

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫХ ТАБЛЕТОК АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ РАЗНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПО ТЕСТУ “РАСТВОРЕНИЕ”

Рафальский В.В.*, Лосенкова С.О., Крикова А.В., Максименкова К.И., Багликов А.Н.

СГМА — ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Росздрав, Смоленск

Применение антитромбоцитарных препаратов является одним из самых эффективных подходов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Ацетилсалициловую кислоту (АСК) используют с 70-х годов прошлого столетия и за 40 лет применения препарат не только не утратил своего клинического значения, но и до настоящего времени остается наиболее широко распространенным препаратом для профилактики тромбозов. Широкое применение препаратов АСК обозначило основную проблему, связанную с развитием нежелательных реакций, прежде всего развитие НПВС-гастропатии, которая в той или иной степени отмечается у 25% пациентов, а в 5-10% случаев может стать причиной отмены препарата [1]. Частота развития более опасной формы НПВС — гастропатии, желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) при длительном приеме АСК составляет 2-3% [2].

В развитии НПВС-гастропатии в последнее время не последняя роль отводится местному действию АСК на слизистую оболочку желудка. Предполагают, что АСК непосредственно или через провоспалительные цитокины может вызывать апоптоз эпителиальных клеток [3]. В связи с этим одним из возможных путей, направленных на повышение безопасности и переносимости АСК, является разработка желудочно-резистентных лекарственных форм АСК. Среди них наиболее рациональным представляется выбор так называемых кишечнорастворимых (КР) форм АСК, доля которых в общей структуре препаратов АСК с улучшенными кислотоустойчивыми свойствами на фармацевтическом рынке составляет 90,9%.

Технология желудочно-резистентных таблеток, а также вспомогательные вещества, входящие в их состав, способствуют растворению и высвобождению АСК в щелочной среде 12-перстной кишки. Таким образом, снижается риск повреждающего действия АСК на слизистую оболочку желудка [4]. На отечественном фармацевтическом рынке КР формы АСК представлены в широком ассортименте препаратов. Из них 66,7% препараты отечественного производства, 33,3% — производителей зарубежных компаний. Препараты КР АСК отличаются особенностями технологии разных производителей, а также набором вспомогательных веществ, входящих в состав таблеток. Данные фармацевтические факторы обуславливают различия фармакокинетических параметров, в частности степени растворения и высвобождения лекарственного вещества (ЛВ) в желудке

и кишечнике, что в свою очередь предопределяет степень безопасности АСК в отношении слизистой оболочки желудка. С целью оценки биоэквивалентности различных КР форм АСК был проведен тест “растворение”.

Материалы и методы

Для сравнения в исследовании использовали КР формы АСК отечественных и зарубежных фармацевтических компаний: “Аспирин®Кардио” 100 мг (Bayer AG, Германия), “Тромбо АСС®” 100 мг (Lannacher Heilmittel GmbH, Австрия), “АСК-Кардио®” 100 мг (ЗАО Медисорб, РФ) и “Аспикор®” 100 мг (ЗАО Вертекс, РФ). Серия каждого наименования включала 6 таблеток.

Исследования по тесту “Растворение” проведены согласно НД 42-12959-03 Аспирин®Кардио, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 100, 300 мг [5]. Недостатком принятого теста “Растворение” является отсутствие регистрации профиля высвобождения ЛВ через определенные промежутки времени. Для устранения данного недостатка нами проведен расширенный анализ высвобождения АСК через короткие интервалы времени.

Каждую таблетку помещали в среды, соответствующие рН желудочного и кишечного содержимого. В качестве среды растворения 1 (соответствующей кислой среде желудка) использован 0,1М раствор хлористоводородной кислоты. Для приготовления среды растворения 2 (соответствующей щелочной среде кишечника) к 750 мл среды растворения 1 прибавляли 250 мл фосфатного буфера и доводили рН до $6,8 \pm 0,05$ с помощью 25% раствора натрия гидроксида. Основная процедура исследования проходила в несколько этапов с применением тестера растворимости “лопастная мешалка” DT-700 Erwesa (Германия) с предварительно заданными параметрами: скорость вращения лопастей — 50 об/мин, $t = 37 \pm 0,5$ °С, расстояние лопастей до таблетки 2 см.

