

Preferencje uwalniania ibuprofenu z rynkowych produktów leczniczych determinowanych udziałem substancji pomocniczych o charakterze polimerów

MICHAŁ KRZYSZTOF KOŁODZIEJCZYK,
JUSTYNA KOŁODZIEJSKA,
MARIAN MIKOŁAJ ZGODA

Zakład Technologii Postaci Leku
Katedra Farmacji Stosowanej
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Na rynku farmaceutycznym, oprócz wariantowości technologicznej postaci leku z ibuprofenem, występuje także zmienność form chemicznych i krystalograficznych samego ibuprofenu. Dlatego ibuprofen znajduje zastosowanie nie tylko w postaci kwasu, lecz również w postaci soli sodowych ibuprofenu, czy hydrofilowych kompleksów solubilizowanych o bardzo dobrej rozpuszczalności w wodzie. Powyższe wpływa na zmienność parametrów technologicznych mierzonych metodami kontroli jakości, stanowiących normę farmakopealną.

Na podstawie informacji zebranych w aptekach można również sądzić, że działanie farmakologiczne tożsamyh postaci leku z ibuprofenem w tej samej dawce, jest różnie postrzegane przez chorych oczekujących komfortu procesu leczenia, którego efekt ma być skuteczny. Powyższe argumenty skłaniają do podjęcia badań nad oceną różnic, występujących pomiędzy poszczególnymi rynkowymi wersjami postaci leku z ibuprofenem.

Słowa kluczowe: ibuprofen, dostępność farmaceutyczna, płyny biorcze, sok żołądkowy, sok jelitowy

Ibuprofen release preferences of medicinal products, the market share of excipients vement of a polymer

Summary

On pharmaceutical market, beside technological variability of the forms of a drug with ibuprofen, there also occurs variability of chemical and crystallographic forms of ibuprofen itself. The above allows to use ibuprofen not only in the form of pure acid, but also forms of ibuprofen sodium salts or hydrophilic solubilized complexes of very good solubility in water. The above influences changeability of technological parameters measured with the use of methods of quality control being the pharmacopeal standard.

On the basis of information collected in pharmacies, it can be also considered that pharmacological effect of identical forms of drugs with ibuprofen in the same dose is differently perceived by patients expecting comfort of the process of treatment, the result of which is to be effective. The above arguments induce undertaking studies on the estimation of differences occurring between particular market versions of the forms of a drug with ibuprofen.

Key words: ibuprofen, pharmaceutical availability, dialysis fluids, gastric juice, intestinal juice.

WSTĘP

Ibuprofen należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, NSAID). Działa przeciwbólowo, przeciwgorączkowo i przeciwzapalnie [1].

Jak każda substancja biologicznie czynna, tak i ibuprofen powoduje szereg działań niepożądanych. Dotyczą one m. in. przewodnictwa pokarmowego, ośro-

kowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego, nerek; są to reakcje uczuleniowe skórne, jak i uogólnione [2, 3].

Rynek farmaceutyczny w Polsce obfituje w dość pokaźną ilość najróżniejszych produktów leczniczych z ibuprofenem; są to stałe doustne postaci leku, takie jak tabletki, kapsułki oraz zawiesiny pediatryczne [4].

Na uwagę zasługuje fakt, iż oprócz wariantowości technologicznej postaci leku z ibuprofenem, występuje także zmienność form chemicznych i krystalograficznych samego ibuprofenu. Powyższe dopuszcza stosowanie ibuprofenu nie tylko w postaci czystego kwasu, który charakteryzuje się ograniczoną rozpuszczalnością w wodzie, lecz także form soli sodowych ibuprofenu, czy hydrofilowych kompleksów solubilizowanych o bardzo dobrej rozpuszczalności w wodzie. Powyższe wpływa na zmienność parametrów technologicznych mierzonych metodami kontroli jakości, stanowiących normę farmakopealną [1, 5–8].

