**مطالعه هم‌ارزي زيستي برون تن بر روي دو برند ژنريک
قرص ايبوپروفن 200 ميلي‌گرم در بازار دارويي ايران**

سروش سواره[[1]](#footnote-1)، فرانک قادري[[2]](#footnote-2)، محمدرضا وردست[[3]](#footnote-3)، آذين جهانگيري 4\*

**تاريخ دريافت 07/08/1402 تاريخ پذيرش 07/12/1402**

چکيده

**پيش‌زمينه و هدف:** مطالعه هم‌ارزي زيستي جهت ارزيابي برابري خصوصيات دارويي بين دو محصول متفاوت است. اين مطالعه به بررسي خصوصيات فيزيکی و شيميايي و هم‌ارزي زيستي برون‌تن بين فرمولاسيون‌هاي مختلف قرص‌ ايبوپروفن 200 ميلي‌گرم موجود در بازار ايران و برند مرجع، بعد از ورود به بازار پرداخته است.

**مواد و روش‌ کار**: سه فرآورده از قرص ايبوپروفن شامل يک برند خارجي (رفرانس) و دو برند داخلي انتخاب و ازلحاظ مقدار ماده‌موثره (assay)، يکنواختي محتوا، تست انحلال طبق USP و محاسبه فاکتور تفاوت f1 و تشابه f2 مورد ارزيابي قرار گرفتند.

**يافته‌ها**: نتايج تست assay براي شرکت G1، G2 و رفرانس به ترتيب 85/106، 44/100 و 8/104 درصد ميزان داروي ادعاشده در برچسب فرآورده به دست آمد. شاخص مقبوليت (AV) در تست يکنواختي محتوا به ترتيب براي شرکت G1، G2 و رفرانس 22/10، 8/25 و 57/10 به دست آمد در تست انحلال، ميانگين درصد رهش در پايان 60 دقيقه به ترتيب برابر 2/88، 96/91 و 74/92 و مقادير فاکتورهاي تفاوت و تشابه به ترتيب براي شرکت G1 برابر 63/16 و 28/38 و شرکت G2 برابر 06/2 و 51/82 به دست آمد.

**بحث و نتيجه‌گيري**: بر اساس تست assay، هر سه شرکت در محدوده 90 تا 110 درصد برچسب يا ليبل قرار داشته و تأييد مي‌شوند. در تست يکنواختي محتوا که AV بايد زير 15 باشد، تنها برند G1 و رفرانس تأييد شدند. در تست تولرانس همه برندها توانستند بيش از 80 درصد دارو را آزاد کنند. همچنين در مورد فاکتورهاي f1 و f2 که به ترتيب بايد زير 15 و بالاي 50 باشند، تنها شرکت G2 تأييد شد. با توجه به نتايج حاصل‌شده از تست هم‌ارزي زيستي برون‌تن، هيچ‌يک از برندهاي ژنريک بررسي‌شده قابليت جايگزيني کامل با برند مرجع را ندارند. در مورد شرکت G1 تفاوت حاصل‌شده در رهش مي‌تواند به تفاوت نوع روکش فراورده تست و رفرانس مرتبط باشد که در اين صورت جهت اثبات هم‌ارزي زيستي اين دو فراورده انجام آزمون درون تن نيز ضروري است.

