	10	9	8	8	8
Масса таблетки, мг	400	400	400	300	200	200	200

для карбопола (К) использовали МГА в соотношении К:НА=5:1. В качестве наполнителей применяли лактозу и МКЦ, скользящего ингредиента – стеарат кальция. Составы опытных таблеток мелоксикама в соответствии с планом эксперимента приведены в табл. 1,2.

Как показало изучение влияния карбополов различных торговых марок на профили высвобождения мелоксикама из таблеток (рис. 2, 3), при использовании карбополов марок «Ультрез 21» и «71G» (варианты 1, 2, 3, 4) заметна тенденция к росту высвобождения при увеличении его содержания в составе таблетки. Это можно объяснить разрыхляющим действием при набухании карбомера. Этот эффект менее выражен в композициях с Аресполом (варианты 5, 6). Таким образом, наиболее актуально изучение влияния карбопола «Ультрез 21» (далее – карбопола) на высвобождение.



**Рис. 2.** Профили высвобождения мелоксикама из таблеток на основе карбополов различных марок: в вариантах 1, 3, 5 – содержание карбомера по 0,5% (Ультрез 21, 71G или Ареспол)



**Рис. 3.** Степени высвобождения мелоксикама из таблеток на основе карбополов различных марок за 4 ч: в вариантах 1, 2 содержание карбопола Ультрез 21 0,5 и 2,5% (соответственно); в 3, 4 – карбопола 71G 0,5 и 2,5%; в 5, 6 – Ареспола 0,5 и 2,5%

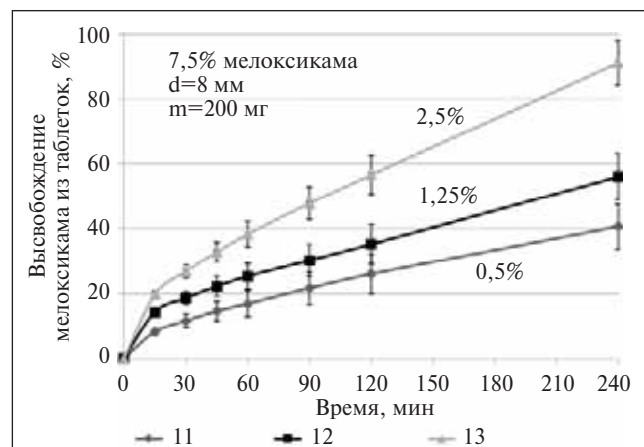
При низком процентном содержании мелоксикама отмечалась низкая воспроизводимость результатов. Влияние карбопола на высвобождение мелоксикама практически не зависело от его содержания (рис. 4, 5). При увеличении процентного содержания мелоксикама (5% и более) наблюдалась выраженная зависимость высвобождения от содержания карбопола, причем увеличение содержания карбопола в составе таблетки приводило к ускорению высвобождения мелоксикама от 25% (при 0,5% карбопола) до 60–70% (при 2,5% карбопола).

Таким образом установлено, что увеличение содержания карбопола ускоряет процесс высвобождения мелоксикама. По-видимому, это связано с тем, что карбопол по мере увеличения его содержания в составе таблетки проявляет свойства разрыхлителя. С увеличением содержания мелоксикама в составе таблеточной смеси степень высвобождения уменьшается. При попадании в среду растворения в таблетке происходят 2 конкурирующих процесса: образование набухающей матрицы, что замедляет высвобождение, и распадение таблетки, ускоряющее высвобождение.

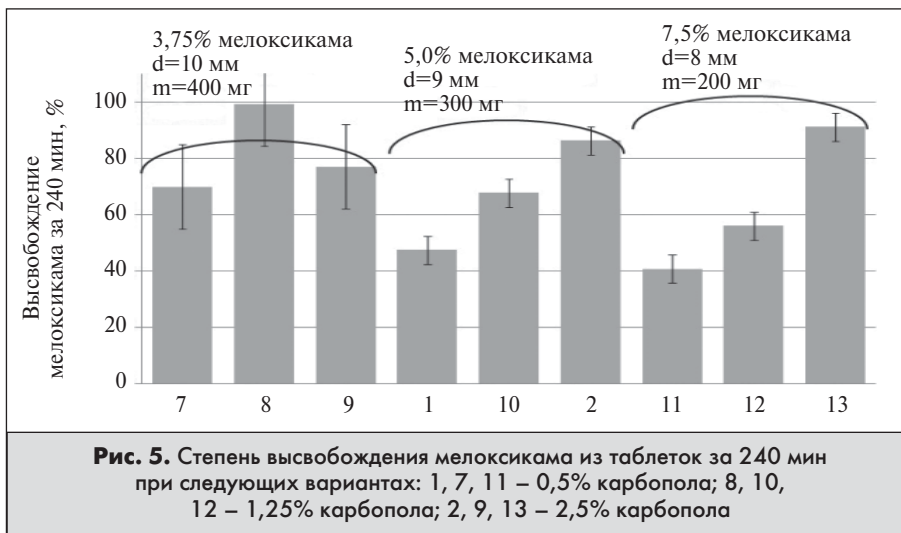
### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В составах опытных образцов таблеток мелоксикама процентное содержание действующего вещества не превышало 7,5%, остальную массу таблетки составляли наполнители (МКЦ и лактоза). При введении карбопола полимер фактически усиливает разрыхляющее действие наполнителей, не взаимодействуя с мелоксикамом. Возможно, пролонгирующего эффекта карбопола в отношении мелоксикама можно достигнуть при близких массовых соотношениях полимера и действующего вещества.

