

MICHAŁ KRZYSZTOF KOŁODZIEJCZYK, JUSTYNA KOŁODZIEJSKA, MARIAN MIKOŁAJ ZGODA

Właściwości technologiczne i farmakoterapeutyczne wybranych produktów leczniczych o modyfikowanym uwalnianiu soli sodowej diklofenaku

Technological and pharmacotherapeutic properties of selected drugs with modified release of diclofenac sodium

Zakład Technologii Postaci Leku, Katedra Farmacji Stosowanej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Cel pracy. Diklofenak i jego sól sodowa to jeden z najbardziej znanych i popularnych środków leczniczych z grupy NLPZ stosowany w lecznictwie w postaci wielu różnorodnych postaci farmaceutycznych. Poddano analizie technologicznej produkty lecznicze zawierające sól sodową diklofenaku w dawkach 100 mg i 75 mg, o zróżnicowanym jakościowo i ilościowo udziale substancji pomocniczych oraz wariantowo zmiennej formie postaci leku (kapsułki twarde, tabletki o modyfikowanym uwalnianiu). Oceniono wpływ stałych składowych formulacyjnych o charakterze polimerów tworzących rdzeń i otoczkę postaci farmaceutycznej produktów leczniczych, na czas rozpadu i dostępność farmaceutyczną w farmakopealnych płynach biologicznych.

Materiał i metody. Rynkowe produkty lecznicze z diklofenakiem sodowym w dawce 75 mg i 100 mg, zastosowano: analizę technologiczną postaci leku, zbadano czas rozpadu stałych doustnych postaci leku oraz wykonano badania dostępności farmaceutycznej soli sodowej diklofenaku z badanymi produktami leczniczymi, stosując fazę kwasu i fazę buforu zgodnie z wymogami FP dla enteralnych postaci leku o opóźnionym uwalnianiu. Komplet danych eksperymentalnych wzbogacono analizą statystyczną.

Wyniki. Występują trzy formułacje w postaci kapsułek twardych oraz jedna formułacja w postaci tabletki powlekanej. Wszystkie produkty lecznicze noszą znamiona postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu soli sodowej diklofenaku, często o formule opóźnionego uwalniania w dwunastnicy lub w jelicie cienkim, ze względu na ograniczenie typowych działań niepożądanych występujących po NLPZ-tach. Zaobserwowano znaczne zróżnicowanie w czasie rozpadu lub hydratacji i pęcznienia pomiędzy kapsułkami twardymi, a tabletką o modyfikowanym uwalnianiu. W środowisku płynu biologicznego – wody oczyszczonej (pH=7) najszybciej ulega rozpadowi kapsułka Dicloberl® retard w czasie 5,49 minuty, następnie w kolejności DicloDuo 75 mg – 8,13 minuty i Olfen® 100 SR – 11,27 minuty. Stopień hydratacji ścianek żelatynowych kapsułek zależy od pH środowiska płynu biologicznego. Dostępność soli sodowej diklofenaku w prezentowanych płynach biologicznych, potwierdza fakt znaczącego powiązania efektywności klinicznej badanych form farmaceutycznych z aktywnością jonów wodorowych (pH) środowiska, w którym znajdują się produkty lecznicze oraz użytych do wytworzenia fazy farmaceutycznej substancji pomocniczych.

Wnioski. Badane produkty lecznicze z solą sodową diklofenaku różnicuje typ postaci leku. Dicloberl® retard zawiera minimalnie niezbędną ilość prostych, standardowo stosowanych substancji pomocniczych. Badanie czasu rozpadu odnosić można tylko do produktów Dicloberl® retard, Olfen® 100 SR i DicloDuo 75 mg uznając go za czas deformacji i rozpadu kapsułki. We wszystkich trzech typach płynów biologicznych rozpad kapsułki Dicloberl® retard jest najszybszy. „Faza kwasu” wykazała stabilność produktów z nieznacznym rozpuszczeniem soli sodowej diklofenaku na poziomie 1,3–4,18% współczynnika uwalniania Q. W środowisku sztucznego soku jelitowego Dicloberl® retard działa efektywniej, uwalniając większe ilości soli sodowej diklofenaku w czasie ekspozycji 4 godzin (różnice od 10% do 14% współczynnika uwalniania Q) (**Polim. Med.** 2012, 42, 2, 121–132).

Słowa kluczowe: diklofenak sodowy, opóźnione uwalnianie, Dicloberl® retard, Olfen® 100 SR, DicloDuo 75 mg, czas rozpadu, kapsułka twarda, rdzeń, otoczka, deformacja kapsułki.

Summary

Aim of the study. Diclofenac and its sodium salt is one of the best-known and popular therapeutic agents from the group of NSAIDs used in medicine in many various pharmaceutical forms. Therapeutic products containing diclofenac sodium salt in doses of 100 mg and 75 mg with a qualitatively and quantitatively diversified share of excipients and a variable dosage form of the drug (solid capsules, tablets with modified release) were subjected to technological and pharmaceutical analysis. The effect of solid formulation components of polymer character making the core and the coating of the pharmaceutical form of therapeutic products on the disintegration time and pharmaceutical availability in pharmacopoeial receptor fluids was estimated.

Materials and methods. Market therapeutic products with diclofenac sodium in doses of 75 mg and 100 mg, technological analysis of the drug dosage form was conducted, disintegration time of solid oral dosage forms of the drug with diclofenac sodium salt was examined and research on pharmaceutical availability of diclofenac sodium salt from tested therapeutic products was conducted using the acid phase and the buffer phase according to the FP standards for delayed release enteral dosage forms. The experimental data was supplemented with the statistical analysis.

Results. There are three formulations in the form of solid capsules and one formulation in the form of a coated tablet. All therapeutic products bear features of a dosage form of modified release of diclofenac sodium salt, frequently of a delayed release formula in the duodenum or the small intestine with regard to the limitation of typical undesirable effects after taking NSAIDs. Considerable diversity between solid capsules and the tablet with modified release during disintegration or hydration and swelling has been observed. In the environment of a receptor fluid – purified water (pH=7) the capsule Dicloberl® retard disintegrates at the fastest rate in 5,49 minutes, and then in the order: DicloDuo 75 mg – 8,13 minutes and Olfen® 100 SR – 11,27 minutes. The hydration degree of gelatin walls of capsules depends on the pH of the receptor fluid. The availability of diclofenac sodium salt in given receptor fluids confirms the fact of significant connection of clinical effectiveness of the tested pharmaceutical forms with the activity of hydrogen ions (pH) of the environment in which there are therapeutic products, and excipients used for making the pharmaceutical phase.

Conclusions. Tested therapeutic products with diclofenac sodium salt are differentiated by the type of a dosage form. Dicloberl® retard contains the minimally indispensable number of simple, commonly used excipients. The research on the disintegration time may only be related to the products Dicloberl® retard, Olfen® 100 SR and DicloDuo 75 mg treating it as the time of deformation and disintegration of a capsule. In all three types of receptor fluids, the capsule Dicloberl® retard has the fastest disintegration rate. The “acid phase” demonstrated stability of the products with a slight dissolution of diclofenac sodium salt on the level 1,3–4,18% of the Q release coefficient. In the environment of artificial intestinal juice, Dicloberl® retard is more effective releasing larger amounts of diclofenac sodium salt during 4 hours of exposition (differences from 10% to 14% of the Q release coefficient) (**Polim. Med.** 2012, 42, 2, 121–132).