**کليدواژه‌ها:** هم‌ارزي زيستي، فاکتور تفاوت، تست انحلال، ايبوپروفن، فاکتور تشابه

**مجله مطالعات علوم پزشکي، دوره سي و چهارم، شماره يازدهم، ص 718-710، بهمن 1402**

**آدرس مکاتبه**:گروه فارماسيوتيکس، دانشکده داروسازي، دانشگاه علوم پزشکي اروميه، اروميه، ايران، تلفن: (149) 04432754990

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

مقدمه

مطالعات هم‌ارزي زيستي بر اساس ارزيابي معيارهاي مختلف به مقايسه کارايي دو فراورده دارويي مي‌پردازد. به‌طورکلي دو فرمولاسيون از يک دارو زماني هم‌ارز محسوب مي‌شوند که سرعت انحلال و جذب آن‌ها يکسان باشد، درواقع فاکتورهاي فراهمي زيستي آن‌ها به‌قدري مشابه باشد که بتواند اثرات درماني قابل‌مقايسه باليني را نشان دهند (1, 2). ازآنجايي‌که توليد و مصرف داروهاي ژنريک در حال رشد است، مطالعات هم‌ارزي زيستي نيز رو به افزايش است. امروزه به دليل افزايش قيمت داروهاي اصلي، هزينه دارودرماني افزايش يافته که مي‌توان با جايگزين کردن نسخه‌هاي ژنريک داروها، اين هزينه‌ها را کاهش داد (1, 3). بااين‌حال، روند ساخت و تأييد داروهاي ژنريک به‌اندازه داروهاي برند دقيق نيست و شواهد نشان مي‌دهد که نسخه‌هاي ژنريک در مقايسه با داروهاي برند پاسخ‌هاي درماني متغيري رادارند (4, 5). علاوه بر اين، تفاوت‌ها در بچ‌هاي دارويي يک برند نيز گزارش شده است که دلايل آن ممکن است ناشي از عدم تشابه در سرعت و ميزان جذب، تنوع در خلوص ماده فعال دارويي، نوع مواد جانبي، تناسب بين آن‌ها و متغيرهاي توليدکننده ازجمله تأثير روش اختلاط، روش گرانولاسيون و پارامترهاي پوشش دارو باشد (2, 6). بنابراين، نظارت و مانيتورينگ پس از ورود به بازار براي بهبود مشکلات احتمالي يک داروي تأييدشده يک ضرورت محسوب مي‌شود.

مطالعات هم‌ارزي زيستي به دو روش درون تن يا *in vivo* و برون تن يا *in vitro* انجام مي‌شود. مطالعات هم‌ارزي زيستي درون تن معمولاً در انسان و حيوان با اندازه‌گيري سرعت و ميزان جذب دارو پس از تجويز دارو انجام مي‌شود (1, 7). در مقابل، آزمايش‌هاي برون تن در محيط آزمايشگاه با استفاده از دستگاه‌هاي مختلف ازجمله دستگاه تست انحلال انجام مي‌گيرد. تمام شرايط بيولوژيکي موردنياز شبيه‌سازي‌شده و نمونه‌ها به‌صورت دوره‌اي جمع‌آوري و تجزيه‌وتحليل مي‌شوند. با در نظر گرفتن دو مرحله اول جذب (آزادسازي و انحلال دارو)، انحلال در شرايط آزمايشگاهي ممکن است براي پيش‌بيني هم‌ارزي زيستي درون تقابل استفاده باشد (2). مطالعات آزمايشگاهي ما را قادر مي‌سازد تا بر سيستم کنترل داشته باشيم. علاوه بر اين، امکان تقليد از شرايط بيولوژيکي را فراهم مي‌کند. مطالعات آزمايشگاهي هم هزينه و تعداد آزمايش‌ها را کاهش مي‌دهد و هم مزايايي در زمينه ملاحظات اخلاقي، عملکرد دارو و مطالعات پايداري دارد (1, 3, 8).

ايبوپروفن يک داروي ضد درد، ضدالتهاب و تب بر است و در تسکين دندان‌درد، سردرد، آرتريت، اوستئوآرتريت، آرتريت نقرسي حاد و کرامپ‌هاي دوران پريود در خانم‌ها (ديسمنوره) و ساير انواع دردها با شدت متوسط مؤثر است (9). ايبوپروفن با مهار کردن غيرانتخابي آنزيم‌هاي سيکلواکسيژناز 1 و 2 عمل مي‌کند. وظيفه اين آنزيم‌ها توليد مواد شيميايي التهاب زا موسوم به پروستاگلاندين‌ها است که باعث آغاز احساس درد و ايجاد التهاب در سرتاسر بدن مي‌شوند. در مواردي که التهاب موجب حساس شدن گيرنده‌هاي درد مي‌شود مهار سنتز پروستاگلاندين‌ها ايجاد اثر ضد دردي مي‌کند. داروهاي ضدالتهاب غيراستروئيدي (NSAID) مثل ايبوپروفن دماي بدن را کاهش نمي‌دهند ولي تب را کاهش مي‌دهند. به هنگام تب پاتوژن آندوژن باعث آزادسازي اينترلوکين -1 (IL-1) از لوکوسيت‌ها شده و موجب بالا رفتن پروستاگلاندين‌ها در مغز مي‌شود و با اثر روي مرکز تنظيم دما (هيپوتالاموس) باعث افزايش دماي بدن مي‌شوند. ايبوپروفن با جلوگيري از افزايش مقدار پروستاگلاندين‌ها در مغز از اثر بالا برندگي دما توسط IL-1 جلوگيري مي‌کند. اين دارو با مهار توليد ترومبوکسان A2 در پلاکت‌ها مانع به هم چسبيدن پلاکت‌ها نيز مي‌شود (10).

