

ИЗУЧЕНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИБУПРОФЕНА

И. Е. Шохин, Г. В. Раменская, Г. Ф. Василенко, Е. А. Малашенко

Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова

Поступила в редакцию 17.09.2009 г.

Аннотация. В работе проведено изучение сравнительной кинетики растворения генерических лекарственных средств ибупрофена в соответствии с требованиями к проведению процедуры «био-вейвер» согласно требованиям ВОЗ с целью оценки возможности замены фармакокинетических исследований *in vivo* испытаниями *in vitro*. Сделано заключение о невозможности рекомендации использования процедуры «био-вейвер» для генериков ибупрофена.

Ключевые слова: ибупрофен, тест «растворение», био-вейвер.

Abstract. In the current dissolution kinetics of generic ibuprofen was performed according to WHO biowaiver Guidelines in order to evaluate possibility to exchange *in vivo* pharmacokinetic studies to *in vitro* dissolution. It was proved, that ibuprofen is eligible for biowaiver.

Keywords: ibuprofen, dissolution test, biowaiver.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с современной нормативной документацией ВОЗ и FDA для некоторых генерических лекарственных средств исследования биоэквивалентности *in vivo*, используемые для заключения об их эффективности и безопасности [1], можно заменить изучением сравнительной кинетики растворения *in vitro* согласно процедуре «био-вейвер», в основу которой положена биофармацевтическая классификационная система (БКС) [2, 3]. Активные ингредиенты лекарственных средств согласно БКС классифицируются по проницаемости и растворимости [2—4]:

- класс I — высокая растворимость, высокая проницаемость;
- класс II — низкая растворимость, высокая проницаемость;
- класс III — высокая растворимость, низкая проницаемость;
- класс IV — низкая растворимость, низкая проницаемость.

Для принятия решения в отношении возможности рекомендации замены исследований биоэквивалентности изучением сравнительной кинетики растворения согласно требованиям ВОЗ необходимо рассмотреть:

- растворимость и проницаемость активного ингредиента;

- профили растворения генерического и референтного препаратов в средах растворения со значениями pH 1,2, 4,5 и 6,8;

- информацию о вспомогательных веществах, входящих в состав лекарственного средства;

- возможные риски принятия ошибочного решения в отношении био-вейвера с учетом случаев, когда для доказательства биоэквивалентности необходимы исследования *in vivo* [3].

Задачей настоящей работы являлось изучение биофармацевтических свойств и сравнительной кинетики растворения ЛС ибупрофена для принятия решения о возможности рекомендации процедуры «био-вейвер» для его генериков.

Ибупрофен — нестероидное противовоспалительное средство (НПВС) [5], обладающее анальгезирующим, противовоспалительным и жаропонижающим действием [6]. На российском фармацевтическом рынке генерические лекарственные средства ибупрофена широко представлены в различных лекарственных формах для наружного и внутреннего применения, таких как таблетки, покрытые оболочкой, капсулы, крем, гель и др. [5]. На рынке имеется значительное количество препаратов ибупрофена в форме таблеток, покрытых оболочкой в дозировках 200 и 400 мг [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемый препарат: Ибупрофен, таб. 0,2, производитель РУП «Борисовский завод медицинских препаратов», республика Беларусь.

Референтный препарат: МИГ® — 400, таб. 0,4, производитель Berlin-Chemie, Германия.

МЕТОДИКА ИЗУЧЕНИЯ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ

Изучение сравнительной кинетики растворения проводили в соответствии с требованиями ВОЗ в трех буферных средах с pH 1,2 (солянокислый буфер); 4,5 (ацетатный буфер); 6,8 (фосфатный буфер).

Все буферы готовили по методикам Американской Фармакопеи XXX. Солянокислый буфер готовили путем смешивания кислоты хлороводородной 2М, калия хлорида и воды дистиллированной. Ацетатный буфер готовили путем смешивания кислоты уксусной 2М, натрия ацетата и воды дистиллированной. Фосфатный буфер готовили путем смешивания калия гидрофосфата, натрия дигидрофосфата и воды дистиллированной. Боратный буфер готовили путем смешивания кислоты борной, натрия гидроксида и воды дистиллированной. pH растворов измеряли на pH-метре, в случае необходимости доводили pH до необходимого значения 0,1 М HCl или 0,1 М NaOH.

Изучение сравнительной кинетики растворения проводили в соответствии с требованиями Методических Указаний МЗиСР РФ «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств», приложение 4. Условия проведения теста «растворение»: аппарат — Егвека «Лопастная мешалка», температура — 37° С, скорость вращения лопасти — 75 об/мин, объем среды растворения — 500 мл.

