

Uporedno ispitivanje brzine rastvaranja metformin-hidrohlorida iz tableta različitih proizvođača

Ivana Mašić^{1*}, Marija Ilić², Ljiljana Petrović³,
Svetlana Trajković³, Irena Homšek³, Jelena Parojčić¹,
Zorica Đurić¹

¹Institut za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju,
Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, Beograd

²Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije,
Vojvode Stepe 458, Beograd

³Institut, Galenika ad, Batajnički drum bb, Beograd

Kratak sadržaj

Prihvatanje Biofarmaceutskog sistema klasifikacije (BSK) i „*biowaiver*” koncepta od strane regulatornih agencija, doveo je do povećanog interesa za mogućnost njihove primene u slučaju visoko rastvorljivih/nisko permeabilnih lekova (koji pripadaju BSK grupi 3). Da bi se opravdao zahtev za izostavljanje *in vivo* ispitivanja, potrebno je razviti diskriminatoran metod za *in vitro* ispitivanje brzine rastvaranja. Cilj ovog rada bio je da se ispita uticaj vrste aparature, intenziteta mešanja i pH vrednosti medijuma na brzinu rastvaranja metformin-hidrohlorida iz tableta različitih proizvođača. Takođe je ispitana i raspadljivost tableta. Rezultati ispitivanja su pokazali da intenzitet mešanja u znatnoj meri utiče na brzinu rastvaranja metformin-hidrohlorida iz tableta. Najbrže rastvaranje postignuto je u aparaturi sa korpicom, pri 100 rpm, dok je rastvaranje metformin-hidrohlorida bilo najsporije u aparaturi tipa mini lopatice, pri 50 rpm. Uočene su značajne razlike između ispitivanih preparata bez obzira na primenjene eksperimentalne uslove. Rezultati ispitivanja brzine rastvaranja bili su u korelaciji sa raspadljivošću tableta. Dobijeni rezultati ukazuju da je postojeći kriterijum prihvatljivosti za vrednost faktora sličnosti pri uporednom ispitivanju brzine rastvaranja, kao i zahtev za „veoma brzo rastvaranje” s ciljem izostavljanja *in vivo* ispitivanja u slučaju visoko rastvorljivih lekovitih supstanci veoma strog i zaslužuje da bude dodatno razmotren.

Ključne reči: metformin-hidrohlid, brzina rastvaranja lekovite supstance, intenzitet mešanja, Biofarmaceutski sistem klasifikacije lekova, *biowaiver*

* Autor za korespondenciju: Ivana Mašić, e-mail: masic.ivana@gmail.com

Uvod

Rastvorljivost lekovite supstance, njena permeabilnost, kao i brzina rastvaranja iz lekovitog preparata predstavljaju osnovne faktore od kojih zavisi brzina i obim resorpcije leka primenjenog u obliku čvrstih oralnih preparata sa trenutnim oslobađanjem. Biofarmaceutski sistem klasifikacije (BSK) lekova osmišljen je kao naučni okvir za klasifikaciju lekovitih supstanci na osnovu njihove rastvorljivosti i permeabilnosti (1). U skladu sa konceptom Biofarmaceutskog sistema klasifikacije, definisane su regulatorne preporuke na osnovu kojih je, u slučaju farmaceutskih preparata sa trenutnim oslobađanjem koji pokazuju brzo rastvaranje aktivne komponente (više od 85% deklarisanog sadržaja se rastvori za manje od 30 minuta) i sadrže aktivnu supstancu BSK grupe 1 (visoko rastvorljiva i visoko permeabilna), moguće pokazati biološku ekvivalentnost preparata na osnovu rezultata *in vitro* ispitivanja brzine rastvaranja (2). Imajući u vidu da *in vivo* ispitivanja dugo traju, skupa su i zahtevaju učešće dobrovoljaca, na ovaj način se može postići značajna ušteda vremena i troškova u različitim fazama razvoja preparata. Takođe, postoji povećan istraživački interes za proširenje ovog pristupa i na farmaceutske preparate koji sadrže aktivne supstance iz drugih BSK grupa. Lekovite supstance BSK grupe 3 pokazuju visoku rastvorljivost u vodi, a nisku permeabilnost, zbog čega je njihova resorpcija nakon oralne primene ograničena permeabilnošću, a ne brzinom rastvaranja iz preparata. Može se očekivati da će se čvrsti farmaceutski preparati koji sadrže lekovite supstance BSK grupe 3 *in vivo* ponašati kao rastvori za oralnu upotrebu, za koje se ne zahteva sprovođenje *in vivo* ispitivanja biološke ekvivalencije (3, 4).