Key words: diclofenac sodium, delayed release, Dicloberl® retard, Olfen® 100 SR, DicloDuo 75 mg, disintegration time, solid capsule, core, coating, deformation of a capsule.

Wstęp

Diklofenak stanowi pochodną kwasu fenyllooctowego, posiadającą silne właściwości przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Jest przedstawicielem grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, NSAID). Diklofenak działa poprzez hamowanie cyklooksygenazy (COX), która jest odpowiedzialna za syntezę prostaglandyn. W większym stopniu hamuje cyklooksygenazę COX-1, odpowiedzialną za syntezę prostaglandyn spełniających funkcje fizjologiczne, niż indukowaną cyklooksygenazę COX-2, odpowiedzialną za syntezę prostaglandyn prozapalnych. Z przewodu pokarmowego wchłania się szybko i całkowicie, wchłaniany jest również przez skórę. Nie wpływa na metabolizm glukozy [1, 2].

W postaci chemicznej kwasu lub soli sodowej występuje na rynku farmaceutycznym w pokaźnej liczbie produktów leczniczych, o różnej formie aplikacyjnej i drogach podania. Są to stałe doustne postaci leku (tabletki, kapsułki), najczęściej o modyfikowanym uwalnianiu, postaci doodbytniczej, iniekcje, preparaty podawane na skórę oraz krople oczne. W postaciach farmaceutycznych najczęściej występuje diklofenak w postaci soli sodowej, co jest korzystne z punktu wi-

dzenia tworzenia postaci leku, jak i potencjalnej biodostępności, ponieważ forma ta jest dobrze rozpuszczalna w wodzie [1].

Technologie wytwarzania postaci farmaceutycznych z diklofenakiem sodowym, jak i rodzaj użytych w procesie produkcyjnym substancji pomocniczych, są zmienne i stanowią subiektywne podejście wytwórcy danego produktu leczniczego do sposobu leczenia, jak i realiów oraz zapotrzebowania rynku medyczno-farmaceutycznego [3–6].

Postacie farmaceutyczne z diklofenakiem sodowym są wydawane na podstawie recepty lekarskiej. Obecność diklofenaku w produktach OTC jest incydentalna i obejmuje dawki od 12,5 mg do 25 mg. W związku z powyższym lekarz prowadzący pacjenta decyduje o wyborze typu postaci leku z diklofenakiem, pomijając niekiedy kwestię typu technologicznego, co jest oczywiste biorąc pod uwagę program nauczania na wydziałach lekarskich. Z kolei farmaceuta, który z natury rzeczy powinien być specjalistą w dziedzinie farmacji stosowanej, przy formach diklofenaku wydawanych na receptę nie ma możliwości dyskusji na temat typu postaci leku. Również do rzadkości należy sytuacja, aby farmaceuta-technolog w ramach szkoleń edukował środowisko lekarskie.

Powyższe argumenty, w trosce o podniesienie poziomu wiedzy skłaniają do podjęcia badań nad właściwościami i specyfiką produktów leczniczych, zawierających sól sodową diklofenaku [1, 7].

Cel pracy

Przedmiotem badań była analiza technologiczna produktów leczniczych zawierających sól sodową diklofenaku w dawkach 100 mg i 75 mg, o zróżnicowanym jakościowo i ilościowo udziale substancji pomocniczych oraz wariantowo zmiennej formie postaci leku. Oceniono wpływ stałych składowych formułacyjnych, o charakterze polimerów tworzących rdzeń i otoczkę postaci farmaceutycznej produktów leczniczych na czas rozpadu i dostępność farmaceutyczną w farmakopealnych płynach biorczych.

Odczynniki, materiały i aparatura

Produkty lecznicze

Preparaty użyte do badań zawierały 75 mg i 100 mg soli sodowej diklofenaku oraz różniły się typem i konstrukcją postaci leku.

Aparatura i odczynniki

- 6-stanowiskowy aparat do badania uwalniania wg FP VIII DT 600 – prod. ERWEKA GmbH;
- spektrofotometr NICOLET EVOLUTION 300 z układem sterującym pomiarem absorbancji (A) i matematycznym opracowaniem rezultatów badań (Program Vision Pro) – Spectro-Lab;
- aparat do badania czasu rozpadu firmy ERWEKA ZT 222;
- waga laboratoryjna techniczna – Radwag;

- waga laboratoryjna analityczna – Radwag;
- pH-metr N-5170E z elektrodą szklaną ERH-131 – Hydrometr;
- woda oczyszczona;
- kwas solny stężony 35–36 g/l cz.d.a. (POCh-Gliwice);
- wodorotlenek sodu cz.d.a. (POCh-Gliwice);
- trisodu fosforan 12H₂O cz.d.a. (POCh-Gliwice);
- dwuwodorofosforan potasu cz.d.a. (POCh-Gliwice);
- odważki analityczne HCl 0,1 mol/l cz.d.a. (POCh-Gliwice);
- sodu diklofenac (Sigma-Aldrich).

Płyny biorcze w badaniu uwalniania:

- sztuczny, pozbawiony enzymów sok żołądkowy, który stanowił 0,1 N wodny roztwór kwasu solnego, przygotowany 24 godziny przed oznaczeniem i poddany procesowi odgazowania;
- sztuczny, pozbawiony enzymów sok jelitowy, który stanowił fosforanowy roztwór buforowy o pH = 6,8 – przygotowany 24 godziny przed oznaczeniem i poddany procesowi odgazowania.

Metodyka badań

Analiza technologiczna postaci leku z solą sodową diklofenaku

W oparciu o udostępnione przez poszczególnych wytwórców dane jakościowe składu faz farmaceutycznych zawarte w Charakterystykach Produktów Leczniczych (CHPL), dokonano przeglądu i oceny substancji pomocniczych tworzących badane postaci leku pod kątem ich farmaceutycznych i klinicznych właściwości [1, 8–10].

Tabela 1. Rodzaje produktów leczniczych zawierających sól sodową diklofenaku

Table 1. Types of medicinal products containing diclofenac sodium

Produkt leczniczy – producent	Dawka Seria	Typ postaci leku
Dicloberl® retard – Berlin-Chemie	100 mg 03532	kapsułka twarda o przedłużonym uwalnianiu
Olfen® 100 SR – Mepha Lda.	100 mg 1051589	kapsułka twarda o przedłużonym uwalnianiu
DicloDuo 75 mg – PharmaSwiss s.r.o.	75 mg 91985	kapsułka twarda o zmodyfikowanym uwalnianiu
Olfen® 75 SR – Mepha Lda.	75 mg 1015905	tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

Badanie czasu rozpadu stałych doustnych postaci leku z solą sodową diklofenaku

Określenie czasu rozpadu badanych postaci leku przeprowadzono wg monografii Farmakopei Polskiej VIII w sposób charakterystyczny dla tabletek, ze zróżnicowaniem dla kapsułek. Badanie przeprowadzono dla wszystkich produktów leczniczych zawierających diklofenak sodowy. Oznaczano również czas potrzebny do pełnego otwarcia kapsułek zawierających mikropeletki. Wykonano także badanie czasu hydratacji i pęcznienia tabletki o modyfikowanym uwalnianiu Olfen® 75 SR. Jako cieczy akceptorowej użyto wody oczyszczonej, sztucznego soku żołądkowego i sztucznego soku jelitowego [11, 12].

