PRACE ORYGINALNE

Polim. Med. 2012, 42, 3–4, 167–184
ISSN 0370-0747
©Copyright by Wroclaw Medical University

Michał Krzysztof Kołodziejczyk, Justyna Kołodziejska, Marian Mikołaj Zgoda

Zastosowanie hydrofilowych syntetycznych i naturalnych polimerów w formulacjach tabletek z chlorowodorkiem metforminy o różnym profilu uwalniania

The use of natural and synthetic hydrophilic polymers in the formulation of metformin hydrochloride tablets with different profile release

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

Streszczenie

Cel pracy. Chlorowodorek metforminy należy obok buforminy i fenforminy do grupy pochodnych biguanidu, stosowanych jako doustne leki przeciwcukrzycowe Przedmiotem badań jest analiza technologiczna i potencjalny wpływ biodegradowalnych polimerów wielkocząsteczkowych na parametry technologiczno-terapeutyczne przeciwcukrzycowych, doustnych produktów leczniczych z chlorowodorkiem metforminy: Siofor, Formetic, Glucophage, Metformax w dawce 500 mg i 1000 mg oraz produktu Glucophage XR w dawce 500 mg o modyfikowanym uwalnianiu.

Materiał i metody. Analizie poddano rynkowe produkty lecznicze zawierające 500 i 1000 mg chlorowodorku metforminy w formulacji zwykłej oraz 500 mg chlorowodorku metforminy w formulacji o modyfikowanym uwalnianiu. Zastosowano następujące metody badawcze: analizę technologiczną tabletek, badanie czasu rozpadu tabletek, badanie dostępności farmaceutycznej chlorowodorku metforminy z badanych produktów leczniczych, analizę matematyczno-kinetyczną profili uwalniania chlorowodorku metforminy i analizę statystyczną średnich różnic współczynników uwalniania.

Wyniki. Udział substancji pomocniczych w formulacji XR jest większy i stanowi 50,5% masy tabletki, natomiast w formulacjach standardowych udział substancji pomocniczych jest mniejszy, na poziomie od 5,5% – 12,76%. Na podstawie wyników badania czasu rozpadu możemy analizowane produkty lecznicze – niezależnie od dawki – podzielić na dwie grupy. Pierwsza to preparaty o szybszym (nie szybkim!) rozpadzie: Glucophage i Metformax. Grupę drugą stanowią preparaty o rozpadzie wolniejszym, bardziej zrównoważonym w aspekcie wysokiej dawki substancji biologicznie czynnej: Formetic i Siofor. Produkty o mniejszej zawartości substancji pomocniczych (Metformax, Glucophage) ulegają szybszej dezintegracji, zaś produkty o większej zawartości substancji pomocniczych (Formetic, Siofor) ulegają wolniejszej dezintegracji. Pojawienie się w treści żołądkowo-jelitowej zrównoważonego w czasie, spowodowanego wolniejszą dezintegracją – rozpuszczaniem tabletki, stężenia chlorowodorku metforminy, sprzyja obniżeniu poziomu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, a tym samym lepszej tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta. Badania dostępności farmaceutycznej wykazały istotne różnice kinetyczne pomiędzy badanymi produktami leczniczymi. Są one szczególnie widoczne pomiędzy formulacjami standardowymi, a formulacją o przedłużonym uwalnianiu (Glucophage XR500), której profil uwalniania nosi znamiona kinetyki zbliżonej do reakcji „0" rzędu.

Wnioski. Badane produkty lecznicze posiadają znaczną ilość substancji biologicznie czynnej w stosunku do zawartości substancji pomocniczych. Większa zawartość substancji pomocniczych przeliczeniowo w masie pojedynczej tabletki, wyróżnia preparat Siofor wobec preparatów Glucophage i Metformax. Substancje pomocnicze użyte w formulacjach badanych preparatów są porównywalne; obserwujemy większy udział substancji wiążących (HPMC, PVP), brakuje zaś typowych substancji rozsadzających, co objawia się dłuższym czasem rozpadu dochodzącym nawet do 15 minut. Siofor rozpada się w takim samym czasie jak Formetic, ale dłużej niż Glucophage i Metformax. Biorąc pod uwagę dużą zawartość substancji czynnej jak i właściwości farmakologiczne samego chlorowodorku metforminy, taki rozpad może mieć korzystne następstwa, ponieważ ilość wolnej substancji czynnej w przewodzie pokarmowym będzie przyrastać w ciągu dłuższego czasu, co umniejszy poziom działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Profile uwalniania chlorowodorku metforminy z badanych produktów leczniczych są porównywalne. Formulacja Glucophage XR 500 jest zupełnie inna od pozostałych, mając kinetykę uwalniania chlorowodorku metforminy zbliżoną do kinetyki „0" rzędu. Powyższe potwierdza analiza matematyczna profili uwalniania chlorowodorku metforminy z badanych preparatów, gdzie równania prostych opisujących profil uwalniania charakteryzują się zbliżonymi wartościami współczynników korelacji – R **(Polim. Med. 2012, 42, 167–184).**

Słowa kluczowe: chlorowodorek metforminy, czas rozpadu, kinetyka „0" rzędu, Siofor, Formetic, Glucophage, Metformax, Glucophage XR, naturalne biopolimery, dostępność farmaceutyczna

Summary

Aim of study. Metformin hydrochloride after buformin and phenformin belongs to the group of biguanid derivatives used as oral anti-diabetic drugs. The object of the study is the technological analysis and the potential effect of biodegradable macromolecular polymers on the technological and therapeutic parameters of oral anti-diabetic medicinal products with metformin hydrochloride: Siofor, Formetic, Glucophage, Metformax in doses of 500mg and 1000mg and Glucophage XR in a dose of 500 mg of modified release.

Materials and methods. Market therapeutic products containing 500 and 1000 mg of metformin hydrochloride in a normal formulation and 500 mg of metformin hydrochloride in a formulation of modified release were analyzed. Following research methods were used: technological analysis of tablets, study of disintegration time of tablets, evaluation of pharmaceutical availability of metformin hydrochloride from tested therapeutic products, mathematical and kinetic analysis of release profiles of metformin hydrochloride, statistical analysis of mean differences of release coefficients.

Results. The percentage of excipients in the XR formulation is higher and constitutes 50,5% of a tablet mass. However, in standard formulations the percentage is lower, between 5,5% and 12,76%. On the basis of the results of disintegration time studies, the analysed therapeutic products can be divided into two groups, regardless the dose. The first one are preparations with faster (not fast!) disintegration: Glucophage i Metformax. The second group are preparations with slower disintegration, more balanced in the aspect of a high dose of the biologically active substance: Formetic and Siofor. Products with a lower content of excipients (Metformax, Glucophage) disintegrate in a faster way. The disintegration rate of the products with a higher content of excipients (Formetic, Siofor) is slower. The appearance of metformin hydrochloride concentration in the gastrointestinal contents, balanced in time, caused by a slower disintegration – dissolving of a tablet, is conducive to the reduction of gastrointestinal side effects and better tolerance of the therapeutic product by a patient.

The study on pharmaceutical availability indicated relevant kinetic differences between tested therapeutic products. They are particularly visible between standard formulations and the one with prolonged release (Glucophage XR500). Its release profile bears features of kinetics similar to zero-order reactions.

Conclusions. Tested therapeutic products contain a large amount of the biologically active substance in relation to the content of excipients. A higher content of excipients in a single tablet mass distinguishes Siofor in comparison with Glucophage i Metformax. The excipients used in the formulations of tested preparations are comparable. A higher percentage of binding agents (HPMC, PVP) is observed, but there is a lack of typical disintegrants which results in a longer disintegration time up to 15 minutes. Siofor disintegrates at the same time as Formetic, but longer than Glucophage i Metformax. Considering the large content of the active substance and pharmacological properties of metformin hydrochloride, such a disintegration might have beneficial consequences, because the amount of the free active substance in the gastrointestinal tract will increase over the longer time period what will reduce the level of gastrointestinal side effects. The release profiles of metformin hydrochloride from tested therapeutic products are comparable. The Glucophage XR 500 formulation with the release kinetics of metformin hydrochloride similar to the zero-order kinetics is completely different from the others. The above is confirmed by the mathematical analysis of release profiles of metformin hydrochloride from tested preparations where equations of lines describing the release profile are characterized by similar values of correlation coefficients – R **(Polim. Med. 2012, 42, 167–184).**

Key words: metformin hydrochloride, disintegration time, zero-order kinetics, Siofor, Formetic, Glucophage, Metformax, Glucophage XR, natural biopolymers, pharmaceutical availability

Wstęp

Chlorowodorek metforminy należy obok buforminy i fenforminy do grupy pochodnych biguanidu, stosowanych jako doustne leki przeciwcukrzycowe. Mechanizm działania tych leków nie jest dokładnie poznany. Hamują one w jelitach wchłanianie glukozy, aminokwasów i innych składników pożywienia. Wpływają również hamująco na proces glukoneogenezy w wątrobie, zwiększają tkankowe zużycie glukozy oraz zwiększają wrażliwość tkanek na insulinę. Dodatkowymi właściwościami pochodnych biguanidu jest zmniejszanie stężenia lipidów w surowicy, nasilanie fibrynolizy i hamowanie wydzielania hormonu wzrostu [1].

Chlorowodorek metforminy stosowany jest w cukrzycy insulinoniezależnej przy niewielkim niedoborze insuliny połączonym z otyłością. Czasem stosuje się leczenie skojarzone z pochodnymi sulfonylomocznika lub z insuliną. Leki te są bardziej skuteczne u pacjentów z krótkotrwałym przebiegiem choroby [1–5].