Metformin-hidrohlorid (u daljem tekstu metformin) je lek iz grupe oralnih antihiperглиkemika koji se koristi u tretmanu insulin-nezavisnog dijabetesa. Rastvorljivost metformina je veća od 100 mg/ml u prečišćenoj vodi, 0.1M HCl, fosfatnim puferima (pH 4.5, pH 6.8 i pH 9.5) (5). Metformin ima visoku pKa vrednost (pKa=11.5), zbog čega je u opsegu fizioloških pH vrednosti prisutan uglavnom u jonizovanom obliku (6). Obzirom da pokazuje visoku rastvorljivost u vodi (7) i nisku permeabilnost (8), klasifikovan je u BSK grupu 3. Rezultati ispitivanja, koje su izveli Cheng i saradnici, ukazuju da je moguće pokazati bioekvivalentnost preparata metformina na osnovu rezultata *in vitro* ispitivanja brzine rastvaranja, bez izvođenja *in vivo* ispitivanja biološke ekvivalencije (5). Da bi se *in vitro* test mogao koristiti kao pokazatelj biološke ekvivalentnosti preparata potrebno je, između ostalog, utvrditi eksperimentalne uslove koji će omogućiti da metodologija bude diskriminatorna, tj. da ukaže na razlike između preparata koje bi se *in vivo* ispoljile kao značajne. Interesantno je da se u monografiji tableta metformin-hidrohlorida u USP 30 (9) navode tri testa za ispitivanje brzine rastvaranja, koji podrazumevaju primenu različitih

aparatura i/ili brzina mešanja, dok je u sva tri slučaja propisan isti medijum, fosfatni pufer pH 6.8. Cilj ovog rada je da se ispita uticaj vrste aparature, intenziteta mešanja, kao i pH vrednosti medijuma na brzinu rastvaranja metformina iz komercijalno dostupnih preparata različitih proizvođača. Brzina rastvaranja metformina iz tableta je, između ostalog, ispitivana i u aparaturi sa mini lopaticom. Ova aparatura predstavlja novi tip uređaja, pri čemu još uvek nema dovoljno podataka o mogućnosti njegove primene. Aparatura sa mini lopaticom bi mogla imati izvesne prednosti u odnosu na standardnu aparaturu sa lopaticom u smislu smanjenja troškova (mogućnost korišćenja manjih volumena medijuma i manjih količina uzoraka), kao i smislu razvoja biorelevantnog *in vitro* testa (10-12).

Ekperimentalni deo

Materijal i metode

U okviru eksperimentalnog rada analizirani su uzorci komercijalno dostupnih tableta različitih proizvođača (označeni kao preparati A-D), kao i odgovarajući referentni/originatorski preparat (preparat R). Svi preparati su formulisani u obliku film tableta. Deklarisani sadržaj metformina u preparatima A₁, B, C, R₁ i D bio je 500 mg, a u preparatima A₂ i R₂ 850 mg. Tokom trajanja ispitivanja, sve tablete su čuvane pod istim uslovima. U tabeli I dat je pregled pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav ispitivanih preparata.