Jak wynika z piśmiennictwa, technologie wytwarzania postaci farmaceutycznych z ibuprofenem, jak i rodzaj użytych w procesie produkcyjnym substancji pomocniczych są zmienne i stanowią niejednokrotnie subiektywne podejście wytwórcy danego preparatu do realiów i zapotrzebowania rynku [4, 9–12].

Postaci leków z ibuprofenem należą do kategorii dostępności OTC, co oznacza ich dystrybucję bez recepty lekarskiej. Powszechna reklama tego typu produktów leczniczych w mediach oraz dowolność w wyborze typu oferowanego preparatu przez farmaceutę powoduje, że do rąk pacjentów trafiają różne specyfiki, o niejednokrotnie zmiennych właściwościach technologiczno-farmakokinetycznych [1].

Na podstawie informacji zebranych w aptekach można również sądzić, że działanie farmakologicz-

ne tożsamyh postaci leku z ibuprofenem w tej samej dawce, jest różnie postrzegane przez chorych oczekujących komfortu w procesie leczenia, którego efekt ma być skuteczny.

Powyższe argumenty skłaniają do podjęcia badań nad oceną różnic, występujących pomiędzy poszczególnymi rynkowymi wersjami postaci leku z ibuprofenem [13–17].

CEL BADAŃ

Przedmiotem prezentowanych badań jest analiza wybranych rynkowych, stałych doustnych postaci leku (tabletki, kapsułki), zawierających ibuprofen w dawce 400 mg. Oceniano typ formułacji, udział zastosowanych substancji pomocniczych oraz ich wpływ na czas rozpadu postaci leku, oraz dostępność farmaceutyczną ibuprofenu w układzie wariantowych płynów akceptorowych [16].

ODCZYNNIKI I APARATURA

Preparaty użyte do badań charakteryzują się tożsamą dawką substancji leczniczej, tj. zawierają 400 mg ibuprofenu. Różnią się natomiast postacią chemiczną ibuprofenu, substancjami pomocniczymi i rodzajem fazy farmaceutycznej (tabela 1).

Wykaz odczynników:

- woda podwójnie destylowana;
- kwas solny stężony 35–36 g/l (POCh-Gliwice);
- wodorotlenek sodu (POCh-Gliwice);
- dwuwodorofosforan potasu (POCh-Gliwice);
- odważki analityczne HCl 0,1 mol/l (POCh-Gliwice);
- ibuprofen (Sigma-Aldrich).

TABELA 1. Rodzaje produktów leczniczych ibuprofenem użyte w badaniu

TABLE 1. Types of medicinal products used in the study with ibuprofen

Produkt leczniczy	Dawka [mg]	Nr serii	Data ważności
Ibuprom Max – tabletki drażowane	400	06060039	01.2011
Ibum Forte – kapsułki miękkie	400	070309	02.2011
Nurofen Forte – tabletki powlekane	400	15W	07.2011
Nurofen Forte Eexpress – tabletki powlekane	400	4W	09.2010
Mig – tabletki powlekane	400	91017	01.2012

Wykaz aparatury:

- 6-stanowiskowy aparat do badania uwalniania wg FP VIII, Erweka DT 600 – prod. ERWEKA GmbH;
- spektrofotometr NICOLET EVOLUTION 300 z układem sterującym pomiarem absorbancji (A) i matematycznym opracowaniem rezultatów badań (Program Vision Pro) – Spectro-Lab;
- aparat do badania czasu rozpadu, firmy ERWEKA ZT 222;
- waga laboratoryjna techniczna – Radwag;
- waga laboratoryjna analityczna – Radwag;
- pH-metr N-5170E z elektrodą szklaną ERH-131 – Hydrometr.