طبق فارماکوپه ايالات‌متحده، آزمايش‌هاي ضروري براي بررسي هم‌ارزي زيستي عبارت‌اند از: سنجش ماده مؤثره، يکنواختي محتوا و مطالعات انحلال (2). در مطالعه حاضر نيز، مشخصات محصول دارويي از قبيل سنجش ماده مؤثره، تست يکنواختي محتوا، تست انحلال با روش‌هاي مختلف آماري شامل فاکتور تفاوت (f1) و شباهت (f2) که توسط مور و فلانر (1996) به‌عنوان شاخص‌هاي رياضي معرفي شدند، براي مقادير 2 برند ژنريک و يک برند مرجع از قرص ايبوپروفن 200 ميلي‌گرم موردبررسي قرار گرفتند.

مواد و روش کار

دو برند ژنريک و يک برند مرجع از قرص‌هاي داروي ايبوپروفن 200 ميلي‌گرمي موجود در بازار ايران که همگي داراي تاريخ انقضاي حداقل 6 ماه بودند تهيه شدند (جدول 1).

**جدول (1): مشخصات قرص‌هاي ايبوپروفن تست‌شده**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **کشور سازنده** | **نوع روکش** | **دوز** | **کد فرمولاسيون** |
| ايران | فيلم | 200 ميلي‌گرم | G1 |
| ايران | قندي | 200 ميلي‌گرم | G2 |
| آمريکا و کانادا | قندي | 200 ميلي‌گرم | G3 (مرجع يا رفرانس) |

آمونيوم هيدروکسايد، استونيتريل (HPLC grade) و کلرواستيک اسيد از شرکت مرک آلمان تهيه شد. ديگر مواد استفاده‌شده در پژوهش نيز همگي ازنظر کيفيت درجه آناليتيکال بودند.

**تست مقدار ماده مؤثره (assay):**

اين تست بر اساس دستورالعمل USP 2015 بر روي فرآورده رفرانس و تست صورت گرفت (11). جهت انجام تست محلول استاندارد با حل کردن ايبوپروفن خالص در فاز متحرک (mg/ml12) تهيه شد. جهت تهيه فاز متحرک، 4 گرم کلرواستيک اسيد را در 400 سي‌سي آب ديونيزه حل و با آمونيوم هيدروکسايد به 3pH: رسانديم. سپس 600 سي‌سي استونيتريل اضافه کرده و مخلوط نهايي فيلتر شد. سپس با محلول استاندارد توسط HPLC منحني کاليبراسيون رسم شد. جهت انجام کروماتوگرافي از دستگاه HPLC شرکت CECIL (مدل Q-adept4200) مجهز به دتکتور UV و ستون 20 سانتي‌متري C18 استفاده شد. سرعت جريان برابر با ml/min2 و حجم تزريق برابر با 5 ميکروليتر تنظيم شد. جهت انجام تست طبق مونوگراف USP، تعدادي قرص از هر برند پودر و معادل 1200 ميلي‌گرم ايبوپروفن وزن و در 100 ميلي‌ليتر فاز متحرک به‌طور کامل حل و با HPLC در nm254 جذب آن ثبت شد. نسبت محتواي دارو در نمونه‌ها نسبت به استاندارد به‌صورت درصد براي هر برند محاسبه و گزارش شد. بر اساس معيار USP، مقدار داروي موجود در هر قرص بايد در محدوده 90 تا 110 درصد ميزان داروي ادعاشده در برچسب فرآورده باشد.