Tabela I Pregled pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav ispitivanih preparata
Table I Overview of the inactive ingredients contained in the investigated drug products

Pomoćna supstanca	Broj preparata u kojima je zastupljena
Mikrokristalna celuloza	5
Kroskarmeloza-natrijum	2
Kukuruzni skrob	2
Povidon	5
Krospovidon	1
Natrijum-laurilsulfat	1
Magnezijum-stearat	5
Talk	3
Metakrilna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1)	1
Makrogol 6000	4
Titan-dioksid	4
Hipromeloza	4

Reagensi i hemikalije

Za pripremu standardnih rastvora metformina i medijuma za ispitivanje brzine rastvaranja, korišćeni su: natrijum-hidroksid (*Merck*, Nemačka), hlorovodonična kiselina (*Lach-Ner s.r.o.*, Češka), kalijum-dihidrogen fosfat (*Zorka*, Srbija), natrijum-acetat, anhidrovani (*Zorka*, Srbija), sirćetna kiselina, glacijalna (*Lachema a.s.*, Češka).

Ispitivanje raspadljivosti tableta

Ispitivanje raspadljivosti tableta je rađeno na preparatima A₁, A₂, B, C, R₁, R₂ i D, prema opštem propisu Ph. Jug. V za „Ispitivanje raspadljivosti tableta i kapsula” u aparaturi za ispitivanje raspadljivosti (Erweka ZT 52, Nemačka). Prema zahtevu Ph. Jug. V, film tablete se moraju raspasti u vodi za 30 minuta.

Ispitivanje brzine rastvaranja metformina iz tableta

Ispitivanje brzine rastvaranja rađeno je u aparaturi sa korpicom, aparaturi sa lopaticom, kao i aparaturi sa mini lopaticom (Erweka DT 600, Nemačka). Prilikom ispitivanja korišćeni su sledeći medijumi: 0.1M HCl (pH 1.0), USP acetatni pufer (pH 4.5) i USP fosfatni pufer (pH 6.8). Zapremina medijuma primenjena u standardnoj aparaturi tipa korpice ili lopatice bila je 1000 ml, dok je za ispitivanja u aparaturi sa mini lopaticom korišćeno 400 ml medijuma. Brzina obrtanja bila je 100 rpm u aparaturi sa korpicom, 50 rpm i 75 rpm u aparaturi sa lopaticom, odnosno, 50 rpm u aparaturi sa mini lopaticom. Uticaj pH vrednosti i sastava medijuma na brzinu rastvaranja metformina iz tableta ispitivan je na preparatima A₁, A₂, R₁ i R₂. Ispitivanje uticaja vrste aparature i intenziteta mešanja na brzinu rastvaranja metformina iz tableta rađeno je na preparatima A₁, B, C, R₁ i D, uz primenu medijuma pH 6.8. U toku ispitivanja temperatura medijuma je bila 37±0.5°C. U određenim vremenskim intervalima, uzimano je oko 3 ml tečnosti, filtrirano, rablaživano i u prikupljenim uzorcima sadržaj metformina je određivan UV spektrofotometrijski (Spectrophotometre GBC 914, Australija), merenjem apsorbancije rastvora na talasnoj dužini 203 nm (u medijumu pH vrednosti 1.0), odnosno 233 nm (u medijumima pH 4.5 i pH 6.8) u odnosu na medijum kao slepu probu. Koncentracija metformina u uzorcima medijuma izračunavana je na osnovu jednačine:

$$y = 0.0856x - 0.0004 \quad (r = 0.9991)$$

gde je y – apsorbancija, x – koncentracija metformina (µg/ml)

Ispitivanja su rađena sa po najmanje tri tablete iz jedne serije i prikazani rezultati predstavljaju njihovu srednju vrednost.