METODYKA BADAŃ

Metodyka realizacji badań obejmowała następujące składowe:

- a) analizę typu faz farmaceutycznych z ibuprofenem w oparciu o deklaracje wytwórców i literaturę przedmiotu,
- b) zbadanie czasu rozpadu postaci leku w normie obowiązującej Farmakopei Polskiej VIII i ocena statystyczna otrzymanych wyników,
- c) badanie dostępności farmaceutycznej ibuprofenu z postaci leku z użyciem farmakopealnych, modelowych płynów akceptorowych (sztuczny sok żołądkowy, sztuczny sok jelitowy, woda),
- d) wykonanie analizy statystycznej otrzymanych wyników.

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE**Analiza faz farmaceutycznych z ibuprofenem**

Ibuprom Max to drażetka czyli forma tabletki, której otoczkę stanowi wodny roztwór sacharozy. Taką tabletkę składa się z rdzenia i otoczki. Rozpada się dopiero po rozpuszczeniu otoczki cukrowej w wodnych roztworach płynów ustrojowych przewodu pokarmowego. Zawarty w drażetce ibuprofen zgodnie z deklaracją producenta, znajduje się w formie kwasu.

Ibum Forte to kapsułka miękka, czyli forma stałej doustnej postaci leku, w której płynny rdzeń z substancją czynną zamknięty jest w żelatynowej osłonce. W tej postaci leku uwolnienie ibuprofenu następuje po rozpadzie lub rozpuszczeniu żelatynowej osłonki. Producent deklaruje obecność ibuprofenu w formie kwasu, jednakże zawartość kapsułki jest płynna co oznacza, że mamy do czynienia z kompleksem hydrofilowym ibuprofenu o zwiększonej rozpuszczal-

ności w środowisku wodnym. Być może ten aspekt technologii pominięty w ulotce informacyjnej, jest przedmiotem zastrzeżenia patentowego.

Nurofen Forte – producent deklaruje tabletkę powlekaną, natomiast po analizie składowych formułacyjnych okazuje się, iż jest to drażetka, analogicznie jak w przypadku preparatu Ibuprom Max. Również analogiczne będą właściwości technologiczne takiej tabletki drażowanej. Potencjalne różnice wynikać mogą z udziału zmiennych substancji pomocniczych użytych w formułacji rdzenia i otoczki cukrowej.

Nurofen Forte Express – to również tabletkę powlekana cukrowo, jednakże ibuprofen użyty do stworzenia tej formułacji znajduje się w formie dwuwodnej soli sodowej. Oznacza to lepszą rozpuszczalność w roztworach wodnych w stosunku do czystego ibuprofenu w postaci kwasu.

Mig – to postać leku będąca tabletką powlekaną, której otoczkę stanowi wielkocząsteczkowy polimer, pochodna hydroksypropylometylocelulozy o zwiększonej lepkości. Jest to inny typ formułacji od pozostałych. Ibuprofen znajduje się w postaci kwasu.

Badanie czasu rozpadu stałych doustnych postaci leku z ibuprofenem

Badanie czasu rozpadu stałych postaci farmaceutycznych, ma bardzo duże znaczenie w ocenie jakości wytworzonej postaci leku. Dostępność farmaceutyczna substancji leczniczej zależy od stopnia hydratacji, wytworzonej postaci leku (tabletkę, kapsułka) przez płyny ustrojowe. W przypadku błędnej formułacji, np. użyciu niezgodnych z przeznaczeniem substancji pomocniczych, postać leku nie ulega rozpadowi, a w konsekwencji nie uwalnia środka leczniczego. Na podstawie pomiarów czasu rozpadu wnioskować można o sposobie przeprowadzenia innych badań kontroli jakości, przede wszystkim badań dostępności farmaceutycznej. Jeśli badanie czasu rozpadu przebiega niezgodnie z normatywami farmakopealnymi należy się spodziewać, że nie zostanie osiągnięty odpowiedni poziom aspektu farmakoterapeutycznego [11, 14–15].

Badanie przeprowadzono dla wszystkich produktów leczniczych zawierających ibuprofen. Jako cieczy akceptorowej użyto wody podwójnie destylowanej, sztucznego soku żołądkowego i sztucznego soku jelitowego. Otrzymane rezultaty zestawiono w tabeli 2.