Na rynku farmaceutycznym obserwujemy znaczącą obecność chlorowodorku metforminy, który w farmakoterapii jest stosowany w postaci stałych doustnych postaci leku, najczęściej tabletek, tabletek powlekanych lub tabletek o modyfikowanym uwalnianiu. Technologie wytwarzania w/w postaci farmaceutycznych jak i właściwości granulometryczne stałych składowych formulacyjnych zastosowanych w produkcji są odmienne, tak jak zróżnicowane są podmioty odpowiedzialne rynkowych produktów leczniczych [6–16].

Powyższe skłania do refleksji na temat różnic występujących pomiędzy poszczególnymi rynkowymi wersjami postaci leku z chlorowodorkiem metforminy, zwłaszcza w świetle obowiązujących przepisów prawa farmaceutycznego umożliwiających farmaceutom zatrudnionym w aptekach otwartych oferowanie pa-

cjentom tańszych zamienników, będących lekami generycznymi różnych wytwórców, zawierających chlorowodorek metforminy w tożsamej dawce i postaci farmaceutycznej [6].

Na podstawie informacji zebranych od pacjentów w aptekach stwierdzono, iż działanie farmakologiczne leków oryginalnych i leków generycznych jest różnie odbierane przez chorych w aspekcie komfortu procesu leczenia.

Wykonanie efektywnej klinicznie postaci leku sprowadza się nie tylko do dobrania odpowiedniej dawki substancji biologicznie czynnej, adekwatnej do rodzaju, przebiegu i stopnia nasilenia objawów lub przyczyn choroby. Efektywną postać leku, oprócz oczywiście dawki dobranej prawidłowo, stanowią substancje pomocnicze, które wg definicji Pharmaceutical Excipiens Counsil, nie tylko stosuje się w celu ułatwienia wytwarzania, ale także w celu podniesienia stabilności, uzyskania optymalnych parametrów dostępności farmaceutycznej i biologicznej, trwałości czy ograniczenia występowania potencjalnych działań ubocznych [17–22].

Cel pracy

Celem prezentowanych badań jest ocena wpływu hydrofilowych, syntetycznych i naturalnych polimerów na dostępność farmaceutyczną chlorowodorku metforminy z rynkowych produktów leczniczych. Zbadano wybranymi metodami farmakopealnymi w normie kontroli jakości, przeciwcukrzycowe preparaty: Siofor, Formetic, Glucophage, Metformax w dawce 500 mg i 1000 mg oraz produkt Glucophage XR w dawce 500 mg o modyfikowanym uwalnianiu.

Odczynniki, materiały i aparatura

Wykaz odczynników:

- woda oczyszczona przygotowana według monografii FP VIII;
- kwas solny 35–38% cz.d.a. (POCh-Gliwice);
- wodorotlenek sodu cz.d.a. (POCh-Gliwice);
- dwuwodorofosforan potasu cz.d.a. (POCh-Gliwice);
- odważki analityczne HCl o stężeniu 0,1 mol/l cz.d.a. (POCh-Gliwice);
- chlorowodorek metforminy cz.d.a. (Sigma-Aldrich);
- sztuczny, pozbawiony enzymów sok żołądkowy, (0,1 M wodny roztwór kwasu solnego);
- sztuczny, pozbawiony enzymów sok jelitowy, (fosforanowy roztwór buforowy o pH = 6,8);

Oba sztuczne płyny biorcze, żołądkowy i jelitowy przygotowano 24 godziny przed oznaczeniem i poddano procesowi odgazowania.

Wykaz aparatury:

- 6-stanowiskowy aparat do badania uwalniania substancji leczniczej z tabletek wg FP VIII DT 600, 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 tabletek firmy ERWEKA ZT 222;
- waga analityczna i techniczna – Radwag;
- pH-metr N-5170E z elektrodą szklaną ERH-131 – Hydrometr.

Tabela 1. Rodzaje produktów leczniczych z chlorowodorkiem metforminy

Table 1. Types of medicinal products with metformin hydrochloride

Produkt leczniczy Medicinal product	Dawka Dose [mg]	Nr serii Serial number	Zawartość czystej metforminy Metformin pure content [mg]
FORMETIC – tabletki powlekane	500	51207	390
GLUCOPHAGE – tabletki powlekane	500	250626	390
METFORMAX – tabletki	500	83180561	390
SIOFOR – tabletki powlekane	500	83211	390
FORMETIC – tabletki powlekane	1000	30309	780
GLUCOPHAGE – tabletki powlekane	1000	202002	780
METFORMAX – tabletki powlekane	1000	M24120	780
SIOFOR – tabletki powlekane	1000	84546	780
GLUCOPHAGE XR– tabletki o przedłużonym uwalnianiu	500	151583	390

Metodyka badań

Analiza technologiczna tabletek z chlorowodorkiem metforminy

Na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych (CHPL), dokonano przeglądu substancji pomocniczych, oceniono wzajemne relacje pomiędzy udziałem substancji pomocniczych i chlorowodorkiem metforminy w masie pojedynczej tabletki o modyfikowanym i niemodyfikowanym uwalnianiu. Oceniono postaci leku pod kątem ich farmaceutycznych i klinicznych właściwości [6].

Badanie czasu rozpadu tabletek z chlorowodorkiem metforminy

Określenie czasu rozpadu badanych postaci leku przeprowadzono wg monografii Farmakopei Polskiej VIII. Badanie prowadzono w trzech normatywnych płynach akceptorowych zgodnie z publikacjami [23, 24].

Badanie dostępności farmaceutycznej chlorowodorku metforminy z badanych produktów leczniczych

Wyznaczenie dostępności farmaceutycznej chlorowodorku metforminy z badanych produktów leczniczych wykonano wg wymogów FP VIII. W badaniach użyto trzy rodzaje płynów akceptorowych: wodę, sztuczny sok żołądkowy, sztuczny sok jelitowy, pozbawiony enzymów i odgazowany [25–28].

Oznaczano ilość uwolnionego chlorowodorku metforminy z badanych produktów leczniczych, z wykorzystaniem metody spektrofotometrycznej w następujących warunkach (tabela 2):

- detektor: UV;
- objętość próbki: 5 ml;
- faza akceptorowa: woda oczyszczona, sztuczny sok żołądkowy, sztuczny sok jelitowy;
- temperatura: 37±0,5°C.

Ilość uwolnionej substancji czynnej z tabletek (współczynnika uwalniania Q [%]), wyliczono wg wzoru:

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

gdzie:

A_b – średnia absorbancja chlorowodorku metforminy oznaczona dla roztworu badanego;
A_w – średnia absorbancja chlorowodorku metforminy oznaczona dla roztworu wzorcowego;
c_w – stężenie roztworu wzorcowego chlowodorku metforminy (mg/100 ml);
Z – deklarowana zawartość chlorowodorku metforminy w tabletce [mg].

Analiza matematyczno-kinetyczna profili uwalniania chlorowodorku metforminy

Kinetykę procesu rozpadu badanej postaci leku i dyfuzji substancji biologicznie aktywnej – chlorowodorku metforminy do płynów akceptorowych, opisano równaniami korelacyjnymi na poziomie ufności p = 0,05, wykorzystując metodę aproksymacji najmniejszych kwadratów. Do szczegółowej analizy przyjęto te równania, których współczynniki korelacji (r) mają wartości maksymalne [29].

Analiza statystyczna średnich różnic współczynników uwalniania

Analiza statystyczna obejmowała zastosowanie następujących typów testów: test Shapiro-Wilka i Kołmogorowa z poprawką Lilieforsa bazując na danych przekształconych logarytmicznie, test t-Studenta, test F, test Levene'a, test Browna i Forsythe'a, test Cochrana i Coxa oraz Kołmogorowa-Smirnowa i Walda-Wolfowitza [29].

Tabela 2. Równania krzywych kalibracyjnych dla trzech układów pomiarowych płynów akceptorowych: wody, sztucznego soku żołądkowego i sztucznego soku jelitowego

Table 2. Equations of calibration curves for the three measurement systems acceptor liquids: water, artificial gastric juice and artificial intestinal juice

Rodzaj płynu akceptorowego Acceptor fluid type	Współczynnik korelacji Correlation coefficient [r]	Długość fali Wavelenght [nm]	Równanie korelacyjne Correlation equation
Woda	0,9992	233	$A = 0{,}7915 \bullet c_{exp} + 0{,}0043$
Sztuczny sok żołądkowy	0,9992	204	$A = 1{,}0444 \bullet c_{exp} - 0{,}1423$
Sztuczny sok jelitowy	0,9994	233	$A = 0{,}7995 \bullet c_{exp} + 0{,}0050$

Omówienie wyników

Analiza technologiczna

Elementem różnicującym generyczne produkty lecznicze są substancje pomocnicze użyte do formulacji, parametry morfologiczne (wielkość, kształt tabletek) i właściwości technologiczne takie jak: wytrzymałość mechaniczna (twardość, ścieralność), czas rozpadu, profil dostępności farmaceutycznej i wiele innych. Przystępując do analizy technologicznej jakościowych składów formulacyjnych badanych produktów leczniczych zważono tabletki poszczególnych preparatów, w celu określenia wzajemnego stosunku pomiędzy dawką substancji czynnej, a zawartością substancji pomocniczych. Badanie prowadzono dla dwudziestu tabletek. W tabelach 3–5 zestawiono uśrednione wyniki pomiarów.