Последовательный отбор проб проводили через 10, 15, 20, 30, 45 мин по 5 мл, причем такой же объем соответствующего буферного раствора добавлялся в среду растворения для сохранения объема. Полученные пробы охлаждали при комнатной температуре в течение 20—30 мин, затем фильтровали через бумажный фильтр «синяя лента». Для получения статистически достоверных результатов исследование проводили 12 раз для каждого препарата.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количественный анализ проводили методом УФ-спектрофотометрии. Оптическую плотность проб измеряли на спектрофотометре Agilent, оснащенной программой для обработки данных, при длине волны 264 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряли оптическую плотность раствора стандарта ибупрофена с концентрацией 0,4 мг/мл в соответствующем буфере. В качестве раствора сравнения брали тот же буферный рас-

твор, который использовался в качестве среды растворения.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА

Статистическую обработку проводили с помощью программы MS Excel. Эквивалентность кинетики растворения лекарственных средств ибупрофена оценивали, исходя из фактора сходимости (f_2). Для каждой временной точки производился расчет стандартных отклонений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для принятия решения о возможности рекомендации проведения процедуры «биоэвейвер» для препаратов ибупрофена были оценены такие биофармацевтические свойства лекарственного вещества, как растворимость и проницаемость, а также проведено изучение сравнительной кинетики растворения лекарственных средств.

РАСТВОРИМОСТЬ

Ибупрофен, входящий в состав большинства его лекарственных средств, представляет собой рацемическую смесь 2-(4-изобутилфенил)-пропионовой кислоты. Структурная формула ибупрофена приведена на рис. 1 [7].

Ибупрофен обладает слабыми кислотными свойствами, $pK_a=4,4$ [7]. В связи с этим, его растворимость существенно зависит от значения pH: так, при pH 1,2 — 0,038 мг/мл, при pH 4,5 — 0,084 мг/мл, при pH 6,8 — 3,37 мг/мл соответственно [8]. Поэтому согласно требованиям ВОЗ по биофармацевтической классификации ибупрофен относят к «низко растворимым» лекарственным веществам [3], несмотря на его высокую растворимость при pH 6,8.

ПРОНИЦАЕМОСТЬ

Данные по проницаемости ибупрофена получены как путем проведения фармакокинетических исследований, так и на моделях (культура клеток Сасо II). Абсолютная биодоступность ибупрофена имеет значение около 100 %. Данные по проницаемости, полученные путем фармакокинетических исследований или методом кишечной перфузии, рекомендуется считать достоверными [9].

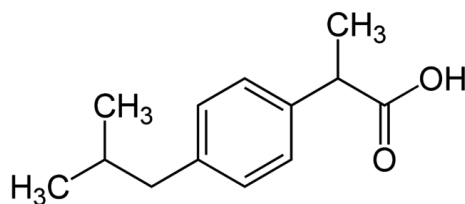


Рис. 1. Структурная формула ибупрофена

Таким образом, учитывая, что ибупрофен имеет «низкую растворимость» и «высокую проницаемость», его следует относить ко II классу БКС.

СПРАВНИТЕЛЬНАЯ КИНЕТИКА РАСТВОРЕНИЯ

Для лекарственных средств, имеющих в своем составе активный ингредиент II класса БКС, высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы является лимитирующей стадией попадания их в системный кровоток [9]. Эти лекарственные средства являются классическими объектами для исследования по тесту «растворение», поскольку именно для них наибольшее значение имеет технология производства: размер частиц субстанции, ее кристаллическое состояние, вид и свойства лекарственной формы [10].

ВОЗ, в отличие от FDA, допускает проведение процедуры «биоэвейвер» для некоторых лекарственных средств, содержащих лекарственные вещества II класса. Для этого ЛС должны удовлетворять следующим требованиям:

1. активный ингредиент, входящий в его состав, должен обладать слабокислыми свойствами и иметь «высокую растворимость» при pH 6,8, но не при pH 1,2 и 4,5;
2. профили кинетики растворения референтного и исследуемого ЛС должны быть эквиваленты

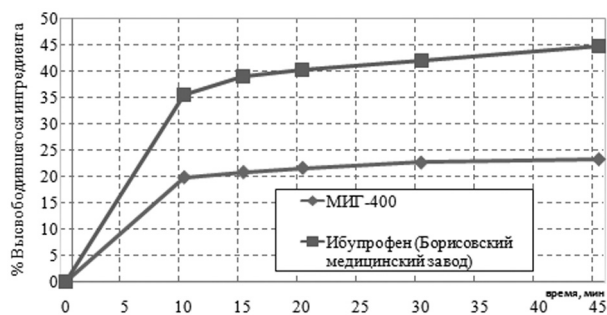


Рис. 2. Усредненные профили сравнительной кинетики растворения препаратов ибупрофена в ацетатном буфере, pH 4,5 ($n=12$)