В каждый из 6 сосудов вносили 750 мл среды растворения 1, куда помещали таблетку. Через заданные интервалы времени — 20, 40, 60, 80, 120 мин от начала исследования — осуществляли отбор проб по 5 мл без возобновления среды 1. Фильтровали через мембранный фильтр (величина пор 8 мкм) и далее определяли количественное содержание АСК на спектрофотометре СФ-2000-02. Регистрировали оптическую плотность испытуемого раствора и стандартного раствора 1 в кювете с толщиной слоя 10

Таблица 1

Высвобождение АСК в кислой и щелочной среде

Среда растворения	Время растворения, мин	Количество АСК, перешедшей в раствор, %			
		АСК-Кардио, 100 мг	Аспирин®Кардио, 100 мг	Тромбо АСС, 100 мг	Аспикор, 100 мг
0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (среда 1)	20	2,89±0,11	2,92±0,31	2,40±0,21	3,46±0,08
	40	3,91±0,41	3,53±0,35	3,83±0,39	3,98±0,27
	60	5,09±0,52	4,31±0,18	4,78±0,29	4,49±0,31
	80	6,03±0,46	5,27±0,56	5,95±0,60	5,34±0,58
	120	8,18±0,41	7,66±0,30	8,15±0,19	6,44±0,67
Буферный раствор рН 6,8±0,05 (среда 2)	5	25,66±2,79	30,01±1,07	28,06±2,89	30,51±3,09
	10	32,69±3,25	32,92±2,41	30,51±3,05	36,43±3,89
	20	39,86±0,35	38,18±1,65	43,00±4,38	43,38±4,55
	30	46,23±1,34	47,56±2,12	51,90±5,56	52,39±4,03
	45	62,93±1,24	67,12±1,51	65,88±1,46	71,46±1,53
	60	75,37±1,68	73,94±2,00	75,40±1,63	79,30±4,75
	90	85,01±2,36	84,64±4,51	85,56±2,38	90,54±3,47

мм с максимумом поглощения 280 нм (диапазон волн 200 – 380 нм), используя в качестве раствора сравнения среду растворения 1. Через 120 минут от начала испытания после последнего отбора проб среды 1 прибавляли 250 мл фосфатного буфера с доведением рН до 6,8±0,05 с помощью 25% раствора натрия гидроксида. Через заданные интервалы времени – 5, 10, 20, 30, 45, 60, 90 мин от момента замены среды растворения 1 на среду растворения 2 (фосфатный буфер) отбирали пробы без возобновления среды для количественного определения высвободившегося в раствор лекарственного вещества. Каждая отобранная проба (5 мл) профильтрована через мембранный фильтр с величиной пор 0,8 мкм. Оптическую плотность испытуемого раствора определяли аналогичным образом в максимуме поглощения 265 нм, используя в качестве раствора сравнения среду растворения 2.

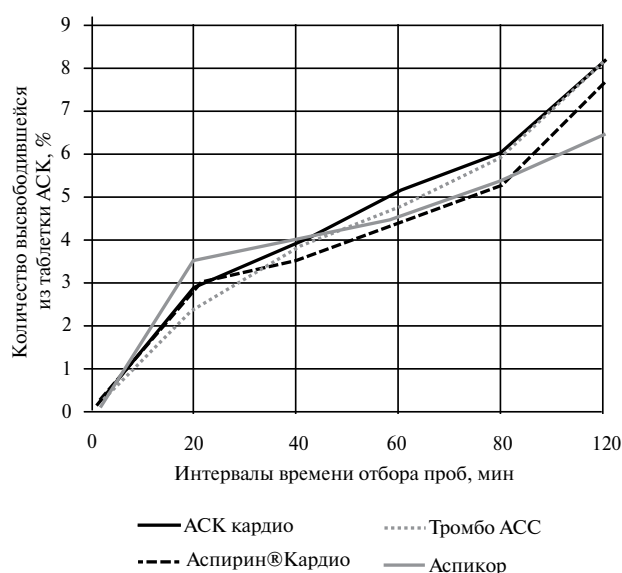


Рис. 1. Профиль высвобождения АСК в кислой среде из таблеток разных производителей.

На основании полученных данных строились профили высвобождения АСК из таблеток разных производителей в кислой и щелочной средах, которые подвергались статистической обработке. Для количественных показателей каждой серии исследуемых таблеток определяли интервал вариации (минимум и максимум) и среднее групповое значение, среднее квадратичное отклонение, а также стандартную ошибку среднего.

