مقاله پژوهشی

مطالعه هم‌ارزی زیستی برون تن بر روی دو برند ژنریک قرص ایبوپروفن ۲۰۰ میلی‌گرم در بازار دارویی ایران

سروش سواره[۱]، فرانک قادری[۲]، محمدرضا وردست[۳]، آذین جهانگیری [۴]*

تاریخ دریافت ۱۴۰۲/۰۸/۰۷ تاریخ پذیرش ۱۴۰۲/۱۲/۰۷

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: مطالعه هم‌ارزی زیستی جهت ارزیابی برابری خصوصیات دارویی بین دو محصول متفاوت است. این مطالعه به بررسی خصوصیات فیزیکی و شیمیایی و هم‌ارزی زیستی برون‌تن بین فرمولاسیون‌های مختلف قرص ایبوپروفن ۲۰۰ میلی‌گرم موجود در بازار ایران و برند مرجع، بعد از ورود به بازار پرداخته است.

مواد و روش کار: سه فرآورده از قرص ایبوپروفن شامل یک برند خارجی (رفرانس) و دو برند داخلی انتخاب و ازلحاظ مقدار ماده‌موثره (assay)، یکنواختی محتوا، تست انحلال طبق USP و محاسبه فاکتور تفاوت f1 و تشابه f2 مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج تست assay برای شرکت G1، G2 و رفرانس به ترتیب ۱۰۶/۸۵، ۱۰۰/۴۴ و ۱۰۴/۸ درصد میزان داروی ادعاشده در برچسب فرآورده به دست آمد. شاخص مقبولیت (AV) در تست یکنواختی محتوا به ترتیب برای شرکت G1، G2 و رفرانس ۱۰/۲۲، ۲۵/۸ و ۱۰/۵۷ به دست آمد در تست انحلال، میانگین درصد رهش در پایان ۶۰ دقیقه به ترتیب برابر ۸۸/۲، ۹۱/۹۶ و ۹۲/۷۴ و مقادیر فاکتورهای تفاوت و تشابه به ترتیب برای شرکت G1 برابر ۱۶/۶۳ و ۳۸/۲۸ و شرکت G2 برابر ۲/۰۶ و ۸۲/۵۱ به دست آمد.

بحث و نتیجه‌گیری: بر اساس تست assay، هر سه شرکت در محدوده ۹۰ تا ۱۱۰ درصد برچسب یا لیبل قرار داشته و تأیید می‌شوند. در تست یکنواختی محتوا که AV باید زیر ۱۵ باشد، تنها برند G1 و رفرانس تأیید شدند. در تست تولرانس همه برندها توانستند بیش از ۸۰ درصد دارو را آزاد کنند. همچنین در مورد فاکتورهای f_1 و f_2 که به ترتیب باید زیر ۱۵ و بالای ۵۰ باشند، تنها شرکت G2 تأیید شد. با توجه به نتایج حاصل‌شده از تست هم‌ارزی زیستی برون‌تن، هیچ‌یک از برندهای ژنریک بررسی‌شده قابلیت جایگزینی کامل با برند مرجع را ندارند. در مورد شرکت G1 تفاوت حاصل‌شده در رهش می‌تواند به تفاوت نوع روکش فراورده تست و رفرانس مرتبط باشد که در این صورت جهت اثبات هم‌ارزی زیستی این دو فراورده انجام آزمون درون تن نیز ضروری است.

کلیدواژه‌ها: هم‌ارزی زیستی، فاکتور تفاوت، تست انحلال، ایبوپروفن، فاکتور تشابه

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و چهارم، شماره یازدهم، ص ۷۱۸-۷۱۰، بهمن ۱۴۰۲

آدرس مکاتبه:گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران، تلفن: (۱۴۹) ۰۴۴۳۲۷۵۴۹۹۰

Email: jahangiri.az@gmail.com, jahangiri.az@umsu.ac.ir

مقدمه

مطالعات هم‌ارزی زیستی بر اساس ارزیابی معیارهای مختلف به مقایسه کارایی دو فراورده دارویی می‌پردازد. به‌طورکلی دو فرمولاسیون از یک دارو زمانی هم‌ارز محسوب می‌شوند که سرعت انحلال و جذب آن‌ها یکسان باشد، درواقع فاکتورهای فراهمی زیستی آن‌ها به‌قدری مشابه باشد که بتواند اثرات درمانی قابل‌مقایسه بالینی را نشان دهند (۱، ۲). ازآنجایی‌که تولید و مصرف داروهای ژنریک در حال رشد است، مطالعات هم‌ارزی زیستی نیز رو به افزایش است. امروزه به دلیل افزایش قیمت داروهای اصلی، هزینه دارودرمانی افزایش یافته که می‌توان با جایگزین کردن نسخه‌های ژنریک داروها، این هزینه‌ها را کاهش داد (۱، ۳). بااین‌حال، روند ساخت و تأیید داروهای ژنریک به‌اندازه داروهای برند دقیق نیست و

[۱] دکترای عمومی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۲] استادیار گروه کنترل دارو و غذا دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۳] استادیار گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

[۴] استادیار گروه فارماسیوتیکس، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران (نویسنده مسئول).