**تست بررسي يکنواختي محتوا:**

بر اساس USP، اگر ميزان ماده مؤثره برابر و يا بيشتر از 25 درصد وزن قرص يا برابر و بيشتر از 25 ميلي‌گرم ماده مؤثره در هر قرص باشد و همچنين ازنظر نوع روکش اگربدون روکش يا داراي روکش فيلم باشد، بررسي يکنواختي محتوا با تغييرات وزني (weight variation) و در غير اين صورت (به‌عنوان‌مثال در مواردي که فراورده روکش قندي دارد) از طريق content uniformity خواهد بود (2). با توجه به اينکه فراورده G1 روکش فيلم داشته و ميزان ماده مؤثره آن بيش از 25 ميلي‌گرم بود جهت بررسي يکنواختي محتواي آن از تست weight variation استفاده کرديم. در مورد فراورده مرجع و G2 با توجه به قندي بودن روکش دو فراورده از تست content uniformity استفاده کرديم. تست يکنواختي محتوا از طريق content uniformity به اين صورت بود که در مورد هر فراورده 10 عدد قرص به‌صورت اتفاقي انتخاب و هر يک به‌صورت جداگانه در فاز متحرک HPLC حل و بر اساس نمودار کاليبراسيون در HPLC، هرکدام تعيين مقدار ماده مؤثره شدند و شاخص مقبوليت (acceptance value) براي آن‌ها محاسبه شد. اگر نتايج تست فرآورده‌اي در اين 10 عدد قرص رد شود، 20 عدد قرص ديگر اضافه‌شده و اين بار با نتايج حاصل از 30 عدد قرص تست ارزيابي مي‌شود. در مورد شرکت G1 که روکش فيلم داشت از تست تغييرات وزني جهت ارزيابي يکنواختي محتوا استفاده شد. بدين‌صورت که 20 قرص از شرکت G1 جداگانه وزن و سپس معادل 1200 ميلي‌گرم ايبوپروفن از پودر قرص‌هاي وزن شده در 100 سي‌سي فاز متحرک حل و بعد از 10 دقيقه تکان دادن، سانتريفيوژ و به دستگاه HPLC تزريق شد و مورد ارزيابي قرار گرفت. با توجه وزن هر قرص و نتايج تعيين مقدار ماده مؤثره در مقدار معادل يک قرص، محتواي ماده مؤثره هر قرص به‌صورت درصد ادعاي برچسب محاسبه و شاخص مقبوليت (acceptance value) طبق فرمول زير حساب شد.

AV=|M-|+ KS

که در آن M مقدار مرجع،ميانگين درصد ماده مؤثره و k ثابت پذيرفتن است (طبق USP اگر تعداد نمونه 10 باشد، k=2.4، و اگر تعداد نمونه‌ها 30 باشد k=2.0 در نظر گرفته مي‌شود)، s انحراف استاندارد نمونه است. درصورتي‌که AV براي 10 نمونه اول مساوي يا کمتر از 15 باشد، فرآورده در مرحله اول پذيرفته مي‌شود. در غير اين صورت بايد 20 نمونه بعدي را تست کرد که شاخص مقبوليت کل 30 نمونه بايد مساوي يا کمتر از 15 باشد و ميزان ماده مؤثره در هيچ‌يک از نمونه‌ها نبايد کمتر از M75/0 و بيشتر از M25/1 باشد، در غير اين صورت فرآورده مردود لحاظ مي‌شود.