Badanie dostępności farmaceutycznej soli sodowej diklofenaku z badanych produktów leczniczych

Oznaczanie dostępności farmaceutycznej soli sodowej diklofenaku z badanych postaci leku wykonano wg wymogów FP VIII. W badaniach użyto trzy rodzaje płynów akceptorowych: wodę, sztuczny sok żołądkowy, sztuczny sok jelitowy. W przeprowadzonych pracach eksperymentalnych zastosowano metodę B, przeznaczoną dla stałych postaci leku o opóźnionym uwalnianiu [13–16].

Faza kwasu. Umieszczono w zlewce 1000 ml kwasu solnego (0,1 mol/l). Temperaturę płynu do uwalniania doprowadzono do $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, następnie w aparacie umieszczono 1 jednostkę postaci leku, przykryto zlewki i uruchomiono aparat z zaleconą prędkością. Po 2 h badania w kwasie solnym, pobrano próbkę płynu i natychmiast postępowano jak w fazie buforowej [13–16].

Faza buforu. Na tym etapie postępowania użyto buforu doprowadzonego do temperatury $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Usunięto kwas ze zlewki i dodano 1000 ml buforu fosforanowego o $\text{pH}=6,8$, przygotowanego przez zmieszanie 3 objętości kwasu solnego z 1 objętością $12\text{H}_2\text{O}$ fosforanu trisodu (0,20 mol/l) i doprowadzono do $\text{pH}=6,8+0,05$ za pomocą kwasu solnego (2 mol/l) lub roztworu wodorotlenku sodowego (2 mol/l) [13–16].

Oznaczano ilość uwolnionej soli sodowej diklofenaku, z badanych produktów leczniczych z wykorzystaniem metody spektrofotometrycznej w następujących warunkach:

- detektor: UV, $\lambda=272$ nm;
- objętość próbki: 5 ml;
- faza akceptorowa: woda oczyszczonej, sztuczny sok żołądkowy, sztuczny sok jelitowy;
- temperatura: $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Ilość uwolnionej substancji czynnej z tabletek

(współczynnik uwalniania Q [%]), wyliczono wg wzoru [13, 16–18]:

$$Q = \frac{A_b \cdot c_w \cdot 1000}{A_w \cdot Z} \cdot 100\% \quad (1)$$

gdzie:

A_b – średnia absorbcja soli sodowej diklofenaku oznaczona dla roztworu badanego;

A_w – średnia absorbcja soli sodowej diklofenaku oznaczona dla roztworu wzorcowego;

c_w – stężenie roztworu wzorcowego soli sodowej diklofenaku (mg/100 ml);

Z – deklarowana zawartość soli sodowej diklofenaku w kapsułce [mg].

Omówienie wyników

W tabeli 2 zestawiono składy jakościowe produktów leczniczych będących przedmiotem badań. Wyępują trzy formułacje w postaci kapsułek twardych oraz jedna formułacja w postaci tabletki powlekanej. Wszystkie produkty lecznicze noszą znamiona postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu soli sodowej diklofenaku, często o formule opóźnionego uwalniania w dwunastnicy lub w jelicie cienkim, ze względu na ograniczenie typowych działań niepożądanych występujących po NLPZ-tach [1].

Żelatynową kapsułkę twardą Dicloberl® retard o przedłużonym uwalnianiu, stanowi wypełnienie w postaci powlekanych otoczką dojelitową homogennych mikropeletek (mikrokulek), zawierających diklofenak sodowy w dawce 100 mg. Kapsułkę twardą Olfen® 100 SR o przedłużonym uwalnianiu, stanowi wypełnienie w postaci homogennych mikropeletek o ukierunkowanym dojelitowo uwalnianiu. Wytwórca różnicuje pozostałe substancje pomocnicze, służące do formułacji rdzenia i otoczki. Produkt zawiera również 100 mg diklofenaku.

DicloDuo 75 mg to także kapsułka twarda o zmodyfikowanym uwalnianiu zawierająca mikropeletki, ale zróżnicowane technologicznie i aplikacyjnie. Produkt zawiera 75 mg soli sodowej diklofenaku. Z dawki tej 25 mg znajduje się w formie dojelitowej, natomiast pozostałe 50 mg w formie o przedłużonym uwalnianiu, przy czym wytwórca nie deklaruje czy stanowią one formę dojelitową. W związku z powyższym podmiot odpowiedzialny deklaruje substancje pomocnicze, tworzące gotowy produkt leczniczy w podziale na składniki formułujące peletki dojelitowe z dawką 25 mg soli sodowej diklofenaku, składniki formułujące mikropeletki o przedłużonym uwalnianiu z dawką 50 mg soli sodowej diklofenaku, składniki tworzące kapsułkę oraz składniki tuszu barwiącego na otoczce kapsułki. Produktem leczniczym różniącym się technologicznie od

Tabela 2. Skład jakościowy badanych produktów leczniczych [1, 8]**Table 2.** Qualitative composition of investigational medicinal products [1, 8]

Lp.	Substancja pomocnicza	Dicloberl® retard	Olfen® 100 SR	DicloDuo 75 mg	Olfen® 75 SR
	Dawka soli sodowej diklofenaku [mg]	100	100	75	75
1	Amonioowego metakrylanu kopolimer typ A (Eudragit RL100)	+		+(MP50)	
2	Amonioowego metakrylanu kopolimer typ B (Eudragit RS100)		+(MP)	+(MP50)	
3	Antifoam DC1510 (środek przeciwpienny)			+(TBOK)	
4	Kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu 1:1			+(MP25)	
5	Celuloza mikrokrystaliczna PH102		+(MP)		
6	Celuloza mikrokrystaliczna + kro-skarmeloza sodowa		+(MP)		
7	Celuloza mikrokrystaliczna			+(MP25,50)	+RT
8	Ptalan dibutyłu			+(MP50)	
9	Glicerolu trójmirystynian		+(MP)		
10	Glikol propylenowy			+(MP25)	
11	Hypromeloza				+RT, +OT
12	Indygotyna E132			+ŚK	
13	Krzemionka koloidalna uwodniona		+(MP)	+(MP25,50)	
14	Laktoza jednowodna		+(MP)		+RT
15	Lecytyna sojowa			+(TBOK)	
16	Powidon K-25			+(MP25,50)	
17	Sacharoza	+			
18	Skrobia kukurydziana	+			
19	Szelak	+		+(TBOK)	
20	Magnezu stearynian				+RT
21	Macrogol 6000				+OT
22	Talk	+		+(MP25,50)	+RT
23	Trietylu cytrynian		+(MP)		
24	Tytanu dwutlenek E171	+	+ŚK, +(MP)	+ŚK, +(TBOK)	+OT
25	Wodorotlenek sodu 1 N			+(MP25)	
26	Żelatyna	+	+ŚK	+ŚK	
27	Żelaza tlenek czerwony E172(ii)		+ŚK		+OT
28	Żelaza tlenek czarny E172(i)		+ŚK		
29	Erytrozyna E127		+ŚK		

Legenda skrótów użytych w tabeli 2:

- + – składnik zawarty w postaci leku bez wskazania miejsca aplikacji przez wytwórcę;
- +ŚK – składnik ściany kapsułki;
- +MP – składnik mikropeletki;
- +(MP25) – składnik mikropeletki z dawką 25 mg diklofenaku sodowego;
- +(MP50) – składnik mikropeletki z dawką 50 mg diklofenaku sodowego;
- +(MP25,50) – składnik mikropeletki występujący w obu dawkach diklofenaku sodowego;
- +(TBOK) – składnik tuszu barwiącego otoczkę kapsułki;
- +(RT) – rdzeń tabletki;
- +(OT) – otoczka tabletki.

w/w jest Olfen[®] 75 SR – tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu. Głównym elementem nośnym dla 75 mg diklofenaku jest rdzeń tabletki, powleczony hypromelozową otoczką.

