

EVALUATION OF TOPICAL PREPARATIONS OF MELOXICAM-A REVIEW

Elena Drakalska Sersemova

Faculty of Medical Sciences, University „Goce Delcev”-Stip, North Macedonia,

elena.drakalska@ugd.edu.mk

Bistra Angelovska

Faculty of Medical Sciences, University „Goce Delcev”-Stip, North Macedonia,

bistra.angelovska@ugd.edu.mk

Abstract: Aim of the study: Meloxicam is a non-steroidal, anti-inflammatory medicine that exhibits highly potent analgesic, antipyretic activity indicated for pain in patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis etc. Despite the fact that this medicine possesses some COX-2 selectivity over COX-1, it is not considered as COX-2 inhibitor by FDA. Compared with other NSAID, meloxicam is relatively safer, but unfortunately is associated with gastro-intestinal adverse effects. Currently commercial forms of meloxicam are tablets, oral suspension and injections. An intriguing strategy to overcome these limitations is formulation of topical dosage forms for transdermal delivery. Present study reports a detail review of data from clinical studies of different formulations of topical meloxicam, methods of preparation and characterization of their structure, the influence of various parameters on the stability and the market's patented formulations by now. However, this attractive alternative is limited due to stratum corneum, first layer of the skin which is the most difficult barrier for drug delivery. So, this study is also focused on evaluation of different enhancers used for optimized penetration.

Materials and methods:

This review aims to collect the data of previously known preparations of meloxicam and examine their justification in the treatment of acute pain and arthritis based on the scientific literature. As a material we have used scientific papers giving the chemical and therapeutic properties of meloxicam and topical preparations, but also different combinations of enhancers used in preparations. There is not systematic assessment in this review. Search strategy included exploration of PubMed databases, by using key words related to meloxicam combined with terms “transdermal”, “skin”, “stratum corneum”, “topical”, “gel”, “microemulsion”, “nanoparticles”.

Results and discussion

Recent studies have shown that different formulations of meloxicam in combination with penetration enhancers are used in order to break stratum corneum and increase the permeation of meloxicam due to its zwitterionic nature. Currently, many forms of drug carriers such as gels, creams and microemulsion based gels are subject of extensive pre-clinical and clinical investigation.

Conclusion

The summarized results from literature review showed that meloxicam is more potent than other NSAID like naproxen, piroxicam and ketoprofen. Although this medicine has relatively COX-2 selectivity, administration in higher doses for long-term period is associated with gastro-intestinal adverse effects. An alternative strategy is formulation of meloxicam loaded topical carriers which resulted with low plasma concentration of the drug and decreased adverse effects. However, mechanism of skin delivery and safety of meloxicam still remains unclear.

Keywords: meloxicam, gel, skin, transdermal, delivery

ЕВАЛУАЦИЈА НА ТОПИКАЛНИ ПРЕПАРАТИ СО МЕЛОКСИКАМ-КРАТОК ПРЕГЛЕД

Елена Дракалска Серсемова

Факултет за Медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев”-Штип, Северна Македонија,

elena.drakalska@ugd.edu.mk

Бистра Ангеловска

Факултет за Медицински науки, Универзитет „Гоце Делчев”-Штип, Северна Македонија,

bistra.angelovska@ugd.edu.mk

Резиме: Цел на трудот Мелоксикамот спаѓа во групата на нестероидни антиинфламаторни лекови со значителна антипиретична, аналгетска и антиинфламаторна активност индициран за третман на акутна болка, ревматиден артрит, осетеоартрит и слично. И покрај фактот што мелоксикамот покажува повисока селективност кон циклооксигеназа-2 во однос на циклооксигеназа-1, сепак, од страна на FDA истиот не е