**تست انحلال:**

قبل از انجام آزمايش انحلال، براي محاسبه ميزان داروي رهش يافته، 6 غلظت مختلف از محلول ايبوپروفن خالص تهيه و منحني استاندارد ترسيم شد. از جذب‌هاي حاصله يک خط در محدوده غلظتي μg/ml 6.25 و μg/ml 37 با ضريب همبستگي 0.9996 ترسيم شد. تست انحلال بر روي 12 قرص از هر برند با استفاده از روش ذکرشده در مونوگراف USP مربوط به قرص ايبوپروفن با استفاده از 900 ميلي‌ليتر بافر فسفات (7.2pH=) در دستگاه انحلال (مدل PT-DT70 ساخت شرکت آلماني Pharma Test) با استفاده از آپاراتوس 2 USP (paddle) انجام شد (12). دماي حمام و سرعت پدل به ترتيب 37 درجه سانتي‌گراد و 50 دور در دقيقه تنظيم شد. نمونه‌هاي 4 ميلي‌ليتري با فاصله 15 دقيقه برداشت و با همان حجم از محيط بافر هم دما با محيط انحلال جايگزين شدند. نمونه‌ها از فيلتر نايلوني 0.22 ميکرومتر عبور داده و جمع‌آوري شدند. سپس نمونه‌ها پس از رقيق‌سازي مناسب توسط اسپکتروفتومتر فرابنفش در طول‌موج جذب 221 نانومتر موردسنجش قرار گرفتند. غلظت هر نمونه از منحني کاليبراسيون تعيين شد و سپس بر اساس درصد داروي رهش يافته نمودار رهش رسم گرديد. هدف اصلي از انجام مطالعه انحلال براي محصول آزمايشي و مرجع، مقايسه مشخصات انحلال محصول بود. تمام محصولات دارويي داراي مشخصات انحلال که در USP بيان شده است مي‌باشند. براي گذراندن آزمايش، تمام قرص‌هاي ايبوپروفن بايد 80درصد دارو را در عرض 60 دقيقه آزاد کنند. FDA جهت ارزيابي و مقايسه فرآورده‌هاي ژنريک با فرآورده برند، مقايسه پروفايل انحلال از طريق محاسبه فاکتور تشابه (f2) و تفاوت (f1) را پيش نهاد مي‌کند، که مقدار f1 بايد زير 15 و f2 بالاي 50 باشد. فاکتور تفاوت درصد اختلاف ميان دو پروفايل انحلال در هر نقطه زماني را محاسبه مي‌کند و معياري از خطاي نسبي ميان دو پروفايل انحلال است. هنگامي‌که پروفايل انحلال فرآورده تست و رفرانس دقيقاً مشابه هم باشند، ارزش فاکتور تفاوت مساوي با صفر و ارزش f2 برابر با 100 مي‌شود و هرچقدر شباهت پروفايل انحلال دو فرآورده باهم کمتر باشد فاکتور تفاوت افزايش و ارزش f2 به‌صورت نمايي کاهش پيدا مي‌کند. بر اساس دستورالعمل‌ها ارزش f1 بين 0-15 و ارزش f2 بين 50-100 قابل‌قبول بوده و در صورتي که اين مقادير در محدوده‌هاي ذکر شده باشند دو فرآورده مشابه در نظر گرفته مي‌شوند (7). فاکتور تفاوت و شباهت از طريق فرمول‌هاي زير محاسبه مي‌شوند:

در اين معادلات n تعداد نقاط زمان‌هاي نمونه‌گيري، Rt ميانگين ارزش انحلال فرآورده رفرانس در زمان‌ t و Tt ميانگين ارزش انحلال فرآورده تست در همان زمان است(13, 14).

يافته‌ها

ماده مؤثره: نتايج به‌دست‌آمده از تجزيه‌وتحليل ماده فعال محصولات ژنريک و برند در جدول 2 نشان داده شده است.

**جدول (2):** نتايج آزمون سنجش ماده مؤثره سه برند دارو

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **ميانگين درصد نسبت ماده مؤثره به ادعاي برچسب** | **مقدار ماده مؤثره ميانگين هر قرص (mg)** | **برند** |
| 82/106 | 643/213 | G1 |
| 44/100 | 895/200 | G2 |
| 8/104 | 615/209 | مرجع |

يکنواختي محتوا: براي انجام اين تست به روش تغييرات وزني از شرکت G110 قرص وزن و ميانگين وزن، SD و شاخص مقبوليت محاسبه و در جدول 3 نشان داده شده است. براي دو برند ديگر نيز از طريق content uniformity ابتدا 10 عدد قرص از هر شرکت تصادفي انتخاب و هر يک به‌صورت جداگانه در فاز متحرک HPLC حل و سپس بر اساس نمودار کاليبراسيون، تعيين مقدار ماده مؤثره شد. نتايج آزمون يکنواختي محتوا براي 10 قرص اول از برند G2 و رفرانس در جدول 4 آورده شده است. با توجه به احراز نشدن حد مورد تأييد براي برند G2 و الزام نياز به تست فراورده با تعداد بيشتري از قرص، براي مرحله دوم تست يکنواختي محتوا به روش content uniformity 20 عدد قرص از اين برند انتخاب و تست شد که نتايج حاصل از 30 عدد قرص محاسبه‌شده در جدول 5 آورده شده است.