Wszystkie zbadane średnie czasy rozpadu analizowanych produktów leczniczych, mieszczą się w granicach normy farmakopealnej dla tabletek powlekanych i kapsułek, niezależnie od użytego medium akceptorowego.

TABELA 2. Średni czas rozpadu stałych doustnych postaci leku z ibuprofenem

TABLE 2. The disintegration average time of solid oral dosage form of ibuprofen

Ibuprom Max	Ibum Forte	Nurofen Forte Express	Nurofen Forte	Mig
model wody oczyszczonej				
11,58	10,59	12,44	8,13	1,34
model sztucznego soku żołądkowego				
15,53	9,35	18,28	20,27	3,52
model sztucznego soku jelitowego				
11,18	12,09	14,44	9,48	1,35

Najszybciej rozpada się produkt leczniczy Mig, uzyskując rezultat około 1,5 minuty w środowisku wodnym i w środowisku sztucznego soku jelitowego. Obecność kwaśnego pH hamuje nieco rozpad do poziomu ok. 3 minut. Jest to najszybszy rozpad ze wszystkich ocenianych preparatów. Technologia oparta na użyciu rdzenia z solą sodową karboksymetyloskrobi jako substancją rozsadzającą, powoduje po natychmiastowej degradacji otoczki z HPMC rozpad w tempie zbliżonym dla tabletki typu FDT (fast dissolving tablets).

Rozpad pozostałych preparatów jest zmienny. Najdłużej przebiega rozpad drażetek cukrowych preparatów Ibuprom Max i Nurofen Forte, osiągający wartości z przedziału od 11 do ponad 20 minut. Rezultat ten jest zgodny z normą farmakopealną dla drażetek, aczkolwiek w połączeniu z formą kwasową ibuprofenu spowoduje w konsekwencji przedłużenie czasu uzyskania efektu leczniczego.

Podobnie wygląda rozpad preparatu Nurofen Forte Express, osiąga on przedział około 8 minut w warunkach wody podwójnie destylowanej i sztucznego soku jelitowego, natomiast w warunkach sztucznego soku żołądkowego ulega wydłużeniu do ponad 20 minut. Fakt ten może być zniwelowany obecnością formy dwuwodnej soli sodowej ibuprofenu. Kapsułka miękka produktu leczniczego Ibum Forte rozpada się w przedziale czasowym 9–10 minut. Obecność ibuprofenu w postaci płynnego kompleksu w kapsułce miękkiej, może mimo dłuższego czasu rozpadu przyspieszyć efekt leczniczy.

Badanie dostępności farmaceutycznej ibuprofenu z wybranych produktów leczniczych

Oznaczanie dostępności farmaceutycznej ibuprofenu z badanych postaci leku, wykonano w apar-

turze i według wymogów Farmakopei Polskiej VIII. W badaniach użyto trzy rodzaje płynów akceptorowych zalecanych przez Farmakopeę: wodę, sztuczny sok żołądkowy i sztuczny sok jelitowy. Oznaczano ilość uwolnionej substancji biologicznie czynnej – ibuprofenu, z badanych produktów leczniczych z wykorzystaniem metody spektrofotometrycznej w następujących warunkach:

- detektor: UV, 204–233 nm;
- objętość próbki: 5 ml;
- faza akceptorowa: woda podwójnie destylowana, sztuczny sok żołądkowy, sztuczny sok jelitowy;
- temperatura: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Ilość uwolnionej substancji czynnej z tabletek wyrażonej na sposób współczynnika uwalniania Q [%], wyliczono wg wzoru:

$$Q = \frac{A_b \cdot c_w \cdot 1000}{A_w \cdot Z} \cdot 100 \%$$

gdzie:

A_b – średnia absorbancja ibuprofenu oznaczona dla roztworu badanego;

A_w – średnia absorbancja ibuprofenu oznaczona dla roztworu wzorcowego;

c_w – stężenie roztworu wzorcowego ibuprofenu (mg/100 ml);

Z – deklarowana zawartość ibuprofenu w tabletkach, kapsułkach [mg].