Kao kriterijum za procenu sličnosti profila brzine rastvaranja metformina iz tableta, uočenih pod različitim eksperimentalnim uslovima, korišćene su vrednosti faktora sličnosti, f_2 (13), izračunate na osnovu sledeće jednačine:

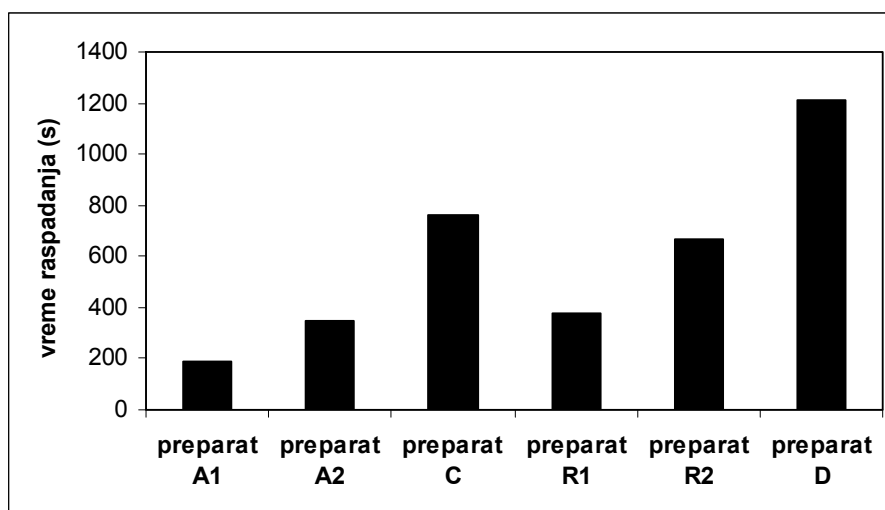
$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

gde je n - broj uzorkovanja, R_t - procenat lekovite supstance oslobođen nakon vremena t u slučaju referentnog preparata, T_t - procenat lekovite supstance oslobođen nakon vremena t u slučaju test preparata.

Rezultati i diskusija

Ispitivanje raspadljivosti tableta

Rezultati dobijeni ispitivanjem raspadljivosti tableta prikazani su na slici 1. Uočene su značajne razlike u vremenu raspadanja između ispitivanih preparata, pri čemu svi ispitivani uzorci (izuzev preparata B, čije je vreme raspadanja duže od 30 minuta) zadovoljavaju zahtev Ph. Jug. V. Uočene razlike u vremenima raspadanja jasno ukazuju na razlike u sastavu formulacije i primenjenoj tehnologiji izrade. Najkraće vreme raspadanja (190 s) pokazao je preparat A₁, dok je preparat B pokazao veoma dugo vreme raspadanja i nije zadovoljio zahtev Ph. Jug. V.



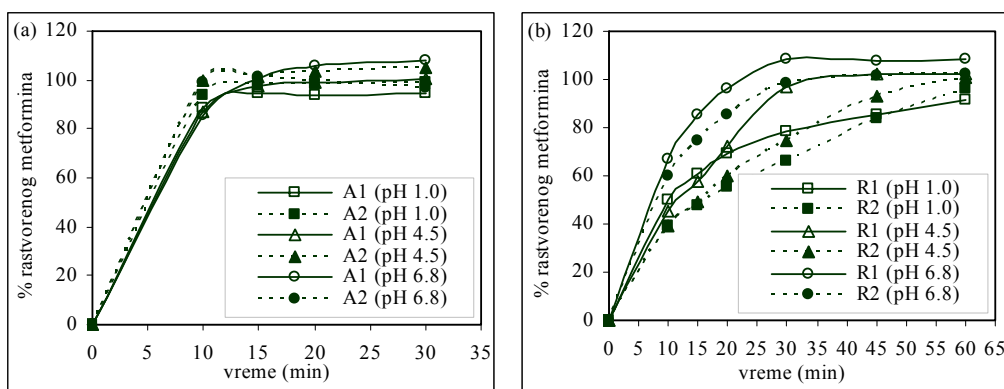
Slika 1. Vreme raspadanja tableta

Figure 1. Tablet disintegration times

Utjecaj pH vrednosti i sastava medijuma

Utjecaj pH vrednosti i sastava medijuma na brzinu rastvaranja metformina iz tableta ispitivan je u aparaturi sa lopaticom, pri brzini obrtanja lopatice od 50 rpm. Rezultati ispitivanja, za preparate A₁ i A₂, kao i preparate R₁ i R₂, prikazani su na slici 2.