Tabela 3. Rozkład mas tabletek produktów leczniczych z chlorowodorkiem metforminy w dawce 500 mg oraz udział substancji pomocniczych w średniej masie tabletki [%]

Table 3. The mass distribution of medicines tablets of metformin hydrochloride at a dosage of 500 mg and a part of excipients in the average tablet weight [%]

Typ preparatu Type of formulation	Dawka chlorowodorku metforminy Dose of metformin hydrochloride [mg]	Średnia masa pojedynczej tabletki Average weight of a single tablet [mg]	Przeliczeniowa zawartość chlorowodorku metforminy w średniej masie pojedynczej tabletki Conversion to contents metformin in a sigle tablet average weight [%]	Przeliczeniowa zawartość substancji pomocniczych w średniej masie pojedynczej tabletki Conversion excipients content metformin weight average single tablet [%]
FORMETIC	500	573,1	87,24	12,76
GLUCOPHAGE	500	529,1	94,50	5,5
METFORMAX	500	549,3	91,02	8,98
SIOFOR	500	570,0	87,72	12,28

Tabela 4. Rozkład mas tabletek produktów leczniczych z chlorowodorkiem metforminy w dawce 1000 mg oraz udział substancji pomocniczych w średniej masie tabletki [%]

Table 4. The mass distribution of medicines tablets of metformin hydrochloride at a dosage of 1000 mg and a part of excipients in the average tablet weight [%]

Typ preparatu Type of formulation	Dawka chlorowodorku metforminy Dose of metformin hydrochloride [mg]	Średnia masa pojedynczej tabletki Average weight of a single tablet [mg]	Przeliczeniowa zawartość chlorowodorku metforminy w średniej masie pojedynczej tabletki Conversion to contents metformin in a sigle tablet average weight [%]	Przeliczeniowa zawartość substancji pomocniczych w średniej masie pojedynczej tabletki Conversion excipients content metformin weight average single tablet [%]
FORMETIC	1000	1105,3	90,47	9,53
GLUCOPHAGE	1000	1079,1	92,67	7,33
METFORMAX	1000	1064,5	93,94	6,06
SIOFOR	1000	1116,2	89,59	10,41

Tabela 5. Rozkład mas tabletek produktu leczniczego z chlorowodorkiem metforminy w dawce 500 mg o przedłużonym uwalnianiu oraz udział substancji pomocniczych w średniej masie tabletki [%]

Table 5. The mass distribution of medicines tablets of sustained release metformin hydrochloride at a dosage of 500 mg and a part of excipients in the average tablet weight [%]

Typ preparatu Type of formulation	Dawka chlorowodorku metforminy Dose of metformin hydrochloride [mg]	Średnia masa pojedynczej tabletki Average weight of a single tablet [mg]	Przeliczeniowa zawartość chlorowodorku metforminy w średniej masie pojedynczej tabletki Conversion to contents metformin in a sigle tablet average weight [%]	Przeliczeniowa zawartość substancji pomocniczych w średniej masie pojedynczej tabletki Conversion excipients content metformin weight average single tablet [%]
GLUCOPHAGE XR	500	1010,2	49,50	50,5

Z danych tabelarycznych (tabele 3–5) wynika zróżnicowanie pomiędzy formulacjami standardowymi i formulacją XR o modyfikowanym uwalnianiu. Udział substancji pomocniczych w formulacji XR jest większy i stanowi 50,5% masy tabletki, natomiast w formulacjach standardowych udział substancji pomocniczych jest mniejszy, na poziomie od 5,5% do 12,76 %. W produktach Siofor i Formetic w dawce 500 mg oraz wyłącznie Siofor w dawce 1000 mg obserwujemy największą w stosunku do dawki zawartość substancji pomocniczych, co może świadczyć o pewnym poziomie regulacji rozpadu i być może uwalniania chlorowodorku metforminy przy jednoczesnym zachowaniu typowej tabletki o niekontrolowanym uwalnianiu substancji aktywnej. Udział poszczególnych typów substancji pomocniczych w badanych formulacjach zestawiono w tabeli 6.

Badane produkty lecznicze są – z wyjątkiem Metformax 500 – tabletkami powlekanymi. Charakteryzują się wysoką dawką substancji aktywnej w stosunku do ciężaru pojedynczej tabletki. W Charakterystykach Produktów Leczniczych tylko dla produktu Metformax 500 oraz dla Siofor 500 i Siofor 1000 wytwórca wyraźnie deklaruje, jakie substancje pomocnicze wchodzą w skład otoczki i rdzenia tabletki. Produkty są sformułowane przy użyciu różnych substancji pomocniczych, obserwujemy formulacje proste, zawierające tylko stearynian magnezu, talk i syrop skrobiowy oraz formulacje zaawansowane, sformułowane w oparciu o nowoczesne substancje pomocnicze o charakterze polimerów: glikole polioksyetylenowe o zmiennej masie cząsteczkowej (Macrogol), hydrofilowy polimer celulozy o zmiennej lepkości (HPMC-hydroksypropylometyloceluloza) oraz poliwinylipirolidon – syntetyczny polimer zbudowany z mieszaniny liniowych polimerów 1-winylo-2-pirolidonu.

Tabela 6. Zestawienie jakościowe substancji pomocniczych tworzących badane postaci leku

Table 6. Summary of the excipients constituting the qualitative form of the drug tested

Lp.	Substancja pomocnicza Excipient	Glucophage XR500	Formetic	Glucophage	Metformax	Siofor
1	Hypromeloza (15 000 mPa)		+500, +1000			+1000RT
2	Hypromeloza (5 000 mPa)		+500, +1000			+1000OT
3	Povidon K-25		+500, +1000			+1000RT
4	Magnezu stearynian	+	+500, +1000	+500, +1000	+500, +1000RT	+500RT, +1000RT
5	Makrogol 6000		+500, +1000			+500OT, +1000OT
6	Tytanu dwutlenek		+500, +1000			+500OT, +1000OT
7	Povidon K-30			+500, +1000	+1000RT	
8	Hypromeloza	+		+500, +1000		+500RT, +500OT
9	Syrop skrobiowy				+500	
10	Talk				+500	
11	Povidon					+500RT
12	Macrogol 400			+1000		
13	Macrogol 8000			+1000		
14	Povidon K-90				+1000RT	
15	Koloidalny bezwodny dwutlenek krzemu				+1000RT	
16	Opadry Y-1-7000				+1000OT	
17	Karmelowa sodowa	+				
18	Celuloza mikrokrystaliczna	+				

+; – składnik zawarty w produkcie Glucophage XR 500;
+500 – składnik produktów leczniczych z dawką 500 mg chlorowodorku metforminy;
+1000 – składnik produktów leczniczych z dawką 1000 mg chlorowodorku metforminy;
+500RT – składnik rdzenia tabletki z dawką 500 mg chlorowodorku metforminy;
+1000RT – składnik rdzenia tabletki z dawką 1000 mg chlorowodorku metforminy;
+500OT – składnik otoczki tabletki z dawką 500 mg chlorowodorku metforminy;
+1000OT – składnik otoczki tabletki z dawką 1000 mg chlorowodorku metforminy.

Na uwagę zasługuje fakt, iż formulacja produktu leczniczego Siofor 1000 i Formetic 1000 jest tożsama z formulacją Siofor 500 i Formetic 500, co do składu jakościowego użytych substancji pomocniczych. Jest to jak najbardziej uzasadnione ze względów ekonomicznych. Glucophage XR500 jest odmienną formulacją, niezależnie od zawartości chlorowodorku metforminy. Jest to tabletka niepowlekana o zmodyfikowanym uwalnianiu chlorowodorku metforminy, poprzez wytworzenie matrycy o zmiennej geometrii uwalniania w środowisku płynów ustrojowych. Świadczy o tym zastosowanie soli sodowej karboksymetylocelulozy (karmeloza sodu) oraz hydroksypropylometylocelulozy (HPMC).

Badanie czasu rozpadu stałych doustnych postaci leku z chlorowodorkiem metforminy

W przypadku tabletek z chlorowodorkiem metforminy, która stanowi średnio 90% masy tabletki dla obu dawek produktów leczniczych o standardowych właściwościach technologicznych, czas rozpadu rozumiemy jako efektywny w czasie proces powierzchniowego rozpuszczania substancji biologicznie czynnej zawartej w tabletce. Jest to bardziej czas rozpuszczania tabletki, niż występujący dużo powszechniej w technologii tabletek czas rozpadu, determinowany przez typowe substancje rozsadzające. Powyższe uzasadnia wzajemny stosunek zawartości substancji pomocniczych do dawki chlorowodorku metforminy.

Badanie przeprowadzono dla wszystkich produktów leczniczych zawierających chlorowodorek metforminy w dawce 500 mg i 1000 mg z wyłączeniem preparatu Glucophage XR500. Dla tabletek o modyfikowanym uwalnianiu, czasu rozpadu się nie bada. Jako cieczy akceptorowej użyto – zgodnie z wymaganiami FP VIII – wody oczyszczonej (monografia szczegółowa: Aqua purificata), sztucznego soku żołądkowego i sztucznego soku jelitowego. Otrzymane rezultaty zestawiono w tabeli 7 oraz opisano analizą statystyczną.

Wszystkie zbadane czasy powierzchniowej dezintegracji tabletki (rozpad) analizowanych produktów leczniczych, mieszczą się w granicach normy farmakopealnej nie przekraczając 15 minut. Wyjątek stanowi Formetic badany w sztucznym soku żołądkowym w dawce 500 mg. Poszczególne czasy rozpadu różnią się między sobą, co wynika z odmiennych substancji pomocniczych użytych do formulacji.

Na podstawie wyników możemy badane produkty lecznicze, niezależnie od dawki podzielić na dwie grupy. Grupa pierwsza to preparaty o szybszym (nie szybkim!) rozpadzie: Glucophage i Metformax, grupę drugą stanowią preparaty o rozpadzie wolniejszym, bardziej zrównoważonym w aspekcie wysokiej dawki substancji biologicznie czynnej: Formetic i Siofor. Przedstawiona zależność występuje niezależnie od dawki oraz niezależnie od medium akceptorowego, do którego prowadzono rozpad.