Результаты испытания сопоставляли с требованиями нормативной документации НД № 42 – 12959 – 03. Согласно данным требованиям, в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты (среда растворения 1) через 120 минут в раствор может перейти не более 10% от заявленного количества АСК и не менее 75% от заявленного количества АСК должно перейти в раствор через 90 минут в фосфатном буфере (рН = 6,8). В случае, если величина растворения у одной из 6 таблеток на разных стадиях исследования не соответствовала требованиям нормативных документов, то подвергали анализу еще 6 таблеток каждого наименования.

Результаты

Статистическая обработка полученных данных, представленных в табл.1, показала, что КР таблетки АСК разных производителей принципиально не отличались друг от друга по характеру высвобождения лекарственного вещества из таблеток. В кислой среде из таблеток каждой исследуемой серии через 120 минут высвобождалось не более 10% от заявленного количества АСК, в щелочной среде (рН = 6,8) – не менее 75% от заявленного количества через 90 минут, что соответствует требованиям нормативной документации НД №42 – 12959-03.

По результатам исследования в кислой среде показатели растворимости таблеток разных серий варьировали в пределах, установленных нормативной документацией. На рис.1 графически представлена

Таблица 2

Отклонение показателей высвобождения АСК из разработанных КР таблеток различных производителей от требований нормативных документов

Среда растворения	Время растворения, мин	Доля случаев отклонения от требований НД, %			
		АСК-Кардио, 100 мг	Аспирин®Кардио, 100 мг	Тромбо АСС, 100 мг	Аспикор, 100 мг
0,1 М раствор кислоты хлороводородной	20	-	50,0	-	-
	40	33,3	33,3	33,3	-
	60	50,0	-	-	-
	80	-	33,3	50,0	50,0
	120	-	-	-	33,3
Буферный раствор рН 6,8±0,05	5	50,0	-	50,0	50,0
	10	33,3	-	50,0	50,0
	20	-	-	50,0	50,0
	30	-	-	33,3	-
	45	-	-	-	-
	60	-	-	-	-
	90	-	-	-	-

динамика высвобождения АСК из КР различных производителей в кислой среде.

Наиболее чувствительными к воздействию кислой среды оказались таблетки АСК-Кардио и Тромбо АСС. Через 120 минут в кислой среде высвободилось 8,18% АСК из таблеток АСК-Кардио, из таблеток Тромбо АСС — 8,15% соответственно. Наименьшее количество АСК перешло в кислый раствор при испытании таблеток Аспикор — 6,44 %. Однако следует отметить, что на ранних стадиях эксперимента (интервалы отбора проб через 20, 40 мин) серия таблеток Аспикор оказалась менее устойчивой к действию 0,1М раствора кислоты хлористоводородной. При этом средние показатели растворимости превышали значения других исследуемых препаратов (3,46% и 3,98% соответственно).

Доля лекарственного вещества, перешедшего через 120 мин в кислый раствор из таблеток Аспирин®Кардио, составила 7,66 %. Показатели высвобождения в кислой среде АСК из таблеток Аспирин®Кардио были стабильно низкими на протяжении всего периода эксперимента. В пробах, отобранных при исследовании таблеток Аспирин®Кардио через 20, 40, 60, 80 мин, количественное содержание АСК было ниже, чем у других исследуемых препаратов. Полученные данные могут косвенно свидетельствовать о более высоком профиле безопасности таблеток Аспирин®Кардио и Аспикор в отношении слизистой оболочки желудка.

В щелочной среде, согласно данным исследования, вариабельность показателей растворимости среди таблеток разных производителей была менее выражена. На протяжении всего периода эксперимента в фосфатном буфере таблетки разных производителей демонстрировали сопоставимые результаты (рис. 2).

На заключительном этапе эксперимента профиль растворимости таблеток несколько изменился. Анализ

отобранных через 90 минут проб для количественного определения высвободившегося в раствор лекарственного вещества показал, что более высокие значения количественного содержания АСК в щелочной среде оказались при исследовании таблеток Аспикор (90,54%). Остальные препараты на заключительной стадии эксперимента продемонстрировали сопоставимые показатели растворимости в щелочной среде. Из таблеток АСК-Кардио, Аспирин®Кардио и Тромбо АСС в щелочной раствор, спустя 90 минут, перешло 85,1%, 84,64% и 85,56% лекарственного вещества соответственно.