Wartości średnie współczynników uwalniania ibuprofenu z badanych produktów leczniczych zestawiono w tabeli 3.

Dostępność farmaceutyczna ibuprofenu w modelowym środowisku wody podwójnie destylowanej jest zmienna i różnicuje ją rozpuszczalność ibuprofenu. Produkty lecznicze Ibum Forte oraz Nurofen Forte Express uwalniają pełny zakres dawki substancji

TABELA 3. Zestawienie średnich współczynników uwalniania ibuprofenu z badanych produktów leczniczych w układzie trzech płynów biorycznych

TABLE 3. Summary of average coefficients of ibuprofen release of investigational medicinal products in the system three dialysis fluids

Czas ekspozycji [min]	Ibuprom Max	Ibum Forte	Nurofen Forte	Nurofen Forte Express	Mig
Średnie wartości współczynnika uwalniania Q [%] – woda podwójnie destylowana					
1	0,18	0,31	0,05	0	12,88
4	6,33	37,55	3,24	1,83	15,37
7	9,45	76,45	7,31	11,53	16,98
11	11,53	86,73	8,66	39,26	18,29
15	16,04	94,09	17,04	72,22	19,79
18	17,22	94,14	21,77	90,25	21,09
28	17,90	94,57	27,06	106,58	23,51
38	18,10	94,33	30,43	108,28	25,21
48	18,08	94,87	29,30	107,34	26,81
60	18,65	95,57	29,74	107,45	28,02
Średnie wartości współczynnika uwalniania Q [%] – sztuczny sok żołądkowy					
1	0,07	20,49	0	0,06	13,14
4	4,01	24,56	0	0,23	14,99
7	5,80	26,16	0,46	0,43	15,37
11	7,17	25,79	2,72	2,41	15,73
15	8,81	37,32	7,31	5,35	16,07
18	9,93	39,30	9,08	7,14	16,15
28	12,43	45,64	11,47	9,93	16,26
38	14,10	59,37	12,75	10,84	16,54
48	15,09	66,39	14,31	11,62	16,78
60	16,43	68,36	15,84	12,35	17,53
Średnie wartości współczynnika uwalniania Q [%] – sztuczny sok jelitowy					
1	0,34	0,71	0,27	0,75	85,05
4	24,59	31,82	1,99	1,32	101,45
7	54,53	86,04	3,53	6,78	104,22
11	87,53	102,01	30,18	28,72	103,64
15	100,83	105,41	62,69	50,53	104,13
18	102,69	105,60	81,10	66,55	104,35
28	103,71	109,41	102,98	94,48	104,76
38	103,83	112,02	104,18	104,95	105,17
48	103,60	112,83	105,58	106,31	105,26
60	103,84	113,60	104,83	110,49	105,34

biologicznie czynnej. Pozostałe trzy produkty lecznicze Mig, Nurofen Forte oraz Ibuprom Max posiadają zbliżone profile uwalniania, jednakże wyraźnie daje się zaobserwować szybsze uwalnianie ibuprofenu z preparatu Mig w początkowej fazie ekspozycji. Taki stan rzeczy jest spowodowany – prezentowanymi uprzednio – niskimi wartościami czasu rozpadu.

Nieuzyskanie wysokiego poziomu dostępności farmaceutycznej, wiąże się z zastosowaniem w tych formułacjach ibuprofenu w formie kwasu, którego dostępność zależy od indeksu litogenego „żółci A”.

