

УДК 615.453.6:[615.015.42+615.07]

**ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ IN VITRO
ТАБЛЕТОК С ИБУПРОФЕНОМ**

Подгурская В.В., Савченко И.А., Корнеева И.Н., Лукша Е.А., Попова А.П.
ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск,
e-mail: irina0458@yandex.ru

Одним из нестероидных противовоспалительных средств, часто применяющимся в клинической практике, в том числе и в педиатрии, является ибупрофен, который оказывает выраженные противовоспалительный, жаропонижающий и анальгетический эффекты, что в сочетании с высокой степенью безопасности в безрецептурных дозах, предсказуемостью побочных эффектов, хорошей переносимостью и достаточно низким риском развития осложнений послужило причиной его широкого распространения. Актуальной задачей современного фармацевтического анализа является разработка недорогих и точных экспресс-методов определения биоэквивалентности лекарственных веществ в различных лекарственных формах. С помощью теста «Растворение» в среде фосфатного буферного раствора с рН 6,8 в работе исследована биодоступность in vitro таблеток с ибупрофеном четырёх различных производителей. Для определения концентрации ибупрофена в растворе использован метод спектрофотометрии в УФ-диапазоне. Изучены профили растворения изучаемых лекарственных средств, рассчитаны коэффициенты подобия, указывающие на статистически значимые различия. Было установлено, что все выбранные объекты соответствуют требованиям ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Через 45 минут из всех образцов в среду растворения перешло не менее 75% ибупрофена. Определены лекарственные препараты с наибольшей скоростью высвобождения действующего вещества. Проведено микроскопическое исследование выбранных препаратов, которое показало различие в строении кристаллов. Выдвинута гипотеза о влиянии вспомогательных веществ на скорость и полноту высвобождения действующего вещества из таблетированных лекарственных форм. Сформулированы рекомендации для врачей и фармацевтических работников по консультированию пациентов и клиентов аптек.

Ключевые слова: биодоступность, ибупрофен, нестероидные противовоспалительные средства, взаимозаменяемость препаратов, скорость наступления эффекта

**THE INVESTIGATION OF BIOAVAILABILITY OF IN VITRO
TABLETS WITH IBUPROFEN**

Podgurskaya V.V., Savchenko I.A., Korneeva I.N., Luksha E.A., Popova A.P.
Omsk State Medical University, Omsk, e-mail: irina0458@yandex.ru

One of nonsteroid anti-inflammatory drugs frequently used in clinical practice, including pediatrics, is ibuprofen, which renders expressed anti-inflammatory, febrifugal and analgesic effects that together with high degree of safety in non-prescribed doses, predictability of side effects, good bearableness and low risk of development of complications became the reason of his wide circulation. An urgent task of modern pharmaceutical analysis is to develop inexpensive and accurate expresses-methods of detection of bioequivalence of medicinal substances in various dosage forms. We investigated the bioavailability of in vitro tablets with ibuprofen of four various manufacturers with the help of the Dissolution test. The method of spectrophotometry in UV-range was used to detect the concentration of ibuprofen in solution. The profiles of dissolution of medical products are investigated, the factors of similarity indicating on statistically significant distinctions was designed. It was found that all the selected objects meet the requirements of GPM.1.4.2.0014.15 «Dissolution for solid dosage forms». After 45 minutes from all the samples, not less than 75% of ibuprofen passed into the dissolution medium. Drugs with the highest release rate of the active substance were determined. Microscopic research of chosen pills showed distinction in crystals structure. We put forward a hypothesis of influence of auxiliary substances on speed and completeness of liberation of active substance from dosage forms. Recommendations for doctors and pharmaceutical workers on consulting of patients and drug stores' customers are formulated.

Keywords: bioavailability, ibuprofen, nonsteroid anti-inflammatory drugs, interchangeability of pills, speed of approach of effect

На фармацевтическом рынке г. Омска представлено большое количество препаратов ибупрофена в различных лекарственных формах и дозировках, что затрудняет выбор провизором конкретного препарата при фармацевтическом консультировании потребителей. При изучении доступных литературных источников нам не удалось обнаружить данных по сравнительному изучению кинетики растворения бренда и дженериков ибупрофена.