класифициран како селективен COX-2 инхибитор. Во однос на останатите лекови од оваа група, мелоксикамот е побезбеден, сепак е докажана инциденца (15-20%) на гастроинтестинални несакани ефекти. Комерцијално достапни препарати со мелоксикам пласирани на пазарот се таблети, орална суспензија и инекции. Со цел да се надминат недостатоците од оралната примена на мелоксикам, интересна стратегија претставува формулација на фармацевтски дозирани форми со мелоксикам наменети за надворешна примена. Наведената студија прикажува детален преглед на моментално достапните топикални препарати со мелоксикам предмет на интензивни испитувања, карактеризирање на фдф, влијание на комбинацијата од енхансерите за оптимизирање на пенетрацијата и влијанието на различни фактори врз стабилноста на овие форми. Нажалост, стратум корнеум претставува примарна бариера за ефикасна трансдермална испорака и дополнително, овој труд е фокусиран и врз евалуација на супстанции кои ја подобруваат пенетрацијата на мелоксикам низ стратум корнеум.

Материјали и методи:

За целта на овој труд користевме податоци од релевантна научна и стручна литература. Користени се базите на податоци PubMed, Science Direct, EMA, FDA со пребарување на клучен збор мелоксикам поврзан со гел, микроемулзија, крем, трансдермална примена, топикален препарат и сл.

Резултати и дискусија

Достапни се голем број топикални фармацевтски дозирани форми со мелоксикам комбинирани со енхансери за подобрување на апсорпцијата низ стратум корнеум што се должи на фактот што мелоксикамот е цвитерјон и истото го отежнува надминувањето на оваа бариера. Препаратите како гел, крем, микроемулзија се предмет на интензивни претклинички и клинички истражувања со цел да се дефинира оптимална формулација без несакани ефекти за локална апликација.

Заклучок

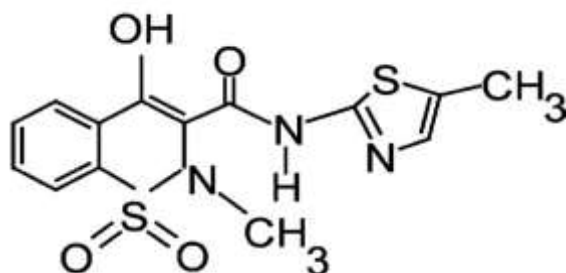
Мелоксикамот покажува поголема потентност и безбедност спореден со напроксен, кетопрофен и пироксикам. Докажано е дека примената на мелоксикам во повисоки дози за подолг временски период е асоцирано со гастроинтестинални несакани реакции. Формулирани се различни дозирани форми за надворешна употреба, но механизмот на премин преку стратум корнеум и безбедноста на топикалниот мелоксикам сè уште не е докажана.

Клучни зборови: мелоксикам, гел, трансдермална испорака, кожа

1. ВОВЕД

Мелоксикамот (4-hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazoyl)-2H-1, 2-benzothiazine-3-carboxamide-1, 1-dioxide) е нестероиден антиинфламаторен лек, одобрен од FDA во 2000 година.

Слика 1. Структура на мелоксикам



Механизмот на дејство се базира на инхибиција на COX-2 и поради поголемата селективност во однос на COX-1 покажува помалку несакани ефекти во однос на останатите НСАИЛ. Дополнително, докажано е со клинички студии дека мелоксикамот претставува потенцијален лек за третман на Алцхајмерова болест и како адјувантен лек при терапија на различни видови канцер. Мелоксикамот е комерцијално достапен во облик на таблети, суспензии и парентерални препарати. И покрај фактот што се карактеризира со помала инциденца на несакани ефекти, сепак, фреквентната примена резултира со улцерација, крвавење и гастроинтестинална перфорација. Со гастроскопија е утврдено дека редовната примена на мелоксикам од 15 мг предизвикува значително поголеми ендоскопски промени споредено со гастричната слузница кај пациентите кои примиле 7.5 мг мелоксикам за одреден период. Поради тоа, предизвик претставува

алтернативен начин на примена на мелоксикам, со посебен акцент кон формулација на активната супстанца во полуцврсти форми за надворешна примена. Оваа алтернатива нуди доста предности со оглед на фактот дека кожата претставува најголемиот орган во човечкото тело и со надворешната администрација на НСАИЛ се обезбедува повисока стабилност и толерантност споредено со орално применетите лекови. Досега се познати многу малку патентирани топикални препарати со мелоксикам, фокусот на овој труд ќе биде насочен врз евалуацијата на истите, пристапи во оптимизирање на овие формулации, инкорпорирање на мелоксикам во наночестички со цел да се подобри трансдермалната испорака.

2. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

За реализација на поставената цел во овој краток преглед се фокусиравме на научни трудови од клинички студии преку пребарување на PubMed базата на податоци со клучен збор мелоксикам, топикални препарати, мелоксикам со гел, мелоксикам крем, мелоксикам инкорпориран во наночестички. Добиените резултати ги подредивме според актуелноста на третираната проблематика, ги систематизиравме и од деталната евалуација на различни клинички студии извлековме соодветни заклучоци.

3. ОБРАБОТКА НА МАТЕРИЈАЛОТ И ДИСКУСИЈА

Кожата како таргет за испорака на лекови нуди доста предности пред сè поради избегнувањето на метаболизмот на прв премин и минимизирање на несаканите ефекти асоцирани со орална администрација. И покрај наведените факти, само мал број на лекови претставуваат идеални кандидати за трансдермална испорака, поради стратум корнеум како примарна бариера при надворешна администрација. Испораката на мелоксикам преку кожата претставува значителен проблем поради физичко-хемиските карактеристики на овој лек кои не ги задоволуваат условите предвидени за идеална трансдермална испорака. Мелоксикамот е цвитерјон со две вредности за pKa. Овие лекови имаат висока точка на топење, ниска растворливост и липофилност. Затоа е неопходно додавање на помошни супстанции со кои ќе се оптимизира формулацијата со мелоксикам. Во табела број 1 се претставени физичко-хемиските карактеристики на идеален лек за трансдермална примена споредени со мелоксикам.

Фактори	Идеален кандидат за трансдермална испорака	Мелоксикам
Растворливост во вода	>1 mg/ml	7.15 mg/L at 25 °C
Липофилност	1 < Log P < 3	Log P = 3.54
Молекулска маса	<500 Da	351.4 Da
Точка на топење	<200 °C	254 °C
Испорачана доза	<10 mg/дневно	7.5-15 mg/дневно

Со цел да се надминат неповолните карактеристики на мелоксикамот и да се формулира препарат што ќе ги задоволува критериумите за ефикасна трансдермална испорака, евалуирани се бројни клинички студии во кои се користени различни пристапи. Како идеални полуцврсти подлоги за инкорпорирање на мелоксикам се геловите кои се хидрофилни и хидрофобни со тродимензионална структура. Геловите се преферираат за дермална апликација поради биокомпатибилноста, биодеградибилноста и високата содржина на вода што обезбедува дополнителна хидратација на кожата. Геловите се поделени на хидрогели и органогели. Хидрогелите претставуваат водени дисперзии со хидрофилно средство за гелирање како хидроксипропилметил целулоза, хидроксипропил целулоза, полиоксамер и хитозан кои широко се применуваат како бази за мелоксикам. Органогелите се формираат преку гелирање на органски растворувачи со нискомолекуларни супстанции или полимери растворливи во масло кои образуваат тродимензионална структура во која се инкорпорира растворувачот (органогелатор). Бидејќи мелоксикамот не се раствора во вода, органогелите се соодветни подлоги за трансдермална испорака на овој лек. Ослободувањето на мелоксикам од гел подлогата варира и зависи од повеќе фактори меѓу кои видот на средството за гелирање. Rasoоl и соработниците во 2011 година испитувале четири формулации со различна концентрација на средства за гелирање. Од спроведената студија било докажано дека максимално ослободена концентрација на мелоксикам била постигната од хидрогелот формулиран со 15% хидроксипропилметил целулоза, споредено со останатите формулации составени од натриум алгинат, хитозан и полксамер карбоксиметил целулоза. Оваа појава веројатно се должи на разликата партициониот коефициент на лекот во различните бази. Исто така, во 2012 година била спроведена студија со цел да се направи споредба во ослободувањето на мелоксикам од хидрогели и органогели. Било докажано дека

Mygliol 812 и Labrasol се супериорни во однос на карбополните хидрогели во однос на *in vitro* ослободувањето на лекот, иритацијата на кожата и антиинфламаторната активност.