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-08-09]

[DOI: 10.61186/umj.34.11.6]

شواهد نشان می‌دهد که نسخه‌های ژنریک در مقایسه با داروهای برند پاسخ‌های درمانی متغیری رادارند (۴، ۵). علاوه بر این، تفاوت‌ها در بچ‌های دارویی یک برند نیز گزارش شده است که دلایل آن ممکن است ناشی از عدم تشابه در سرعت و میزان جذب، تنوع در خلوص ماده فعال دارویی، نوع مواد جانبی، تناسب بین آن‌ها و متغیرهای تولیدکننده ازجمله تأثیر روش اختلاط، روش گرانولاسیون و پارامترهای پوشش دارو باشد (۲، ۶). بنابراین، نظارت و مانیتورینگ پس از ورود به بازار برای بهبود مشکلات احتمالی یک داروی تأییدشده یک ضرورت محسوب می‌شود.

مطالعات هم‌ارزی زیستی به دو روش درون تن یا *in vivo* و برون تن یا *in vitro* انجام می‌شود. مطالعات هم‌ارزی زیستی درون تن معمولاً در انسان و حیوان با اندازه‌گیری سرعت و میزان جذب دارو پس از تجویز دارو انجام می‌شود (۱، ۷). در مقابل، آزمایش‌های برون تن در محیط آزمایشگاه با استفاده از دستگاه‌های مختلف ازجمله دستگاه تست انحلال انجام می‌گیرد. تمام شرایط بیولوژیکی موردنیاز شبیه‌سازی‌شده و نمونه‌ها به‌صورت دوره‌ای جمع‌آوری و تجزیه‌وتحلیل می‌شوند. با در نظر گرفتن دو مرحله اول جذب (آزادسازی و انحلال دارو)، انحلال در شرایط آزمایشگاهی ممکن است برای پیش‌بینی هم‌ارزی زیستی درون تقابل استفاده باشد (۲). مطالعات آزمایشگاهی ما را قادر می‌سازد تا بر سیستم کنترل داشته باشیم. علاوه بر این، امکان تقلید از شرایط بیولوژیکی را فراهم می‌کند. مطالعات آزمایشگاهی هم هزینه و تعداد آزمایش‌ها را کاهش می‌دهد و هم مزایایی در زمینه ملاحظات اخلاقی، عملکرد دارو و مطالعات پایداری دارد (۱، ۳، ۸).

ایبوپروفن یک داروی ضد درد، ضدالتهاب و تب بر است و در تسکین دندان‌درد، سردرد، آرتریت، اوستئوآرتریت، آرتریت نقرسی حاد و کرامپ‌های دوران پریود در خانم‌ها (دیسمنوره) و سایر انواع دردها با شدت متوسط مؤثر است (۹). ایبوپروفن با مهار کردن غیرانتخابی آنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ عمل می‌کند. وظیفه این آنزیم‌ها تولید مواد شیمیایی التهاب زا موسوم به پروستاگلاندین‌ها است که باعث آغاز احساس درد و ایجاد التهاب در سرتاسر بدن می‌شوند. در مواردی که التهاب موجب حساس شدن گیرنده‌های درد می‌شود مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها ایجاد اثر ضد دردی می‌کند. داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID) مثل ایبوپروفن دمای بدن را کاهش نمی‌دهند ولی تب را کاهش می‌دهند. به هنگام تب پاتوژن آندوژن باعث آزادسازی اینترلوکین -۱ (IL-1) از لوکوسیت‌ها شده و موجب بالا رفتن پروستاگلاندین‌ها در مغز می‌شود و با اثر روی مرکز تنظیم دما (هیپوتالاموس) باعث افزایش دمای بدن می‌شوند. ایبوپروفن با جلوگیری از افزایش مقدار پروستاگلاندین‌ها در مغز از اثر بالا برندگی دما توسط IL-1 جلوگیری می‌کند. این دارو با مهار تولید ترومبوکسان A_2 در پلاکت‌ها مانع به هم چسبیدن پلاکت‌ها نیز می‌شود (۱۰).

طبق فارماکوپه ایالات‌متحده، آزمایش‌های ضروری برای بررسی هم‌ارزی زیستی عبارت‌اند از: سنجش ماده مؤثره، یکنواختی محتوا و مطالعات انحلال (۲). در مطالعه حاضر نیز، مشخصات محصول دارویی از قبیل سنجش ماده مؤثره، تست یکنواختی محتوا، تست انحلال با روش‌های مختلف آماری شامل فاکتور تفاوت (f_1) و شباهت (f_2) که توسط مور و فلانر (۱۹۹۶) به‌عنوان شاخص‌های ریاضی معرفی شدند، برای مقادیر ۲ برند ژنریک و یک برند مرجع از قرص ایبوپروفن ۲۰۰ میلی‌گرم موردبررسی قرار گرفتند.

مواد و روش کار

دو برند ژنریک و یک برند مرجع از قرص‌های داروی ایبوپروفن ۲۰۰ میلی‌گرمی موجود در بازار ایران که همگی دارای تاریخ انقضای حداقل ۶ ماه بودند تهیه شدند (جدول ۱).

جدول (۱): مشخصات قرص‌های ایبوپروفن تست‌شده

کشور سازنده	نوع روکش	دوز	کد فرمولاسیون
ایران	فیلم	۲۰۰ میلی‌گرم	G1
ایران	قندی	۲۰۰ میلی‌گرم	G2
آمریکا و کانادا	قندی	۲۰۰ میلی‌گرم	G3 (مرجع یا رفرانس)

آمونیوم هیدروکساید، استونیتریل (HPLC grade) و کلرواستیک اسید از شرکت مرک آلمان تهیه شد. دیگر مواد استفاده‌شده در پژوهش نیز همگی ازنظر کیفیت درجه آنالیتیکال بودند.