Produkt leczniczy Dicloberl[®] retard charakteryzuje formuła o minimalnie niezbędnej ilości zastosowanych substancji pomocniczych. Otoczek składa się z żelatyny i pigmentu, natomiast rdzeń mikropeletek oparty jest na nośniku z sacharozy, uzupełnionym o rozsadzające właściwości skrobi kukurydzianej. Całości technologii dopełnia metakrylanowa otoczek, która determinuje uwalnianie diklofenaku dopiero w zasadowym pH jelita. Teoretycznie rzecz biorąc, jest to technologia, która ma dostarczyć pacjentowi pełną dawkę diklofenaku sodowego w czasie przedłużonym z ograniczeniem do minimum działań niepożądanych ze strony żołądka.

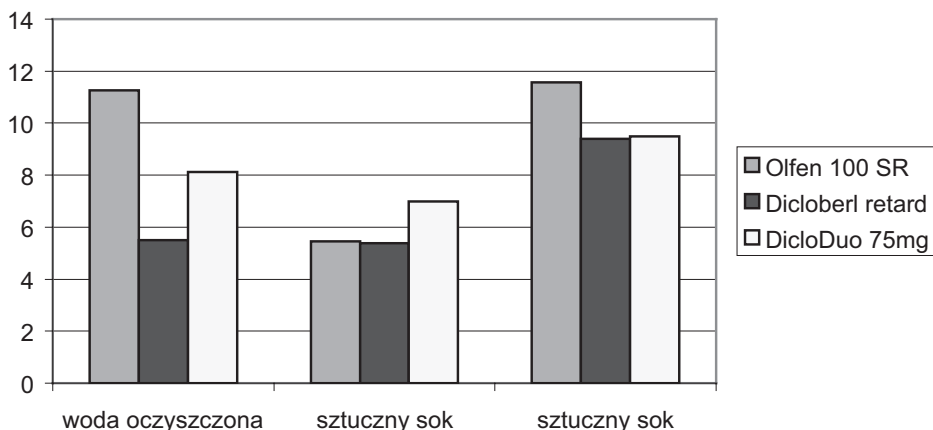
Najbliższą technologicznie formułą jest Olfen[®] 100 SR, szczególnie w zakresie typu postaci farmaceutycznej. Olfen[®] 100 SR jest również kapsułką twardą zawierającą mikropeletki, przy czym w składzie kapsułki zastosowano więcej substancji pomocniczych, szczególnie pigmentów, co może niekorzystnie odbijać się w sferze interakcji. Formuła dojelitowych mikropeletek jest również inna niż w produkcie Dicloberl[®] retard. Głównym nośnikiem dla soli sodowej diklofenaku jest laktoza oraz celuloza mikrokrystaliczna, występująca w mieszaninie z kroskarmelozą sodową mającą właściwości rozsadzające. W rdzeniu występuje także pigment, a sumaryczna zawartość substancji pomocniczych jest większa niż w technologii Dicloberl[®] retard. Uwalnianie diklofenaku sodowego w obu analizowanych produktach będzie uzależnione od szybkości rozpadu kapsułki twardej oraz od szybkości penetracji soku jelitowego do wnętrza rdzenia mikropeletki i szybkości jej rozpadu. Na powyższe bardzo duży wpływ będzie mieć siła jonowa i pH soku żołądkowego i soku jelitowego w warunkach *in vivo* oraz tożsame cechy sztucznych płynów biorczych w badaniach *in vitro*.

Produkty lecznicze DicloDuo 75 mg oraz Olfen[®] 75 SR różnią się od produktów Dicloberl[®] retard i Olfen[®] 100 SR nie tylko zawartością soli sodowej diklofenaku, ale również typem postaci farmaceutycznej. DicloDuo 75 mg, stanowi kapsułka twarda zawierająca mikropeletki, które są zróżnicowane pod względem szybkości oddawania diklofenaku sodowego. Tylko 25 mg substancji czynnej uwalnia się w jelicie (stanowi to 25% dawki produktów Dicloberl[®] retard i Olfen[®] 100 SR), reszta dawki, 50 mg działa również w jelicie, ale w sposób przedłużony. Najprawdopodobniej maksymalne stężenie soli sodowej diklofenaku w osoczu po zażyciu produktu DicloDuo 75 mg wystąpi później, niż w przypadku kapsułek miękkich o zawartości 100 mg diklofenaku sodowego powlezonego dojelitowo w postaci mikropeletek. Produkt leczniczy DicloDuo 75 mg od produktu Dicloberl[®] retard różnicuje także duża zawartość substancji pomocniczych i pigmentów barwiących mikropeletki, samą kapsułkę jak i tusz barwiący ściankę kapsułki.

Odrębnym produktem w świetle prowadzonych badań jest Olfen[®] 75 SR. Ze składu formułacyjnego, jak również CHPL nie obserwujemy jelitowego charakteru tej postaci leku. Nośnikiem rdzenia tabletki jest oprócz laktozy i celulozy mikrokrystalicznej także hypromeloza. Pomimo, że podmiot odpowiedzialny nie deklaruje typu hypromelozy użytej do formułacji możemy domniemywać, że jest to hypromeloza wysokolepka, co będzie determinować powolne uwalnianie diklofenaku sodowego w świetle przewodu pokarmowego. Uwolnienie pełnej dawki substancji czynnej nastąpi później, niż w przypadku kapsułki twardej Dicloberl[®] retard [19–22].

Powyższe dało asumpt do przeprowadzenia oceny czasu rozpadu badanych postaci, leku zgodnie z wytycznymi FP VIII. Badanie czasu rozpadu stałych postaci farmaceutycznych ma bardzo duże znaczenie w ocenie jakości wytworzonej postaci leku [11, 12]. Otrzymane rezultaty średniego czasu rozpadu (deformacji i uwolnienia zawartości kapsułek twardych) zilustrowano na ryc. 1.

średni czas
rozpadu t
[min]



Ryc. 1. Porównanie średnich czasów rozpadu kapsułek z solą sodową diklofenaku w modelowych płynach akceptorowych

Fig. 1. Comparison of the average decay time capsule of the sodium salt of diclofenac in model fluids acceptor

Z przedstawionych rezultatów badań wynika dość znaczne zróżnicowanie w czasie rozpadu, hydratacji i pęcznienia pomiędzy kapsułkami twardymi, a tabletką o modyfikowanym uwalnianiu. Badania potwierdziły prognozy, wynikające ze składu formulacyjnego produktu Olfen® 75 SR. Produkt ten jest odmienny zarówno w układzie dawkowania, zawartości soli sodowej diklofenaku, jak również w typie postaci leku.

Efektywny czas rozpadu kapsułek twardych z diklofenakiem sodowym, jest zróżnicowany ze względu na skład ścianek kapsułek. W środowisku płynu biorczego – wody oczyszczonej (pH=7), najszybciej ulega rozpadowi kapsułka Dicloberl® retard – w czasie 5,49 min., następnie w kolejności DicloDuo 75 mg – 8,13 min. i Olfen® 100 SR – 11,27 min. Z zależności przedstawionych na rycinie 1 wynika, że stopień hydratacji ścianek żelatynowych kapsułek zależy od pH środowiska płynu biorczego. W środowisku sztucznego soku żołądkowego (HCl=0,1 mol/l), zmiana pH z obojętnego na kwaśne powoduje zmniejszenie różnic pomiędzy produktami leczniczymi w uśrednionych badanych czasach rozpadu kapsułek.

