
FORMULATION AND EVALUATION OF IBUPROFEN PERORAL SUSPENSION 100 mg/5 ml

Biljana Keleshovska

GALAFARM DOO Skopje, North Macedonia, bibe94@hotmail.com

Marjan Dzevaroski

Faculty of Medical Sciences, "Goce Delchev" University Shtip, North Macedonia,
marjan.dzevaroski@ugd.edu.mk

Abstract: Ibuprofen is a widely used medicine from the group of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and its development. The development of Ibuprofen oral suspension was in accordance with the requirements prescribed in possesses analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties. Based on the market analysis, the properties of the active substance and the intention to cover a pediatric group of patients as a product for development, an oral suspension was chosen. Due to their thermodynamic instability, formulating a stable suspension is a complex process followed by many challenges during the ICH Q8 guideline for pharmaceutical development.

In order to understand the problem of suspensions, as well as to enable easier facing of the challenges during its development, already in the early phase of the pre-formulation research, risk-based analyzes of changing variables and process parameters were made on the defined critical characteristics of the product. The realization of the experiments and all the tests required for the purpose of this paper were carried out in the laboratory premises of the pharmaceutical company GALAFARM DOO, Skopje, Republic of North Macedonia.

The aim of this paper is the development of a liquid dosage form – a suspension for oral administration, which will ensure the appropriate release of the prescribed dose of the active substance in the human body. At the same time, it will meet the prescribed requirements according to the appearance, viscosity, color, smell and taste to be acceptable to the target group of patients - children from 3 months to 12 years, as well as chemical and physical characteristics and to ensure the stability of the active substance. For this purpose, four formulations of Ibuprofen oral suspension 100 mg /5 ml were made where the main variables were the suspending agents/viscosity adjustment. The anionic surfactant polysorbate 80 was also taken as a variable, which is of crucial importance, primarily because it is a class II active substance according to the biopharmaceutical classification of drugs. The samples were evaluated according to the appropriate tests prescribed in the current editions of the European Pharmacopoeia [PhEur.], the British Pharmacopoeia [BP] and the United States Pharmacopoeia [USP], and some of the parameters were also tested according to the company's internal methods. From the tested formulations, only with formulation 2, 3 and 4 were obtained results that satisfy the requirements prescribed in the quality specification for Ibuprofen oral suspension 100 mg/5 ml, but the most acceptable organoleptic characteristics, appearance, consistency and taste were achieved by formulation 3, which was chosen for further and additional investigations.

Keywords: stable suspension; viscosity; anionic surfactants; biopharmaceutical classification of drugs, class II; risk analyses

ФОРМУЛАЦИЈА И ЕВАЛУАЦИЈА НА ИБУПРОФЕН ПЕРОРАЛНА СУСПЕНЗИЈА 100 mg/5 ml

Билјана Келешовска

ГАЛАФАРМ ДОО Скопје, Северна Македонија, bibe94@hotmail.com

Марјан Дзепароски

Факултет за медицински науки, Универзитет “Гоце Делчев” Штип, Северна Македонија,
marjan.dzevaroski@ugd.edu.mk

Резиме: Ибупрофен е широко распространет лек од групата на нестероидни анти-инфламаторни лекови (НСАИЛ) и поседува аналгетски, антипиретски и антиинфламаторни својства. Врз основа на анализата на пазарот, својствата на активната супстанца и намерата да се покрие и педијатриска група на пациенти како производ за развој е избрана перорална суспензија. Поради нивната термодинамичка нестабилност, формулирање на стабилна суспензија е сложен процес проследен со многу предизвици за време на нејзиниот развој. Развојот на Ибупрофен перорална суспензија беше во согласност со барањата пропишани во ICH Q8 водичот за фармацевтски развој.

Со цел да ја разбереме проблематиката на суспензиите, како и да се овозможи полесно соочување со предизвиците при нејзиниот развој, уште во раната фаза на предформулациските истражувања беа направени ризик-базирани анализи на променливите варијабли и процесните параметри врз дефинираните критични карактеристики на производот. Реализирањето на експериментите и сите испитувања потребни за целта на овој труд се извршени во лабораториските простории на фармацевтската компанија ГАЛАФАРМ ДОО, Скопје, Република Северна Македонија.