تست مقدار ماده مؤثره (assay):

این تست بر اساس دستورالعمل USP 2015 بر روی فرآورده رفرانس و تست صورت گرفت (۱۱). جهت انجام تست محلول

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-08-09]

[DOI: 10.61186/umj.34.11.6]

استاندارد با حل کردن ایبوپروفن خالص در فاز متحرک (۱۲mg/ml) تهیه شد. جهت تهیه فاز متحرک، ۴ گرم کلرواستیک اسید را در ۴۰۰ سی‌سی آب دیونیزه حل و با آمونیوم هیدروکساید به pH:۳ رساندیم. سپس ۶۰۰ سی‌سی استونیتریل اضافه کرده و مخلوط نهایی فیلتر شد. سپس با محلول استاندارد توسط HPLC منحنی کالیبراسیون رسم شد. جهت انجام کروماتوگرافی از دستگاه HPLC شرکت CECIL (مدل Q-adept4200) مجهز به دتکتور UV و ستون ۲۰ سانتی‌متری C18 استفاده شد. سرعت جریان برابر با ۲ml/min و حجم تزریق برابر با ۵ میکرولیتر تنظیم شد. جهت انجام تست طبق مونوگراف USP، تعدادی قرص از هر برند پودر و معادل ۱۲۰۰ میلی‌گرم ایبوپروفن وزن و در ۱۰۰ میلی‌لیتر فاز متحرک به‌طور کامل حل و با HPLC در ۲۵۴nm جذب آن ثبت شد. نسبت محتوای دارو در نمونه‌ها نسبت به استاندارد به‌صورت درصد برای هر برند محاسبه و گزارش شد. بر اساس معیار USP، مقدار داروی موجود در هر قرص باید در محدوده ۹۰ تا ۱۱۰ درصد میزان داروی ادعاشده در برچسب فرآورده باشد.

تست بررسی یکنواختی محتوا:

بر اساس USP، اگر میزان ماده مؤثره برابر و یا بیشتر از ۲۵ درصد وزن قرص یا برابر و بیشتر از ۲۵ میلی‌گرم ماده مؤثره در هر قرص باشد و همچنین ازنظر نوع روکش اگربدون روکش یا دارای روکش فیلم باشد، بررسی یکنواختی محتوا با تغییرات وزنی (weight variation) و در غیر این صورت (به‌عنوان‌مثال در مواردی که فراورده روکش قندی دارد) از طریقcontent uniformity خواهد بود (۲). با توجه به اینکه فراورده G1 روکش فیلم داشته و میزان ماده مؤثره آن بیش از ۲۵ میلی‌گرم بود جهت بررسی یکنواختی محتوای آن از تست weight variation استفاده کردیم. در مورد فراورده مرجع و G2 با توجه به قندی بودن روکش دو فراورده از تست content uniformity استفاده کردیم. تست یکنواختی محتوا از طریق content uniformity به این صورت بود که در مورد هر فراورده ۱۰ عدد قرص به‌صورت اتفاقی انتخاب و هر یک به‌صورت جداگانه در فاز متحرک HPLC حل و بر اساس نمودار کالیبراسیون در HPLC، هرکدام تعیین مقدار ماده مؤثره شدند و شاخص مقبولیت ((acceptance valueبرای آن‌ها محاسبه شد. اگر نتایج تست فرآورده‌ای در این ۱۰ عدد قرص رد شود، ۲۰ عدد قرص دیگر اضافه‌شده و این بار با نتایج حاصل از ۳۰ عدد قرص تست ارزیابی می‌شود. در مورد شرکت G1 که روکش فیلم داشت از تست تغییرات وزنی جهت ارزیابی یکنواختی محتوا استفاده شد. بدین‌صورت که ۲۰ قرص از شرکت G1 جداگانه وزن و سپس معادل ۱۲۰۰ میلی‌گرم ایبوپروفن از پودر قرص‌های وزن شده در ۱۰۰ سی‌سی فاز متحرک حل و بعد از ۱۰ دقیقه تکان دادن، سانتریفیوژ و به دستگاه HPLC تزریق شد و مورد ارزیابی قرار گرفت. با توجه وزن هر قرص و نتایج تعیین مقدار ماده مؤثره در مقدار معادل یک قرص، محتوای ماده مؤثره هر قرص به‌صورت درصد ادعای برچسب محاسبه و شاخص مقبولیت ((acceptance valueطبق فرمول زیر حساب شد.

$$AV=|M-\bar{X}|+KS$$

که در آن M مقدار مرجع، $\bar{X}$میانگین درصد ماده مؤثره و k ثابت پذیرفتن است (طبق USP اگر تعداد نمونه ۱۰ باشد، k=2.4، و اگر تعداد نمونه‌ها ۳۰ باشد k=2.0 در نظر گرفته می‌شود)، s انحراف استاندارد نمونه است. درصورتی‌که AV برای ۱۰ نمونه اول مساوی یا کمتر از ۱۵ باشد، فرآورده در مرحله اول پذیرفته می‌شود. در غیر این صورت باید ۲۰ نمونه بعدی را تست کرد که شاخص مقبولیت کل ۳۰ نمونه باید مساوی یا کمتر از ۱۵ باشد و میزان ماده مؤثره در هیچ‌یک از نمونه‌ها نباید کمتر از ۰/M75 و بیشتر از ۱/M25 باشد، در غیر این صورت فرآورده مردود لحاظ می‌شود.