Обращает на себя внимание, что в ходе исследования для некоторых таблеток на разных стадиях результаты не удовлетворяли требованиям НД по значениям норм допустимых отклонений при определении количественного содержания АСК. В том случае, если величина растворения у 1 из 6 таблеток превышала 10%, то подвергали анализу еще 6 таблеток каждого наиме-

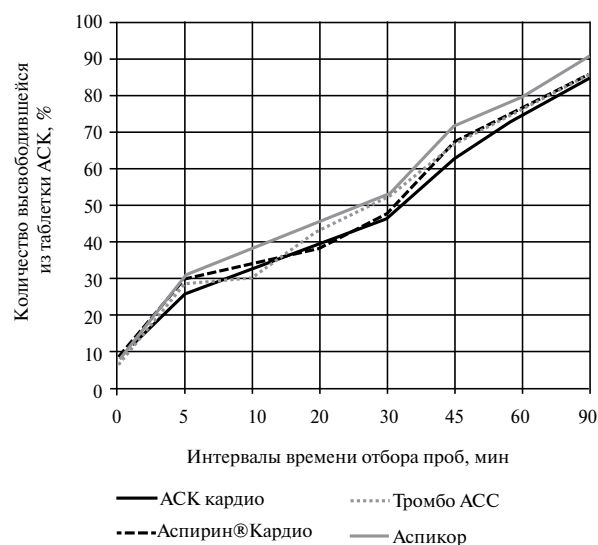


Рис. 2. Профиль высвобождения АСК в щелочной среде из таблеток разных производителей.

нования. Анализ отклонений показателей высвобождения АСК от требований нормативной документации показал, что наиболее часто дополнительное проведение эксперимента требовалось для таблеток Аспикор и Тромбо АСС (табл. 2). В пробах, отобранных через 80 минут от начала эксперимента в кислой среде, 50% таблеток Аспикор и ТромбоАСС не отвечали требованиям нормативной документации. Через 120 минут в кислой среде из таблеток Аспикор в 33,3% случаев величина растворения превышала 10%. Наиболее стабильные показатели соответствия растворимости требованиям НД в кислой среде от серии к серии оказались у таблеток Аспирин®Кардио. Повторное испытание для данного препарата требовалось только на ранних стадиях эксперимента. Через 120 минут количество АСК, перешедший в раствор из всех 6 образцов таблеток Аспирина®Кардио, соответствовало требованиям НД.

В щелочной среде дополнительное проведение исследования требовалось значительно чаще. При этом таблетки серии Аспикор и ТромбоАСС вновь продемонстрировали наименее стабильные из всех препаратов показатели качества. В отобранных через 5, 10, 20 минут пробах 50% таблеток Аспикор и ТромбоАСС не отвечали требованиям нормативной документации. Наиболее стабильные и качественные величины растворения оказались у таблеток Аспирин®Кардио. В щелочной среде на всех этапах взятия проб только в группе таблеток Аспирин®Кардио показатели растворимости для всех образцов были стабильны и не требовали повторного проведения испытания.

Обсуждение

Развитие проявлений НПВС-гастропатии является одним из факторов, сдерживающих широкое использование АСК как антитромботического средства. Причем в последнее время уделяется внимание не только “большим” проявлениям гастропатии (кровотечения из ЖКТ), которые приводят к отмене препарата лечащим врачом, но и “малых” (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и др.), которые являются причиной низкой комплаентности к терапии [6]. По данным зарубежной литературы, после года терапии АСК отмена приема препарата по разным причинам, в первую очередь вследствие развития НПВС-гастропатии, встречается в 18% случаях [7]. В свою очередь, низкая приверженность к длительному приему АСК ассоциируется с повышением риска возникновения неблагоприятных сосудистых событий. Мета-анализ 6 рандомизированных исследований, объединивший 50279 пациентов убедительно показал, что пациенты с низкой приверженностью лечению АСК имеют значительно больший риск развития неблагоприятных исходов по сравнению с пациентами, следующими всем предписанным рекомендациям (отношение шансов — 3.14 [ДИ — 1.75–5.61], $p=0.0001$) [8].

Существуют исследования, в которых было установлено снижение частоты развития НР после замены обычного АСК на КР форму [9]. В этом свете представляет интерес анализ представленных на фармацевтическом рынке препаратов КР АСК, отличающихся особенностями технологии и набором вспомогательных веществ, входящих в состав таблеток.