Целта на овој труд е развој на течна дозирана форма – суспензија за перорална администрација, која ќе обезбеди соодветно ослободување на пропишаната доза на активната супстанција во човечкото тело. Воедно, ќе ги исполнува пропишаните барања според изгледот, вискозноста, бојата, мирисот и вкусот да бидат прифатливи за целната група на пациенти - деца од 3 месеци до 12 години, како и хемиски и физички карактеристики и да обезбеди стабилност на активната супстанција. За таа цел беа изработени четири формулации на Ибупрофен перорална суспензија 100 mg /5 ml каде што главни променливи варијабли беа средствата за суспендирање/ подесување на вискозност. Исто така како променлива варијабла беше земен и ањонскиот сурфактант полисорбат 80, кој што е од клучно значење, пред се поради тоа што станува збор за активна супстанција од класа II според биофармацевтска класификација на лекови. Пробите се евалуирани според соодветни тестови пропишани во актуелните едичии од Европската фармакопеа [PhEur.], Британската фармакопеја [BP] и фармакопеја на Соединетите Држави [USP], а дел од параметрите се тестирани и според интерни методи на компанијата. Од тестираните формулации само со формулација 2, 3 и 4 беа добиени резултати кои ги задоволуваат барањата пропишани во спецификацијата на квалитет за Ибупрофен перорална суспензија 100 mg/5 ml, но најприфатливи органолептички карактеристики, изглед, конзистентност и вкус се постигнаа со формулацијата 3, која што беше избрана за понатамошни и дополнителни испитувања.

Клучни зборови: стабилна суспензија; ањонски сурфактант; вискозност; средства за суспендирање; биофармацевтска класификација на лекови, класа II; ризик анализи

1. ВОВЕД

Ибупрофен е активна супстанца која што е присутна на пазарот повеќе од 50 години со добро воспоставена медицинска употреба и е активна супстанца чиј што квалитет е опишан во Европската фармакопеја [Ph.Eur.], Британската фармакопеја [BP] и фармакопеја на Соединетите Држави [USP]. Ибупрофен е лек кој според биофармацевтската класификација на лекови (BCS) спаѓа во класа II, покажува висока пропустливост и рН зависна растворливост, односно според барањата на BCS тој покажува висока растворливост само на одредена рН вредност (Potthast H. et al., 2005). Врз основа на литературни пребарувања, дојдено е до заклучок дека и покрај тоа што е класифициран во BCS класа II, при дизајнирање на неговите формулации не е потребен посебен формулациски (технолошки) пристап или избор на ексципиенси, што е пак карактеристично за останатите лекови кои припаѓаат на истата BCS класа (Brusha and Aslam, 2010). Фармацевтската дозирана форма (ФДФ) – суспензија долго време се користи како ФДФ од избор за слабо растворливи активни супстанции за различни терапевтски индикации. Предноста на пероралната суспензија е во нејзината способност да ја зачува структурата на активната супстанција во неа без никакво растворање, а истовремено обезбедувајќи му на пациентот фармацевтско дозирана форма лесна за администрација (Sinko, P.J, 2013)

Формулирањето на фармацевтската суспензија бара познавање на својствата и на диспергираната фаза и на медиумот за дисперзија. При формулирање на фармацевтска суспензија најважни фактори кои што треба да се земат во предвид се: природата на суспендираниот материјал (активната супстанција), големина на суспендираните честички, вискозност на медиумот за дисперзија, средства на подесување на вискозност. Една добро формулирана суспензија потребно е да ги задоволува следните критериуми за квалитет: суспендираниот материјал не треба да се таложи брзо; честичките што се таложат на дното на контејнерот не смеат да формираат тврд колач, туку треба лесно да се редисперзираат во униформа смеса после протресување; суспензијата не смее да биде премногу вискозна за слободно да се истура од отворот на шишето или да тече низ игла за шприц.

Суспензиите бараат внимателен избор на активната супстанција (API) и на ексципиенсите со цел формулирање на суспензија со оптимални физички, хемиски и фармаколошки својства. Со оглед на карактеристиките на активната супстанција, можностите за производство и карактеристиките на паралелните препарати на пазарот, изработени се четири развојни формулации кои се прикажани и евалуирани во овој труд.

2. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Материјали

За изработка на развојните формулации како активна супстанција се користеше Ибупрофен микронизиран од производителот Shandong Xinhua Pharmaceutical Co. Ltd, Кина и истиот поседува Сертификат за соодветност со монографијата на Ph.Eur. доделен од EDQM (СЕР). Експципиенси: Ксантан гума; натриум бензоат; натриум карбоксиметилцелулоза; течен сорбитол 70%; глицерол; пропилен гликол; ацесульфам К; натриум хлорид; лимонска киселина, монохидрат; тринатриум цитрат дихидрат; полисорбат 80; арома јагода; прочистена вода. Експципиенсите се користени во концентрации во согласност со препорачаните концентрации од прирачникот за фармацевтски експципиенси (Handbook of pharmaceutical excipients, 2020)

Опрема користена за изработка на формулациите и нивна евалуација: лабораториска вага (SARTORIUS LA 8200 S-21605480), прецизна лабораториска вага (DENSI-SI-150-200218), миксер/хомогенизатор (DUMEK DUMOTURBO), рН метар (VWR PH1000L), течен хроматограф под висок притисок (Shimadzu HPLC system with UV detector), пикнометар (GAY LUSSAC 10 ML. SKU: 4046), вискозиметар (Brookfield DVT2, RV).

Методи

Процесот на подготовка на Ибупрофен перорална суспензија 100 mg/5 ml може да се опише во број на дискретни фази кои се заеднички за производство на широк спектар на фармацевтски производи - перорални суспензии произведени со мешање, диспергирање и хомогенизирање, со употреба на соодветна опрема која овозможува едноставна манипулација, контролирање и хомогенизирање, со употреба на соодветна опрема која овозможува едноставна манипулација, контролирање и хомогенизирање, со употреба на соодветна опрема која овозможува едноставна манипулација, контролирање и хомогенизирање. Сите четири формулации се изработени по истата производна постапка: мерење на суровините и нивно соодветно просејување доколку е потребно; бабрење на средството за суспендирање, навлажнување на активната супстанција и нејзино дисперзирање (контролирање на температура), мешање на суровините (редослед на додавање, контролирање на брзина и време на мешање), дозирање во примарна амбалажа.

3. РАЗВОЈНИ ФОРМУЛАЦИИ

Формулациите евалуирани за време на развојот на пероралната суспензија Ибупрофен 100 mg/5 ml се дадени во табелата подолу (табела 1):

Табела 1. Табеларен приказ на развојните формулации за Ибупрофен перорална суспензија

	g/100ml			
Суровина	Ф-1	Ф-2	Ф-3	Ф-4
Ибупрофен микронизиран	2.00	2.00	2.00	2.00
Натриум бензоат	0.15	0.15	0.15	0.15
Ксантан гума	0.50	0.30	0.10	/
Натриум карбоксиметилцелулоза	/	1.00	/	1.00
Сорбитол течен 70%	5.00	34.00	50.00	50.00
Глицерол	39.95	20.00	6.15	6.15
Пропилен гликол	10.00	/	/	/
Ацесульфам К	0.50	0.25	0.05	0.05
Натриум хлорид	/	/	0.05	0.05
Лимонска киселина, монохидрат	0.50	0.50	0.50	0.50
Тринатриум цитрат, дихидрат	1.33	0.30	0.30	0.30
Полисорбат 80	0.05	0.25	0.50	0.50
Арома јагода	0.50	0.20	0.15	0.15
Прочистена вода	qs ad 100ml	qs ad 100ml	qs ad 100ml	qs ad 100ml

(Извор:Келешовска Б.,2023)

4. РЕЗУЛТАТИ

Со цел да се избере оптималниот состав формулациите подлежат на комплетна физичко-хемиска анализа според пропишаната спецификација прикажана во табела 2:

Табела 2. Спецификација на производ- Ибупрофен перорална суспензија 100 mg/5 ml

Параметри	Методи/референци	Прифатливи лимити
Изглед	Интерен метод	Вискозна бела суспензија, хомогена после мешање, со слатко-горчлив вкус и специфичен мирис на јагода
Идентификација на Ибупрофен; Натриум бензоат -HPLC	Интерен метод	Одговара
Волумен на полнење	USP <698>	Просечниот волумен од 10 контејнери не е < 100 % и волуменот на ниен контејнер не е < 95% од волуменот деклариран на сигнатурата.
Униформност и точност на испорачани дози од контејнери со повеќе дози	Ph. Eur. (2.9.27)	≤ 18/20 просечен волумен ± 10,0 % ≤ 2/20 просечен волумен ±20,0 %
pH вредност	Ph. Eur. (2.2.3)	4.0 – 6.0
Релативна густина	Ph. Eur. (2.2.5)	1.10 ± 0.10
Вискозност	Ph. Eur. (2.2.9)	45 – 55 cps
Растворливост	BP	Количината на ослободен ибупрофен не е < 75%(Q) од наведената количина
Редисперзибилност	Интерен метод	Седиментот што малку се формира со стојење на суспензијата треба лесно да се редисперзира со умерено тресење на садот, така што ќе се формира хомоген систем без видлив талог на дното на садот.
Содржина Ибупрофен -HPLC	Интерен метод	95.0-105.0 mg Ибупрофен / 5 ml или 95.0-105.0 % од декларираната содржина
Содржина Натриум бензоат -HPLC	Интерен метод	1.425-1.575 mg Натриум бензоат /ml или 95.0-105.0 % од декларираната содржина
Сродни супстанции Ibuprofen impurity B Any other impurity Total impurities (excluding Ibuprofen imp.B) -HPLC	Интерен метод	max. 0,3% max. 0.3% max. 0.7%