Ибупрофен относится к группе нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и применяется при болях различного генеза, в том числе довольно широко – в детской практике [1, 2]. Для НПВС скорость наступления эффекта и, следовательно, облегчения боли можно назвать одним из главных факторов, влияющих на выбор препарата конечными и промежуточными потребителями. Биодоступность препарата, то есть скорость, с которой активная

субстанция всасывается из готовой лекарственной формы и поступает в кровоток, можно косвенно выявить с помощью теста «Растворение»: препарат, высвобождающий наибольшее количество действующего вещества в среду растворения в первые 5–10 минут проведения испытания, может считаться самым быстродействующим среди других изучаемых препаратов [3, 4].

В связи с вышесказанным целью работы является изучение кинетики растворения таблеток с ибупрофеном разных производителей для обоснованного консультирования пациентов врачами и фармацевтическими работниками.

Материалы и методы исследования

Объекты исследования. Для проведения испытания использовались таблетки с ибупрофеном по 200 мг, покрытые оболочкой:

- Нурофен «Рекитт Бенкизер Хелскэр Интернешнл Лтд», Великобритания;
- Ибупрофен ПАО «Биосинтез», Россия;
- Ибупрофен ОАО «Синтез», Россия;
- Ибупрофен «Борисовский завод медицинских препаратов» («БЗМП»), Беларусь.

Препараты были приобретены в розничной аптечной сети г. Омска.

Реактивы. Натрия гидрофосфат (х.ч., ГОСТ 4172-76, ООО «Омскреактив»); кислота лимонная (х.ч., ГОСТ 3652-69, ООО «Омскреактив»); феррицианид калия (х.ч., ГОСТ 4206-75, ООО «Омскреактив»); спирт этиловый 96% (ОГУП «Омская фармацевтическая фабрика»); вода очищенная, соответствующая требованиям ФС.2.2.0020.15 «Вода очищенная».

Приборы и оборудование. Исследование кинетики растворения таблеток проводили на Приборе для испытания таблеток и капсул на растворение (ООО НПК «Текномед»). Прибор состоит из стеклянного сосуда вместимостью 500 мл, лопастной мешалки и водяной бани для поддержания температуры среды растворения $37,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Навески брали на аналитических весах ОНАУС (ООО «Старт») с точностью 0,0002 г.

Для осуществления микроскопических исследований использовали микроскоп стереоскопический Микромед МС-1 (ООО «Оптические приборы»).

Количественное определение высвободившегося из таблеток ибупрофена проводили по методике И.П. Сыроватского с соавторами [5]. Анализ проб на содержание действующего вещества проводили на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) в интервале длин волн от 220 до 300 нм в кварцевых кюветках с толщиной слоя 1 см.

Методика проведения испытания по тесту «Растворение»

Приготовление фосфатного буферного раствора рН 6,8 осуществляли согласно ОФС.1.3.0003.15 «Буферные растворы».

Тест «Растворение» проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Сосуд аппарата для растворения наполняли 1 л фосфатного буферного раствора с рН 6,8, доводили температуру среды растворения до $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Таблетку испытуемого препарата помещали в сосуд, включали вращение (100

об/мин). Пробы отбирались каждые 5 минут после начала эксперимента (через 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 минут) на $\frac{1}{2}$ расстояния между поверхностью среды растворения и верхней частью лопасти мешалки и на расстоянии не менее 1 см от стенок сосуда для растворения.

Количественное определение ибупрофена методом спектрофотометрии

Измерение проводили при длине волны 259 ± 2 нм. В качестве раствора сравнения использовали фосфатный буферный раствор рН 6,8.

Расчет количества ибупрофена рассчитывали по формуле

$$X = \frac{D_x \cdot a_{\text{вос}} \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot V_3' \cdot K_{\text{пер}} \cdot 100 \cdot 100}{D_{\text{вос}} \cdot a_x \cdot V_3 \cdot V_1' \cdot V_2' \cdot (100 - W)},$$

где D_x и $D_{\text{вос}}$ – оптические плотности определяемого вещества и образца сравнения соответственно;

a_x и $a_{\text{вос}}$ – точные навески определяемого вещества и образца сравнения соответственно, г;

V_1, V_2 – объемы приготовленного раствора определяемого вещества, мл;

V_3 – объем аликвоты определяемого вещества, мл;

V_1', V_2' – объемы приготовленного раствора образца сравнения, мл;

V_3' – объем аликвоты образца сравнения, мл;

100 – коэффициент для пересчета в проценты;

W – влажность, %;

$K_{\text{пер}}$ – коэффициент пересчета по феррицианиду калия (в 0,1 М растворе гидроксида натрия равен 2,279).