تست انحلال:

قبل از انجام آزمایش انحلال، برای محاسبه میزان داروی رهش یافته، ۶ غلظت مختلف از محلول ایبوپروفن خالص تهیه و منحنی استاندارد ترسیم شد. از جذب‌های حاصله یک خط در محدوده غلظتی ۶.۲۵µg/ml و ۳۷ µg/ml با ضریب همبستگی ۰.۹۹۹۶ ترسیم شد. تست انحلال بر روی ۱۲ قرص از هر برند با استفاده از روش ذکرشده در مونوگراف USP مربوط به قرص ایبوپروفن با استفاده از ۹۰۰ میلی‌لیتر بافر فسفات (pH=۷.۲) در دستگاه انحلال (مدل PT-DT70 ساخت شرکت آلمانی Pharma Test) با استفاده از آپاراتوس ۲ USP (paddle)انجام شد (۱۲). .دمای حمام و سرعت پدل به ترتیب ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵۰ دور در دقیقه تنظیم شد. نمونه‌های ۴ میلی‌لیتری با فاصله ۱۵ دقیقه برداشت و با همان حجم از محیط بافر هم دما با محیط انحلال جایگزین شدند. نمونه‌ها از فیلتر نایلونی ۰.۲۲ میکرومتر عبور داده و جمع‌آوری شدند. سپس نمونه‌ها پس از رقیق‌سازی مناسب توسط اسپکتروفتومتر فرابنفش در طول‌موج جذب ۲۲۱ نانومتر موردسنجش قرار گرفتند. غلظت هر نمونه از منحنی کالیبراسیون تعیین شد و سپس بر اساس درصد داروی رهش یافته نمودار رهش رسم گردید. هدف اصلی از انجام مطالعه انحلال برای محصول آزمایشی و مرجع، مقایسه مشخصات انحلال محصول بود. تمام محصولات دارویی دارای مشخصات انحلال که در USP بیان شده است می‌باشند. برای گذراندن آزمایش، تمام قرص‌های ایبوپروفن باید ۸۰درصد دارو را در عرض ۶۰ دقیقه آزاد کنند. FDAجهت ارزیابی و مقایسه فرآورده‌های ژنریک با فرآورده

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-08-09]

[DOI: 10.61186/umj.34.11.6]

برند، مقایسه پروفایل انحلال از طریق محاسبه فاکتور تشابه (f_2) و تفاوت (f_1) را پیش نهاد می‌کند، که مقدار f_1 باید زیر ۱۵ و f2 بالای ۵۰ باشد. فاکتور تفاوت درصد اختلاف میان دو پروفایل انحلال در هر نقطه زمانی را محاسبه می‌کند و معیاری از خطای نسبی میان دو پروفایل انحلال است. هنگامی‌که پروفایل انحلال فرآورده تست و رفرانس دقیقاً مشابه هم باشند، ارزش فاکتور تفاوت مساوی با صفر و ارزش f_2 برابر با ۱۰۰ می‌شود و هرچقدر شباهت پروفایل انحلال دو فرآورده باهم کمتر باشد فاکتور تفاوت افزایش و ارزش f_2 به‌صورت نمایی کاهش پیدا می‌کند. بر اساس دستورالعمل‌ها ارزش f_1 بین ۰-۱۵ و ارزش f_2 بین ۵۰-۱۰۰ قابل‌قبول بوده و در صورتی که این مقادیر در محدوده‌های ذکر شده باشند دو فرآورده مشابه در نظر گرفته می‌شوند (۷). فاکتور تفاوت و شباهت از طریق فرمول‌های زیر محاسبه می‌شوند:

$$f_1 = \left(\frac{\sum_{t=1}^{n}|R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^{n} R_t}\right) \times 100$$

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

در این معادلات n تعداد نقاط زمان‌های نمونه‌گیری، R_t میانگین ارزش انحلال فرآورده رفرانس در زمان t و Tt میانگین ارزش انحلال فرآورده تست در همان زمان است(۱۳، ۱۴).

یافته‌ها

ماده مؤثره: نتایج به‌دست‌آمده از تجزیه‌وتحلیل ماده فعال محصولات ژنریک و برند در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول (۲): نتایج آزمون سنجش ماده مؤثره سه برند دارو

میانگین درصد نسبت ماده مؤثره به ادعای برچسب	مقدار ماده مؤثره میانگین هر قرص (mg)	برند
۱۰۶/۸۲	۲۱۳/۶۴۳	G1
۱۰۰/۴۴	۲۰۰/۸۹۵	G2
۱۰۴/۸	۲۰۹/۶۱۵	مرجع

یکنواختی محتوا: برای انجام این تست به روش تغییرات وزنی از شرکت G1۱۰ قرص وزن و میانگین وزن، SD و شاخص مقبولیت محاسبه و در جدول ۳ نشان داده شده است. برای دو برند دیگر نیز از طریق content uniformity ابتدا ۱۰ عدد قرص از هر شرکت تصادفی انتخاب و هر یک به‌صورت جداگانه در فاز متحرک HPLC حل و سپس بر اساس نمودار کالیبراسیون، تعیین مقدار ماده مؤثره شد. نتایج آزمون یکنواختی محتوا برای ۱۰ قرص اول از برند G2 و رفرانس در جدول ۴ آورده شده است. با توجه به احراز نشدن حد مورد تأیید برای برند G2 و الزام نیاز به تست فراورده با تعداد بیشتری از قرص، برای مرحله دوم تست یکنواختی محتوا به روش content uniformity ۲۰ عدد قرص از این برند انتخاب و تست شد که نتایج حاصل از ۳۰ عدد قرص محاسبه‌شده در جدول ۵ آورده شده است.