Извор: (Келешовска Б., 2023)

За формулирањето на стабилна фармацевтска суспензија потребно е претходно да бидат дефинирани критичните карактеристики на производот (CQAs). На следната табела (табела бр 3.) претставени се добиените резултати само за критичните параметри од кои што зависи и финалниот квалитет и ефикасност на производот.

Табела 3. Табеларен приказ на резултати од физичко-хемиска анализа на развојните формулации

Параметри	резултати			
	Ф-1	Ф-2	Ф-3	Ф-4
Изглед	Вискозна бела суспензија, хомогена после мешање, со слатко горчлив вкус и специфичен мирис на јагода			
Идентификација на Ибупрофен; Натриум бензоат -HPLC	позитивен	позитивен	позитивен	позитивен

pH вредност	5.26	5.48	5.35	5.50
Релативна густина	1.15	1.12	1.16	1.10
Вискозност	58 cps	48.7 cps	51.6 cps	47.6 cps
Растворливост	65.60 %	77.80 %	94.63 %	93.91 %
Редисперзибилност	не се формира седимент	одговара	одговара	одговара
Содржина Ибупрофен -HPLC	98.70 mg	98.20 mg	99.10 mg	98.89 mg
Содржина Натриум бензоат -HPLC	98.86 % од декларираната содржина	98.33 % од декларираната содржина	98.52 % од декларираната содржина	98.45 % од декларираната содржина

Извор:(Келешовска Б.,2023)

5. ДИСКУСИЈА

Од прикажаните резултати во табела 3 може да се види дека четирите формулации според физичкиот изглед, идентификација, pH на суспензија, релативна густина, содржина на ибупрофен и содржина на натриум бензоат ги задоволија барањата зададени во спецификацијата за квалитет. Од веќе евалуираните резултати може да се каже дека во формулација 1 појава на седимент нема, што најверојатно се должи на вискозноста на суспензијата. Поголема вискозност ги одржува дисперзираните честички во суспензијата и спречува нивно таложење. Со корекција на променливите варијабли Сорбитол 70%, глицерол, како и адекватно намалување на концентрацијата на ксантан гума и додавање на натриум карбоксиметилцелулоза во формулација 2 првично добивме хомогена суспензија, но со тек на време дојде до појава на седимент и тоа на површината на суспензијата. Од таа причина во формулација 3 е воведен натриум хлорид – чија што функција е да помогне во формулирање на флокулирани суспензии. Со воведување на натриум хлорид и ниската концентрација на ксантан гума во формулација 3, добивме седимент кој што лесно се редисперзира по спроведување на тестот за редисперзибилност. Формулација 4 ги даде истите резултати како формулација 3 за овој параметар.

Од добиените резултати може да се види дека во првата формулација растворливоста е под зададените граници. Исто така оваа формулација се карактеризира со значително повисока вискозност. Се претпоставува дека овие резултати се должат на застапеноста на ксантан гумата во повисока концентрација и отсуството на средство за навлажнување (анјонски сурфактант). Од овде произлезе идеата за промена во формулацијата, односно беше одлучено да се изработи формулација со комбинација од ксантан гума и натриум карбоксиметилцелулоза, формулација само со ксантан гума во помала концентрација, и формулација само со натриум карбоксиметилцелулоза. Во втората формулација делувавме врз вискозноста со намалување на концентрацијата на ксантан гумата и воведовме нов суспендирачки агенс натриум карбоксиметилцелулоза со вискозност од 70000 mps, исто така беше воведен и анјонски сурфактант полисорбат 80 со цел подобрување на растворливоста и дисперзибилноста на ибупрофен. Со воведување на овие промени добивме значително подобрување во поглед на вискозноста, растворливоста беше подобрена, но сепак на долна граница. При изработката на третата формулација каде што ксантан гумата е во многу ниски концентрации, а концентрацијата на полисорбат 80 е зголемена двојно од формулација 2 – добивме резултати со вредности кои што ги задоволуваат пропишаните барања за квалитет и за двата параметри. Формулација 4 исто така даде задоволителни резултати и за вискозност и за дисолуција, меѓутоа разликата во вискозноста која што се добива при користење на ксантан гума и натриум карбоксиметилцелулоза беше видлива.

