

Изучение фармацевтических свойств низкодозовой кишечнорастворимой формы ацетилсалициловой кислоты

Рафальский В. В.¹, Кисилева А. Н.², Крикова А. В.², Лосенкова С. О.², Коган Е. Г.², Шаталова М. Э.²

¹Научно-исследовательский центр ГБОУ ВПО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России. Смоленск; ²ГБОУ ВПО Смоленский государственный медицинский университет Минздрава России. Смоленск, Россия

В статье представлен краткий контент-анализ рынка лекарственных препаратов, ацетилсалициловой кислоты (АСК), применяемых для профилактики тромбозов. В ходе исследования установлено соответствие препарата Тромбо АСС® требованию нормативной документации по параметру тест "Растворение". Проведено изучение количественного определения АСК в препарате Тромбо АСС®, при хранении и использовании в различных температурных условиях. Показано, что при соблюдении рекомендованных условий хранения концентрация АСК в препарате изменяется незначительно.

Ключевые слова: аспирин, ацетилсалициловая кислота, профилактическое применение, условия хранения.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2016; 15(1): 73–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-73-76>

Поступила 18/02-2016

Принята к публикации 24/02-2016

Study of pharmaceutical properties of low-dosage enteric-coated acetylsalicylic acid

Rafalsky V. V.¹, Kisilyova A. N.², Krikova S. O.², Losenkova S. O.², Kogan E. G.², Shatalova M. E.²

¹Scientific-Research Center of Smolensk State Medical University of the Ministry of Health. Smolensk; ²Smolensk State Medical University of the Ministry of Health. Smolensk, Russia

The article focuses on the brief content-analysis of pharmaceutical market, acetylsalicylic acid, applied in thrombosis prevention. During the study it was revealed that Thrombo ACC® drug fulfills the requirements of regulatory documents by the parameter test "Dissolution". The quantitative study also performed for quantitative acetylsalicylic acid measurement in the Thrombo ACC® drug, under various storage and usage conditions. It was shown that if following the recommended

conditions, acetylsalicylic acid amount in the drug does not change significantly.

Key words: aspirin, acetylsalicylic acid, preventive usage, storage conditions.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2016; 15(1): 73–76
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-1-73-76>

АСК — ацетилсалициловая кислота, КР — кишечнорастворимая (форма), ЛП — лекарственные препараты, НД — нормативная документация, НР — нежелательная реакция.

В медицинской практике осталось мало лекарств, история применения которых превышает 100 лет, но которые сохранили свое место в "золотом фонде" лекарственных средств. Одним из таких препаратов, безусловно, является ацетилсалициловая кислота (АСК, аспирин). Однако нужно отметить, что в последние десятилетия произошел существенный перелом в использовании АСК. Если в первые 70-80 лет основные показания для назначения препарата были связаны с его противовоспалительным, антипиретическим и анальгезирующим действиями, то в последние 20-30 лет ведущим показанием для АСК стала первичная и вторичная профилактика тромбозов. В связи с этим особый интерес представ-

ляют препараты, специально разработанные для длительного профилактического применения [1, 2].

В настоящее время в Реестре лекарственных препаратов (ЛП) (2015г) зарегистрировано 186 торговых наименований ЛП, содержащих АСК как моно, так и в комбинации с другими веществами, разрешенных к применению в РФ. В большинстве случаев (45,2%) ЛП АСК выпускаются в традиционной форме — таблетки. К основным подходам при разработке лекарственных форм АСК для профилактического применения относят: использование низких доз препарата (50-150 мг), повышение переносимости и снижение риска нежелательных реакций (НР) путем создания кишечнорастворимых (КР) таблеток.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
e-mail: v.rafalskiy@mail.ru

[Рафальский В. В. — д.м.н., профессор, зав. научно-исследовательским центром, Кисилева А. Н. — к.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО, Крикова А. В. — д.фарм.н., доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, Лосенкова С. О. — д.фарм.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Коган Е. Г. — аспирант кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО, Шаталова М. Э. — преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии с курсом фармации ДПО].

