

Различия в фармакокинетике ибупрофена в моно- и многокомпонентных препаратах

Л. М. Красных¹, В. В. Смирнов^{1,2}, Г. Ф. Василенко¹,
О. А. Горошко¹, Е. А. Егоренков², В. И. Зозина²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация,
Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Статья поступила 27.03.2017 г. Принята к печати 29.05.2017 г.

Резюме: Представлены результаты исследования фармакокинетики моно- и комбинированных препаратов ибупрофена после однократного перорального приема здоровыми добровольцами. Определена концентрация ибупрофена в плазме крови с помощью метода высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием. Рассчитаны основные фармакокинетические параметры после однократного приема внутрь изучаемых препаратов: $C_{\max}$, $T_{\max}$, $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-t} , MRT , K_{el} , T_S . Показано, что фармакокинетика препаратов Ибупрофен/моно и Ибупрофен/(питофенон+фенпивериния бромид) после однократного приема не имеет статистически значимых различий, тогда как комбинированный препарат Ибупрофен/парацетамол имеет статистически значимые различия фармакокинетики по сравнению с монопрепаратом ибупрофена.

Ключевые слова: ибупрофен; нестероидные противовоспалительные средства; высокоэффективная жидкостная хроматография; фармакокинетика; монопрепарат; комбинированный препарат.

Библиографическое описание: Красных ЛМ, Смирнов ВВ, Василенко ГФ, Горошко ОА, Егоренков ЕА, Зозина ВИ. Различия в фармакокинетике ибупрофена в моно- и многокомпонентных препаратах. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2017; 7(2): 117–121.

Согласно фармакологической классификации ибупрофен относится к классу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и является производным пропионовой кислоты. Его основные эффекты — жаропонижающий и противовоспалительный — опосредованы ингибированием активности циклооксигеназы и, соответственно, синтеза простагландинов — медиаторов боли, воспаления и температурной реакции [1]. Ибупрофен также обладает анальгезирующим эффектом, что широко используется для купирования головной боли (мигрени) [2], зубной боли [3], боли в горле [4] и пр. Ибупрофен, обладая высокой эффективностью и низкой токсичностью, широко применяется при длительном лечении различных воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата [5]. Обычная пероральная доза для взрослых составляет 400–800 мг/сут для лечения болевого синдрома и 1600–2400 мг/сут для противовоспалительного действия. Анальгезирующий эффект начинается через 30 мин и длится 4–6 ч, жаропонижающее действие проявляется через 2–4 ч и продолжается 4–8 ч [6].

После приема внутрь препарат хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте. Пища мало влияет на биодоступность ибупрофена, которая составляет менее 80 %. Препарат связывается с белками плазмы на 90 %, метаболизируется в печени до двух неактивных метаболитов, быстро и практически полностью выделяется почками. Ибупрофен метаболи-

зируется в печени изоферментами цитохрома P450 (CYP) CYP2C9 и CYP2C8. Именно быстрым метаболизмом и отсутствием образования активных метаболитов объясняется низкая токсичность ибупрофена [1].

Ибупрофен возможно использовать как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии в сочетании с другими лекарственными средствами. Так, добавление к ибупрофену тизанидина не только повышает эффективность терапии, но и снижает частоту нежелательных явлений от применения НПВС. Пациенты, получавшие комбинированную терапию ибупрофен/тизанидин, значимо реже отмечали побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с группой плацебо/ибупрофен ($p < 0,002$) [7]. Комбинация ибупрофен/парацетамол у пациентов с болевым синдромом после первого применения демонстрирует выраженный анальгетический эффект, который сохраняется несколько дольше, чем при применении монопрепаратов и нарастает после второго и третьего приемов в течение первых суток, а с третьего дня лечения становится устойчивым и достоверно превышает аналогичные показатели монопрепаратов [8].

Клинический опыт использования ибупрофена при самых частых формах болевых синдромов демонстрирует его эффективность не только как средства для купирования болевых эпизодов, но и для курсового лечения хронической боли. Дополнительным

преимуществом данного препарата является существование его в нескольких лекарственных формах [9].

Повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии возможно благодаря подробному изучению фармакокинетических и фармакодинамических показателей, поэтому целью настоящего исследования явилось изучение фармакокинетики ибупрофена в моно- и многокомпонентных препаратах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследуемые препараты:

1. Ибупрофен/моно — таблетки, покрытые оболочкой, содержащие активное вещество: ибупрофен 400 мг.

2. Ибупрофен/комб. 1 — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие активные вещества: ибупрофен 400 мг, питофенона гидрохлорид 5 мг, фенпивериния бромид 0,1 мг.

3. Ибупрофен/комб. 2 — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие активные вещества: ибупрофен 400 мг, парацетамол 325 мг.

В фармакокинетическое исследование было включено по 24 здоровых добровольца (на каждый исследуемый препарат), без патологий желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы. Предварительно проведенные клинико-лабораторные и инструментальные исследования не выявили наличия каких-либо заболеваний. Препараты давали натощак однократно внутрь, по одной таблетке одного из исследуемых препаратов. Отбор проб крови проводили до приема препарата и через 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12 и 24 ч после приема препарата. Отделенную плазму помещали в маркированные пробирки. До момента анализа все образцы хранились при температуре минус 35 °С.

Количественное определение проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Для хроматографического анализа подготовку проб осуществляли методом осаждения белков. В центрифужные пробирки типа Эппендорф вместимостью 1,5 мл вносили 250 мкл исследуемого образца плазмы, затем к нему добавляли 750 мкл ацетонитрила, перемешивали на встряхивателе типа «Вортекс» в течение 15 секунд, далее центрифугировали в течение 10 мин при 13200 об/мин. Полученный супернатант переносили в хроматографические флаконы и анализировали на жидкостном хроматографе Agilent 1200 (США) со спектрофотометрическим детектором при длине волны $\lambda = 260$ нм. Хроматографическое разделение проводили на колонке Agilent Eclipse XDB-C18 (150×4,6 мм; 5 мкм). В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила с фосфатным буфером в соотношении 60:40 v/v (pH 7,0) в изократическом режиме элюирования со скоростью потока 0,8 мл/мин.

С целью оценки линейности методики осуществляли построение калибровочного графика. Для построения калибровочного графика готовили калибровочные модельные смеси путем внесения в интактную плазму крови соответствующих стандартных растворов ибупрофена. В диапазоне концентраций 0,5–50 мкг/мл калибровочный график описывался линейной функцией с высоким показателем достоверности аппроксимации. Коэффициент корреляции составил 0,9985.

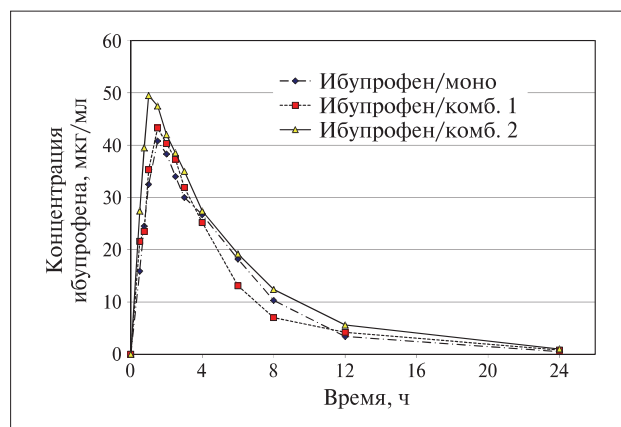


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические кривые ибупрофена в плазме крови добровольцев после однократного приема внутрь препаратов Ибупрофен/моно, Ибупрофен/комб. 1 и Ибупрофен/комб. 2

Правильность и прецизионность методики соответствовала критериям приемлемости (не более 20 % — для нижней точки, не более 15 % — для остальных).

Статистическая обработка полученных результатов. На основании полученных результатов измерения концентрации ибупрофена в плазме крови добровольцев с помощью программы R project (версия 3.2.5, лицензия GPL-2/GPL-3) были вычислены следующие фармакокинетические параметры изучаемого действующего вещества: $C_{\max}$, $T_{\max}$, AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, MRT , K_{el} , T_s .