6. ЗАКЛУЧОК

Целта на трудот беше да се развие формулација за перорална суспензија која што на крај ќе даде безбеден, ефикасен и стабилен финален производ. Со изработка на лабораториски проби и формулации во кои со промена на процентуалната застапеност на одредени променливи варијабли кои влијаат на критичните карактеристики за квалитет, дојдовме до заклучок дека формулирањето на суспензија е само навидум едноставен процес, во кој што секој процес, како и секоја употребена суровина се тесно поврзани едни со други и го даваат крајниот исход, стабилно формулирана суспензија. Со евалуацијата на четирите формулации дојдовме до заклучок дека средствата за вискозност, како и вискозноста на суспензијата се од

ключен фактор. Најприфатливи органолептички карактеристики, изглед, конзистентност и вкус даде формулацијата 3, која што е избрана за понатамошни и дополнителни испитувања - студија на стабилност која што се изведува во согласност со упатството на ICH водичот за климатските зони II, III и IV. Формулацијата беше повторена три пати со цел да се направи нејзина валидација, со што се докажа дека се добиваат повторливи резултати.

КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

- Bostijn, N., Renterghem, J.V., Dhondt, W., Vervaeet, C., & Beer, T.D. (2018). A continuous manufacturing concept for a pharmaceutical oral suspension. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123, 576–583.
- Bushra, R., & Aslam, N. (2010). An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal*, 25(3), 155–166. doi:10.5001/omj.2010.49
- Council of Europe. *European Pharmacopoeia*. 11th ed. Strasbourg: Council of Europe; (2022). Ibuprofen; p.3062-3064
- Gaikwad, S. S., Morales, J. O., Lande, N. B., Catalán-Figueroa, J., Laddha, U. D., & Kshirsagar, S. J. (2024). Exploring paediatric oral suspension development: Challenges, requirements, and formulation advancements. *International journal of pharmaceutics*, 657, 124169. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124169>
- International Conference on Harmonization. (2009). ICH Q8 (R2): Pharmaceutical Development. *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, 8(August), 28. <https://www.ich.org/page/quality-guidelines>
- Jadav, M., Pooja, D., Adams, D. J., & Kulhari, H. (2023). Advances in Xanthan Gum-Based Systems for the Delivery of Therapeutic Agents. *Pharmaceutics*, 15(2), 402. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020402>
- Koshani, R., Tavakolian, M., & van de Ven, T. G. M. (2020). Cellulose-based dispersants and flocculants. *J. Mater. Chem. B*, 8(46), 10502–10526. <https://doi.org/10.1039/D0TB02021D>
- Kumar, P., & Verma, M. (2023). Pharmaceutical Suspensions: An Updated Patent Review on Novel Suspending Agents and Recent Advancement. *Recent advances in drug delivery and formulation*, 17(3), 193–209. <https://doi.org/10.2174/0126673878246149231010085610>
- Lopalco, A., & Denora, N. (2020). Paediatric Formulation: Design and Development. *International journal of molecular sciences*, 21(19), 7118. <https://doi.org/10.3390/ijms21197118>
- Potthast, H., Dressman, J. B., Junginger, H. E., Midha, K. K., Oeser, H., Shah, V. P., Vogelpoel, H., & Barends, D. M. (2005). Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: ibuprofen. *Journal of pharmaceutical sciences*, 94(10), 2121–2131. <https://doi.org/10.1002/jps.20444>
- Sheskey, P. J., Hancock, B. C., Moss, G. P., Goldfarb, D. J., & American Pharmacists Association. (2020). *Handbook of pharmaceutical excipients* (Ninth edition). Pharmaceutical Press ; American Pharmacists Association.
- Sinko, P. J. (2013). Coarse dispersions. In *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences: Sixth Edition* (pp. 410-441). Wolters Kluwer Health Adis (ESP).