Получение микрорисунков изучаемых препаратов

Около 0,05 г измельченной в ступке таблеточной массы помещали в пробирку, прибавляли 5 мл спирта этилового, встряхивали в течение 2 мин, фильтровали через бумажный фильтр. Каплю фильтрата помещали на предметное стекло, после полного высыхания рассматривали под микроскопом.

Обработка полученной информации проведена с помощью пакета лицензионных программ по статистической обработке данных «Statistica».

Результаты исследования и их обсуждение

Состав объектов исследования представлен в таблице.

В результате проведения испытаний были построены профили растворения изучаемых препаратов (рис. 1).

Из полученных данных следует, что все препараты соответствуют требованиям Государственной фармакопеи (ГФ) по тесту «Растворение», поскольку через 45 минут в среду растворения высвободилось не менее 75% ибупрофена. При этом уже через 5 минут из препаратов Нурофен и Ибупрофен ПАО «Биосинтез» высвободилось более 70% действующего вещества, из чего можно сделать вывод, что пациент может ощутить эффект от приёма препарата уже через 5 минут.

Для сопоставления профилей растворения ВОЗ [6, 7] рекомендует рассчитывать коэффициент подобия f_2 , который оценивает

подобие двух кривых профиля растворения в %. Коэффициент подобия рассчитывается по следующей формуле:

$$f_2 = 50 \cdot \lg \left(100 \cdot \sqrt{ \frac{1}{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2} } \right),$$

где n – число временных точек,

R_t – высвобождение препарата сравнения во временной точке t ,

T_t – высвобождение из испытуемого препарата в точке t .

Считается, что значимые различия между кривыми профилей растворения отсутствуют, если коэффициент подобия принимает значения от 51 до 100.

В табл. 2 приведены рассчитанные коэффициенты подобия для профилей растворения изучаемых лекарственных средств.

Таблица 1

Состав исследуемых препаратов ибупрофена

| Образец | Действующее вещество | Вспомогательные вещества |
|-----------------------|----------------------|---|
| Нурофен | Ибупрофен 200 мг | Акации камедь, кармеллоза натрия, кислота стеариновая, кремния диоксид коллоидный , кроскармеллоза натрия, макрогол 6000, натрия лаурилсульфат, натрия цитрата дигидрат, сахароза , тальк, титана диоксид , чернила черные |
| Ибупрофен «Биосинтез» | | Сахароза , титана диоксид, ванилин , воск, декстрин, желатин, кислотный красный 2С , крахмал картофельный , магния стеарат, мука пшеничная , повидон низкомолекулярный, сахарная пудра |
| Ибупрофен «Синтез» | | Кремния диоксид коллоидный , сахароза , тальк, ванилин , воск, желатин, кислотный красный 2С , повидон низкомолекулярный , кальция стеарат , магния карбонат |
| Ибупрофен «БЗМП» | | Тальк , титана диоксид , крахмал картофельный , магния стеарат , повидон низкомолекулярный , кальция стеарат , макрогол 3350, лецитин |

Примечание. Полу жирным шрифтом выделены вещества, входящие в состав нескольких препаратов разных производителей.