Porównując średnie czasy rozpadu w aspekcie relacji pomiędzy dawkami badanych preparatów, obserwuje się zależność spowolnienia rozpadu dla preparatów w dawce 1000 mg Glucophage i Metformax. Tak spektakularnej zależności nie obserwujemy w przypadku produktów Formetic i Siofor. Rozpad badanych produktów leczniczych przebiega niezależnie od płynu akceptorowego użytego w badaniu. Uzyskane wyniki

Tabela 7. Badanie czasu rozpadu tabletek z chlorowodorkiem metforminy

Table 7. Test disintegration time of tablets of metformin hydrochloride

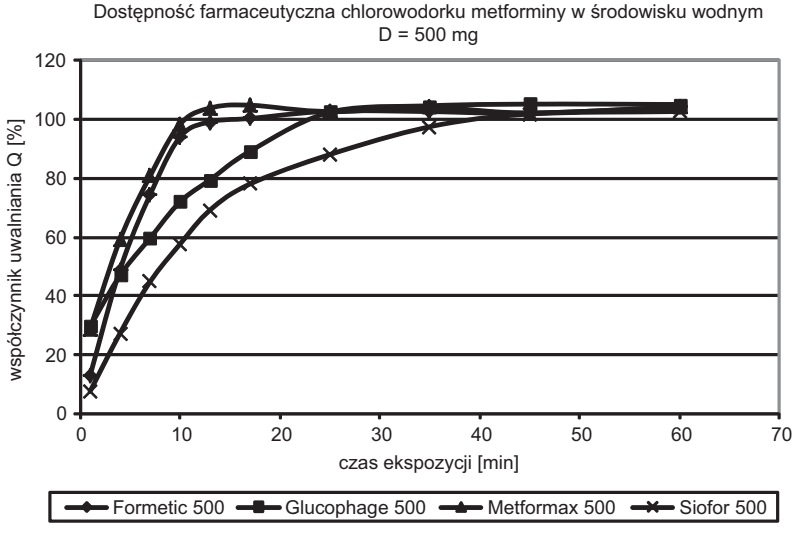
Oznaczony średni czas rozpadu (min,sek) Average disintegration time			
Formetic 500	Glucophage 500	Metformax 500	Siofor 500
woda oczyszczona – purified water			
14,03	5,24	4,53	12,53
sztuczny sok żołądkowy – artificial gastric juice			
16,25	5,21	4,45	15,32
sztuczny sok jelitowy – artificial intestinal juice			
14,47	5,39	5,16	12,58
Formetic 1000	Glucophage 1000	Metformax 1000	Siofor 1000
woda oczyszczona – purified water			
11,22	8,57	8,47	11,32
sztuczny sok żołądkowy – artificial gastric juice			
12,23	9,15	10,09	13,35
sztuczny sok jelitowy – artificial intestinal juice			
13,46	8,39	10,26	13,39

analizy czasu rozpadu badanych postaci leku są charakterystyczne dla ich określonego typu, właściwości powiązanych z obecnością różnych substancji pomocniczych. Powyższe koreluje z liczbowym stosunkiem procentowej zawartości substancji pomocniczych do substancji aktywnej. Produkty o mniejszej zawartości substancji pomocniczych (Metformax, Glucophage) ulegają szybszej dezintegracji, zaś produkty o większej zawartości substancji pomocniczych (Formetic, Siofor) ulegają wolniejszej dezintegracji. Pojawienie się w treści żołądkowo-jelitowej zrównoważonego w czasie, spowodowanego wolniejszą dezintegracją – rozpuszczaniem tabletki, stężenia chlorowodorku metforminy, sprzyja obniżeniu poziomu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, a tym samym lepszej tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta.

Badanie dostępności farmaceutycznej chlorowodorku metforminy

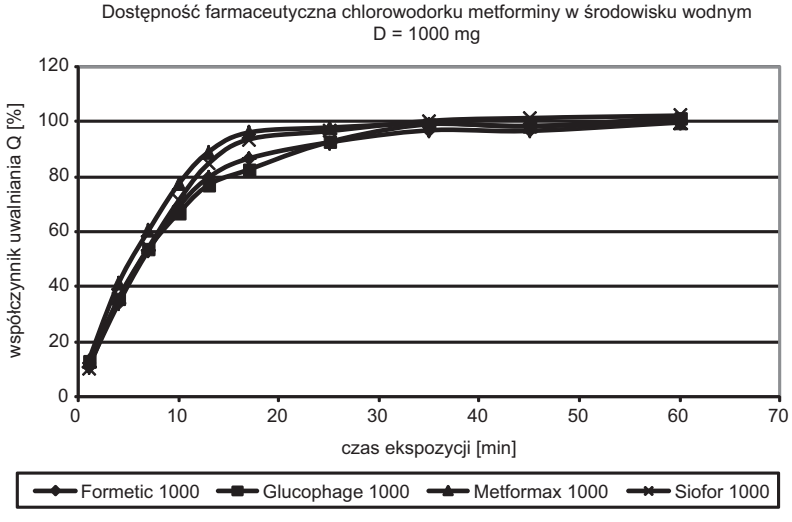
Oznaczanie dostępności farmaceutycznej chlorowodorku metforminy z badanych postaci leku, wykonano w aparaturze i według wymogów Farmakopei Polskiej VIII – monografia: „Tabletki o niezmodyfikowanej szybkości uwalniania". W badaniach użyto trzy rodzaje płynów akceptorowych zalecanych przez Farmakopeę: wodę, sztuczny sok żołądkowy, sztuczny sok jelitowy. Przebieg procesu przechodzenia chlorowodorku metforminy z tabletek do fazy akceptorowej zilustrowano graficznie na rycinach 1–7.

Badania dostępności farmaceutycznej wykazały istotne różnice kinetyczne pomiędzy badanymi produktami leczniczymi. Są one szczególnie widoczne pomiędzy formulacjami standardowymi, a formulacją o przedłużonym uwalnianiu (Glucophage XR 500), której profil uwalniania nosi znamiona kinetyki zbliżonej do reakcji „0" rzędu. Kształt i przebieg profili uwalnia-



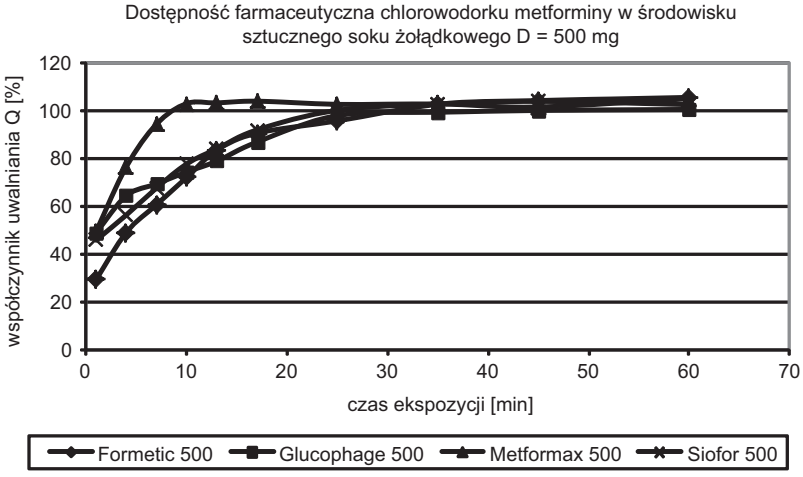
Ryc. 1. Przebieg procesu uwalniania substancji biologicznie czynnej – chlorowodorku metforminy zawartej w badanych produktach leczniczych (D = 500 mg) – płyn akceptorowy – woda oczyszczona

Fig. 1. The process of release of biologically active – metformin hydrochloride contained in the tested medicinal products (D = 500 mg) – acceptor fluid – purified water



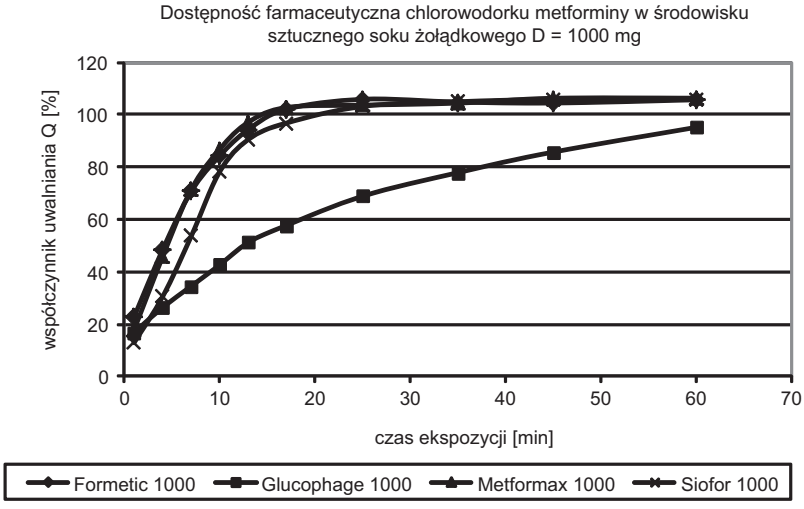
Ryc. 2. Przebieg procesu uwalniania substancji biologicznie czynnej – chlorowodorku metforminy zawartej w badanych produktach leczniczych (D = 1000 mg) – płyn akceptorowy – woda oczyszczona

Fig. 2. The process of release of biologically active – metformin hydrochloride contained in the tested medicinal products (D = 1000 mg) – acceptor fluid – purified water