جدول (۳): نتایج یکنواختی محتوا برند G1

شاخص مقبولیت ((AV	میانگین درصد نسبت ماده مؤثره به ادعای برچسب	میانگین وزن (mg)	برند
۱۰/۲۲	۱۰۶/۷۴ (SD=۲/۰۷)	۲۵۳/۲۳ (SD=۴/۹۱)	G1

جدول (۴): نتایج یکنواختی محتوا ۱۰ قرص اول برند G2 و رفرانس

شاخص مقبولیت (AV)	میانگین درصد نسبت ماده مؤثره به ادعای برچسب	میانگین مقدار ماده مؤثره (mg)	برند
۳۷/۲۲	۹۵/۴۹ (SD=۱۴/۲۵)	۱۹۰/۹۸ (SD=۲۸/۵)	G2
۱۰/۵۷	۹۵/۹۹ (SD=۳/۳۶)	۱۹۱/۹۸ (SD=۶/۷۲)	رفرانس

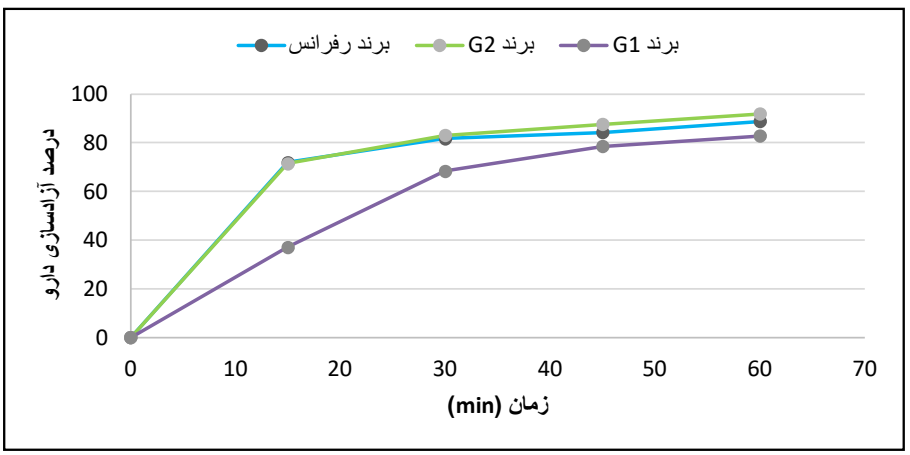
[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-08-09]

[DOI: 10.61186/umj.34.11.6]

جدول (۵): نتایج یکنواختی محتوا ۳۰ قرص از برند G2

شاخص مقبولیت (AV)	میانگین درصد نسبت ماده مؤثره به ادعای برچسب	میانگین مقدار ماده مؤثره (mg)	برند
۲۵/۸	۹۳/۵۳ (SD=۱۰/۴۲)	۱۸۷/۰۷ (SD=۲۰/۸۴)	G2

تست انحلال:۳ برند مختلف از قرص‌های ایبوپروفن موردمطالعه قرار گرفتند که برند G3 فراورده رفرانس یا مرجع آن بود. برای مقایسه پروفایل‌های انحلال، منحنی انحلال (بر اساس میانگین درصد داروی آزادشده) محصولات آزمایش و مرجع با هم ترکیب و در شکل ۱ نشان داده شد.



شکل (۱): نمودار مقایسه پروفایل انحلال قرص‌های ایبوپروفن

همچنین مقادیر f1 و f_2 بین محصولات مورد آزمایش و محصول مرجع محاسبه‌شده و در جدول ۶ نشان داده شده است.

جدول (۶): نتایج فاکتورهای تفاوت و تشابه

	برند G1	برند G2
فاکتور f1	۱۶/۶۳	۲/۰۶
فاکتور f2	۳۸/۲۸	۸۲/۵۱

بحث و نتیجه‌گیری

بر اساس معیارهای USP، در تست assay محتوای قرص‌های ایبوپروفن نباید کمتر از ۹۰درصد و بیش از ۱۱۰درصد از مقدار تعیین‌شده بر روی برچسب باشد (۱۱). نتایج جدول ۲ نشان می‌دهد که تمامی محصولات ازنظر محتوای دارو در محدوده قابل‌قبول قرار دارند.