Najkrótszy czas rozpadu notujemy w dalszym ciągu dla produktu leczniczego Dicloberl® retard, choć różnica w stosunku do produktu leczniczego Olfen® 100 SR jest niewielka i wynosi kilka sekund. Kapsułka twarda DicloDuo 75 mg rozpada się najdłużej, uzyskując czas 7 minut. Śledząc rozpad w obu płynach biorczych, tj. woda oczyszczona oraz sztuczny sok żołądkowy, należy stwierdzić dużą stabilność struktury kapsułki twardej Dicloberl® retard, ponieważ zmiana pH z obojętnego na kwaśne praktycznie nie wpływa na zmianę czasu deformacji i rozpadu kapsułki. Różnica gradientu zmiany czasu w obu omawianych płynach biorczych wynosi 10 sekund dla Dicloberl® retard, w porównaniu z czasem 6 min. dla Olfen® 100 SR i 1 min. dla DicloDuo 75 mg.

Analizując czasy rozpadu kapsułek w środowisku sztucznego soku jelitowego, uwidacznia się znaczący

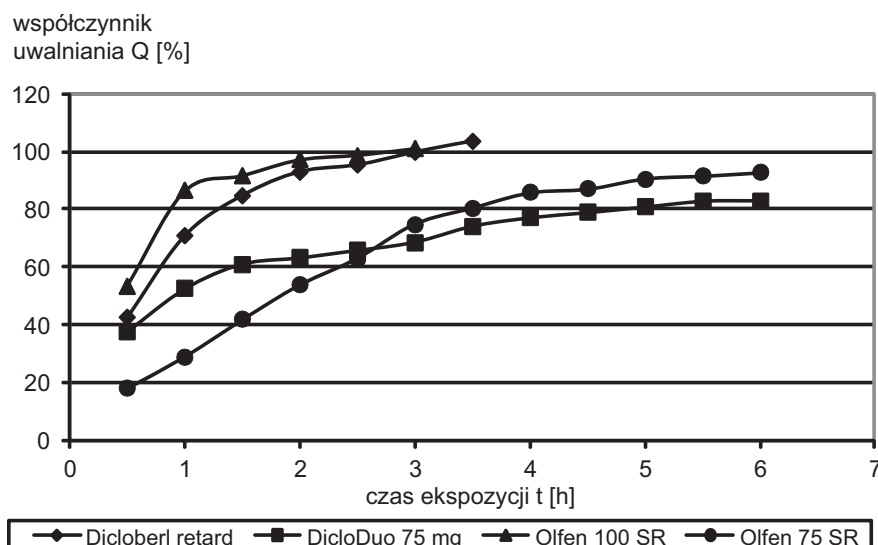
wpływ zasadowego środowiska na szybkość deformacji i rozpadu kapsułek. Szybkość ta dla wszystkich trzech badanych przypadków ulega znacznemu wydłużeniu. Jednocześnie należy stwierdzić, iż na etapie pasażu w przewodzie pokarmowym badanych produktów leczniczych, zawartość kapsułek powinna być uwolniona i gotowa do dalszych przemian w przestrzeni jelitowej będącej miejscem wchłaniania. Jednakże na uwagę zasługuje fakt, że to właśnie produkt Dicloberl® retard w środowisku sztucznego soku jelitowego rozpada się najszybciej, nieznacznie szybciej od DicloDuo 75 mg (8 sekund), szybciej niż Olfen® 100 SR (powyżej 2 min.).

W produktach leczniczych o modyfikowanym uwalnianiu, szczególnie typu kapsułki twardej z mikropeletkami o opóźnionym uwalnianiu substancji czynnej, fazą zapoczątkowującą obszar losów leku (LADME) jest deformacja kapsułki, jej częściowe rozpuszczenie i uwolnienie mikropeletek [23, 24]. Następnie mikropeletki mieszają się z treścią pokarmową żołądka i zgodnie z rytmem perystaltyki i pasażu jelitowego, sukcesywnie przechodzą w nienaruszonej postaci do tych odcinków o zasadowym pH: dwunastnica, jelito cienkie.

Powyższy schemat potwierdzają przeprowadzone badania, w których wykazano praktyczny brak uwalniania w środowisku sztucznego soku żołądkowego (tabela 3) i znaczące rozwinięcie procesu rozpuszczania soli sodowej diklofenaku, poprzedzonego uwalnianiem w modelowym środowisku wody oczyszczonej i sztucznego soku jelitowego.

Dostępność soli sodowej diklofenaku w płynach biorczych, potwierdza fakt znaczącego powiązania efektywności klinicznej badanych form farmaceutycznych z aktywnością jonów wodorowych (pH) środowiska, w którym znajdują się produkty lecznicze oraz użytych do wytworzenia fazy farmaceutycznej substancji pomocniczych.

W środowisku wody oczyszczonej (rycina 2), która w prezentowanych badaniach ma charakter – idąc



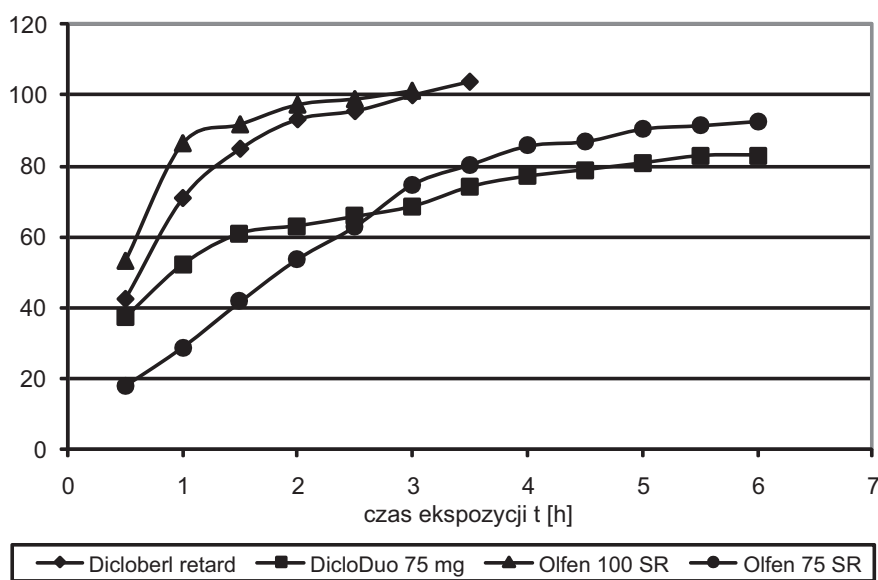
Ryc. 2. Ilustracja zależności $Q[\%]=f(t[\text{min}])$ dla badanych produktów leczniczych w środowisku wody oczyszczonej

Fig. 2. Figure according to $Q[\%]=f(t[\text{min}])$ for investigational medicinal products in the environment of purified water

Tabela 3. Uwalnianie soli sodowej diklofenaku do płynu akceptorowego „Fazy kwaśnej” po dwóch godzinach ekspozycji**Table 3.** The release of diclofenac sodium salt to the acceptor fluid „Phase sour”, after two hours of exposure