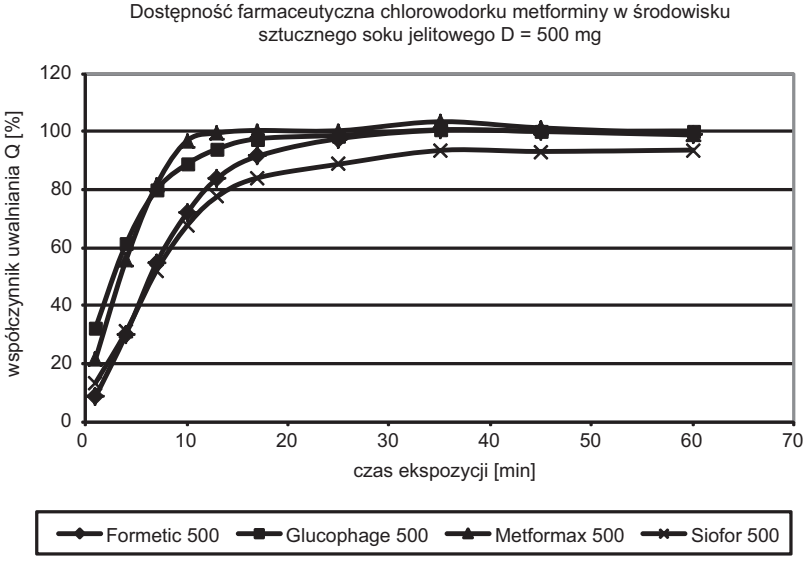
Ryc. 3. Przebieg procesu uwalniania substancji biologicznie czynnej – chlorowodorku metforminy zawartej w badanych produktach leczniczych (D = 500 mg) – płyn akceptorowy – sztuczny sok żołądkowy

Fig. 3. The process of release of biologically active – metformin hydrochloride contained in the tested medicinal products (D = 500 mg) – acceptor fluid – artificial gastric juice



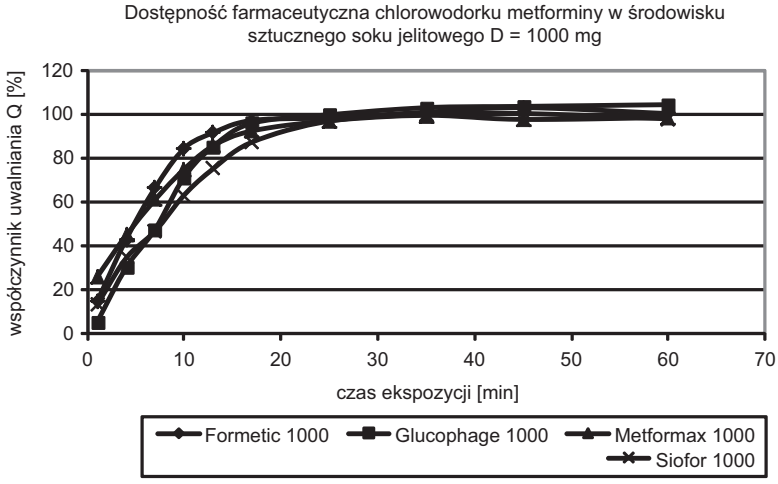
Ryc. 4. Przebieg procesu uwalniania substancji biologicznie czynnej – chlorowodorku metforminy zawartej w badanych produktach leczniczych (D = 1000 mg) – płyn akceptorowy – sztuczny sok żołądkowy

Fig. 4. The process of release of biologically active – metformin hydrochloride contained in the tested medicinal products (D = 1000 mg) – acceptor fluid – artificial gastric juice



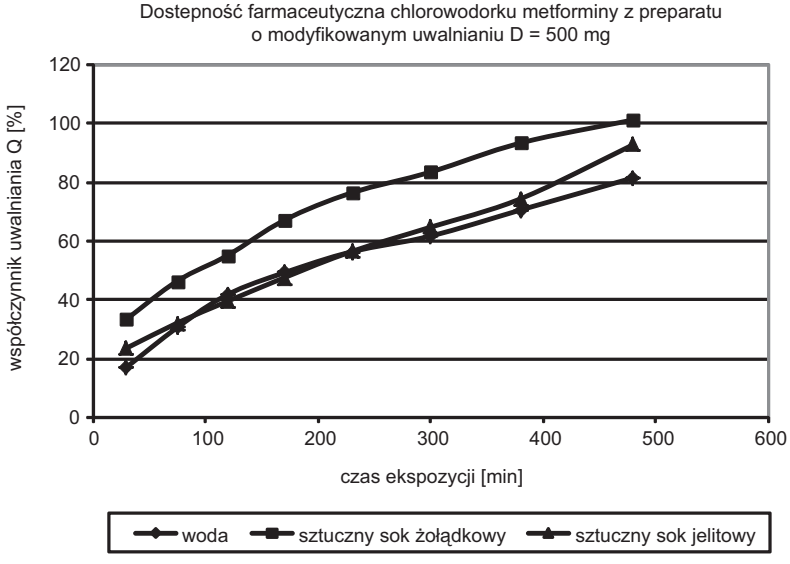
Ryc. 5. Przebieg procesu uwalniania substancji biologicznie czynnej – chlorowodorku metforminy zawartej w badanych produktach leczniczych (D = 500 mg) – płyn akceptorowy – sztuczny sok jelitowy

Fig. 5. The process of release of biologically active – metformin hydrochloride contained in the tested medicinal products (D = 500 mg) – acceptor fluid – artificial intestinal juice



Ryc. 6. Przebieg procesu uwalniania substancji biologicznie czynnej – chlorowodorku metforminy zawartej w badanych produktach leczniczych (D = 1000 mg) – płyn akceptorowy – sztuczny sok jelitowy

Fig. 6. The process of release of biologically active – metformin hydrochloride contained in the tested medicinal products (D = 1000 mg) – acceptor fluid – artificial intestinal juice



Ryc. 7. Przebieg procesu dyfuzji substancji biologicznie czynnej – chlorowodorku metforminy z preparatu Glucophage XR 500 w środowisku farmakopealnych płynów biorczych

Fig. 7. The process of diffusion of active substance – metformin hydrochloride from the formulation Glucophage XR 500 in an acceptor liquid pharmacopoeial

nia jest tożsamy we wszystkich trzech płynach akceptorowych, choć widoczna jest preferencja środowiska kwaśnego dla szybszego uwalniania chlorowodorku metforminy z postaci leku, niż w środowisku wodnym i jelitowym. Jest to zapewne związane z większym poziomem hydrolizy nośników celulozowych (pochodne HPMC), stanowiących matrycę dla przedłużonego uwalniania. Jednakże w stosunku do profili uwalniania preparatów standardowych różnice są znaczące. Pełne wysycenie przestrzeni akceptorowej w przypadku Glucophage XR 500 uzyskujemy średnio po 6 godzinach, zaś w przypadku pozostałych analizowanych preparatów niejednokrotnie w ciągu kilkunastu minut.

Badania dostępności farmaceutycznej chlorowodorku metforminy z postaci o typowym rozpadzie i uwalnianiu, nie wykazały dużych różnic pomiędzy preparatami. Również zmienność użytych płynów akceptorowych nie wpływa znacząco na zwiększenie bądź zmniejszenie szybkości uwalniania. Tempo uwalniania substancji czynnej związane jest z czasem rozpadu tabletki, ale potwierdzenia tego faktu nie znajdziemy we wszystkich analizowanych przypadkach. Generalnie kształt profili uwalniania jest taki sam, stopień wysycenia przestrzeni akceptorowej również. Oddawanie substancji czynnej jest sprawne, a wydajność w stosunku do dawki sięga przedziału 95–100%.

W środowisku wodnym najszybciej uwalnia substancję czynną Metformax (obie dawki), co jest kompatybilne z szybszym czasem rozpadu w stosunku do innych preparatów. Praktycznie w ten sam sposób uwalnia chlorowodorek metforminy Siofor, ale tylko w dawce 1000 mg, ponieważ w dawce 500 mg uwalnianie jest najwolniejsze z wszystkich badanych produktów leczniczych. Jeżeli przyjrzymy się dokładnie profilowi uwalniania preparatu Siofor 500 w środowisku wodnym to zaobserwujemy, że uwalnianie jest stabilne bez nagłego wyrzutu dużych ilości chlorowodorku metforminy. Taki sposób uwalniania może powodować niwelowanie miejscowych działań niepożądanych w postaci zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego

w postaci zmniejszonego odczucia lub nawet zaniku metalicznego posmaku w jamie ustnej (żołądkowo-jelitowa tolerancja pacjenta) [16]. W przypadku preparatu Siofor 1000 mg pełne wysycenie przestrzeni akceptorowej mamy po około 20–25 minutach ekspozycji. Dla dawki 500 mg 100% wysycenie obserwujemy po około 30–40 minutach

W warunkach sztucznego soku żołądkowego dostępność farmaceutyczna chlorowodorku metforminy jest podobna dla wszystkich badanych preparatów, z wyjątkiem bardzo szybkiego uwalniania z produktu Metformax 500 i dość spowolnionego uwalniania produktu leczniczego Glucophage 1000. Wysycenie przestrzeni pomiarowej płynu akceptorowego następowało równomiernie, średnio po 20 minutach.

Badania w soku jelitowym nie przyniosły radykalnych zmian w profilach uwalniania chlorowodorku metforminy. Wysycenie kompartmentu akceptorowego następowało równomiernie po około 20–30 minutach.

Na uwagę zasługuje fakt delikatnego spowolnienia wysycania przestrzeni pomiarowej przez chlorowodorek metforminy z preparatu Siofor (obie dawki).