W środowisku sztucznego soku żołądkowego przebieg uwalniania ibuprofenu ulega pewnej modyfikacji, w stosunku do uwalniania w środowisku

wody podwójnie destylowanej. Następuje zdecydowane obniżenie zawartości uwolnionego ibuprofenu z preparatu Nurofen Forte Express, mimo obecności ibuprofenu w postaci dwuwodnej soli sodowej. Ilość ibuprofenu uwolnionego z kapsułki miękkiej Ibum Forte jest również mniejsza. Mimo tych różnic w dalszym ciągu obserwujemy tendencję do zmniejszonego współczynnika uwalniania dla form posiadających ibuprofen w postaci kwasu.

W przypadku produktu leczniczego Mig obserwujemy, iż profil uwalniania uwarunkowany jest szybkim rozpadem tabletki. Szczególnie uwidacznia się ten fakt w porównaniu do Ibuprom Forte, Nurofen Forte oraz Nurofen Forte Express. W analizowanym przypadku, gdybyśmy nie brali pod uwagę formy kapsułki oraz efektywnej wielkości współczynnika uwalniania, a tylko szybkość pojawiania się substancji czynnej w medium pomiarowym, to okazałoby się, że Mig uwalnia ibuprofen najszybciej.

Uwalnianie ibuprofenu do sztucznego soku jelitowego to manifestacja wysokiej naddostępności (a może utajony tzw. nadmiar technologiczny) substancji czynnej ze wszystkich badanych produktów leczniczych, niezależnie od fazy farmaceutycznej i postaci chemicznej ibuprofenu. Jednakże poziom szybkości uzyskiwania stężenia maksymalnego w płynie akceptorowym jest różny.

Najszybciej pełne wysycenie uzyskuje Mig w czasie nieco powyżej 1,5 minuty, następnie w kolejności: Ibum Forte, Ibuprom Max, Nurofen Forte i Nurofen Forte Express.

Analiza statystyczna różnic średnich współczynników uwalniania

Przeprowadzono analizę statystyczną wyników uzyskanych z badań porównawczych nad dostępnością farmaceutyczną ibuprofenu. W pierwszej kolejności oszacowano normalność rozkładu zmiennych na poziomie $p = 0,05$ testami Shapiro - Wilka i Kołmogorowa z poprawką Lilieforsa, bazując na danych przekształconych logarytmicznie. Po stwierdzeniu normalności rozkładu zmiennych lub jego braku, ocenę statystyczną istotności różnic pomiędzy średnimi wartościami współczynników uwalniania w badanych przedziałach czasowych dla normalnego rozkładu zmiennych przeprowadzono testem t-Studenta, wykorzystując do oceny jednorodności wariancji w badanych próbach test F, test Levene'a, test Browna i Forsythe'a oraz test Cochrańa i Coxa. W przypadku braku normalności rozkładu badanych zmiennych, do statystycznej oceny różnic średnich

wartości współczynników uwalniania, zastosowano testy Kołmogorowa - Smirnowa i Walda - Wolfowitza, $D=400$ mg.

Analiza statystyczna potwierdza obserwacje z badań dostępności farmaceutycznej:

- a) produkt leczniczy Mig zasadniczo różni się od pozostałych preparatów;
- b) różnice te uwypuklają się najbardziej w początkowej fazie uwalniania;
- c) w warunkach modelowych wody podwójnie destylowanej oraz sztucznego soku żołądkowego, różnice są bardziej nasilone;
- d) w sztucznym soku jelitowym szczególnie proces wysycania płynu akceptorowego jest podobny dla wszystkich preparatów, różnice obserwuje się w początkowej fazie uwalniania do 10 minut.

WNIOSKI

Badane produkty lecznicze, mimo tożsamości dawki ibuprofenu ($D = 400$ mg), posiadają wiele różnic. W Ibum Forte znajduje się ibuprofen w postaci płynnego adduktu z promotorem rozpuszczania, a Nurofen Forte Express zawiera ibuprofen w postaci dwuwodnej soli sodowej. W tych preparatach będziemy obserwować w modelowych układach badawczych progresję rozpuszczalności. Pozostałe produkty lecznicze, tj. Ibuprom Max, Nurofen Forte oraz Mig zawierają ibuprofen w postaci kwasu. Końcowy efekt kliniczny zależeć będzie od zdolności solubilizacyjnych składowych „żółci A” napływającej do dwunastnicy.