**جدول (3): نتايج يکنواختي محتوا برند** G1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **شاخص مقبوليت (AV)** | **ميانگين درصد نسبت ماده مؤثره به ادعاي برچسب** | **ميانگين وزن (mg)** | **برند** |
| 22/10 | 74/106(07/2SD=) | 23/253(91/4SD=) | G1 |

**جدول (4): نتايج يکنواختي محتوا 10 قرص اول برند** G2 **و رفرانس**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **شاخص مقبوليت (AV)** | **ميانگين درصد نسبت ماده مؤثره به ادعاي برچسب** | **ميانگين مقدار ماده مؤثره (mg)** | **برند** |
| 22/37 | 49/95(25/14SD=) | 98/190(5/28SD=) | G2 |
| 57/10 | 99/95(36/3SD=) | 98/191(72/6SD=) | رفرانس |

**جدول (5): نتايج يکنواختي محتوا 30 قرص از برند** G2

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **شاخص مقبوليت (AV)** | **ميانگين درصد نسبت ماده مؤثره به ادعاي برچسب** | **ميانگين مقدار ماده مؤثره (mg)** | **برند** |
| 8/25 | 53/93(42/10SD=) | 07/187(84/20SD=) | G2 |

تست انحلال:3 برند مختلف از قرص‌هاي ايبوپروفن موردمطالعه قرار گرفتند که برند G3 فراورده رفرانس يا مرجع آن بود. براي مقايسه پروفايل‌هاي انحلال، منحني انحلال (بر اساس ميانگين درصد داروي آزادشده) محصولات آزمايش و مرجع با هم ترکيب و در شکل 1 نشان داده شد.

**شکل (1):** نمودار مقايسه پروفايل انحلال قرص‌هاي ايبوپروفن

همچنين مقادير f1 و f2 بين محصولات مورد آزمايش و محصول مرجع محاسبه‌شده و در جدول 6 نشان داده شده است.

**جدول (6): نتايج فاکتورهاي تفاوت و تشابه**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **برند G1** | **برند G2** |
| فاکتور f1 | 63/16 | 06/2 |
| فاکتور f2 | 28/38 | 51/82 |

بحث و نتيجه‌گيري

بر اساس معيارهاي USP، در تست assay محتواي قرص‌هاي ايبوپروفن نبايد کمتر از 90درصد و بيش از 110درصد از مقدار تعيين‌شده بر روي برچسب باشد (11). نتايج جدول 2 نشان مي‌دهد که تمامي محصولات ازنظر محتواي دارو در محدوده قابل‌قبول قرار دارند.

همان‌طور که ذکر شد يکنواختي محتواي فرم‌هاي دارويي را مي‌توان با دو روش يکنواختي محتوا و تغييرات وزني نشان داد. ازآنجاکه قرص‌هاي شرکت G1 داراي روکش فيلم و ماده مؤثره بيشتر از 25 ميلي‌گرم در هر قرص هستند، براي بررسي يکنواختي از روش تغييرات وزني (weight variation) استفاده کرديم و در مورد برند G2 و مرجع که روکش قندي داشتند از تست content uniformity استفاده شد (2). با توجه به نتايج جدول 3 و 4 شرط يکنواختي دوز براي برند G1 و رفرانس برآورده شده است، زيرا مقادير شاخص مقبوليت محاسبه‌شده براي هر دو شرکت کمتر از 15 است، بنابراين برندهاي G1 و رفرانس ازنظر پراکندگي وزني و يکنواختي محتوا مناسب بوده و همگي در محدوده قابل‌قبولي قرار داشتند. درحالي‌که اين عدد براي شرکت G2 بيشتر از اين 15 بود، بنابراين براي اين برند تست با 20 قرص ديگر تکرار شد و نتايج حاصل نيز در جدول 5 گزارش شده است. همان‌طور که در جدول 5 مشاهده مي‌شود در مورد فراورده G2 بعد از تست مجدد هم ميزان شاخص مقبوليت در محدوده مجاز نيست. لذا مي‌توان ادعا کرد که فراورده G2 ازنظر يکنواختي توزيع ماده مؤثره در فراورده ايدئال نيست.