Numer próbki	Dicloberl® retard	Olfen® 100 SR	DicloDuo 75 mg	Olfen® 75 SR
	Współczynnik uwalniania Q „Fazy kwaśnej” [%] – t _{emp.} =2 h			
1	4,04	2,96	2,12	1,33
2	4,27	3,01	2,14	1,46
3	4,11	3,06	2,16	1,35
4	4,26	1,81	1,87	1,27
5	4,19	2,66	1,84	1,22
6	4,22	2,96	1,92	1,34
7	4,11	3,05	2,04	1,25
8	4,13	2,89	2,19	1,20
9	4,13	3,11	2,06	1,34
10	4,30	2,06	1,95	1,25
ANALIZA STATYSTYCZNA				
Średnia	4,18	2,76	2,03	1,30
Minimum	4,04	1,81	1,84	1,2
Maximum	4,3	3,11	2,19	1,46
SD	0,0848	0,4544	0,1264	0,0778
Wariancja	0,0072	0,2064	0,0159	0,0060
Współczynnik zmienności	0,0203	0,1648	0,0623	0,0598

współczynnik
uwalniania Q [%]

**Ryc. 3.** Ilustracja zależności $Q[\%]=f(t[\text{min}])$ dla badanych produktów leczniczych w środowisku sztucznego soku jelitowego**Fig. 3.** Figure according to $Q[\%]=f(t[\text{min}])$ for investigational medicinal products in the artificial intestinal juice

za wytycznymi farmakopealnymi – czysto modelowy, następuje znaczące zróżnicowanie zarówno profilu uwalniania, jak i szybkości i efektywności osiągnięcia wymaganego stężenia soli sodowej diklofenaku w płynie biorczym. Najbardziej efektywnie oddają diklofenak sodowy produkty Olfen® 100 SR i Dicloberl® retard, zachowując względnie tożsamy profil uwalniania,

jednakże z różnicami w ilości uwolnionego diklofenaku sodowego z przewagą na korzyść produktu Olfen® 100 SR. Jednakże po 2 godzinach ekspozycji różnice większe na wstępie, niwelują do wartości tożsamy w aspekcie uwolnienia pełnej dawki substancji aktywnej.

Odmienne przebiega uwalnianie soli sodowej diklofenaku z produktów DicloDuo 75 mg i Olfen® 75

SR. Widać wyraźnie zupełnie inny profil uwalniania soli sodowej diklofenaku. Profil jest bardziej rozciągnięty w czasie. Diklofenak sodowy uwalniany jest wolniej i nawet po 6 godzinnej ekspozycji nie osiąga 100% wartości współczynnika Q.

Z przedstawionego modelu badawczego wynika, iż większa pula soli sodowej diklofenaku będzie dostępna szybciej i wcześniej dla procesów wchłaniania i późniejszego działania farmakologicznego z produktów Olfen® 100 SR i Dicloberl® retard.

Kolejnym etapem badań, następczym po „Fazie kwasu” i jednocześnie bardziej specyficznym niż modelowy układ wody oczyszczonej, było badanie w środowisku sztucznego soku jelitowego, czyli rzeczywistego docelowego miejsca działania, tj. rozpadu mikropuletek, uwalniania i rozpuszczania. Na rycinach 2 i 3 widać wyraźny wpływ technologii, doboru substancji pomocniczych na uwalnianie substancji biologicznie czynnej. W warunkach pH sztucznego soku jelitowego najefektywniej oddaje dawkę diklofenaku sodowego produkt leczniczy Dicloberl® retard, szczególnie dystansując produkt Olfen® 100 SR w układzie pierwszych 2 godzin ekspozycji. Taki stan rzeczy wynika z prostego, a zarazem bardzo skutecznego, sposobu formułacji pojedynczej mikropuletki, zawierającej mało substancji pomocniczych. Produkt Olfen® 100 zawiera inne substancje, co przejawia się opóźnieniem w stosunku do Dicloberl® retard. Po 3,5 godzinach ekspozycji oba produkty zdają się równać w aspekcie 100% uwalniania soli sodowej diklofenaku.

Produkty lecznicze DicloDuo 75 mg i Olfen® 75 SR, wykazują odmienny typ uwalniania, który jest bardziej

spowolniony i dostarcza w świetle płynu biorczego mniej substancji czynnej. Istnieje zatem ryzyko, osiągnięcia w połączeniu z dawką 75 mg, mniejszego efektu leczniczego, szczególnie jeśli uwzględnimy cechy osobnicze pacjenta. Oczywiście produkty DicloDuo 75 mg i Olfen® 75 SR uwolnią 100% współczynnika uwalniania Q, tylko w czasie co najmniej dwukrotnie dłuższym niż produkty Dicloberl® retard i Olfen® 100 SR. Powyższe może także różnicować badane produkty pod względem użycia w jednostkach chorobowych o różnym natężeniu bólu [25, 26, 28, 29].

Analiza matematyczno-kinetyczna profili uwalniania soli sodowej diklofenaku z badanych produktów leczniczych

Kinetykę procesu deformacji i rozpadu kapsułki oraz uwalniania diklofenaku sodowego z mikropuletek do płynów akceptorowych, opisano równaniami korelacyjnymi na poziomie ufności $p=0,05$. Określono w ten sposób matematyczną zależność, która w sposób powtarzalny ilustruje proces dyfuzji, charakteryzując równocześnie profil krzywych uwalniania, na sposób $[Q]=f(t)$. Do szczegółowej analizy przyjęto te równania, których współczynniki korelacji (r) mają wartości maksymalne oraz posiadają aspekt równań farmakokinetycznych, opisujących rzędowość i mechanizm procesu uwalniania (tab. 4).

Tabela 4. Równania korelacyjne i typy regresji opisujące proces dyfuzji soli sodowej diklofenaku do płynów akceptorowych

Tabela 4. Correlation equations and types of regression describing the proces of diffusion of the sodium salt of diclofenac to the acceptor fluid