Таблица 1

Высвобождение Тромбо АСС® в кислой и щелочной среде

Среда растворения	Время растворения, мин	Количество АСК, которая перешла в раствор, %
0,1 М раствор кислоты хлористоводородной (среда 1)	20	2,40±0,21
	40	3,83±0,39
	60	4,78±0,29
	80	5,95±0,60
	120	8,15±0,19
Буферный раствор pH 6,8±0,05 (среда 2)	5	28,06±2,89
	10	30,51±3,05
	20	43,00±4,38
	30	51,90±5,56
	45	65,88±1,46
	60	75,40±1,63
	90	85,56±2,38

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. Однако описанные свойства КР форм будут реализованы только при условии соответствия требованиям нормативной документации (НД). Для профилактического приема АСК важна ее стабильность при длительном хранении, т.к. при гидролизе АСК теряет свое антитромботическое действие [3].

Целью представленного исследования явилось изучение соответствия требованиям НД и оценка стабильности при длительном хранении одного из препаратов КР формы АСК — Тромбо АСС® (Ланнахер Хайльмитель ГмбХ, Австрия).

Материал и методы

Объектом исследования служили таблетки АСК, зарегистрированные под торговым наименованием: Тромбо АСС® 100 мг, по 20 таблеток в блистере, по 5 блистеров в упаковке. Препарат был закуплен в коммерческой аптеке г. Смоленска.

Изучение соответствия требованиям НД

Исследования по тесту “Растворение” проведены согласно НД № 42-12959-03. Таблетку помещали в среды, соответствующие pH желудочного и кишечного содержимого. В качестве среды растворения 1 (соответствующей кислой среде желудка) использован 0,1М раствор хлористоводородной кислоты. Основная процедура исследования проходила в несколько этапов с применением тестера растворимости “лопастная мешалка” DT-700 Etwesa (Германия) с предварительно заданными параметрами: скорость вращения лопастей — 50 об/мин, $t=37\pm0,5^\circ\text{C}$, расстояние лопастей до таблетки 2 см.

Через заданные интервалы времени — 20, 40, 60, 80, 120 мин от начала исследования — осуществляли отбор проб по 5 мл без возобновления среды 1. Количественное содержание АСК определяли спектрофотометрически. Через 120 мин от начала испытания после последнего от-

бора проб среды 1 прибавляли 250 мл фосфатного буфера с доведением pH до $6,8\pm0,05$ 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.

Результаты испытания сопоставляли с требованиями НД № 42-12959-03. Согласно данным требованиям в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты (среда растворения 1) через 120 мин 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 мин в фосфатном буфере (pH=6,8).

Изучение стабильности препарата при длительном хранении

В эксперименте создавали 2 условных режима хранения: (1) комнатная температура, сухое, темное место; (2) комнатная температура, сухое, освещенное место. Для каждого режима хранения использовали по 540 таблеток. Для имитации приема препарата каждый день исследователь извлекал по 6 таблеток АСК из 6 различных упаковок исследуемого препарата. Отбор проб для определения содержания действующего вещества осуществлялся до начала, на 10, 30, 60 и 90 сут. исследования. Пробы отбирали сериями по 6 таблеток. Измерения выполняли для всех отобранных таблеток в серии, а затем рассчитывалось среднее арифметическое значение для каждой серии. Количественный анализ действующего вещества в образце проводили спектрофотометрическим методом [4-6].

Содержание АСК в таблетке в мг (X) вычисляли по формуле:

$$X_{\text{мг}} = \frac{D_0 \cdot W_1 \cdot W_2 \cdot m_1 \cdot V_1 \cdot P \cdot 1100}{D_{\text{ст}} \cdot m_2 \cdot V_2 \cdot W_3 \cdot W_4},$$

где: D_0 — оптическая плотность раствора анализируемого образца, $D_{\text{ст}}$ — оптическая плотность раствора стандартного образца салициловой кислоты, W_1 — объем первой колбы для приготовления раствора анализируемого образца, W_2 — объем второй колбы для приготовления раствора анализируемого образца, W_3 — объем первой колбы для приготовления раствора стандартного образца

