

ПОРІВНЯЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОФІЛІВ РОЗЧИНЕННЯ КОМБІНОВАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ГРУПИ АНАЛЬГЕТИКІВ

Тарасенко Г.В., Кириченко А.О.

Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

Вступ. Проблема правильного і доцільного призначення та застосування лікарських засобів існує у всьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), більше 50% всіх лікарських засобів (ЛЗ) призначаються недоцільно, а більше 1/2 пацієнтів неправильно приймають препарати [1]. Головний біль є одним з найрозповсюджених симптомів, з яким часто стикаються в практиці лікаря або провізора. За даними ВООЗ головний біль в розвинених країнах виявляють у 2/3 чоловіків і більше 80% жінок. Від хронічного головного болю щодня страждає приблизно кожна 20-та людина в світі [3].

Кількість знеболювальних ЛЗ, які відносяться як до рецептурної, так і до безрецептурної груп, дуже значна, і становить близько 15 % від загальної кількості зареєстрованих в Україні ЛЗ (без урахування форм випуску). Фармакологічно дією нестрероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) є здатність знижувати температуру, знеболювати і зменшувати запальний процес. Ці ЛЗ не є гормональними і діють пригнічуючи фермент циклооксигеназу, який складається з двох частин і відповідає за вироблення речовин, що дають сигнал до центру терморегуляції про необхідність підвищення температури.

НПЗЗ поділяють на два покоління ЛЗ:

- першого покоління. Діючими речовинами є ібупрофен, парацетамол, ацетилсаліцилова кислота, фенілбутазон, диклофенак, метамізол натрію, індометацин та інші. Ці речовини пригнічують обидві частини циклооксигенази, але при їх застосуванні спостерігається значна кількість побічних ефектів – олігоурія, бронхоспазм, виразкоутворення, порушення роботи органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), печінки і нирок.

- другого покоління (створені в останні 20 років). Діючими речовинами є мелоксикам, німесулід, коксиби. Вони пригнічують окремі частини циклооксигенази, не мають недоліків ЛЗ першого покоління, але застосування цих ЛЗ негативно позначається на роботі серця.

В Україні за результатами аналізу «Топ-15 брендів за об'ємом аптечних продажів лікарських засобів в грошовому виразі» за підсумками липня 2016 р. продаж препарату Цитрамон займає другу позицію, причому за аналогічний період 2014-2015 рр. він займав третю позицію [2]. Велика популярність і широке його застосування в медичній практиці обумовлені тим, що при застосуванні в терапевтичних дозах він ефективний і достатньо безпечний (має мінімальну кількість побічних ефектів). Ще однією суттєвою перевагою безрецептурного засобу є його доступна ціна.

Комбіновані ЛЗ групи анальгетики-антипіретики, основними активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) яких є ацетилсаліцилова кислота (АСК), парацетамол та кофеїн, застосовують для симптоматичної терапії больового синдрому слабкої та помірної вираженості (різного генезу): головний біль,

мігрень, зубний біль, невралгія, міалгія, артралгія, альгодісменорея.

АСК має жарознижуючу та протизапальну дію, послабляє біль, особливо спричинений запальним процесом, а також помірковано пригнічує агрегацію тромбоцитів і тромбоутворення, поліпшує мікроциркуляцію у вогнищі запалення. Парацетамол проявляє аналгетичну, жарознижуючу і вкрай слабку протизапальну дію, що пов'язано з його впливом на центр терморегуляції в гіпоталамусі та слабко вираженою здатністю інгібувати синтез простагландинів у периферичних тканинах. Як аналгезивний, так і антипіретичний ефекти АСК та парацетамолу підвищуються при приєднанні до комбінації кофеїну. Кофеїн підвищує рефлекторну збудливість спинного мозку, збуджує дихальний і судиноруховий центри, розширює кровоносні судини кісткових м'язів, головного мозку, серця, нирок, знижує агрегацію тромбоцитів; зменшує сонливість, почуття втоми, підвищує розумову та фізичну працездатність. У даній комбінації кофеїн у малій дозі практично не робить стимулюючої дії на ЦНС, однак сприяє нормалізації тону судин мозку та прискоренню кровотоку.

Мета дослідження. Метою роботи було проведення порівняльних досліджень профілів розчинення комбінованих ЛЗ групи анальгетики-антипіретики шляхом визначення швидкості вивільнення АСК та парацетамолу з препаратів для подальшої оцінки їх еквівалентності в умовах *in vitro*. Об'єктами дослідження обрано зразки ЛЗ системної дії з негайним вивільненням для орального застосування в твердій дозованій лікарській формі (таблетки), основними діючими речовинами яких є АСК, парацетамол та кофеїн, що містять однакову кількість АФІ і подібні допоміжні речовини, тобто є фармацевтично еквівалентними препаратами.