Preparat	Równania prostej określające przebieg procesu	Współczynnik korelacji r	Równania prostej określające przebieg procesu	Współczynnik korelacji r
	Model wody oczyszczonej		Model sztucznego soku jelitowego	
Dicloberl® retard	$Q[\%] = 18,024 \cdot t + 48,25$	0,8264	$Q[\%] = 12,983 \cdot t + 51,406$	0,6801
	$Q[\%] = 30,864 \cdot \ln(t) + 68,103$	0,9740	$Q[\%] = 27,956 \cdot \ln(t) + 63,475$	0,8701
	$Q[\%] = 64,503 \cdot t^{0,4405}$	0,9272	$Q[\%] = 57,524 \cdot t^{0,452}$	0,7744
	$Q[\%] = 49,408 \cdot e^{0,2489t}$	0,7362	$Q[\%] = 48,652 \cdot e^{0,1988t}$	0,5433
Olfen® 100 SR	$Q[\%] = 16,044 \cdot t + 59,915$	0,7122	$Q[\%] = 16,59 \cdot t + 37,175$	0,8153
	$Q[\%] = 25,424 \cdot \ln(t) + 77,736$	0,8975	$Q[\%] = 31,116 \cdot \ln(t) + 54,824$	0,9460
	$Q[\%] = 75,173 \cdot t^{0,3369}$	0,8552	$Q[\%] = 49,237 \cdot t^{0,557}$	0,8583
	$Q[\%] = 59,777 \cdot e^{0,2086t}$	0,6536	$Q[\%] = 37,32 \cdot e^{0,2797t}$	0,6559
DicloDuo 75 mg	$Q[\%] = 7,1941 \cdot t + 45,352$	0,8881	$Q[\%] = 7,4976 \cdot t + 37,803$	0,9714
	$Q[\%] = 18,113 \cdot \ln(t) + 51,119$	0,9896	$Q[\%] = 17,891 \cdot \ln(t) + 44,772$	0,9723
	$Q[\%] = 50,105 \cdot t^{0,3022}$	0,9717	$Q[\%] = 44,427 \cdot t^{0,3197}$	0,9967
	$Q[\%] = 46,241 \cdot e^{0,1151t}$	0,8021	$Q[\%] = 39,901 \cdot e^{0,1287t}$	0,9192
Olfen® 75 SR	$Q[\%] = 13,732 \cdot t + 22,664$	0,9021	$Q[\%] = 15,301 \cdot t + 5,3048$	0,9891
	$Q[\%] = 34,027 \cdot \ln(t) + 34,203$	0,9737	$Q[\%] = 35,25 \cdot \ln(t) + 20,755$	0,9227
	$Q[\%] = 31,036 \cdot t^{0,690}$	0,9743	$Q[\%] = 19,549 \cdot t^{0,8913}$	0,9970
	$Q[\%] = 26,048 \cdot e^{0,2604t}$	0,7892	$Q[\%] = 14,775 \cdot e^{0,3528t}$	0,8888

Analizując poszczególne wartości współczynników korelacji, widać zróżnicowanie w profilach uwalniania soli sodowej diklofenaku z produktów Dicloberl[®] retard i Olfen[®] 100 SR oraz DicloDuo 75 mg i Olfen[®] 75 SR. Substancje pomocnicze i typ fazy farmaceutycznej, determinują inne uwalnianie substancji aktywnej w przypadku kapsułek z mikropeletkami w dawce 100 mg, a inne w przypadku produktów leczniczych (kapsułka i tabletki) z dawką 75 mg [27].

Wnioski

1. Badane produkty lecznicze z solą sodową diklofenaku, różnicuje przede wszystkim dawka substancji czynnej oraz typ postaci leku. Dicloberl[®] retard, Olfen[®] 100 SR i DicloDuo 75 mg to kapsułki twarde zawierające jako nośnik substancji biologicznie czynnej homogenne mikropeletki, które pokryte są polimerem warunkującym ich rozpad w dwunastnicy lub w jelicie cienkim. Dodatkowo mikropeletki charakteryzują się opóźnionym uwalnianiem soli sodowej diklofenaku. W produktach leczniczych Dicloberl[®] retard i Olfen[®] 100 SR mikropeletki zawierają całą dawkę – 100 mg soli sodowej diklofenaku, uwalnianą w zasadowym środowisku jelita. Nie obserwujemy zróżnicowania na podrodzaje dawek, co występuje w produkcie leczniczym DicloDuo 75 mg. Osobnym technologicznie produktem, jest Olfen[®] 75 SR, będący tabletką zbudowaną w oparciu o rdzeń z hypromelozy. Na etapie teoretycznej analizy składu jakościowego substancji pomocniczych, można stwierdzić zupełną odmienność produktu Olfen[®] 75 SR od pozostałych i to nie tylko poprzez dawkę i jej podtypy, ale przede wszystkim poprzez konstrukcję technologiczną fazy farmaceutycznej. Technologicznie zatem, zbliżone są do siebie produkty Dicloberl[®] retard i Olfen[®] 100 SR, choć Dicloberl[®] retard zawiera minimalnie niezbędną ilość prostych, standardowo stosowanych substancji pomocniczych, aby uniknąć negatywnych oddziaływań interakcyjnych na organizm pacjenta, przy jednoczesnym zachowaniu efektywności działania preparatu. Pozostałe produkty substancji pomocniczych mają więcej ilościowo i o bardziej chemicznie zróżnicowanym potencjale. Z kolei Dicloberl[®] retard, i Olfen[®] 100 SR różnią się zdecydowanie od DicloDuo 75 mg i Olfen[®] 75 SR, nie tylko dawką, ale i sposobem formulacji.

2. Badanie czasu rozpadu odnosić można tylko do produktów Dicloberl[®] retard, Olfen[®] 100 SR i DicloDuo 75 mg, uznając go za czas deformacji i rozpadu kapsułki. Produkt Olfen[®] 75 SR nie rozpada się, tylko jego matryca z hypromelozy wysokolepkiej pęcznieje i powoli oddaje substancję czynną. We wszystkich trzech typach płynów biologicznych rozpad kapsułki Dicloberl[®] retard jest najszybszy. W pH obojętnym i kwaśnym nie przekracza 6 minut, natomiast w sztucznym soku jelitowym czas deformacji rośnie do 9,40 minuty, przy czym należy

pamiętać, że środowisko jelita jest miejscem aktywnego działania nie kapsułki jako postaci leku, ale mikropeletek, które powinny zostać wcześniej (żołądek) uwolnione. Żołądkowy czas uwolnienia mikropeletek dla Dicloberl[®] retard jest najszybszy z badanych produktów. Szybka deformacja kapsułki w środowisku żołądka to sprawne uwolnienie mikropeletek z diklofenakiem, wymieszanie z treścią pokarmową i potencjalnie szybkie przemieszczanie się w kierunku dwunastnicy, gdzie następuje uwalnianie soli sodowej diklofenaku. Ponieważ produkt Olfen[®] 100 SR technologicznie zbliżony jest do Dicloberl[®] retard jego rozpad plasuje się tuż za i wynosi 5,45. Większe zróżnicowanie obserwujemy w środowisku płynu biologicznego wody oczyszczonej.

3. „Faza kwasu” wykazała stabilność produktów z nieznacznym rozpuszczeniem soli sodowej diklofenaku na poziomie 1,3–4,18% współczynnika uwalniania Q.

4. Badanie dostępności farmaceutycznej soli sodowej diklofenaku z postaci leku o modyfikowanym uwalnianiu wykazało rozbieżności w profilu, szybkości i ilości uwolnionego diklofenaku sodowego z produktów w dawce 100 mg i 75 mg. Produkty DicloDuo 75 mg i Olfen[®] 75 SR oddają diklofenak wolniej uwalniając pełną dawkę 75 mg w czasie większym niż 6-godzinna ekspozycja. Natomiast Dicloberl[®] retard i Olfen[®] 100 SR uwalniają substancję czynną w pełnej dawce już po 4 godzinach od momentu deformacji kapsułki. Ponadto w środowisku sztucznego soku jelitowego Dicloberl[®] retard działa efektywniej, uwalniając większe ilości soli sodowej diklofenaku w czasie ekspozycji 4 h (różnice od 10% do 14% współczynnika uwalniania Q).

5. Analiza matematyczno-kinetyczna profili uwalniania, potwierdza odrębność preparatów. Różnice są największe pomiędzy technologiami dawek 100 mg i 75 mg.