همان‌طور که ذکر شد یکنواختی محتوای فرم‌های دارویی را می‌توان با دو روش یکنواختی محتوا و تغییرات وزنی نشان داد. ازآنجاکه قرص‌های شرکت G1 دارای روکش فیلم و ماده مؤثره بیشتر از ۲۵ میلی‌گرم در هر قرص هستند، برای بررسی یکنواختی از روش تغییرات وزنی (weight variation) استفاده کردیم و در مورد برند G2 و مرجع که روکش قندی داشتند از تست content uniformity استفاده شد (۲). با توجه به نتایج جدول ۳ و ۴ شرط یکنواختی دوز برای برند G1 و رفرانس برآورده شده است، زیرا مقادیر شاخص مقبولیت محاسبه‌شده برای هر دو شرکت کمتر از ۱۵ است، بنابراین برندهای G1 و رفرانس ازنظر پراکندگی وزنی و یکنواختی محتوا مناسب بوده و همگی در محدوده قابل‌قبولی قرار داشتند. درحالی‌که این عدد برای شرکت G2 بیشتر از این ۱۵ بود، بنابراین برای این برند تست با ۲۰ قرص دیگر تکرار شد و نتایج

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-08-09]
[DOI: 10.61186/umj.34.11.6]

حاصل نیز در جدول ۵ گزارش شده است. همان‌طور که در جدول ۵ مشاهده می‌شود در مورد فراورده G2 بعد از تست مجدد هم میزان شاخص مقبولیت در محدوده مجاز نیست. لذا می‌توان ادعا کرد که فراورده G2 ازنظر یکنواختی توزیع ماده مؤثره در فراورده ایدئال نیست.

در اشکال دارویی خوراکی فرآیند انحلال لازمه جذب دارو است، لذا ارزیابی پروفایل انحلال دارو از اهمیت بسزایی برخوردار است. آزمایش انحلال برای متمایز کردن تأثیر متغیرهای تولید مانند اثرات ناشی از تغییر اکسپیانت‌ها یا مواد جانبی، و یا تغییر در فرایند و پروسه تولید بر روی کارایی دارو می‌تواند مورداستفاده قرار گیرد و می‌تواند به‌عنوان ابزاری برای پیش‌بینی رفتار محصول در داخل بدن نیز سودمند باشد (۱۵). آزمون تست انحلال در حال حاضر به‌عنوان یکی از آزمون‌های الزامی جهت ارزیابی هم‌ارزی زیستی برون تن فراورده در شرایط آزمایشگاهی برای تعیین مشخصات انحلال و مقایسه مشخصات و بررسی شباهت و تفاوت اشکال دارویی در رهش یا آزادسازی دارو مورداستفاده قرار می‌گیرد (۱۶، ۱۷). با توجه به نتایج نمودار شکل ۱ در این مطالعه، مشاهده شد که برای همه محصولات حداقل ۸۰ درصد آزادسازی دارو در ۶۰ دقیقه صورت گرفته است. بنابراین همه فرمولاسیون‌ها این معیار پذیرش فارماکوپه را پاس کردند (۷).

استفاده از فاکتورهای تناسب نیز برای مقایسه مشخصات انحلال در دستورالعمل FDA برای صنعت توصیه شده است. طبق این دستورالعمل‌ها، به‌طورکلی، مقادیر فاکتور تفاوت (f_1) تا ۱۵ (۰-۱۵) و مقادیر فاکتور تشابه ((f_2بیشتر از ۵۰ (۵۰-۱۰۰) شباهت یا هم‌ارزی دو منحنی را تضمین می‌کنند(۱۸). لازم به ذکر است که فرآورده پس از تأیید شدن ازنظر میزان ماده مؤثره، یکنواختی محتوا و تولرانس USP ازنظر فاکتور تفاوت و تشابه مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. لذا در صورت پاس نشدن تست‌های ذکر شده روند کار متوقف می‌شود (۱۹). بر اساس نتایج جدول ۶ پروفایل انحلال برند G2 مشابه برند رفرانس است اما برند G1 نتوانست ازلحاظ پروفایل انحلال مشابه برند رفرانس باشد. به نظر می‌رسد این تفاوت در رهش دارو می‌تواند به دلیل تفاوت در نوع روکش قرص‌ها باشد. ازآنجایی‌که برند G1 دارای روکش فیلم است برخلاف دو برند دیگر که دارای روکش قندی بودند، دیرتر شروع به آزادسازی دارو می‌کند که در نمودار شکل ۱ نیز به‌وضوح قابل‌مشاهده است.