Методи дослідження. Аналітичні дослідження проводили на спектрофотометрі LAMBDA 35 (Perkin Elmer, США) в УФ-області при довжинах хвиль 275 нм і 257 нм з товщиною поглинаючого шару 1 см, на приборі для розчинення твердих дозованих форм ERWEKA DT 80 (Німеччина) з автоматичним відбором проб через певний час.

Вивчення кінетики розчинення проводили відповідно до монографії ДФУ, Доповнення 2 «5.N.2. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності генеричних лікарських засобів» [4], Настанови з дослідження біодоступності та біоеквівалентності [5] та також Керівництва ВООЗ [7].

Основні результати. До причин які можуть призвести до фармацевтичної нееквівалентності ліків (біодоступності) відноситься відмінність у фізико-хімічних характеристиках АФІ та погіршення здатності лікарської форми до вивільнення діючих речовин в залежності від кількості та властивостей допоміжних речовин, а також технологія виробництва лікарського препарату. Неправильно розроблена технологія виробництва препарату, а саме етапи підготовки таблеткової маси: сушка, подрібнення, просіювання, змішування, волога грануляція, сушіння, калібрування, опудрення, пресування можуть призвести до одержання неякісного готового продукту. В технологічному процесі виробництва препарату, а саме на стадії вологої грануляції, природа, кількість і концентрація зволожувача для грануляції, а також температурний режим процесу грануляції можуть призвести до зміни

фізико-хімічних характеристик АФІ, що в свою чергу може призвести до зменшення їхньої фармакологічної активності.

Для дослідження було обрано шість зразків комбінованих препаратів, які мали еквівалентний вміст АФІ, але різний склад допоміжних речовин. Склад обраних зразків препарату наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Склад діючих та допоміжних речовин в зразках препаратів

Компоненти лікарського препарату	Зразок №1	Зразок №2	Зразок №3	Зразок №4	Зразок №5	Зразок №6
діючі речовини						
Кислота ацетилсаліцилова	240 мг					
Парацетамол	180 мг					
Кофеїн	30 мг					
допоміжні речовини						
Кислота лимонна моногідрат	x	x	x	x	x	x
Крохмаль картопляний	x	x	x	x	x	x
Лактоза, моногідрат					x	
Полівінілпіролідон низькомолекулярний медичний	x	x	x	x	x	x
Натрію кроскармелоза				x	x	x
Целюлоза мікрокристалічна					x	
Кальцію стеарат	x	x	x		x	x
Магнію стеарат				x		
Тальк						x
Какао-порошок	x		x	x		x
Кислота аскорбінова			x			

Субстанції АСК та парацетамолу у дозі 500 мг відносяться до I класу біфармацевтичної системи класифікації (БКС) [6], тобто до речовини з високою біофармацевтичною розчинністю та високим ступенем проникнення. Таким чином можливо проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі.

Порівняльні властивості профілів рочинності досліджуваних зразків проводили з використанням ацетатного буферного розчину рН 4,5, який готували згідно ДФУ, Доповнення 2, 2.9.3, Тест «Розчинення» для твердих дозованих форм [4]. Дегазацію середовищ розчинення проводили шляхом нагрівання до температури $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$, з наступною фільтрацією під вакуумом крізь мембранний фільтр з розміром пор 45 мкм і інтенсивним перемішуванням під вакуумом протягом 5 хв. Випробування проводили на приладі ERWEKA DT 80 з використанням мішалок з лопатями; об'єм середовища розчинення – 900 мл; температура середовища розчинення – $(37,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$; швидкість обертання мішалок – 50 об/хв. Відбір проб проводили через 5, 10, 20, 30, 45, 60 хв. Отримані проби фільтрували крізь паперовий фільтр «синя стрічка». 1,0 мл одержаного фільтрату доводили відповідним середовищем розчинення до об'єму 25,0 мл. Для отримання статистично достовірних результатів дослідження проводили на 12 зразках кожного з препаратів. Кількісний вміст

АСК та парацетамолу визначали на спектрофотометрі LAMBDA 35 (Perkin Elmer, США) в УФ-області при довжинах хвиль 275 нм и 257 нм відповідно з товщиною поглинаючого шару 1см. На підставі одержаних результатів (середнє з 12 визначень) будували профілі розчинення АСК (див. рисунок 1) та парацетамолу (див. рисунок 2).