Efektywność pełnej dostępności farmaceutycznej jest zachowana, jednakże w pierwszych 20 minutach uwalnianie przebiega wolniej, co również może mieć wpływ na zmniejszenie efektu negatywnych odczuć gastrycznych pacjenta. Dla porównania preparaty Metformax i Glucophage w dawce 500 osiągają maximum uwolnienia już prawie po 10 minutach. Powyższe zachowanie manifestujące się w profilach uwalniania jest następstwem i potwierdza wyniki badania czasu rozpadu – rozpuszczania tabletek.

Analiza matematyczno-kinetyczna profili uwalniania chlorowodorku metforminy

Badanie uwalniania substancji leczniczej z postaci leku z zastosowaniem procedur farmakopealnych, polega na oznaczeniu ułamka dawki tej substancji (współczynnika uwalniania), który pojawia się w płynie akceptorowym w określonych, dobranych eksperymentalnie punktach czasowych. Częstość pomiarów zależna jest od szybkości przechodzenia substancji z postaci leku do odpowiedniego modelowego układu pomiarowego.

Kinetykę procesu rozpadu badanej postaci leku i dyfuzji substancji biologicznie aktywnej – chlorowodorku metforminy 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 współczynnika uwalniania q, w funkcji czasu t – Q[%] = f(t)[min].

Do szczegółowej analizy przyjęto te równania, których współczynniki korelacji (r) mają wartości maksymalne oraz posiadają aspekt równań farmakokinetycznych, opisujących rzędowość i mechanizm procesu uwalniania (tabela 8–14).

Tabela 8. Równania korelacyjne i typy regresji opisujące proces dyfuzji do obszaru pomiarowego składowych tabletek preparatów z chlorowodorkiem metforminy (model wody oczyszczonej – D = 500 mg)

Table 8. Correlation equations and types of regression describing the process of diffusion of the components of the measuring area of the tablet formulation of metformin hydrochloride (purified water model – D = 500 mg)

Preparat Preparation	Równania prostej określające przebieg procesu Simple equation defining the process	Współczynnik korelacji Correlation coefficient	Parametry prostej Simple parameters			
			A	±SA	B	±SB
Formetic 500	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t Q[%] = A + B · 1/t	0,9266 0,9889 0,9287	25,4293 2,0329 100,577	9,2562 0,0165 4,4485	52,5769 –0,9406 –94,737	7,5413 0,0498 13,379
Glucophage 500	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t	0,9779 0,9790	24,607 1,4973	4,5533 0,0301	49,069 0,3338	3,7097 0,0245
Metformax 500	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t Q[%] = A + B · 1/t	0,9072 0,9724 0,9261	40,448 2,0243 102,685	8,7292 0,0166 3,8109	43,366 –0,5869 –79,6019	7,1112 0,0498 11,4616
Siofor 500	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9864 0,9617 0,9539	0,3747 1,0383 1,9369	4,3384 0,0779 0,0416	60,088 0,6301 –1,1237	3,5347 0,0635 0,1249

Tabela 9. Równania korelacyjne i typy regresji opisujące proces dyfuzji do obszaru pomiarowego składowych tabletek preparatów z chlorowodorkiem metforminy (model wody oczyszczonej – D = 1000 mg)

Table 9. Correlation equations and types of regression describing the process of diffusion of the components of the measuring area of the tablet formulation of metformin hydrochloride (purified water model – D = 1000 mg)

Preparat Preparation	Równania prostej określające przebieg procesu Simple equation defining the process	Współczynnik korelacji Correlation coefficient	Parametry prostej Simple parameters			
			A	±SA	B	±SB
Formetic 1000	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9765 0,9412 0,9634	10,807 1,2051 1,9599	5,2406 0,0819 0,0316	54,7676 0,5257 –0,9674	4,2698 0,0667 0,0951
Glucophage 1000	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9857 0,9556 0,9556	10,9344 1,2439 1,9539	4,0538 0,0665 0,0324	54,7261 0,4970 –0,8937	3,3028 0,0542 0,0974
Metformax 1000	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9558 0,9191 0,9744	17,9442 1,2975 1,9899	7,0893 0,0889 0,0247	53,1294 0,4784 –0,9118	5,7759 0,0725 0,0743
Siofor 1000	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9699 0,9338 0,9687	10,918 1,1962 1,9827	6,2478 0,0908 0,0307	57,436 0,5461 –1,0186	5,0903 0,0739 0,0922

Tabela 10. Równania korelacyjne i typy regresji opisujące proces dyfuzji do obszaru pomiarowego składowych tabletek preparatów z chlorowodorkiem metforminy (model sztucznego soku żołądkowego – D = 500 mg)

Table 10. Correlation equations and types of regression describing the process of diffusion of the components of the measuring area of the tablet formulation of metformin hydrochloride (artificial gastric juice model – D = 500 mg)

Preparat Preparation	Równania prostej określające przebieg procesu Simple equation defining the process	Współczynnik korelacji Correlation coefficient	Parametry prostej Simple parameters			
			A	±SA	B	±SB
Formetic 500	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9853 0,9782 0,9107	26,141 1,5065 1,9661	3,5836 0,0300 0,0292	47,646 0,3266 –0,5468	2,9197 0,0245 0,0878
Glucophage 500	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t	0,9098 0,9054	53,6418 1,7399	5,2173 0,0309	23,3512 0,1346	3,7668 0,0223
Metformax 500	logQ[%] = A + B · 1/t Q[%] = A + B · 1/t	0,9779 0,9583	2,0236 104,217	0,0085 2,0096	–0,3386 –57,353	0,0256 6,0441
Siofor 500	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t	0,9727 0,9762	40,9881 1,6555	3,9245 0,0216	37,8825 0,2243	3,1975 0,0176

Analiza statystyczna średnich różnic współczynników uwalniania

Przeprowadzono analizę statystyczną wyników uzyskanych z badań porównawczych nad dostępnością farmaceutyczną chlorowodorku metforminy. Jak napisali autorzy we wcześniejszej publikacji, w pierwszej kolejności oszacowano normalność rozkładu zmiennych na poziomie p = 0,05 testami Shapiro-Wilka i Kołmogorowa z poprawką Lilieforsa, bazując na danych przekształconych logarytmicznie. Po stwierdzeniu normalności rozkładu zmiennych lub jego braku, ocenę statystyczną istotności różnic pomiędzy średnimi wartościami współczynników uwalniania w badanych przedziałach czasowych dla normalnego rozkładu zmiennych przeprowadzono testem t-Studenta, wykorzystując do oceny jednorodności wariancji w badanych próbach test F, test Levene'a, test Browna i Forsythe'a oraz test Cochrana i Coxa. W przypadku braku normalności rozkładu badanych zmiennych, do statystycznej oceny różnic średnich wartości współczynników uwalniania zastosowano testy Kołmogorowa-Smirnowa i Walda-Wolfowitza (tabela 15,16). Nie prowadzono analizy statystycznej dla produktu leczniczego Glucophage XR500, z racji pełnej odmienności technologicznej i profilu uwalniania [22].

Tabela 11. Równania korelacyjne i typy regresji opisujące proces dyfuzji do obszaru pomiarowego składowych tabletek preparatów z chlorowodorkiem metforminy (model sztucznego soku żołądkowego – D = 1000 mg)

Table 11. Correlation equations and types of regression describing the process of diffusion of the components of the measuring area of the tablet formulation of metformin hydrochloride (artificial gastric juice model – D = 1000 mg)

Preparat Preparation	Równania prostej określające przebieg procesu Simple equation defining the process	Współczynnik korelacji Correlation coefficient	Parametry prostej Simple parameters			
			A	±SA	B	±SB
Formetic 1000	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9548 0,9303 0,9582	27,4757 1,4727 2,0093	6,8914 0,0638 0,0242	50,9831 0,3732 –0,6911	5,6147 0,0520 0,0729
Glucophage 1000	Q[%] = A + B· t Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t	0,9573 0,9612 0,9951	27,7959 3,6009 1,1950	3,9155 5,8187 0,0193	1,2879 46,7028 0,4462	0,1376 4,7407 0,0158
Metformax 1000	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9495 0,9164 0,9696	24,2976 1,4059 2,0193	7,7060 0,0804 0,0239	53,7251 0,4239 –0,8066	6,2784 0,0655 0,0720
Siofor 1000	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9547 0,9389 0,9319	10,5301 1,2312 1,9897	8,2116 0,0846 0,0434	60,7085 0,5318 –0,9491	6,6903 0,0689 0,1305

Tabela 12. Równania korelacyjne i typy regresji opisujące proces dyfuzji do obszaru pomiarowego składowych tabletek preparatów z chlorowodorkiem metforminy (model sztucznego soku jelitowego – D = 500 mg)

Table 12. Correlation equations and types of regression describing the process of diffusion of the components of the measuring area of the tablet formulation of metformin hydrochloride (artificial intestinal juice model – D = 500 mg)

Preparat Preparation	Równania prostej określające przebieg procesu Simple equation defining the process	Współczynnik korelacji Correlation coefficient	Parametry prostej Simple parameters			
			A	±SA	B	±SB
Formetic 500	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9617 0,9286 0,9638	8,9104 1,1351 1,9793	7,1957 0,1016 0,0356	58,1557 0,5861 –1,0937	5,8626 0,0828 0,1071
Glucophage 500	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t Q[%] = A + B · 1/t	0,9434 0,9781 0,9395	41,7509 1,9997 97,6218	5,9694 0,0127 3,0027	39,1433 –0,5072 –70,0876	4,8635 0,0382 9,0311
Metformax 500	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t Q[%] = A + B · 1/t	0,9029 0,9836 0,9398	35,8097 2,0222 100,711	9,2971 0,0151 3,6001	45,0277 –0,7005 –84,261	7,5747 0,0453 10,828
Siofor 500	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9681 0,9456 0,9412	12,3457 1,2459 1,9349	5,7519 0,0721 0,0365	51,2356 0,4828 –0,8639	4,6863 0,0587 0,1097

Wnioski

1. Badane produkty lecznicze posiadają znaczną ilość substancji biologicznie czynnej, w stosunku do zawartości substancji pomocniczych. Już na tym etapie zaczyna się wspomniany uprzednio podział preparatów na dwie grupy ze względu na czas rozpadu. Formetic i Siofor posiadają zawartość substancji pomocniczych na poziomie 12% masy tabletki 500 mg i około 10% masy tabletki 1000 mg. Preparaty Glucophage i Metformax przeliczeniową zawartość substancji pomocniczych mają na poziomie 5–8% dla dawki 500 mg i 6–7% dla dawki 1000 mg. W formulacji o przedłużonym działaniu udział substancji pomocniczych w masie pojedynczej tabletki sięga 50%, co wiąże się bezpośrednio z osiągnięciem kinetyki uwalniania zbliżonej do reakcji „0" rzędu. Większa zawartość substancji pomocniczych przeliczeniowo w masie pojedynczej tabletki, wyróżnia preparat Siofor wobec preparatów Glucophage i Metformax.