Поради неповолните физичко-хемиски карактеристики, неопходно е мелоксикамот да се комбинира со енхансери со цел да се оптимизира трансдермалната испорака. Биле евалуирани повеќе формулации со различна концентрација на терпени. Од извршената студија, 5% ментол покажал најдобар флуks на мелоксикамот.

Интересен пристап со цел подобрување на ослободувањето на мелоксикам е инкорпорирање во наночестички. Липозомите ретставуваат оптимални кандидати поради фактот што се изградени од фосфолипиди и холестерол слични на биолошките мембрани. Липозомите се идеални кандидати за трансдермална испорака на мелоксикамот, меѓутоа конвенционалните липозоми се задржуваат на стратум корнеум поради нивните димензии и нефлексибилноста на самите честички. Како алтернатива, широко биле истражувани трансферозомите кои се првите еластични липозоми откриени во 1992 изградени од фосфолипиди и сурфактант. Било испитано и влијанието на составните компоненти врз ослободувањето на мелоксикамот од формулацијата. Било докажано дека комбинација од 0.77% фосфатидилхолин, 0.04% холестерол, 0.01% цетилпиридин хлорид и 0.07% мелоксикам претставува оптимална комбинација што обезбедува 2.7 пати повисок флуks на мелоксикам споредено со конвенционалните липозоми. Ниозомите се втора генерација на еластични липозоми претставени од страна на Van Der Bergh во 1999 година, составени од фосфолипиди и нејонски сурфактант. Во студија спроведена во 2015 година, мелоксикамот бил комбиниран со циклодекстрин и инкорпориран во ниозоми. Резултатите покажале најголема стапка на ослободување од оваа формулација, споредено со мелоксикам инкорпориран во ниозоми и мелоксикам формулиран како суспензија и инкорпориран во ниозоми. Дополнително било докажано дека ниозоми изградени од Span 60 и холестерол во однос 6:4 покажале највисока ефикасност на инкорпорирање.

Споредено со конвенционалните липозоми, еластичните липозоми обезбедуваат подобра пенетрација на мелоксикам низ кожата. Ниозомите нудат доста предности, пред се поради присуството на нејонски сурфактант што ја зголемува растворливоста на мелоксикам. Комбинацијата на трансферозоми со ментол образува ментозоми за кои исто така е докажано дека обезбедуваат пенетрација на мелоксикам низ слоевите на кожата, користејќи го ментолот како енхансер. Од повеќето спроведени студии докажано е дека со инкорпорирање на мелоксикамот во наночестички, особено во еластични липозоми се надминува бариерата на стратум корнеум и се обезбедува задоволителна трансдермална испорака.

Биле развиени и микроемулзии за да се подобри трансдермалната испорака на мелоксикам. Микроемулзиите претставуваат термодинамички стабилни системи со големина на честички од 1-100nm. Во студии реализирани во 2006 и 2007 година од страна на Yuan и соработниците било докажано дека оптималната формулација на микроемулзија со мелоксикам е составена од 0.375% мелоксикам, 5% изопропилмирилат, 50% Tween85/ethanol (1:1) и вода. Исто така, било утврдено и дека мелоксикамот е значително порастворлив во сурфактантот, споредено во масната фаза. Микроемулзиите како подлоги за мелоксикам се супериорни во однос на растворливост, пермеација и антиинфламаторна активност споредено со останатите формулации.

Ниозомите, трансферозомите, микроемулзиите, цврстееи липидни наночестички и други формулации покажуваат доста предности во однос на конвенционалните подлоги за апликација на кожа. Нажалост, овие формулации се несоодветни за администрирање на кожата поради релативно нискиот вискозитет, потребата од промешување пред употреба и потешкотии при контрола на точната доза. Комбинирањето на овие носачи со гел значително ги подобрило својствата на финалната формулација и обезбедило подолго задржување на лекот врз кожата, повисока стабилност на лекот и посилен ефект.