1. Postać farmaceutyczna badanych produktów leczniczych nie wykazuje cech tożsamości. Ibum Forte to kapsułka miękka, Nurofen Forte i Nurofen Forte Express to tabletki powlekane cukrowo, czyli drażetki składające się z rdzenia i cukrowej, rozpuszczalnej w wodzie otoczki. Produkt leczniczy Mig to innowacyjna formuła, jeśli chodzi o ibuprofen. Jest to również tabletka powlekana, ale o innym charakterze. Standardowy rdzeń zawiera sól sodową karboksymetyloskrobi, która w odpowiednich proporcjach jest doskonałym środkiem rozsadzającym i hydrotropowym pośrednikiem rozpuszczalności. Powyższy proces osiąga zadziwiającą kompatybilność w modelowym płynie biorczym, o $pH = 6,8$.

Można wnosić, że w warunkach fizjologicznych użyta substancja pomocnicza zachowa się w sposób analogiczny, co zapewni wysoką, przy niskim czasie rozpadu (FDT) dostępność farma-

ceutyczną deklarowanej dawki ibuprofenu. Otoczkę stanowi niskolepka hydroksypropylo-metyloceluloza (5cP), która skutecznie chroni rdzeń podczas przechowywania i aplikacji, natomiast w środowisku płynów ustrojowych ulega hydratacji umożliwiając pęcznienie rdzenia i szybkie uwolnienie ibuprofenu.

2. Czas rozpadu badanych produktów leczniczych jest zróżnicowany, wynikający z obszaru zastosowanej technologii i doboru substancji pomocniczych. Nie obserwujemy znaczących różnic pomiędzy zachowaniem się tabletek w poszczególnych płynach akceptorowych.

Najszybciej ulega rozpadowi Mig (1,5-3,0 min), Najdłużej rozpadają się typowe drażetki, czyli Ibuprom Max oraz Nurofen Forte. Z kolei na szybkość rozpadu kapsułki miękkiej Ibum oraz drażetki Nurofen Forte Express mają wpływ warunki zastosowanego płynu akceptorowego. Wartość czasu rozpadu dla tych produktów leczniczych mieści się pomiędzy produktem leczniczym Mig i tabletkami drażowanymi Ibuprom Max i Nurofen Forte.

3. W badaniach dostępności farmaceutycznej uwagę zwracają niskie współczynniki uwalniania dla produktów leczniczych, zawierających ibuprofen w postaci kwasu Mig, Nurofen Forte i Ibuprom Max. Produkty lecznicze zawierające dwuwodną sól sodową lub addukt z promotorem rozpuszczania i osiągają wartości współczynnika Q rzędu 100%, niejednokrotnie wykazując naddostępność. W warunkach sztucznego soku jelitowego wszystkie badane preparaty dają maksymalne wartości współczynnika uwalniania w obszarze wysycenia medium pomiarowego. Jednakże z racji szybkiego rozpadu tabletki, produkt leczniczy Mig, niezależnie od płynu akceptorowego, najszybciej uwalnia substancję biologicznie czynną.
4. Badania statystyczne wykazały odrębność preparatów, szczególnie w początkowej fazie uwalniania. Różnice są największe w układzie modelowym wody podwójnie destylowanej i sztucznego soku żołądkowego, a najmniejsze w układzie sztucznego soku jelitowego. Ze względu na fakt, iż w preparacie Mig ibuprofen znajduje się w formie kwasu, krótki czas rozpadu tabletki przyczynia się do szybszego uwolnienia ułamka dawki (współczynnika uwalniania Q) ibuprofenu, który wchodzi w fizjologiczną reakcję micelarnej solubilizacji ze składowymi „żółci A”.