Ispitivanjem brzine rastvaranja metformina iz tableta, uočeno je brzo i kompletno oslobađanje aktivne supstance u svim ispitivanim medijumima kako u slučaju preparata A₁, tako i za preparat A₂. Dobijeni rezultati ispunjavaju kriterijum za „veoma brzo rastvaranje” koji podrazumeva da je više od 85% lekovite supstance rastvoreno nakon 15 minuta, pa se profili dobijeni ispitivanjem brzine rastvaranja metformina iz ispitivanih preparata, u skladu sa relevantnim EMEA i FDA dokumentima, mogu smatrati sličnim bez potrebe za matematičkom obradom rezultata i/ili izračunavanjem faktora sličnosti, f₂ (2, 14).



Slika 2. Utjecaj pH vrednosti medijuma na brzinu rastvaranja metformin-hidrohlorida iz tableta (aparatura sa lopaticom pri 50 rpm): (a) uzorci A1 i A2, (b) uzorci R1 i R2.

Figure 2. Influence of dissolution media pH value on metformin hydrochloride dissolution from tablets (the paddle apparatus at 50 rpm): (a) samples A1 and A2, (b) samples R1 and R2.

Ispitivanjem brzine rastvaranja metformina iz uzoraka tableta R₁ i R₂, uočeno je postepeno i nešto sporije oslobađanje aktivne supstance u svim ispitivanim medijumima. Brzina rastvaranja metformina je bila najveća u medijumu pH 6.8, pri čemu je više od 85% aktivne supstance oslobodeno u vremenskom intervalu od 15 do 20 minuta nakon početka ispitivanja. Brzina rastvaranja lekovite supstance u medijumima pH vrednosti 1.0 i 4.5, bila je

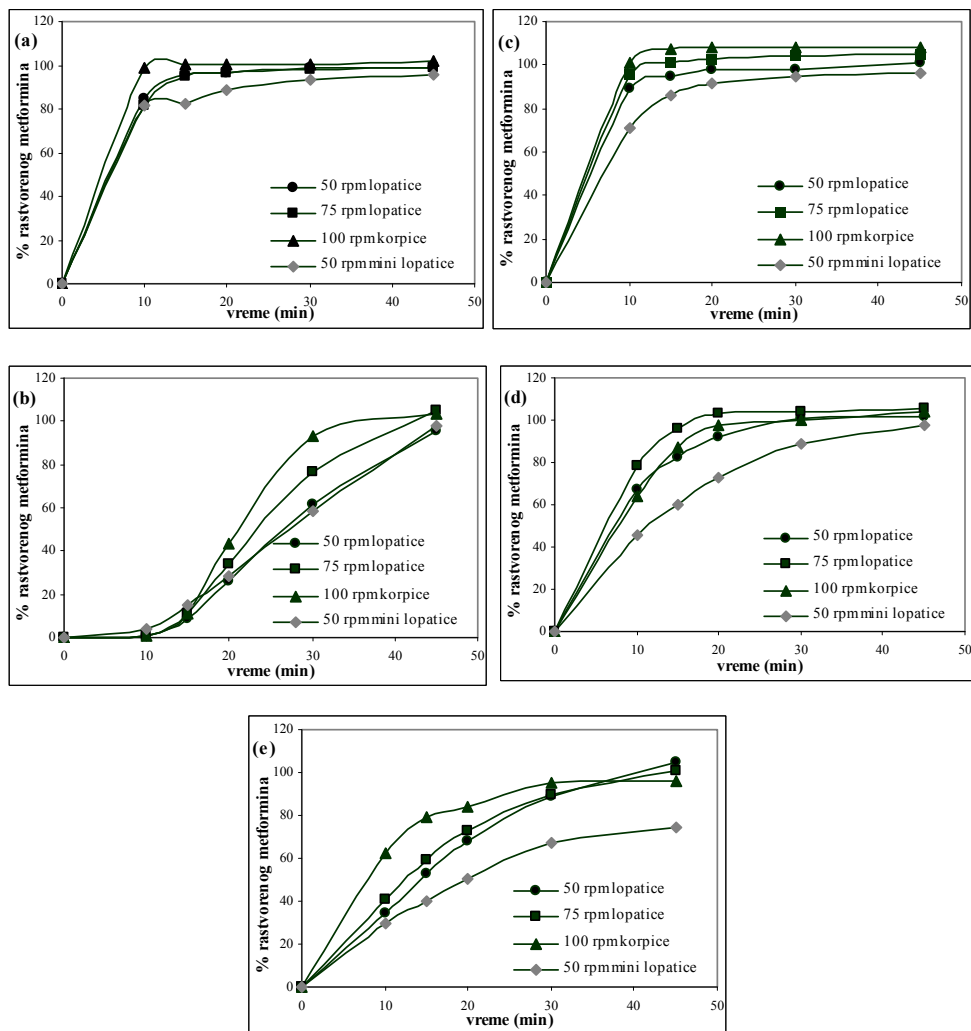
nešto manja, pri čemu je celokupna količina aktivne supstance rastvorena nakon 45 do 60 minuta od početka ispitivanja.