در اشکال دارويي خوراکي فرآيند انحلال لازمه جذب دارو است، لذا ارزيابي پروفايل انحلال دارو از اهميت بسزايي برخوردار است. آزمايش انحلال براي متمايز کردن تأثير متغيرهاي توليد مانند اثرات ناشي از تغيير اکسپيانت‌ها يا مواد جانبي، و يا تغيير در فرايند و پروسه توليد بر روي کارايي دارو مي‌تواند مورداستفاده قرار گيرد و مي‌تواند به‌عنوان ابزاري براي پيش‌بيني رفتار محصول در داخل بدن نيز سودمند باشد (15). آزمون تست انحلال در حال حاضر به‌عنوان يکي از آزمون‌هاي الزامي جهت ارزيابي هم‌ارزي زيستي برون تن فراورده در شرايط آزمايشگاهي براي تعيين مشخصات انحلال و مقايسه مشخصات و بررسي شباهت و تفاوت اشکال دارويي در رهش يا آزادسازي دارو مورداستفاده قرار مي‌گيرد (16, 17). با توجه به نتايج نمودار شکل 1 در اين مطالعه، مشاهده شد که براي همه محصولات حداقل 80 درصد آزادسازي دارو در 60 دقيقه صورت گرفته است. بنابراين همه فرمولاسيون‌ها اين معيار پذيرش فارماکوپه را پاس کردند (7).

استفاده از فاکتورهاي تناسب نيز براي مقايسه مشخصات انحلال در دستورالعمل FDA براي صنعت توصيه شده است. طبق اين دستورالعمل‌ها، به‌طورکلي، مقادير فاکتور تفاوت (f1) تا 15 (0-15) و مقادير فاکتور تشابه (f2) بيشتر از 50 (50-100) شباهت يا هم‌ارزي دو منحني را تضمين مي‌کنند(18). لازم به ذکر است که فرآورده پس از تأييد شدن ازنظر ميزان ماده مؤثره، يکنواختي محتوا و تولرانس USP ازنظر فاکتور تفاوت و تشابه مورد ارزيابي قرار مي‌گيرد. لذا در صورت پاس نشدن تست‌هاي ذکر شده روند کار متوقف مي‌شود (19). بر اساس نتايج جدول 6 پروفايل انحلال برند G2 مشابه برند رفرانس است اما برند G1 نتوانست ازلحاظ پروفايل انحلال مشابه برند رفرانس باشد. به نظر مي‌رسد اين تفاوت در رهش دارو مي‌تواند به دليل تفاوت در نوع روکش قرص‌ها باشد. ازآنجايي‌که برند G1 داراي روکش فيلم است برخلاف دو برند ديگر که داراي روکش قندي بودند، ديرتر شروع به آزادسازي دارو مي‌کند که در نمودار شکل 1 نيز به‌وضوح قابل‌مشاهده است.

نتيجه‌گيري

مطالعات هم‌ارزي زيستي دو فراورده دارويي را بر اساس شباهت در سرعت و ميزان جذب و اثرات درماني آن‌ها مقايسه مي‌کند. اين مطالعات براي توليد و مصرف داروهاي ژنريک که هزينه کمتري دارند اهميت دارند. اما داروهاي ژنريک ممکن است با داروهاي برند تفاوت‌هايي در کيفيت و کارايي داشته باشند که بايد نظارت و کنترل شوند. مطالعات هم‌ارزي زيستي مي‌توانند به‌صورت درون تن يا برون تن انجام شوند. مطالعات درون تن در انسان و حيوان با تجويز دارو و اندازه‌گيري جذب آن صورت مي‌گيرند. مطالعات برون تن در آزمايشگاه با دستگاه‌هايي مانند دستگاه تست انحلال انجام مي‌شوند. مطالعات برون تن مي‌توانند براي پيش‌بيني مطالعات درون تن مفيد باشند. مطالعات برون تن همچنين داراي مزايايي مانند کاهش هزينه و آزمايش، شبيه‌سازي شرايط بيولوژيکي و رعايت اصول اخلاقي هستند. لذا در اين مطالعه کيفيت دو برند ژنريک قرص ايبوپروفن 200 ميلي‌گرمي عرضه‌شده در بازار دارويي ايران و برند مرجع اين دارو توسط آزمون‌هاي سنجش ماده مؤثره، يکنواختي محتوا و انحلال مورد ارزيابي قرار گرفتند. نتايج حاصل‌شده نشان داد هر سه برند موردبررسي با مشخصات رسمي تست ماده مؤثره مندرج در فارماکوپه دارويي مطابقت دارند ولي با توجه به قابل‌قبول نبودن مقادير شاخص مقبوليت (AV) براي برند G2 و فاکتور تفاوت و تشابه براي برند G1، هيچ‌کدام از برندهاي ژنريک بررسي‌شده را نمي‌توان به‌عنوان جايگزين قطعي برند مرجع (صرفاً با در نظر گرفتن داده‌هاي برون تن) در نظر گرفت. در کل اگر در مورد برند G1 در ارزيابي درون‌تن اثبات شود که اين فرآورده ازنظر معيارهاي درون تن هم‌ارز فرآورده مرجع است اين برند مي‌تواند به‌عنوان جايگزين برند مرجع مورداستفاده قرار گيرد. بديهي است که براي اثبات اين ادعا نياز به انجام تست‌هاي بيشتر و مطالعات درون تن است. ازآنجايي‌که اين مطالعه فقط در شرايط برون تني انجام شده است به‌طورقطع نمي‌توان ادعا کرد که فرآورده G1 قابليت اينکه هم‌ارز زيستي برند مرجع باشد را دارد يا خير. ولي در مورد برند G2 با توجه به احراز نشدن تست يکنواختي محتوا، که از آزمون‌هاي اصلي و اساسي در تأييد قرص‌ها است، اين فرآورده قابل‌قبول نيست. بر اساس نتايج حاصل‌شده در کل مي‌توان گفت که علي‌رغم کنترل کيفيت حين توليد محصول‌هايي که توسط توليدکنندگان اين محصولات دارويي طبق فارماکوپه‌هاي معتبر انجام مي‌گيرد ولي باز هم در برخي موارد فرآورده‌ها از کنترل دقيق و مطلوب برخوردار نبوده و داراي مشکل فرمولاسيوني مي‌باشند. اين يافته‌ها لزوم انجام مطالعات کنترل کيفي دوره‌اي بيشتر و دقيق‌تري را توسط کارخانه و ارگان‌هاي ناظر بر روي داروها بعد از گرفتن پروانه و ورود به بازار دارويي را نشان مي‌دهد.