Produkt leczniczy Mig zasadniczo różni się od pozostałych preparatów. Różnice te obserwuje

się najbardziej w początkowej fazie uwalniania, w warunkach modelowych wody podwójnie destylowanej oraz sztucznego soku żołądkowego. W sztucznym soku jelitowym szczególnie proces wysycania płynu akceptorowego jest podobny dla wszystkich preparatów, a różnice obserwuje się w początkowej fazie uwalniania do 10 minut.

LITERATURA

- [1] CHWALIBOGOWSKA-PODLEWSKA A., PODLEWSKI J. K.: Leki Współczesnej Terapii. Wydanie XVI, Split Trading Sp. z o.o., Warszawa, 2003.
- [2] GOMÓŁKA W.: Niesteroidowe leki przeciwzapalne-wybrane zagadnienia. Farmacja Polska (1996), 52, 10–18.
- [3] ZUBRZYCKA-SIENKIEWICZ A.: Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Lek w Polsce (2002), 12, 12, 66–83.
- [4] MULLER R. H., HILDEBRAND G. E.: Technologia Nowoczesnych Postaci Leku, PZWL, Warszawa 1998,
- [5] KOZAKIEWICZ M., KUNA P.: Walka z bólem w chirurgii stomatologicznej – niesteroidowe leki przeciwzapalne. Magazyn Stomatologiczny (1999), 9, 32–36
- [6] ZGODA M. M., KOŁODZIEJSKA J.: Wpływ równowagi kwasowo-zasadowej śliny spoczynkowej na hydrotropową solubilizację i dostępność farmaceutyczną wybranych niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Pol. J. Cosmetol, (2003), 1, 56–68.
- [7] European pharmacopoeia – third edition, pharmaceutical technological procedures, council of europe-strasbourg codex, 1997, 127–135.
- [8] DANIEK A.: Chemia Fizyczna. PZWL, Warszawa 1987.
- [9] JANICKI S., SZNITOWSKA M.: FINI A., BERGAMANTE V., CESCHEL G.C., RONCHI C., MORES C.A.: Fast dispersible/slow releasing ibuprofen tablets. Eur. J. Pharm. Biopharm. (2008), 69, 1, 335–341.
- [10] PFLEGEL P., DITTGEN M.: Drugs and the body (VI) – Transdermal therapeutic systems. Pharmazie. (1987), 42, 799–809.
- [11] VUEBA M.L., BATISTA DE CARVALHO L.A., VEIGA F., SOUSA J. J., PINA M.E.: Role of cellulose ether polymers on ibuprofen release from matrix tablets., Drug Dev. Ind. Pharm., (2005), 31, 7, 653–665.

- [12] SANTOS H., VEIGA F., PINA M.E., SOUSA J. J.: Compaction, compression and drug release properties of diclofenac sodium salt and ibuprofen pellets comprising xanthan gum as a sustained release agent. *Int. J. Pharm.*, (2005), 295, 1–2, 15–27.
- [13] KRÓWCZYŃSKI L.: *Podstawy Biofarmacji PZWL*, Warszawa, 1979.
- [14] *Farmakopea Polska VIII*, t. I, II, III, Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa 2008
- [15] *Guidance For Industry*, U.S. Department of Health and Human Services, fda, Center for Drug Evaluation and Research, august 2000 Bp.
- [16] JANICKI S., SZNITOWSKA M., ZIELIŃSKI W.: *Dostępność farmaceutyczna i biologiczna leków*. Warszawa 2001.
- [17] STANISZ A.: *Podstawy statystyki dla prowadzących badania naukowe*. *Medycyna Praktyczna*, 1999, 6(100), 7(101), 8(102), 9(103).
- Adres autorów
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Farmacji Stosowanej
Zakład Technologii Postaci Leku
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel. (42) 677 92 41, w. 241
e-mail: michal.kolodziejczyk@umed.lodz.pl