Таким образом, проведенные исследования позволили определить состав таблеток мелоксикама, обеспечивающий равномерное высвобождение дей-



**Рис. 4.** Профили высвобождения мелоксикама из таблеток на основе карбопола (варианты 11, 12, 13)



**Рис. 5.** Степень высвобождения мелоксикама из таблеток за 240 мин при следующих вариантах: 1, 7, 11 – 0,5% карбопола; 8, 10, 12 – 1,25% карбопола; 2, 9, 13 – 2,5% карбопола

2. Бут Г. Преимущество мелоксикама в практической ревматологии. *Новости медицины и фармации*, 2007; 17(224): 25–6.

3. Демина Н.Б. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением. *Химико-фармацевтический журнал*, 2016; 50 (7): 74–80.

4. Wen H., Park K. Oral controlled release formulation design and drug delivery. *Theory to Practice*. Canada: John Wiley & Sons Inc., 2010; 364.

5. Филиппова Н.И., Вайнштейн В.А., Сон А.В., Минина С.А. Регулирование высвобождения ибупрофена из матричных таблеток на основе карбопола. *Разработка и регистрация лекарственных средств*, 2017; 18 (1): 58–64.

6. Сон А.В., Филиппова Н.И., Вайнштейн В.А. Регулирование профиля растворения матричных таблеток парацетамола на основе карбомеров. *Химико-фармацевтический журнал*, 2017; 51(5): 51–5.

7. Сон А.В., Вайнштейн В.А. Разработка состава и технологии таблеток лорноксикама с регулируемым высвобождением. *Химико-фармацевтический журнал*, 2014; 48 (1): 30–6.

8. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд., т.2 (Электронный ресурс). Режим доступа: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_2/HTML/#849/z](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/#849/z)

ствующего вещества в течение заданного промежутка времени. Таблетки, содержащие 7,5% мелоксикама и 2,5% карбопола «Ультрез 21», обеспечивают высвобождение 55–60% за 2 ч и 85–90% за 4 ч.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Рябко С. Перспективы применения мелоксикама в лечении суставных синдромов. *Новости медицины и фармации*, 2008; 11(247): 15–6.

*Поступила 18 июня 2017 г.*

## CARBOMER-BASED MATRIX TABLETS: CONTROL OF MELOXICAM RELEASE

N.I. Filippova, Professor V.A. Vainshtein, PhD

Saint Petersburg State Chemopharmaceutical Academy; 14, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

### SUMMARY

**Introduction.** Meloxicam is commonly known as a nonsteroidal anti-inflammatory drug. The main adverse effect of the drug is its negative local irritant effect on the gastrointestinal tract (GIT) mucosa. The negative effect can be diminished by controlling the meloxicam release from the tablets within the first 2-4 hours, which is especially important during long-term and cycle administrations.

**Objective:** to investigate the effect of carbomers on the release profile of meloxicam from the tablets and to design the composition of carbomer-controlled release meloxicam tablets.

**Subjects and methods.** Meloxicam, microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, Carbopol Ultrez 21, Carbopol 71 G, arespol, calcium stearate, and N-methylglucamine were used to manufacture tablet prototypes. Meloxicam tablets were prepared by wet granulation. Compression was carried out on a KORSCH XP 1 single punch tablet machine. The release of meloxicam from the tablets was investigated using a dissolution test in the medium consisting of phosphate buffer solution, pH 7, on an Erweka DT 728 device.

**Results.** When Carbopol Ultrez 21 and Carbopol 71G were used, the release of meloxicam tended to increase with its higher level in the tablets. The effect was less pronounced in the compositions with Arespol. When there was a low content of meloxicam in the tablets, Carbopol had virtually no effect on the release of the active ingredient. With the higher level of meloxicam (more than 5%) in the tablets, its release was markedly correlated with the content of Carbopol; the acceleration of release ranged from 25 to 60-70%.

**Conclusion.** The meloxicam tablet composition ensuring the reduced local irritant action on the GIT mucosa was designed due to uniform meloxicam release during the preset period of time.

**Key words:** meloxicam, matrix tablets, carbopol, release.

### REFERENCES

- Rjabko S. Outlook of meloxicam using in articular syndromes therapy. *Novosti mediciny i farmacii*. 2008; 11(247): 15–6 (in Russian).
- But G. Advantages of meloxicam in practical rheumatology. *Novosti mediciny i farmacii*. 2007; 17(224): 25–6 (in Russian).
- Demina N.B. Modern trends in the development of matrix dosage forms with modified release technology. *Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal*, 2016; 50(7): 74–80 (in Russian).
- Wen H., Park K. Oral controlled release formulation design and drug delivery. *Theory to Practice*. Canada: John Wiley & Sons Inc., 2010; 364.
- Filippova N.I., Vainshtein V.A., Son A.V., Minina S.A. Regulation of ibuprofen release rate from matrix tablets. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv*, 2017; 18 (1): 58–64 (in Russian).
- Son A.V., Filippova N.I., Vainshtein V.A. Controlled profile of paracetamol release from matrix tablets based on carbomers. *Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal*, 2017; 51(5): 51–5 (in Russian).
- Son A.V., Vainshtein V.A. Development of the composition and technology for controlled-release lornoxicam tablets. *Himiko-farmaceuticheskiy zhurnal*, 2014; 48(1): 30–6 (in Russian).
- State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed., vol. 2 (Electronic resource). Access mode: [http://193.232.7.120/feml/clinical\\_ref/pharmacopoeia\\_2/HTML/#849/z](http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/pharmacopoeia_2/HTML/#849/z) (in Russian).