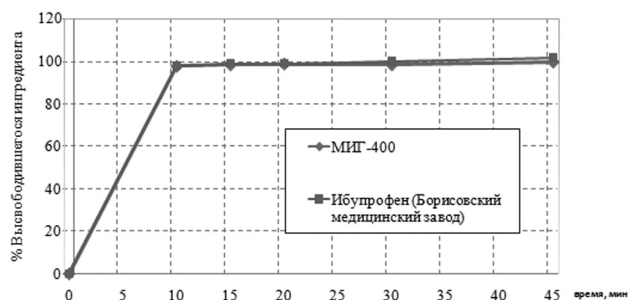


Рис. 3. Усредненные профили сравнительной кинетики растворения препаратов ибупрофена в фосфатном буфере, pH 6,8 ($n=12$)

буферных растворах со значениями pH 1,2, 4,5 и 6,8 при использовании лопастной мешалки (75 об/мин) или вращающейся корзинки (100 об/мин).

В монографии по биоэвейверу для ибупрофена, подготовленной FIP указано, что генерические ЛС ибупрофена, представленные на немецком фармацевтическом рынке, имеют сходные профили растворения при pH 1,2, 4,5, 6,8, причем 85% активного ингредиента высвобождается уже спустя 30 мин [8]. Для изученных нами генерических ЛС ибупрофена эквивалентность профилей наблюдалась только при pH 6,8, причем для установления эквивалентности не потребовалась математическая оценка, поскольку высвобождение активного ингредиента составляло более 85% через 15 минут. При pH 4,5 не наблюдалось эквивалентности профилей ($f_2=111,22$) и полного высвобождения активного ингредиента — около 40% для временной точки 45 мин. В солянокислом буфере (pH 1,2) ибупрофен практически не переходит в среду растворения, что связано с его кислотными свойствами и низкой растворимостью при данном значении pH [3].

Профили сравнительной кинетики растворения препаратов ибупрофена приведены на рис. 2 и 3.

ВЫВОДЫ

Ибупрофен относится ко II классу БКС: имеет низкую растворимость и высокую кишечную проницаемость, причем данные по проницаемости можно считать достоверными.

По результатам изучения сравнительной кинетики растворения, статистической обработки, расчета фактора сходимости наблюдается эквивалентность профилей растворения препаратов ибупрофена при 6,8 (высвобождение субстанции более 85% через 15 минут), при pH 4,5 эквивалентности профилей не наблюдается ($f_2=111,22$), при pH 1,2 активный ингредиент не переходит в среду растворения.

На основании полученных данных сделано заключение о невозможности рекомендации использования процедуры «биоэвейвер» для генериков ибупрофена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Методические указания «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств». Под ред. В.Г. Кукеса, Фисенко В.П. — М., 2008. — 34 с.
2. Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, 2000, FDA (2000).

3. WHO Technical Report Series 937, annex 8 «Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms». WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations (2006).

4. Guidance for Industry «Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Scale-Up and Postapproval Changes: Chemistry, Manufacturing, and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation», FDA, (1995).

5. Государственный реестр лекарственных средств, «Ремедиум», Том 1, с. 230, (2008).

6. Регистр Лекарственных Средств. Ибупрофен. Описание. http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_100.htm.

7. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. 3rd edition, Pharmaceutical Press, 2004.

8. *Pohhast H., Dressman J., Junginger H. et al.* Bio-waiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ibuprofen / Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 94, No 10, (2005), P. 2121—2131.

9. *Lindenberg M., Kopp S., Dressman J.* Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system / European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, No 58 (2004) 265—278.

10. *Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л.* Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты / Вестник НЦЭСМП. — №1, 2007.

Шохин И. Е. — сотрудник Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Раменская Г. В. — профессор, заведующая кафедрой фармацевтической химии с курсом токсикологической химии Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова; тел.: (495) 690-4393

Малашенко Е. А. — сотрудник Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Василенко Г. Ф. — сотрудник ФГУ «Научный Центр экспертизы средств медицинского применения» Росздрава

Shokhin I. E. — сотрудник Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Ramenskaya G. V. — professor, managing chair of pharmaceutical chemistry with a course in toxicological chemistry of Sechenov Moscow Medical Academy; tel.: (495) 690-4393

Milashenko E. A. — сотрудник Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова

Vasilenko G. F. — сотрудник ФГУ «Научный Центр экспертизы средств медицинского применения» Росздрава