Tabela 13. Równania korelacyjne i typy regresji opisujące proces dyfuzji do obszaru pomiarowego składowych tabletek preparatów z chlorowodorkiem metforminy (model sztucznego soku jelitowego – D = 1000 mg)

Table 13. Correlation equations and types of regression describing the process of diffusion of the components of the measuring area of the tablet formulation of metformin hydrochloride (artificial intestinal juice model – D = 1000 mg)

Preparat Preparation	Równania prostej określające przebieg procesu Simple equation defining the process	Współczynnik korelacji Correlation coefficient	Parametry prostej Simple parameters			
			A	±SA	B	±SB
Formetic 1000	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9505 0,9119 0,9756	20,9953 1,3389 2,0023	7,4768 0,0893 0,0233	52,6942 0,4574 –0,8798	6,0916 0,0728 0,0701
Glucophage 1000	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9636 0,9215 0,9774	3,6285 0,9747 2,0011	7,6387 0,1297 0,0344	63,4439 0,7091 –1,3521	6,2235 0,1056 0,1035
Metformax 1000	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9639 0,9522 0,9266	25,8411 1,4748 1,9623	5,5562 0,0478 0,0287	46,3486 0,3433 –0,6006	4,5268 0,0389 0,086
Siofor 1000	Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9702 0,9593 0,9389	8,5909 1,2192 1,9465	6,0916 0,0654 0,0388	56,1826 0,5114 –0,8999	4,9631 0,0533 0,1167

Tabela 14. Równania korelacyjne i typy regresji opisujące proces dyfuzji do obszaru pomiarowego chlorowodorku metforminy preparatów Glucophage XR500

Table 14. Correlation equations and types of regression describing the diffusion process of measuring the area of the preparation of metformin hydrochloride formulation Glucophage XR500

Preparat Preparation	Równania prostej określające przebieg procesu Simple equation defining the process	Współczynnik korelacji Correlation coefficient	Parametry prostej Simple parameters			
			A	±SA	B	±SB
Woda oczyszczona	Q[%] = A + B· t Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9752 0,9852 0,9957 0,9538	21,6276 –64,1654 0,4499 1,8509	3,2603 8,3055 0,0469 0,0346	0,1322 51,9249 0,5480 –20,106	0,0122 3,6889 0,0208 2,5859
Sztuczny sok żołądkowy	Q[%] = A + B· t logQ[%] = A + B · t Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · 1/t	0,9777 0,9351 0,9815 0,9983 0,9124	36,6218 1,5974 –58,4274 0,9085 1,9487	3,4462 0,0407 10,3463 0,0223 0,0352	0,1477 0,0009 57,6538 0,4094 –14,331	0,0129 0,0002 4,5953 0,0099 2,6253
Sztuczny sok jelitowy	Q[%] = A + B· t logQ[%] = A + B · t Q[%] = A + B · log t logQ[%] = A + B · log t 1/Q[%] = A + B · t	0,9977 0,9716 0,9397 0,9890 0,9049	21,0194 1,4203 –65,9523 0,6143 0,0358	1,0834 0,0325 18,0624 0,0668 0,0031	0,1474 0,0012 53,9860 0,4866 –0,00006	0,0041 0,0001 8,0224 0,0297 0,00001

2. Substancje pomocnicze użyte w formulacjach badanych preparatów są porównywalne, obserwujemy większy udział substancji wiążących (HPMC, PVP), brakuje zaś typowych substancji rozsadzających, co objawia się dłuższym czasem rozpadu dochodzącym nawet do 15 minut. Składniki otoczek również są porównywalne, nie wpływają w znaczący sposób na uwalnianie chlorowodorku metforminy. Nie wszyscy wytwórcy deklarują oddzielnie substancje pomocnicze do rdzenia tabletki i otoczki tabletki. Poza produktem Metformax 1000 jedynie wytwórca Sioforu podaje informacje osobne na temat składu jakościowego otoczki i rdzenia tabletki. Analiza technologiczna użytych w formulacji badanych preparatów substancji pomocniczych nie wykazała znaczących różnic formulacyjnych, lub obecności substancji pomocniczych, które modyfikowałyby parametry technologiczne tabletek.

Tabela 15. Charakterystyka różnic statystycznie istotnych (IS) i nieistotnych (NS) w poszczególnych punktach czasu ekspozycji dla badanych produktów leczniczych, D = 500 mg

Table 15. Characteristics of statistically significant differences (IS) and non-significant (NS) at different points in time of exposure to the investigational medicinal products, D = 500 mg

Różnice statystycznie istotne i nieistotne w odpowiednich punktach czasu ekspozycji **Differences statistically significant and non-significant at the points of exposure**										
Czas ekspozycji [min] → **Exposure time**	**1**	**4**	**7**	**10**	**13**	**17**	**25**	**35**	**45**	**60**
Płyn akceptorowy – woda oczyszczona Acceptor fluid – purified water										
Formetic – Siofor	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS
Glucophage – Siofor	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS
Metformax – Siofor	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS
Metformax – Formetic	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	NS	NS
Metformax – Glucophage	NS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	IS	NS
Formetic – Glucophage	IS	NS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	IS	NS
Płyn akceptorowy – sztuczny sok żołądkowy Acceptor fluid – artificial gastric juice										
Formetic – Siofor	IS	IS	IS	IS	NS	NS	IS	NS	NS	IS
Glucophage – Siofor	IS	IS	NS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Metformax – Siofor	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	IS	IS
Metformax – Formetic	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	IS	NS
Metformax – Glucophage	NS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	IS
Formetic – Glucophage	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Płyn akceptorowy – sztuczny sok jelitowy Acceptor fluid – artificial intestinal juice										
Formetic – Siofor	IS	NS	NS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Glucophage – Siofor	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Metformax – Siofor	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Metformax – Formetic	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	IS	NS	NS
Metformax – Glucophage	IS	IS	NS	IS	IS	IS	NS	IS	NS	NS
Formetic – Glucophage	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	NS	NS

3. Siofor rozpada się w takim samym czasie jak Formetic, ale dłużej niż Glucophage i Metformax. Dzieje się tak pod wpływem większej zawartości substancji pomocniczych przeliczeniowo na masę pojedynczej tabletki. Również brak typowej substancji rozsadzającej potęguje to zjawisko. Taki model rozpadu występuje niezależnie od użytego płynu akceptorowego i dawki chlorowodorku metforminy. Biorąc pod uwagę dużą zawartość substancji czynnej jak i właściwości farmakologiczne samego chlorowodorku metforminy taki rozpad może mieć korzystne następstwa, ponieważ ilość wolnej substancji czynnej w przewodzie pokarmowym będzie przyrastać w ciągu dłuższego czasu, co umniejszy poziom działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Przedłużony, ale mieszczący się w normie farmakopealnej czas rozpadu preparatu Siofor nie wpływa negatywnie na efektywność dostępności farmaceutycznej. Użycie w formulacji Siofor typowej substancji rozsadzającej zmniejszyłoby czas rozpadu tabletki, jednakże mogłoby to odbyć się kosztem wytrzymałości mechanicznej gotowej postaci leku.