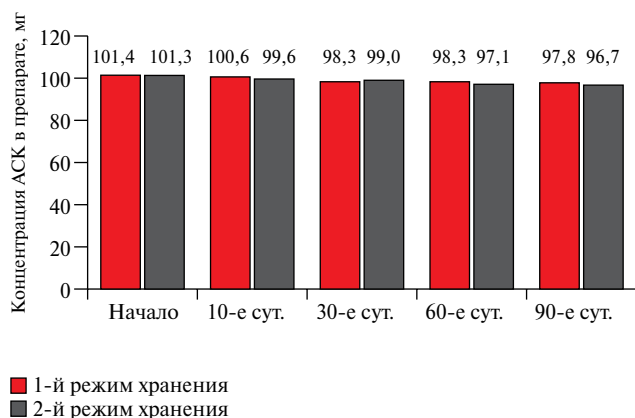


Рис. 1 Динамика изменения содержания АСК в препарате Тромбо АСС® при использовании разных режимов хранения.

салициловой кислоты, W_4 — объем второй колбы для приготовления раствора стандартного образца салициловой кислоты, m_1 — масса навески стандартного образца салициловой кислоты, m_2 — масса навески образца анализируемого препарата, V_1 — объем аликвоты, взятый для приготовления раствора стандартного образца салициловой кислоты, V_2 — объем аликвоты, взятый для приготовления раствора анализируемого образца, P — масса таблетки анализируемого препарата, 1000 — фактор пересчета на мг.

Результаты

Согласно полученным данным, приведенным в таблице 1, в кислой среде из таблеток через 120 мин высвобождалось не более 10% от заявленного количества АСК, в щелочной среде ($pH=6,8$) — не менее 75% от заявленного количества через 90 мин, что соответствует требованиям нормативной документации НД № 42-12959-03 [7]. По результатам исследования в кислой среде показатели растворимости таблеток разных серий варьировали в пределах, установленных нормативной документацией.

Динамика изменения содержания АСК в ходе эксперимента в условиях 1 и 2 режимов хранения представлена на рисунке 1.

В начале исследования концентрация АСК в препарате находится в пределах нормы допустимых отклонений — 101,4 и 101,3 мг, соответственно. Спустя 10 сут. исследования концентрация активного вещества в препарате начала снижаться, наиболее существенное изменение отмечается в препарате, который хранился в сухом освещенном месте (99,6 мг). Данное обстоятельство обусловлено активацией процесса гидролиза, на который оказывает влияние температура окружающей среды. На протяжении всего периода исследования концентрация действующего вещества в пересчете на АСК продолжала снижаться, и в конечном итоге составила:



ВЫБОР СПЕЦИАЛИСТОВ¹ для первичной и вторичной профилактики²

- инфаркта миокарда
- ишемического инсульта
- стабильной и нестабильной стенокардии
- тромбозов глубоких вен
- тромбоэмболии после операций

Рег. уд. П NO13722/01 от 01.11.2011

ТРОМБО АСС®

АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА 50 мг и 100 мг
таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, №28 и №100



таблетка покрыта кишечнорастворимой пленочной оболочкой



уменьшает раздражающее действие на слизистую оболочку желудка²



имеет 2 оптимальные дозировки – 50 мг и 100 мг для приема один раз в сутки²



можно купить в аптеке без рецепта врача



доступен каждому пациенту для длительной терапии



новая экономичная упаковка №100

ПРОТИВ ИНФАРКТА И ИНСУЛЬТА!

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Частота назначений специалистами ТН АСК-группы, Comsol, ноябрь 2014

2. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению препарата.

TRASS-0107-RU-668

Производитель:

«Ланнахер Хайльмительтль ГмбХ», Австрия
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ»,
Россия, 115162, г. Москва,
ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

VALEANT

97,8 мг в условиях первого режима хранения и 96,7 мг в условиях второго режима хранения.

Обсуждение

Развитие проявлений гастропатии, связанной с приемом нестероидных противовоспалительных средств, является одним из факторов, сдерживающих широкое использование АСК как анти тромботического средства. Причем в последнее время уделяется внимание не только “большим” проявлениям гастропатии — кровотечения из желудочно-кишечного тракта, которые приводят к отмене препарата лечащим врачом, но и “малых” — изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и др., которые являются причиной низкой комплаентности терапии [8]. Одним из возможных подходов, позволяющих контролировать данный тип НР является использование КР форм АСК. Существуют исследования, в которых было установлено снижение частоты развития НР после замены обычного АСК на КР форму [9]. В этом свете, представляет интерес анализ, существующих на фармацевтическом рынке препаратов КР АСК, отличающихся особенностями технологии и набором вспомогательных веществ, входящих в состав таблеток.