Используя программу IBM SPSS Statistics v. 22.0.0.0. рассчитывали следующие статистические параметры: среднее арифметическое (Mean), среднее геометрическое (GMean), стандартное отклонение (SD), медиана (Median), коэффициент вариации (CV), нижняя граница 90 % доверительного интервала (L-90), верхняя граница 90 % доверительного интервала (U-90). Достоверность различий полученных параметров оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунке 1 представлены усредненные фармакокинетические кривые ибупрофена в плазме крови добровольцев после однократного приема внутрь изучаемых препаратов, где анализируемое вещество определялось в течение 24 ч.

После однократного приема исследуемых препаратов фармакокинетические кривые имеют схожую форму. Максимальная концентрация ибупрофена в плазме крови достигается достаточно быстро — через 1–1,5 ч после приема препаратов. Далее наблюдается постепенное снижение концентрации ибупрофена, и к 24 часу эксперимента действующее вещество в плазме крови определяется в незначительных количествах.

Следует отметить, что после приема исследуемых препаратов имеет место значительная межличностная вариация во всех точках отбора крови. Коэффициент вариации колебался от 11 до 56 % после приема препарата Ибупрофен/моно, от 32 до 71 % — после приема Ибупрофен/комб. 1 и от 17 до 58 % — после приема Ибупрофен/комб. 2.

УСРЕДНЕННЫЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ИЗУЧАЕМЫХ ПРЕПАРАТОВ

	$C_{\max}$, мкг/мл	$T_{\max}$, ч	AUC_{0-t} , мкг·ч/мл	$AUC_{0-\infty}$, мкг·ч/мл	$C_{\max}/AUC_{0-\infty}$	K_{el} , ч ⁻¹	T_S , ч	MRT, ч
Препарат Ибупрофен/моно								
Mean	43,9	1,64	211,7	225,3	0,214	0,258	2,54	4,86
GMean	43,8	1,58	207,9	220,7	0,210	0,279	2,49	4,83
SD	4,0	0,45	40,9	48,4	0,039	0,059	0,57	0,61
CV	9,2	27,3	19,3	21,5	18,1	20,55	22,4	12,6
Median	44,7	1,50	202,7	213,1	0,204	0,288	2,42	4,64
L-90	42,4	1,47	195,9	206,5	0,198	0,262	2,32	4,62
U-90	45,5	1,81	227,6	244,0	0,229	0,307	2,76	5,10
Препарат Ибупрофен/комб. 1								
Mean	44,8*	1,56*	196,1*	204,7*	0,234*	0,268	2,82*	4,42*
GMean	42,9	1,45	185,1	193,6	0,232	0,257	2,69	4,37
SD	5,9	0,58	69,4	70,8	0,026	0,069	0,96	0,70
CV	28,7	36,9	35,4	34,6	10,9	25,9	34,1	15,8
Median	45,8	1,50	193,3	205,8	0,233	0,292	2,38	4,40
L-90	40,5	1,37	172,8	180,9	0,225	0,244	2,50	4,19
U-90	49,2	1,76	219,4	228,5	0,242	0,291	3,12	4,66
Препарат Ибупрофен/комб. 2								
Mean	49,5**	1,23**	293,9**	300,0**	0,165**	0,288	3,46**	5,53*
GMean	46,2	1,12	285,4	291,2	0,160	0,293	3,29	5,45
SD	7,4	0,55	61,2	65,2	0,020	0,051	0,62	0,70
CV	32,2	29,4	21,5	26,3	12,4	15,4	25,0	14,2
Median	47,2	1,20	274,1	305,0	0,162	0,296	3,11	5,23
L-90	43,4	1,12	269,3	286,3	0,158	0,268	3,24	5,35
U-90	52,8	1,38	302,2	315,0	0,172	0,300	3,58	5,69

* $p < 0,05$ ** $p > 0,05$

Полученные экспериментальные данные концентрации ибупрофена были обработаны с использованием метода математического моделирования, что позволило рассчитать параметры фармакокинетики изучаемых препаратов. Значения усредненных фармакокинетических параметров представлены в таблице 1.