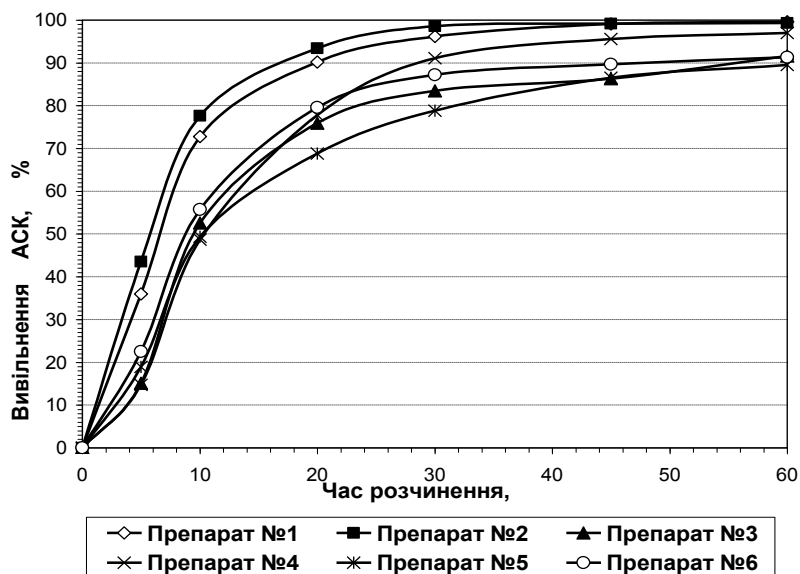


Рис. 1. Профілі кінетики розчинення АСК з досліджуваних зразків

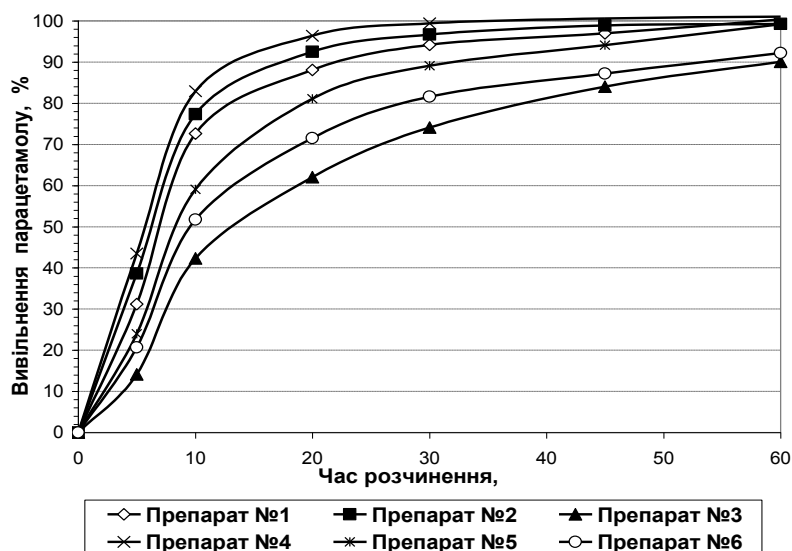


Рис. 2. Профілі кінетики розчинення парацетамолу з досліджуваних зразків

При проведенні досліджень з вивчення біоеквівалентності зразків препаратів крива концентрація/час використовується для оцінки величини та ступеня абсорбції. На підставі отриманих даних встановлено, що для зразків 1 та 2 (рис. 1) та для зразків 1, 2 та 4 (рис. 2) більш ніж 85% лікарського засобу розчиняється протягом 15 хвилин, тому профілі розчинення зразків 1 та 2 можуть прийматися як подібні без подальшої математичної оцінки.

Для зразку 4 встановлено, що при розчиненні через 30 хв. відбулося вивільнення більше 85 % АСК.

Подібність профілів розчинення для зразків 3, 4, 5 та 6 оцінювали за допомогою розрахунку коефіцієнта подібності (f_2), який повинен мати значення від 50 до 100 для можливості зробити висновок про відповідність кінетичних кривих:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [R(t) - T(t)]^2}{n}}} \right]$$

де, n – кількість точок контролю;

$R(t)$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла у розчин при кожній зазначеній точці контролю референтного лікарського засобу після початку дослідження;

$T(t)$ – середнє значення кількості діючої речовини, що перейшла у розчин при кожній зазначеній точці контролю випробовуваного лікарського засобу після початку дослідження.