В ходе проведенного нами исследования было установлено, что формально все изученные препараты соответствовали требованиям фармакопейной статьи НД 42-12959-03. В то же время препараты имели отличия, особенно, если проводился расширенный анализ высвобождения АСК по времени. Наиболее стабильные показатели растворимости в разных средах характерны для таблеток Аспирин®Кардио и Аспикор. Таблетки данных препаратов в сравнении с другими исследуемыми препаратами в меньшей степени высвобождают ЛВ в кислой среде. В щелочной среде показатели растворимости таблеток Аспирин®Кардио и Аспикор сопоставимы или превышают таковые у других исследуемых препаратов. В клинической интерпретации это может означать, что таблетки данных производителей в условиях кислой среды желудка менее подвержены воздействию хлористоводородной кислоты желудочного сока. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о возможно более высоком профиле безопасности в отношении слизистой желудка КР таблеток Аспирин®Кардио и Аспикор.

Кроме того, в ходе исследования учитывалось количество случаев отклонения от требований нормативной документации, что требовало проведения повторного эксперимента и косвенно определяло качество исследуемых препаратов. Оказалось, что доля случаев отклонения результатов от требований нормативной документации у отдельных препаратов была различной. Наиболее часто дополнительным испытаниям подвергали таблетки Тромбо АСС и Аспикор. Напротив, наиболее стабильные количественные показатели демонстрировали таблетки Аспирин®Кардио, что значительно реже требовало проведения повторных экспериментов.

Заключение

Все четыре исследуемых препарата КР АСК — Аспирин®Кардио, АСК-Кардио, Аспикор, Тромбо АСС — соответствуют требованиям фармакопейной статьи. Расширенный по времени анализ фармакокинетики исследуемых препаратов показал, что наибольшей стабильностью показателей растворения в кислой среде желудка отличаются таблетки Аспирин®Кардио и Аспикор, а в щелочной среде кишечника — Аспирин®Кардио. Таблетки Аспирин®Кардио на всех стадиях исследования соответствовали требованиям нормативной документации и значительно реже требовали повторного проведения эксперимента.

Литература

- 1 Lanas A: Cyclo-oxygenase-1/cyclo-oxygenase-2 non selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: Epidemiology of gastrointestinal events// Dig Liver Dis 2001;33 Suppl 2: S29-34.
- 2 Roderick PJ, Wilkes HC, Meade TW: The gastrointestinal toxicity of aspirin: An overview of randomised controlled trials// Br J Clin Pharmacol 1993;35:219-226.
- 3 Tarnawski A, Stachura J, Gergely H. et al.: Gastric microvascular endothelium: A major target for aspirin-induced injury and arachidonic acid protection. An ultrastructural analysis in the rat// Eur J Clin Invest 1990;20:432-440.
- 4 Kelly JP, Kaufman DW, Jurgelson JM, et al.: Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product // Lancet 1996;348:1413-1416.
- 5 Sharland M, on behalf of the SPS: The use of antibacterials in children: A report of the specialist advisory committee on antimicrobial resistance (sacar) paediatric subgroup// J Antimicrob Chemother 2007;60: i15-26.
- 6 Fries JF, Williams CA, Bloch DA. et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: Incidence and risk factor models// Am J Med 1991;91:213-222.
- 7 Kulkarni SP, Alexander KP, Lytle BD, et al.: Long-term adherence with cardiovascular drug regimens // Am Heart J 2006;151:185-191.
- 8 Abbate A, Fusaro M, Burzotta F, et al.: A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50,279 patients at risk for coronary artery disease// Eur Heart J 2006;27:2667-2674.
- 9 Dietz R, Rauch B: Leitlinie zur diagnose und behandlung der chronischen koronaren herzerkrankung der deutschen gesellschaft fur kardiologie-herz und kreislaufforschung (dgk) // Z Kardiol 2003;92:501-521.

Поступила 03/11 – 2011

© Коллектив авторов, 2010
E-mail: v.rafalskiy@mail.ru

[Рафальский В.В. (*контактное лицо) — д.м.н., профессор кафедры управления и экономики фармации, Крикова А.В. — к.ф.н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, Лосенкова С.О. — к.ф.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Багликов А.Н. — клинический ординатор каф. клинической фармакологии].