6. Produkty lecznicze zawierające dawkę 100 mg soli sodowej diklofenaku, na podstawie przeprowadzonych badań jawią się jako leki o mocniejszym profilu działania niż dawki 75 mg. Powyższe wynika również z typu formulacji. Aplikacja produktu Dicloberl[®] retard, który po 4 h oddaje 100% dawki, stanowi gwarancję pełnego zabezpieczenia stężenia substancji biologicznie czynnej w miejscu wchłaniania, co jest niezwykle istotne z punktu widzenia absorbowania do krwioobiegu. Po 2 godzinnej ekspozycji ilość uwolnionego diklofenaku sodowego w sztucznym soku jelitowym, czyli tzw. miejscu docelowym uwalniania z mikropeletek przedstawia się następująco: Dicloberl[®] retard uwalnia 83% dawki, Olfen[®] 100 SR – 73%, DicloDuo 75 mg – 54%, a Olfen[®] 75 SR 37%. Wydaje się zasadnym użycie dawki 100 mg soli sodowej diklofenaku w schorzeniach przebiegających z silnym bólem, wymagającym szybkiej (Q=30% dla Dicloberl[®] retard po 0,5 h ekspozycji), jak i długiej reakcji (Q=102,51% dla Dicloberl[®] retard po 4,5 h ekspozycji).

Literatura

- [1] Podlewski J., Chwalibogowska-Podewska A.: *Leki Współczesnej Terapii*. (2010), vol. 20, Medical Tribune, Warszawa, Polska.
- [2] Ahmad M., Iqbal M., Murtaza G.: Comparison of bioavailability and pharmacokinetics of diclofenac sodium and diclofenac potassium in normal and dehydrated rabbits. *Yao Xue Xue Bao*, (2009), 1, 44, 1, 80–84.
- [3] Petrović J., Jocković J., Ibrić S., Durić Z.: Modelling of diclofenac sodium diffusion from swellable and water-soluble polyethylene oxide matrices. *J. Pharm. Pharmacol.* (2009), 11, 61,(11), 1449–1456.
- [4] Zgoda M. M., Nachajski M. J., Kołodziejczyk M. K., Woskowicz M. H., Lukosek M.: Solubilizing and lithogenolitic properties of water solutions of non-ionic surfactants of cholesterol oxyethylation products. *Polim. Med.* (2007), 37, 4, 39–57.
- [5] Kshirsagar S. J., Bhalekar M. R., Shewale N. S., Godbole V. P., Jagdale P. K., Mohapatra S. K.: Development of enzyme-controlled colonic drug delivery using amylose and hydroxypropyl methylcellulose: Optimization by factorial design. *Drug Deliv.*, (2011), 3, 31.
- [6] Garbacz G., Weitschies W.: Investigation of dissolution behavior of diclofenac sodium extended release formulations under standard and biorelevant test conditions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* (2010), 5, 36, 5, 518–530.
- [7] Jachowicz R.: *Farmacja Praktyczna*, (2007), PZWL, Warszawa, vol 1, 42–62.
- [8] <http://leki.urpl.gov.pl>
- [9] Kołodziejczyk M. J., Nachajski M. J., Kołodziejczyk M. K.: Prediction the technological parameters of a market pharmaceutical product based on list of excipients proposed by the manufacturer. *Milit. Pharm. A. Med.*, 2009, 2(1–2), str. 264–270.
- [10] Zgoda M.M.: Aktualnie stosowane substancje pomocnicze w technologii stałych doustnych środków farmaceutycznych. *Farm. Pol.*, (2003), 59, 19, 890–897.
- [11] *Farmakopea Polska VIII, I, 2.9.1.*: Czas rozpadu tabletek i kapsulek, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, (2008), 237.
- [12] *Farmakopea Polska VII, I, 2.9.1.* „Czas rozpadu tabletek i kapsulek. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych”, (2006), 335–337.
- [13] *Farmakopea Polska VIII, I, 2.9.3.* Uwalnianie substancji czynnej ze stałych postaci leku. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, (2008), 237.
- [14] *Farmakopea Polska VII, I, 2.9.* Uwalnianie substancji czynnej ze stałych postaci leku, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, (2006), 337–345.
- [15] *Suplement 2007, Farmakopea Polska VII, I.* Uwalnianie substancji czynnej ze stałych postaci leku, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 2007, 1417.
- [16] Janicki S., Sznitowska M., Zieliński W.: *Dostępność farmaceutyczna i biologiczna leków*. Warszawa 2001.
- [17] Szostak R., Mazurek S.: The influence of sample area on diclofenac sodium quantification by diffuse reflectance IR spectroscopy *Talanta*. (2011), 4, 15, 84, 2, 583–586.
- [18] Siddiqui F. A., Arayne M. S., Sultana N., Qureshi F.: Development and validation of stability-indicating HPLC method for the simultaneous determination of paracetamol, tizanidine, and diclofenac in pharmaceuticals and human serum. *J. Int. Chem.* 2011, 1–2, 94(1):150–158.
- [19] Zgoda M. M., Nachajski M. J., Kołodziejczyk M. K.: Microcrystalline cellulose and their flow morphological properties modifications as an effective excipients in tablet formulation technology containing lattice established API and also dry plant extract. *Polim. Med.* (2009), 39, 1, 17–30.
- [20] Zgoda M. M., Kołodziejczyk M. K., Nachajski M. J.: Starch and its derivatives as excipients in oral and parenteral drug form technology *Polim. Med.* 2009, 39, 1, 31–45.
- [21] Zgoda M. M., Nachajski M. J., Kołodziejczyk M. K., Woskowicz M. H., Lukosek M.: Solubilizing properties of new surface-active agents, products of selective oxyethylation of cholic acid. Part I, *Polim. Med.* (2007), 37, 4, 21–38.
- [22] Mourão S.C., da Silva C., Bresolin T.M., Serra C.H., Porta V.: Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet, *Int. J. Pharm.* (2010), 2, 15, 386, 1–2, 201–207.
- [23] Kasperek R.: Simultaneous release of diclofenac sodium and papaverine hydrochloride from tablets and pellets using the flow-through cell apparatus described by dimensionless equations. *Acta Pol. Pharm.* (2011), 3–4, 68, 2, 261–72.
- [24] Cascone S., De Santis F., Lamberti G., Titomanlio G.: The influence of dissolution conditions on the drug ADME phenomena. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* (2011), 4, 16.
- [25] Ayorinde J.O., Itiola O.A.: Individual and interacting effects of formulation variables on the tensile strength and microbial survival in diclofenac tablets. *Arch. Pharm. Res.* (2010), 3, 33, 3, 395–403.
- [26] Popović J. K., Atanacković M. T., Pilipović A. S., Rapaić M. R., Pilipović S., Atanacković T. M.: A new approach to the compartmental analysis in pharmacokinetics: fractional time evolution of diclofenac. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* (2010), 4, 37, 2, 119–134.
- [27] *Medycyna Praktyczna*: 1999, 6(100), 7(101), 8(102).
- [28] Ivić B., Ibrić S., Betz G., Djurić Z.: Evaluation of diclofenac sodium release from matrix pellets compressed into MUPS tablets. *Yakugaku Zasshi*, (2009), 11, 129, 11, 1375–1384.
- [29] Lamas M. C., Leonardi D., Lambri O. A., Bassani G., Barrera M. G., Bolmaro R. E., Salomon C. J.: Preparation, characterization and dissolution studies of fast release diclofenac sodium tablets from PVP solid dispersions. *Pharm. Dev. Technol.* (2010), 15, 2, 162–168.

Adres do korespondencji:

Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Katedra Farmacji Stosowanej
Zakład Technologii Postaci Leku
ul. Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź
tel. (42) 677 92 41, w. 241
e-mail: michal.kolodziejczyk@umed.lodz.pl