تشکر و قدرداني

 از تمامي افرادي که ما را در اين مطالعه ياري نمودند کمال تقدير و تشکر را داريم.

حمايت مالي

اين مطالعه با حمايت معاونت تحقيقات و فناوري دانشگاه علوم پزشکي اروميه انجام شده است.

تضاد منافع

نويسندگان اين مقاله اعلام مي‌کنند که هيچ‌گونه تضاد منافع وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقي

اين مقاله بر اساس پايان‌نامه انجام شده در دانشکده داروسازي دانشگاه علوم پزشکي اروميه با کد اخلاق IR.UMSU.REC.1400.107 تنظيم 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](https://doi.org/10.1016/S0195-5616%2808%2970007-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 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](https://doi.org/10.1016/S0731-7085%2898%2900011-9)

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>

In Vitro Bioequivalence Study on Two Generic Brands of Ibuprofen 200 Mg Tablet in Iran Market

Soroush Savareh[[4]](#footnote-4), Faranak Ghaderi[[5]](#footnote-5), Mohammad Reza Vardast[[6]](#footnote-6),Azin Jahangiri[[7]](#footnote-7)

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](http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited. |

1. دکتراي عمومي داروسازي، دانشکده داروسازي، دانشگاه علوم پزشکي اروميه، اروميه، ايران [↑](#footnote-ref-1)
2. 2استاديار گروه کنترل دارو و غذا دانشکده داروسازي، دانشگاه علوم پزشکي اروميه، اروميه، ايران

3استاديار گروه شيمي دارويي دانشکده داروسازي، دانشگاه علوم پزشکي اروميه، اروميه، ايران [↑](#footnote-ref-2)
3. 4 استاديار گروه فارماسيوتيکس، دانشکده داروسازي، دانشگاه علوم پزشکي اروميه، اروميه، ايران (نويسنده مسئول). [↑](#footnote-ref-3)
4. *Pharm.D, School of Pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran*  [↑](#footnote-ref-4)
5. *Assistant Professor of Pharmaceutical & Food control, School of pharmacy, Urmia University of Medical Sciences,Urmia, Iran* [↑](#footnote-ref-5)
6. *Assistant Professor of Medicinal Chemistry, School of pharmacy, Urmia University of Medical Sciences,Urmia, Iran* [↑](#footnote-ref-6)
7. *Assistant Professor of Pharmaceutics, School of pharmacy, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)* [↑](#footnote-ref-7)