نتیجه‌گیری

مطالعات هم‌ارزی زیستی دو فراورده دارویی را بر اساس شباهت در سرعت و میزان جذب و اثرات درمانی آن‌ها مقایسه می‌کند. این مطالعات برای تولید و مصرف داروهای ژنریک که هزینه کمتری دارند اهمیت دارند. اما داروهای ژنریک ممکن است با داروهای برند تفاوت‌هایی در کیفیت و کارایی داشته باشند که باید نظارت و کنترل شوند. مطالعات هم‌ارزی زیستی می‌توانند به‌صورت درون تن یا برون تن انجام شوند. مطالعات درون تن در انسان و حیوان با تجویز دارو و اندازه‌گیری جذب آن صورت می‌گیرند. مطالعات برون تن در آزمایشگاه با دستگاه‌هایی مانند دستگاه تست انحلال انجام می‌شوند. مطالعات برون تن می‌توانند برای پیش‌بینی مطالعات درون تن مفید باشند. مطالعات برون تن همچنین دارای مزایایی مانند کاهش هزینه و آزمایش، شبیه‌سازی شرایط بیولوژیکی و رعایت اصول اخلاقی هستند. لذا در این مطالعه کیفیت دو برند ژنریک قرص ایبوپروفن ۲۰۰ میلی‌گرمی عرضه‌شده در بازار دارویی ایران و برند مرجع این دارو توسط آزمون‌های سنجش ماده مؤثره، یکنواختی محتوا و انحلال مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج حاصل‌شده نشان داد هر سه برند موردبررسی با مشخصات رسمی تست ماده مؤثره مندرج در فارماکوپه دارویی مطابقت دارند ولی با توجه به قابل‌قبول نبودن مقادیر شاخص مقبولیت (AV) برای برند G2 و فاکتور تفاوت و تشابه برای برند G1، هیچ‌کدام از برندهای ژنریک بررسی‌شده را نمی‌توان به‌عنوان جایگزین قطعی برند مرجع (صرفاً با در نظر گرفتن داده‌های برون تن) در نظر گرفت. در کل اگر در مورد برند G1 در ارزیابی درون‌تن اثبات شود که این فرآورده ازنظر معیارهای درون تن هم‌ارز فرآورده مرجع است این برند می‌تواند به‌عنوان جایگزین برند مرجع مورداستفاده قرار گیرد. بدیهی است که برای اثبات این ادعا نیاز به انجام تست‌های بیشتر و مطالعات درون تن است. ازآنجایی‌که این مطالعه فقط در شرایط برون تنی انجام شده است به‌طورقطع نمی‌توان ادعا کرد که فرآورده G1 قابلیت اینکه هم‌ارز زیستی برند مرجع باشد را دارد یا خیر. ولی در مورد برند G2 با توجه به احراز نشدن تست یکنواختی محتوا، که از آزمون‌های اصلی و اساسی در تأیید قرص‌ها است، این فرآورده قابل‌قبول نیست. بر اساس نتایج حاصل‌شده در کل می‌توان گفت که علی‌رغم کنترل کیفیت حین تولید محصول‌هایی که توسط تولیدکنندگان این محصولات دارویی طبق فارماکوپه‌های معتبر انجام می‌گیرد ولی باز هم در برخی موارد فرآورده‌ها از کنترل دقیق و مطلوب برخوردار نبوده و دارای مشکل فرمولاسیونی می‌باشند. این یافته‌ها لزوم انجام مطالعات کنترل کیفی دوره‌ای بیشتر و دقیق‌تری را توسط کارخانه و ارگان‌های ناظر بر روی داروها بعد از گرفتن پروانه و ورود به بازار دارویی را نشان می‌دهد.

تشکر و قدردانی

از تمامی افرادی که ما را در این مطالعه یاری نمودند کمال تقدیر و تشکر را داریم.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-08-09]

[DOI: 10.61186/umj.34.11.6]

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه انجام شده است.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافع وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله بر اساس پایان‌نامه انجام شده در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه با کد اخلاق IR.UMSU.REC.1400.107 تنظیم و نگارش شده است.

References:

1. Abbirami V, Sainithya P, Shobana A, Devi DR, Hari BV. A review on in-vitro bioequivalence studies and its methodologies. Int J Chem Tech Res 2013;5(5):2295-302.
2. Zakeri-Milani P, Nayyeri-Maleki P, Ghanbarzadeh S, Nemati M, Valizadeh H. In-vitro bioequivalence study of 8 brands of metformin tablets in Iran market. J Appl Pharm Sci 2012;2(8):194-7. https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2834
3. Hailu GS, Gutema GB, Hishe HZ, Ali YS, Asfaw AA. Comparative in vitro bioequivalence evaluation of different brands of amoxicillin capsules marketed in Tigray, Ethiopia. Int J Pharm Sci Nanotech 2013;6(1):1966-71.https://doi.org/10.37285/ijpsn.2013.6.1.7
4. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Switching from brand-name to generic psychotropic medications: A literature review. CNS Neurosci Ther 2011;17(6):750-60. https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2010.00210.x
5. Dastgiri A, Siahi M, Tamizi E. A Comparative In-Vitro Study for Evaluation of Physicochemical Properties of the Domestic and Innovator Brands of Sertraline Hydrochloride Tablets Available in the Iranian Market. Pharm Sci 2017;23(4):271-7. https://doi.org/10.15171/PS.2017.40
6. Pal TK, Ghosh U, Panda M. Comparative bioequivalence study of different brands of telmisartan tablets marketed in India by dissolution modeling and quality control tests. Int J Pharm Phytopharmacol 2014;3(6):460-8.
7. Tajani A, Haghighizadeh A, Soheili V, Mirshahi S, Rajabi O. In Vitro Bioequivalence Study of 8 Generic and 3 Brands of Sertraline-HCl Tablets in Iran Market. Biomed. Pharmacol J 2017;10:1109-16. https://doi.org/10.13005/bpj/1210
8. Poongothai S, BalajiV, Madhavi B, Reddy AR, Ilavarasan R, Karrunakaran C. A sensitive dissolution test method for the development and validation of levetiracetam tablets by reverse phase-HPLC technique. Int J Pharmtech Res 2011;3(2):1023.
9. Mathews KA. Nonsteroidal anti-inflammatory analgesics: Indications and contraindications for pain management in dogs and cats. Vet Clin North Am Small Anim 2000;30(4):783-804. https://doi.org/10.1016/S0195-5616(08)70007-X
10. Rainsford K. Discovery, mechanisms of action and safety of ibuprofen. Int J Clin Pract 2003(135):3-8.
11. Jun H-S, Kang J-S, Park J-S, Cho C-W. Simultaneous analysis of ibuprofen and pamabrom by HPLC. J Pharm Investig 2015;45:555-60. https://doi.org/10.1007/s40005-015-0203-2
12. Shah HS, Sardhara R, Nahar K, Xu T, Delvadia P, Siddiqui A, et al. Development and Validation of Sample Preparation and an HPLC Analytical Method for Dissolution Testing in Fed-State Simulated Gastric Fluid-Illustrating Its Application for Ibuprofen and Ketoconazole Immediate Release Tablets. AAPS PharmSciTech 2020;21:1-13. https://doi.org/10.1208/s12249-020-01702-3
13. Menegola J, Steppe M, Schapoval EE. Dissolution test for citalopram in tablets and comparison of in vitro dissolution profiles. Eur J Pharm Biopharm