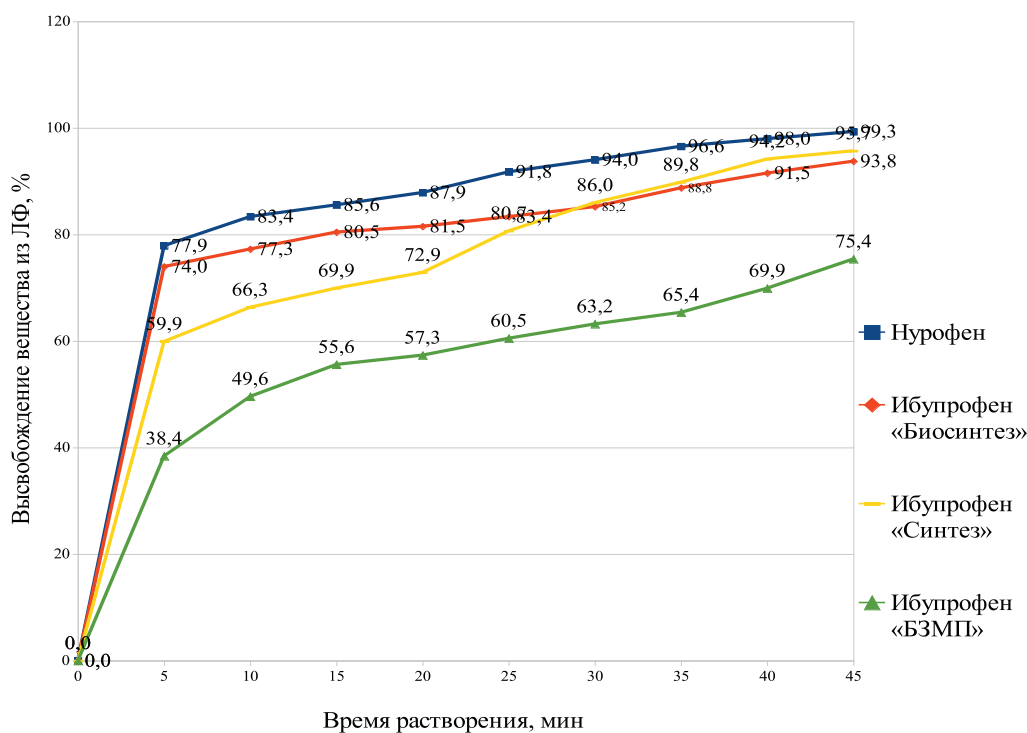


Рис. 1. Профили растворения испытуемых препаратов

Таблица 2

Коэффициенты подобия для профилей растворения испытуемых препаратов

| Образец | Нурофен | Ибупрофен «Биосинтез» | Ибупрофен «Синтез» | Ибупрофен «БЗМП» |
|-----------------------|---------|-----------------------|--------------------|------------------|
| Нурофен | – | 58,6 | 45,6 | 25,2 |
| Ибупрофен «Биосинтез» | 58,6 | – | 55,7 | 30,2 |
| Ибупрофен «Синтез» | 45,6 | 55,7 | – | 34,6 |
| Ибупрофен «БЗМП» | 25,2 | 30,2 | 34,6 | – |

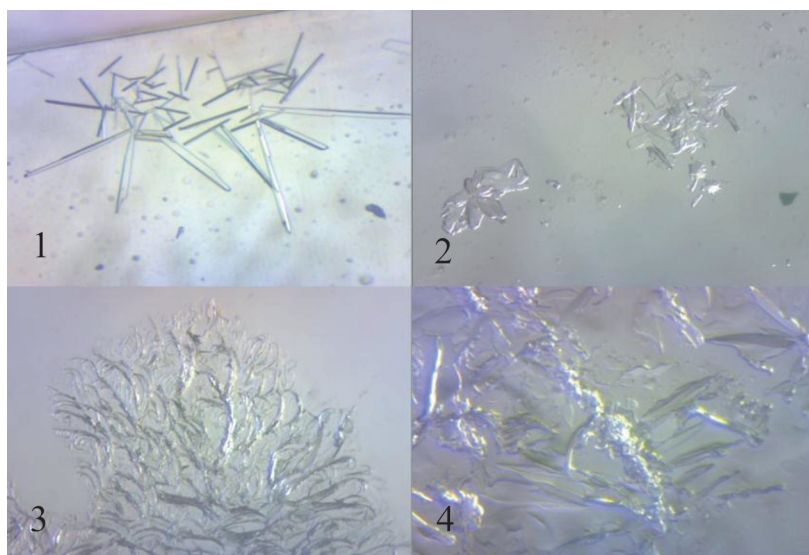


Рис. 2. Микрорентгенографические изображения изучаемых ЛП после растворения в спирте: 1 – Нурофен, 2 – Ибупрофен ПАО «Биосинтез», 3 – Ибупрофен ОАО «Синтез», 4 – Ибупрофен «БЗМП»

Проведенные расчёты показали, что значимых различий в кривых профилей растворения не выявлено для пар Нурофен и Ибупрофен ОАО «Биосинтез», Ибупрофен ОАО «Биосинтез» и Ибупрофен ПАО «Синтез», в связи с чем можно говорить о сходной кинетике высвобождения ибупрофена из данных препаратов. Для остальных препаратов различие в профилях растворения статистически значимо.