После однократного перорального приема препаратов Ибупрофен/комб. 1 и Ибупрофен/моно время достижения максимальной концентрации составило $1,56 \pm 0,58$ ч и $1,64 \pm 0,45$ ч, соответственно. Значение максимальной концентрации после однократного перорального приема препарата Ибупрофен/комб. 1 было несколько выше, чем после приема препарата Ибупрофен/моно, и составило $44,8 \pm 5,9$ мкг/мл и $43,9 \pm 4,0$ мкг/мл, соответственно, а время ее достижения наступало быстрее при приеме препарата Ибупрофен/комб. 1. Площадь под фармакокинетической кривой у препарата Ибупрофен/комб. 1 была меньше ($AUC_{0-\infty} = 204,7 \pm 70,8$ мкг·ч/мл), чем после приема препарата Ибупрофен/моно ($AUC_{0-\infty} = 225,3 \pm 48,4$ мкг·ч/мл). Однако статистически значимых различий фармакокинетики этих препаратов установлено не было ($p < 0,05$).

Основной параметр, характеризующий степень биологической доступности препарата AUC_{0-24} , а также максимальная концентрация $C_{\max}$ имеют статистически значимые отличия ($p > 0,05$) после одно-

кратного перорального приема препаратов Ибупрофен/моно и Ибупрофен/комб. 2. Площадь под фармакокинетической кривой больше после приема препарата Ибупрофен/комб. 2, чем после приема препарата Ибупрофен/моно, значение максимальной концентрации также выше у препарата Ибупрофен/комб. 2. Другие изученные в данном исследовании фармакокинетические параметры также статистически достоверно отличаются ($p > 0,05$) при приеме этих препаратов. Препарат Ибупрофен/комб. 2 быстрее всасывается в системный кровоток, чем Ибупрофен/моно. Период элиминации и время удерживания увеличивается после приема комбинированного препарата Ибупрофен/комб. 2, по сравнению с монопрепаратом.

Таким образом, проведенное исследование показало, что исследуемые препараты Ибупрофен/моно (ибупрофен 400 мг) и комбинированный препарат Ибупрофен/комб. 1 (ибупрофен 400 мг + питофенон 5 мг + фенпивериния бромид 0,1 мг) имеют схожий фармакокинетический профиль после однократного приема внутрь здоровыми добровольцами. Однако, при приеме монопрепарата Ибупрофен/моно (ибупрофен 400 мг) и комбинированного препарата Ибупрофен/комб. 2 (ибупрофен 400 мг + парацетомол 325 мг) были установлены статистически значимые различия в фармакокинетике этих препаратов. Эти различия, по-видимому, и объясняют лучший тера-

печетический эффект комбинированной формы Ибупрофена (ибупрофен+парацетамол) по сравнению с монопрепаратом Ибупрофена [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25(2): 96–106.
2. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012; 78(17): 1346–53.
3. Hersh EV, Kane WT, O'Neil MG, Kenna GA, Katz NP, Golubic S, et al. Prescribing recommendations for the treatment of acute pain in dentistry. *Compend Contin Educ Dent*. 2011; 32(3): 24–30.
4. Brain P, Leyva R, Doyle G, Kellstein D. Onset of analgesia and efficacy of ibuprofen sodium in postsurgical dental pain. *Clin J Pain*. 2015; 31(5): 444–50.
5. Khalifa N, El-Husseini T, Morrah A, Mostafa E, Hamoud H. Use of ibuprofen sustained release for treating osteoarthritic pain: findings from 15 general medical practices in Egypt. *Open Access Rheumatol*. 2014; (6): 49–56.
6. Beaver WT. Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *Int J Clin Pract*. 2003; (135): 13–7.
7. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res*. 1988; 16(2): 83–91.
8. Баранова ЛН, Купряшина НВ, Львова ЛВ, Мазуренко ДВ, Морозенко ОА, Муратхузина АР, и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ибупрофен/парацетамол при лихорадочном и болевом синдромах в амбулаторной практике. *Клиническая фармакология и терапия* 2014; (4): 95–8.
9. Rainsford KD. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacology* 2011; 19(6): 293–7.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
Красных Людмила Михайловна. Начальник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. биол. наук.
Смирнов Валерий Валерьевич. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.
Василенко Галина Федоровна. Ведущий научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. биол. наук.
Горошко Ольга Александровна. Старший научный сотрудник отдела клинической фармакокинетики Центра клинической фармакологии, канд. фарм. наук.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Российская Федерация, 119991, Москва, Трубецкая улица, д. 8, стр. 2.
Егоренков Евгений Андреевич. Аспирант кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева.
Зозина Владлена Игоревна. Аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Красных Людмила Михайловна; lkrasnykhLM59@mail.ru