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-08-09]

[DOI: 10.61186/umj.34.11.6]

2007;67(2):524-30. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.02.009

14. Anderson N, Bauer M, Boussac N, Khan-Malek R, Munden P, Sardaro M. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. J Pharm Biomed Anal 1998;17(4-5):811-22. https://doi.org/10.1016/S0731-7085(98)00011-9
15. Papadopoulou V, Valsami G, Dokoumetzidis A, Macheras P. Biopharmaceutics classification systems for new molecular entities (BCS-NMEs) and marketed drugs (BCS-MD): theoretical basis and practical examples. Int J Pharm 2008;361(1-2):70-7. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.05.021
16. Esimone C, Okoye F, Onah B, Nworu C, Omeje E. In vitro bioequivalence study of nine brands of artesunate tablets marketed in Nigeria. J Vector Borne Dis 2008;45(1):60.
17. Patel D, Desai D, Mehta F. A Review on the Importance of In-vitro Bioavailability and Bioequivalence Studies. J Pharmacol Toxicol 2020; 2(2):49-70.
18. Usman S, Saeed A, Fatima S, Ramesh V, Shah F, Islam Q. In Vitro Bioequivalence of Pregabalin Capsules (150 mg): An Alternative to In Vivo Bioequivalence Studies. Dissolution Technol 2020;27(4): 24-32. https://doi.org/10.14227/DT270420P24
19. Morais JAG, Lobato MdR. The new European Medicines Agency guideline on the investigation of bioequivalence. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2010;106(3):221-5. https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2009.00518.x

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-08-09]

[DOI: 10.61186/umj.34.11.6]

Original Article

IN VITRO BIOEQUIVALENCE STUDY ON TWO GENERIC BRANDS OF IBUPROFEN 200 MG TABLET IN IRAN MARKET

Soroush Savareh[1], Faranak Ghaderi[2], Mohammad Reza Vardast[3],Azin Jahangiri[4]

Received: 29 October, 2023; Accepted: 26 February, 2024

Abstract

Background & Aims: The study is a bioequivalence study aimed at assessing the equality of pharmaceutical characteristics between two different products. This research investigates the physicochemical properties and in vitro bioequivalence of various formulations of 200 mg ibuprofen tablets available in the Iranian market and the reference brand after entering the market.

Materials & Methods: Three formulations of ibuprofen tablets, including one foreign brand as reference and two domestic brands were selected. They were evaluated for the amount of active ingredient (assay), content uniformity, dissolution test according to USP, and the calculation of the difference factor (f1) and similarity factor (f2).

Results: The assay test results for companies G1, G2, and the reference were 106.85%, 100.44%, and 104.8% of the claimed drug amount on the label, respectively. The acceptance value (AV) in the content uniformity test was 10.22, 25.8, and 10.57 for companies G1, G2, and the reference, respectively. In the dissolution test, the average percentage dissolution at the end of 60 minutes was 88.2%, 91.96%, and 92.74% for G1, G2, and the reference, respectively. The difference and similarity factors for G1 were 16.63 and 38.28, and for G2 were 6.06 and 82.51, respectively.

Conclusion: Based on the assay test, all three companies fall within the acceptable range of 90% to 110% of the label, confirming their compliance. In the content uniformity test, which requires an AV below 15, only brands G1 and the reference were approved. All brands were able to release more than 80% of the drug in the tolerance test. Additionally, concerning factors f1 and f2, which should respectively be below 15 and 50, only company G2 was confirmed. According to the results of the in vitro bioequivalence test, none of the generic brands examined have the ability for complete substitution with the reference brand. For company G1, the observed difference in dissolution may be related to differences in the type of coating between the test and reference products; in this case, an in vivo test is also necessary to demonstrate bioequivalence between these two products.

Keywords: Bioequivalence, Difference factor, Dissolution test, Ibuprofen, Similarity factor

Address: Faculty of pharmacy, Urmia University of Medical Sciences
Tel: +984432754990 (149)
Email: jahangiri.az@gmail.com, jahangiri.az@umsu.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2024: 34(11): 718 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

[1] *Pharm.D, School of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*
[2] *Assistant Professor of Pharmaceutical & Food control, School of pharmacy, Urmia University of Medical Sciences,Urmia, Iran*
[3] *Assistant Professor of Medicinal Chemistry, School of pharmacy, Urmia University of Medical Sciences,Urmia, Iran*
[4] *Assistant Professor of Pharmaceutics, School of pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-08-09]

[DOI: 10.61186/umj.34.11.6]