Различие в биодоступности лекарственных средств *in vitro* может быть связано со вспомогательными веществами, входящими в состав препаратов. Совместное влияние вспомогательных веществ было выявлено при микроскопическом исследовании объектов анализа.

Микрорентгенографические изображения всех четырёх лекарственных препаратов имеют значительные различия (рис. 2).

Оригинальный препарат (1) представлен острыми игольчатыми кристаллами, в образце 2 видны фрагментированные группы мелких кристаллов, а препараты 3 и 4 представляют собой аморфные образова-

ния. Полученные результаты коррелируют с литературными данными [8] о влиянии на кинетику растворения таблеток вспомогательных веществ из группы смазывающих.

Результаты изучения скорости растворения образцов и микроскопических исследований позволяют предположить, что таблетки со стеариновой кислотой (в данном случае Нурофен) высвобождают действующее вещество значительно быстрее, чем содержащие магния стеарат (Ибупрофен ПАО «Биосинтез») и/или кальция стеарат (Ибупрофен ОАО «Синтез», Ибупрофен ОАО «БЗМП»).

Заключение

1. Все выбранные объекты соответствуют требованиям ОФС.1.4.2.0014.15 «Растворение для твердых дозированных лекарственных форм». Через 45 минут из всех образцов в среду растворения перешло не менее 75% ибупрофена. Наибольшая скорость высвобождения обнаружена у препарата «Нурофен»: уже через 5 минут в среде растворения определяется 77,9% действующей

щего вещества. Более 75% ибупрофена высвобождается в среду растворения из препарата «Ибупрофен» (ПАО «Биосинтез») через 10 минут, из «Ибупрофен» (ОАО «Синтез») – через 20–25 минут, из «Ибупрофен» («Борисовский завод медицинских препаратов», «БЗМП») – через 45 минут.

2. При микроскопическом исследовании выбранных препаратов обнаружены значительные различия в строении кристаллов. Данное наблюдение требует дальнейших исследований для выявления влияния вспомогательных веществ на биодоступность ибупрофена из лекарственных средств.

3. Разработаны рекомендации для консультирования клиентов аптек и пациентов: обезболивающий и жаропонижающий эффекты при применении препаратов «Нурофен» и «Ибупрофен» (производства ПАО «Биосинтез») могут наступить уже через 5–10 минут после приёма, в связи с чем их выбор предпочтителен в детской практике или в случае, если критически важно скорейшее избавление от боли. При отпуске из аптеки препаратов «Ибупрофен» (ОАО «Синтез») и «Ибупрофен» («БЗМП») следует предупреждать пациента, что фармакологический эффект наступит через 20–40 минут.

Список литературы

1. Марушко Ю.В. Доказательная база эффективности и безопасности применения ибупрофена в педиатрии / Ю.В. Марушко, Ю.И. Тодыка, И.И. Гарбар // Украинский медицинский журнал. – 2013. – № 5 (97). URL: <http://www.umj.com.ua/?p=67739> (дата обращения: 01.06.2018).
2. Регистр лекарственных средств. Ибупрофен [Электронный ресурс]. – URL: https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_100.htm (дата обращения: 01.06.2018).
3. ОФС.1.4.2.0014.15 Растворение для твердых дозированных лекарственных форм [Электронный ресурс]. – URL: <http://pharmascopoeia.ru> (дата обращения: 01.06.2018).
4. Использование теста «растворение» для предварительной оценки биоэквивалентности препаратов кислоты ацетилсалициловой / А.П. Попова [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 10–2. – С. 302–305.
5. Пат. 2333490 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/15. Способ количественного определения ибупрофена / И.П. Сыроватский, Е.М. Артасюк, Е.А. Илларионова; заявитель и патентообладатель Иркутский гос. мед. ун-т. – № 2006131641/15; заявл. 01.09.2006; опубл. 10.09.2008, Бюл. № 25. – 6 с.
6. Guidelines on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr*. – EMA. – 2010. – P. 27.
7. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on registration Requirements to Establish Interchangeability. – WHO Technical Report Series. – № 937, Annex 7. – 2006.
8. Влияние различных вспомогательных веществ из группы смазывающих на технологические характеристики и кинетику растворения таблеток // Фармацевтические технологии и упаковка. – 2017. – № 4. – С. 42–45. URL: http://www.medbusiness.ru/Images/FTU_Content/FTU_4-17/FTU_4_2017_42-45.pdf (дата обращения: 01.06.2018).