В ходе проведенного исследования установлено, что изученный препарат соответствовал требованиям фармакопейной статьи НД 42-12959-03. Таблетки Тромбо АСС[®] характеризуются стабильными показателями гидролиза в разных средах. Они в меньшей степени подвергаются гидролизу в кислой среде. Кроме того, учитывалось количество случаев

отклонения от требований НД, что требовало проведения повторного эксперимента, и косвенно определяло качество исследуемого ЛП. Оказалось, что для анализируемого препарата были характерны стабильные количественные показатели, что значительно реже требовало повторных экспериментов.

Еще одним важным нюансом использования АСК в кардиологии, является особенность фармакодинамики этого препарата, связанная с тем, что анти тромботическое действие реализуется за счет взаимодействия целой, негидролизованной молекулы АСК с циклооксигеназой 1 тромбоцитов. Поэтому, крайне важно, быть уверенным, что при длительном хранении и использовании в качестве анти тромботика не происходит уменьшения содержания АСК в препарате. Было установлено, что в ходе 90-суточного наблюдения при использовании разных режимов хранения и имитации использования препарата происходит незначительное (<4%) снижение концентрации АСК в состав КР формы АСК (Тромбо АСС[®]).

Заключение

Исследуемый препарат КР формы АСК — Тромбо АСС[®], соответствует требованиям фармакопейной статьи; на всех стадиях исследования соответствовал требованиям НД. При реализации модели искусственного старения препарата и имитации его реального использования показано, что при использовании КР формы АСК происходит незначительное снижение содержания действующего активного вещества в таблетках в течение 90 сут. исследования.

Литература

1. Antiplatelet therapy acetylsalicylic acid. Pharmacokinetics. Ed. Ruda M. Ja. M., 1998; 120 p. Russian (Анти тромботическая терапия ацетилсалициловой кислотой. Фармакокинетика. Под ред. М. Я. Руды. М., 1998; 120 с).
2. Karateev AE, Jahno NN, Lazebnik LB, et al. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical practice guidelines. M.: IMA-PRESS, 2010. Russian (Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2010).
3. The state register of medicines. Fund pharmaceutical information. [Electronic resource]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (data: 20.09.2015). Russian (Государственный реестр лекарственных средств. Фонд фармацевтической информации. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/default.aspx> (дата обращения: 20.09.2015)).
4. Belikov VG. Pharmaceutical chemistry. V 2 ch.: Uchebn. Posobie. V.G. Belikov. 4-e izd., pererab. i dop. M.: MEDpress-inform, 2007; 624 p. Russian (Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Учебн. Пособие. В. Г. Беликов. 4-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2007; 624 с.).
5. Kosenko VV, Trapkova AA, Tarasova SA. Organization of state quality control of medicines on the basis of Federal laboratory facilities. Vestnik Roszdravnadzor 2012; 6: 17-27 Russian (Косенко В. В., Трапкова А. А., Тарасова С. А. Организация государственного контроля качества лекарственных средств на базе федеральных лабораторных комплексов. Вестник Росздравнадзора 2012; 6: 17-27).
6. Declaration of Storage Conditions for Medicinal Products Particulars and Active Substances (CPMP/QWP/609/96 Rev. 2) European Medicines Agency [электронный ресурс]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003468.pdf
7. Rafal'skij VV, Losenkova SO, Krikova AV, et al. Comparison of enteric-coated aspirin tablets by different producers: dissolution test results. Russ J Cardiol 2010; 6 (86): 51-5. Russian (Рафальский В. В., Лосенкова С. О., Крикова А. В. и др. Сравнительная оценка кишечнорастворимых таблеток ацетилсалициловой кислоты разных производителей по тесту “Растворение”. Российский кардиологический журнал 2010; 6 (86): 51-5).
8. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: Incidence and risk factor models. Am J Med 1991; 91: 213-22.
9. Dietz R, Rauch B. Leitlinie zur diagnose und behandlung der chronischen koronaren herzerkrankung der deutschen gesellschaft fur kardiologie — herz und kreislaufforschung (dgk). Z Kardiologie 2003; 92: 501-21.