Аналіз кінетики розчинення досліджуваних зразків 3, 4, 5 та 6 встановив, що для деяких зразків більше 85 % діючих речовин переходить у розчин за 30 хвилин, тому їх за характеристиками розчинення можна віднести до швидкорозчинних. Результати дослідження розчинення препаратів для підтвердження їх еквівалентності та розраховані значення фактору подібності (f_2) шляхом порівняння профілів розчинення кінетики розчинення АСК для парацетамолу для зразків 3, 4, 5 та 6 у порівнянні зі зразком 2 наведено в таблиці 2.

Таблиця 2

Дослідження розчинення АСК для парацетамолу та значення фактору подібності (f_2)

№ з/п	Час розчинення, хв.	Зразок № 3	Зразок № 4	Зразок № 5	Зразок № 6
		Розчинення АСК, %			
1	30	83,5	91,1	78,8	87,2
2	45	86,3	95,6	86,5	89,7
3	60	91,6	97	89,5	91,3
Фактор подібності (f_2)		$f_2 = 45 < 50$	$f_2 = 61 \geq 50$	$f_2 = 56 \geq 50$	$f_2 = 69 \geq 50$
Розчинення парацетамолу, %					
1	30	74,1	99,4	89,1	81,6
2	45	84	100,6	94,1	87,2
3	60	90,1	101	99,2	92,2
Фактор подібності (f_2)		$f_2 = 39 < 50$	$f_2 = 82 \geq 50$	$f_2 = 64 \geq 50$	$f_2 = 46 < 50$

На підставі отриманих даних встановлено, що при порівнянні профілів розчинення АСК для зразків 4, 5 та 6 у порівнянні зі зразком 2 розраховані значення фактору подібності $f_2 \geq 50$, тому їх профілі розчинення можна вважати подібними, а при порівнянні профілів розчинення АСК для зразка 3 у порівнянні зі зразком 2 значення фактору подібності $f_2 < 50$, тому профілі розчинення не є подібними. При порівнянні профілів розчинення парацетамолу для зразків 4 та 5 у порівнянні зі зразком 2 розраховані значення фактору подібності $f_2 \geq 50$, тому їх профілі розчинення можна вважати подібними, а при

порівнянні профілів розчинення парацетамолу для зразків 3 та 6 у порівнянні зі зразком 2 розраховані значення фактору подібності $f_2 < 50$, тому їх профілі розчинення не є подібними.

Проведеними дослідженнями встановлено, що з шести досліджуваних зразків лише чотири виявили подібність профілів розчинення. Можна зробити припущення, що на зменшення швидкості та повноти вивільнення АСК та парацетамолу зі зразків, впливають фізико-хімічні характеристики АФІ, такі як форма кристалів, їх розмір, поліморфізм, вміст у складі препаратів допоміжних речовин (в зразку 3 – аскорбінова кислота, а в зразку 6 – тальк), які можуть змінювати фізико-хімічні властивості як АФІ, так і готової лікарської форми в технологічному процесі виробництва ЛЗ, що в свою чергу, призводить до відмінностей профілів розчинності досліджуваних зразків.

Висновки. Проведені порівняльні дослідження профілів розчинення зразків комбінованих аналгетичних засобів з однаковим вмістом АФІ та розрахунки значень фактору подібності дозволили підтвердити подібність профілів розчинення для чотирьох (1, 2, 4 та 5) з шести обраних для дослідження зразків препаратів.

Список літератури

1. Безугла Н.П. Сучасні підходи до раціонального вибору аналгетиків-антипіретиків / Клінічна фармація. – 2001. – Т. 5, № 4. – С. 25-28.
3. Бриф-анализ фармрынка: итоги июля 2016 г. – №1054 (33) 29.08.2016. Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/382914>.
2. Головная боль в практике клинического провизора: современные подходы к фармакологической коррекции. – №887 (16) 22.04.2013. Режим доступу: <http://www.apteka.ua/article/227272>.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 2. – Х: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. – 620 с.
5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності. – ДП «Державний експертний центр МОЗ України», МОЗ України, – 2014. – 59 с. – (МОЗ України).
6. Чумак В.Г., Баула О.П., Соловійов А.І., Тишкін С.М., Колодій Ю.В. Проведення порівняльних досліджень *in vitro* для підтвердження еквівалентності лікарських засобів у твердій дозованій формі системної дії / Методичні рекомендації. – Київ: Державний фармакологічний центр МОЗ, 2007. – 30 с.
7. WHO EXPERT COMMITTEE ON SPECIFICATIONS FOR PHARMACEUTICAL PREPARATIONS, WHO Technical Report Series 937, Fortieth Report, Geneva. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_937_eng.pdf.