DIFFERENCES IN THE PHARMACOKINETICS OF IBUPROFEN IN MONO- AND MULTI-COMPONENT DRUGS

L. M. Krasnykh¹, V. V. Smirnov^{1,2}, G. F. Vasilenko¹, O. A. Goroshko¹,
 E. A. Egorenkov², V. I. Zozina²

¹ Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation,
 Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

² Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education
 I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health
 of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation

Abstract: The article reports the results of the study which investigated the pharmacokinetics of mono- and multi-component ibuprofen-containing drugs following single oral administration to healthy volunteers. Plasma concentration of ibuprofen was determined by HPLC with spectrophotometric detection. The main pharmacokinetic parameters — C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, MRT , K_{el} , T_S — were calculated after single oral administration of the tested drugs. The pharmacokinetics of Ibuprofen/mono and Ibuprofen (pitofenone+fenpiverinium bromide) after single administration did not demonstrate any statistically significant differences, while the combination drug Ibuprofen/paracetamol did have statistically significant differences in pharmacokinetics as compared to the monocomponent Ibuprofen drug.

Key words: ibuprofen; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; high performance liquid chromatography; pharmacokinetics; mono-component drug; combination drug.

For citation: Krasnykh LM, Smirnov VV, Vasilenko GF, Goroshko OA, Egorenkov EA, Zozina VI. Differences in the pharmacokinetics of ibuprofen in mono- and multi-component drugs. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2017; 7(2): 117–121.

REFERENCES

1. Mazaleuskaya LL, Theken KN, Gong L, Thorn CF, FitzGerald GA, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25(2): 96–106.
2. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults. *Neurology* 2012; 78(17): 1346–53.
3. Hersh EV, Kane WT, O'Neil MG, Kenna GA, Katz NP, Golubic S, et al. Prescribing recommendations for the treatment of acute pain in dentistry. *Compend Contin Educ Dent*. 2011; 32(3): 24–30.
4. Brain P, Leyva R, Doyle G, Kellstein D. Onset of analgesia and efficacy of ibuprofen sodium in postsurgical dental pain. *Clin J Pain*. 2015; 31(5): 444–50.
5. Khalifa N, El-Husseini T, Morrah A, Mostafa E, Hamoud H. Use of ibuprofen sustained release for treating osteoarthritic pain: findings from 15 general medical practices in Egypt. *Open Access Rheumatol*. 2014; (6): 49–56.
6. Beaver WT. Review of the analgesic efficacy of ibuprofen. *Int J Clin Pract*. 2003; (135): 13–7.
7. Berry H, Hutchinson DR. Tizanidine and ibuprofen in acute low-back pain: results of a double-blind multicentre study in general practice. *J Int Med Res*. 1988; 16(2): 83–91.
8. Baranova LN, Kupryashina NV, Lvova LV, Mazurenko DV, Morozenko OA, Muratkuzina AR, et al. Efficacy and safety of fixed ibuprofen/paracetamol combination in fever and pain syndromes in ambulatory practice. *Clinical Pharmacology and Therapy* 2014; (4): 95–8 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Krasnykh LM. Head of the Department of Clinical Pharmacokinetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Biological Sciences.

Smirnov VV. Leading research associate of the Department of Clinical Pharmacokinetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Vasilenko GF. Leading research associate of the Department of Clinical Pharmacokinetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Biological Sciences.

Goroshko OA. Senior research associate of the Department of Clinical Pharmacokinetics of the Clinical Pharmacology Centre. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Federal State Autonomous Budgetary Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Trubetskaya street 8, bld. 2, Moscow 119991, Russian Federation.

Egorenkov EA. Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A. P. Arzamastsev.

Zozina VI. Postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases.

CONTACT E-MAIL

Krasnykh Lyudmila Mikhaylovna; lkrasnykhLM59@mail.ru