4. Dostępność farmaceutyczna chlorowodorku metforminy z preparatu Siofor jest na bardzo wysokim poziomie sięgającym 100%, nawet przy zachowani pewnej kilkuprocentowej naddostępności. Ilość chlorowodorku metforminy uwalniania z poszczególnych preparatów jest różna i jest wynikiem użycia różnych substancji pomocniczych, jak również jest wynikiem zmiennego czasu rozpadu preparatów. Najwięcej różnic obserwujemy w początkowej fazie uwalniania, gdzie proces hydratacji struktury tabletki, jak i szybkość rozpuszczania chlorowodorku metforminy jest zmienna wariantowym udziałem stałych składowych formulacyjnych. Profile uwalniania chlorowodorku metfor-

Tabela 16. Charakterystyka różnic statystycznie istotnych (IS) i nieistotnych (NS) w poszczególnych punktach czasu ekspozycji dla badanych produktów leczniczych, D = 1000 mg

Table 16. Characteristics of statistically significant differences (IS) and non-significant (NS) at different points in time of exposure to the investigational medicinal products, D = 1000 mg

Różnice statystycznie istotne i nieistotne w odpowiednich punktach czasu ekspozycji **Differences statistically significant and non-significant at the points of exposure**										
Czas ekspozycji [min] → **Exposure time**	**1**	**4**	**7**	**10**	**13**	**17**	**25**	**35**	**45**	**60**
Płyn akceptorowy – woda oczyszczona Acceptor fluid – purified water										
Formetic – Siofor	IS	NS	NS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS
Glucophage – Siofor	IS	NS	NS	IS	IS	IS	IS	NS	IS	NS
Metformax – Siofor	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	IS	NS
Metformax – Formetic	NS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS
Metformax – Glucophage	NS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	NS
Formetic – Glucophage	NS	NS	NS	IS	IS	IS	NS	IS	NS	NS
Płyn akceptorowy – sztuczny sok żołądkowy Acceptor fluid – artificial gastric juice										
Formetic – Siofor	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	NS
Glucophage – Siofor	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Metformax – Siofor	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	NS	NS
Metformax – Formetic	IS	IS	NS	NS	NS	NS	IS	NS	NS	NS
Metformax – Glucophage	NS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Formetic – Glucophage	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Płyn akceptorowy – sztuczny sok jelitowy Acceptor fluid – artificial intestinal juice										
Formetic – Siofor	NS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	IS	NS
Glucophage – Siofor	IS	IS	NS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS
Metformax – Siofor	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	NS	IS	NS
Metformax – Formetic	IS	NS	IS	IS	IS	NS	NS	NS	IS	NS
Metformax – Glucophage	IS	IS	IS	IS	NS	IS	IS	IS	IS	NS
Formetic – Glucophage	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	IS	NS	IS

miny z badanych produktów leczniczych są porównywalne. Obserwujemy narastanie stężenia substancji czynnej w płynie akceptorowym w ciągu 20–30 minut czasu ekspozycji, a następnie ustalanie stanu wysycenia i równowagi. W środowisku sztucznego soku jelitowego kształt profili uwalniania wszystkie produkty lecznicze mają taki sam, stopień końcowego wysycenia płynu akceptorowego również, natomiast Siofor charakteryzuje się wolniejszym od pozostałych preparatów stopniem wysycania płynu akceptorowego, nie obserwuje się charakterystycznego wrzutu substancji czynnej w przeciągu pierwszych 15 minut. Taki typ uwalniania może niwelować niepożądane miejscowe działania ze strony przewodu pokarmowego. W soku żołądkowym opisana wyżej prawidłowość jest zaznaczona mniej wyraziście, z kolei w środowisku wody podwójnie destylowanej, dla dawki 500 mg opóźnienie wstępnej części uwalniania jest dość znaczące. Trzeba jednocześnie zaznaczyć, iż takie, a nie inne właściwości uwalniania i kształt profili uwalniania są wynikiem mało wariantowych zróżnicowań substancji pomocniczych użytych do wytworzenia postaci leku. Formulacja Glucophage XR 500 jest zupełnie inna od pozostałych, mając kinetykę uwalniania chlorowodorku metforminy zbliżoną do kinetyki „0" rzędu.

5. Powyższe potwierdza analiza matematyczna profili uwalniania chlorowodorku metforminy z badanych preparatów, gdzie równania prostych opisujących profil uwalniania charakteryzują się zbliżonymi wartościami współczynników korelacji – R

6. Analiza statystyczna dowiodła faktu istnienia różnic statystycznie istotnych, w poszczególnych punktach czasu ekspozycji dla uwolnionych ułamków dawki chlorowodorku metforminy. W pewnych punktach

pomiarowych współczynniki uwalniania pokrywają się, co manifestuje się różnicami statystycznie nieistotnymi. Najwięcej różnic istotnych statystycznie jest w początkowym okresie uwalniania do 30–tej minuty ekspozycji. Tam gdzie profil produktu leczniczego Siofor odbiega znacznie od pozostałych obserwujemy przebieg różnic statystycznie istotnych. Najwięcej różnic statystycznie nieistotnych mamy w końcowych fazach uwalniania. Chociaż profile uwalniania – co wykazała analiza matematyczna – są tożsame, o tyle pomiędzy poszczególnymi punktami czasu ekspozycji istnieją różnice w ilości uwolnionego chlorowodorku metforminy.

Literatura

[1] **Podlewski J., Chwalibogowska-Podlewska A.:** Leki Współczesnej Terapii, 2010, vol. 20, Medical Tribune, Warszawa, Polska.
[2] **Sim Y. B., Park S. H., Kang Y. J., Kim S. S., Kim C. H., Kim S. J., Jung J. S., Ryu O. H., Choi M. G., Suh H. W.:** Central anti-diabetic action of biguanide and thizolidinediones in d-glucose fed and streptozotocin-treated mouse models, Neurosci. Lett. (2012), 10, 18, 528, 1, 73–77.
[3] **Moskowitz R. S.:** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus. Ann. Intern. Med., (2012), 7, 3, 157, 1, 76–77.
[4] **Gong L., Goswami S., Giacomini K. M., Altman R. B., Klein T. E.:** Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. Pharmacogenet. Genomics. (2012), 10, 22, 11, 820–827.
[5] **Tierney K.:** Therapeutic choices, and the nurse practitioner's role, in type 2 diabetes when metformin alone is no longer enough. J. Am. Acad. Nurse. Pract., (2012),04, 24, Suppl 1, 234–248.
[6] http://leki.urpl.gov.pl
[7] **Kołodziejczyk M. J., Nachajski M. J., Kołodziejczyk M. K.:** Prediction the technological parameters of a merket pharmaceutical product based on list of excipients proposed by the manufacturer. Milit. Pharm. A. Med., (2009), 2, 1–2, 264–270.
[8] **Roy A., Roy K., Roy S., Deb J., Ghosh A., Ali K. A.:** Response surface optimization of sustained release metformin-hydrochloride matrix tablets: influence of some hydrophillic polymers on the release. ISRN Pharm., (2012), 64, 2, 61–65.
[9] **Batolar L. S., Iqbal M., Monif T., Khuroo A., Sharma P. L.:** Bioequivalence and pharmacokinetic comparison of 3 metformin extended/sustained release tablets in healthy Indian male volunteers. Arzneimittelforschung, (2012),1, 62, 1, 22–26.
[10] **Wadher K.J., Kakde R.B., Umekar M.J.:** Formulation and evaluation of a sustained-release tablets of metformin hydrochloride using hydrophilic synthetic and hydrophobic natural polymers. Indian J. Pharm. Sci., (2011), 3, 73, 2, 208–215.
[11] **Kamboj M., Goyal S., Rakha P., Arora G., Dureja H., Nagpal M.:** Formulation and evaluation of metformin oro-dispersible tablets. Acta Pol. Pharm. (2011), 9–10, 68, 5, 717–723.
[12] **Potur R. G., Gafiţanu E.:** Formulation by design of experiments of immediate release tablets with metformin hydrochloride and glibenclamide. Rev. Med..Chir. (2010), 10–12, 114, 4, 1219–1226.
[13] **Barot B. S., Parejiya P. B., Patel T. M., Parikh R. K., Gohel M. C.:** Development of directly compressible metformin hydrochloride by the spray-drying technique. Acta Pharm., (2010), 6, 60, 2, 165–175.
[14] **Levy J., Cobas R. A., Gomes M. B.:** Assessment of efficacy and tolerability of once-daily extended release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetol. Metab. Syndr., (2010), 3, 18, 2, 16.
[15] **Onal A.:** Spectrophotometric and HPLC determinations of anti-diabetic drugs, rosiglitazone maleate and metformin hydrochloride, in pure form and in pharmaceutical preparations. Eur. J. Med. Chem. (2009), 10, 44, 12, 4998–5005.
[16] **Mandal U., Gowda V., Ghosh A., Bose A., Bhaumik U., Chatterjee B., Pal T. K.:** Optimization of metformin HCl 500 mg sustained release matrix tablets using Artificial Neural Network (ANN) based on Multilayer Perceptrons (MLP) model. Chem. Pharm. Bull (Tokyo), (2008), 2, 56, 2, 150–155.
[17] **Zgoda M. M.:** Aktualnie stosowane substancje pomocnicze w technologii stałych doustnych środków farmaceutycznych. Farm. Pol., (2003), 59,19, 890–897.
[18] **Zgoda M. M., Nachajski M. J., Kołodziejczyk M. K.:** Microcrystalline cellulose and their flow morphological properties modifications as an effective excpients in tablet formulation technology containing lattice established API and also dry plant extract. Polim. Med. (2009), 39, 1,17–30.
[19] **Zgoda M. M., Kolodziejczyk 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.
[20] **Kołodziejczyk M. K., Zgoda M. M.:** Eurand Minitabs® – the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol® 10 000, 25 000). Polim. Med. (2010), 40, 2, 21–28.
[21] **Kołodziejczyk M. K., Zgoda M. M.:** Polimery jako substancje pomocnicze stosowane w technologii tabletek powlekanych zawierających pochodne kwasu ibandronowego (bisfosfoniany). Polim. Med. (2012), 42, 1, 5–16.
[22] **Kołodziejczyk M. K., Kołodziejska J., Zgoda M. M.:** Technological and pharmacotherapeutical properties of selected drugs with modified release of diclofenac sodium. Polim. Med. (2012), 42, 2, 121–132.
[23] Farmakopea Polska VIII, I, 2.9.1., Czas rozpadu tabletek i kapsułek, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 2008, 237.
[24] Farmakopea Polska VII, I, 2.9.1., Czas rozpadu tabletek i kapsułek, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 2006, 335–337.
[25] 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.
[26] 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.

[27] Suplement 2007, Farmakopea Polska VII, I, Uwalnianie substancji czynnej ze stałych postaci leku, Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, 2007, 1417.
[28] **Janicki S., Sznitowska M., Zieliński W.:** Dostępność farmaceutyczna i biologiczna leków. Warszawa 2001 r.
[29] Medycyna Praktyczna 1999 , 6(100), 7(101), 8(102).

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