Во студија изведена во 2021 мелоксикамот бил формулиран во облик на гел-емулзија. Биле тестирани повеќе формулации со варирање на Carborol и ментолот што резултирало со варијации во вискозитетот. Дополнително, оваа гел емулзија беше оптимизирана со додавање на 0.025% капсаицин со цел да се зголеми пенетрацијата на мелоксикам. Гел емулзиите се релативно нови формулации кои се предмет на интензивни истражувања. На пазарот се уште нема комерцијално достапен мелоксикам во облик на гел-емулзија. Евалуираните формулации во оваа студија покажале продолжено ослободување на мелоксикам од гел емулзијата, додека комбинацијата на мелоксикам/капсаицин се очекува значително да го потенцира аналгетскиот и антиинфламаторниот ефект на оваа активна супстанца и дополнително ќе ја зголеми комплијансата.

Покрај наведените формулации, со цел да се зголеми растворливоста на мелоксикам за да се зголеми перкутаната апсорпција спроведени се студии во кои мелоксикамот хемиски се модифицира, преку образување на јонски парови со спротивно наелектризираны супстанции како диетиламин, триетиламин, диетаноламин и триетаноламин. Исто така и образувањето на натриумови и калциумови соли на мелоксикам значително ја подобрило перкутаната апсорпција. Споредено со останатите методи, хемиската

модификација претставува ветувачки пристап за зголемување на растворливоста на мелоксикам. Меѓутоа, потребни се понатамошни студии со кои ќе се гарантира безбедноста и сигурноста на хемиски модифицираниот мелоксикам.

Студиите спроведени за безбедноста на мелоксикам на комерцијално достапните препарати покажале добра резултати, што би значело и голема веројатност за безбедност и на топикалните формулации. Било докажано дека мелоксикам формулиран во гел-емулзија и во облик на органогел аплициран на кожа од зајак во концентрација од 8 mg/kg, 16mg/kg и 32 mg/kg не предизвикало појава на еритем и егзема и истото било потврдено со хистопатолошка анализа на третираната кожа.

4. ЗАКЛУЧОК

Примената на НСАИЛ е асоцирана со значителни несакани ефекти, кои се дозно поврзани, вклучувајќи гастроинтестинални крварења, акутна бубрежна инсуфициенција и ризик од миокарден инфаркт и мозочен удар. Со цел да се избегнат наведените несакани ефекти, фокусот е врз формулација на топикални препарати со кои ќе се постигне локален ефект на заболеното место, ќе се избегне метаболизмот на прв премин што ќе резултира со минимална системска апсорпција. Како оптимален кандидат за формулација во топикални подлоги претставува мелоксимато бидејќи покажува подобра компатибилност со кожата во однос на кетопрофен, индометацин, диклофенак и ибупрофен. Меѓутоа, до денес е достапна само една формулација во Кина. Бавниот развој на топикални формулации со мелоксикам се должи на стратум корнеум како бариера за перкутана апсорпција и неповолните физичко-хемиски карактеристики на мелоксикам. И покрај тоа што се истражувани повеќе носачи за мелоксикам како гелови, гел-емулзии, трансферозоми, липозоми, ниозоми и други, сепак, неопходни се дополнителни клинички студии со цел да се утврди системската апсорпција на мелоксикам, безбедноста и сигурноста по локална администрација кај луѓе.

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- Abdul Rasool KB, Gareeb RH, Fahmy SA, et al. (2011). Meloxicam β -cyclodextrin transdermal gel: physicochemical characterization and in vitro dissolution and diffusion studies. *Curr Drug Deliv* 8:381–91
- Ahad A, Raish M, Al-Mohizea AM, et al. (2014). Enhanced anti-inflammatory activity of carbopol loaded meloxicam nanoethosomes gel. *Int J Biol Macromol* 67:99–104
- Altman RD, Barthel HR. (2011). Topical therapies for osteoarthritis. *Drugs* 71:1259–79
- Arora, R., Khan, R., Ojha, A., Upadhyaya, K., Chopra, H., (2018). Emulgel: A novel approach for hydrophobic drugs. *Int. J. Pharm. Biol. Sci.* 7, 18.
- Bachhav YG, Patravale VB. (2010). Formulation of meloxicam gel for topical application: in vitro and in vivo evaluation. *Acta Pharm* 60:153–63
- Bnyan R, Khan I, Ehtezazi T, Saleem I, Gordon S, O'Neill F. (2019) Formulation and optimisation of novel transfersomes for sustained release of local anaesthetic. *J. Pharm.Pharmacol.*;71:1508–19
- Chang J-S, Huang Y-B, Hou S-S, et al. (2007a). Formulation optimization of meloxicam sodium gel using response surface methodology. *Int J Pharm* 338:48–54
- Chang JS, Tsai YH, Wu PC, et al. (2007b). The effect of mixed-solvent and terpenes on percutaneous absorption of meloxicam gel. *Drug Dev Ind Pharm* 33:984–9
- Degner F, Sigmund R, Zeidler H. (2000). Efficacy and tolerability of meloxicam in an observational, controlled cohort study in patients with rheumatic disease. *Clin Ther* 22:400–10
- Dong X, Ke X, Liao Z. (2011). The microstructure characterization of meloxicam microemulsion and its influence on the solubilization capacity. *Drug Dev Ind Pharm* 37:894–900
- Drais, H.K., Hussein, A.A., (2018). Formulation Characterization and Evaluation of Meloxicam Nanoemulgel to be Used Topically. *Iraqi J. Pharm. Sci.* 26, 9–16.
- Duangjit S, Obata Y, Sano H, et al. (2014a). Comparative study of novel ultradeformable liposomes: menthosomes, transfersomes and liposomes for enhancing skin permeation of meloxicam. *Biol Pharm Bull* 37:239–47
- El-Badry M, Fetih G, Fathalla D, et al. (2014). Transdermal delivery of meloxicam using niosomal hydrogels: in vitro and pharmacodynamic evaluation. *Pharm Dev Technol* 20:820–6
- Elsayed MM, Abdallah OY, Naggar VF, et al. (2006). Deformable liposomes and ethosomes: mechanism of enhanced skin delivery. *Int J Pharm* 322:60–6
- Fetih G. (2010). Meloxicam formulations for transdermal delivery: hydrogels versus organogels. *J Drug Deliv Sci Technol* 20:451–6
- Jain S, Patel N, Shah MK, Khatri P, Vora N. (2018) Recent advances in lipid-based vesicles and particulate carriers for topical and transdermal application. *J. Pharm Sci.*;106:1–23.

- Jantharaprapap R, Stagni G. (2007). Effects of penetration enhancers on in vitro permeability of meloxicam gels. *Int J Pharm* 343:26–33
- Luger P, Daneck K, Engel W, et al. (1996). Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID. *Eur J Pharm Sci* 4:175–87
- Morilla MJ, Romero EL. (2019) Ultradeflexible phospholipid vesicles as a drug delivery system : a review. *Res. Rep. Transdermal Drug Deliv.*;4:55–69
- Nayak D, Tippavajhala VK. (2021) A Comprehensive Review on Preparation, Evaluation and Applications of Deformable Liposomes *Iran J Pharm Res. Winter*;20(1):186-205. doi: 10.22037/ijpr.2020.112878.13997. PMID: 34400952; PMCID: PMC8170744.
- Patel M, Joshi A, Hassanzadeth H, et al. (2011). Quantification of dermal and transdermal delivery of meloxicam gels in rabbits. *Drug Dev Ind Pharm* 37:613–17
- Zhang JY, Fang L, Tan Z, et al. (2009). Influence of ion-pairing and chemical enhancers on the transdermal delivery of meloxicam. *Drug Dev Ind Pharm* 35:663–70