Uticaj vrste aparature i intenziteta mešanja

Rezultati ispitivanja brzine rastvaranja metformina iz tableta, u različitim aparatarama i pri različitim intenzitetima mešanja prikazani su na slici 3.

U svim ispitivanim slučajevima može se uočiti izvestan uticaj primenjenog intenziteta mešanja, pri čemu je, osim u slučaju referentnog preparata (R_1), najbrže oslobađanje postignuto u aparaturi sa rotirajućom korpicom, pri 100 rpm, dok je rastvaranje metformina iz tableta bilo najsporije kada je korišćena aparatura tipa mini lopatice, pri brzini obrtanja 50 rpm.

Rezultati dobijeni ispitivanjem brzine rastvaranja metformina iz uzoraka tableta A_1 i C ukazuju na izuzetno brzo i kompletno oslobađanje aktivne supstance (više od 85% rastvoreno nakon 15 minuta ispitivanja). U skladu s tim, dobijeni profili brzine rastvaranja se mogu smatrati sličnim. Ovakvi rezultati ukazuju da intenzitet mešanja ne utiče značajno na brzinu rastvaranja metformina iz uzoraka tableta A_1 i C. Ispitivanjem brzine rastvaranja metformina iz uzoraka tableta B, uočeno je relativno sporo rastvaranje aktivne komponente, pri čemu je više od 85% deklarisanе količine metformina oslobođeno nakon 45 minuta kada je ispitivanje rađeno u aparaturi sa lopaticom (pri brzinama obrtanja 50 i 75 rpm), kao i kada je ispitivanje vršeno u aparaturi sa mini lopaticom (pri brzini obrtanja 50 rpm), dok je u aparaturi sa korpicom (100 rpm) već nakon 30 minuta oslobođena gotovo celokupna količina metformina. Najveći uticaj intenziteta mešanja na brzinu rastvaranja metformina iz tableta uočen je u slučaju uzorka tableta D. Najveće razlike između profila brzine rastvaranja dobijenih pri različitim eksperimentalnim uslovima uočene su nakon 15 minuta ispitivanja, dok je nakon 30 minuta više od 85% deklarisanе količine metformina oslobođeno pri svim ispitivanim intenzitetima mešanja, izuzev u slučaju ispitivanja u aparaturi sa mini lopaticom, kada je oslobađanje metformina bilo znatno sporije, tako da ni 45 minuta nakon početka ispitivanja nije oslobođeno 85% deklarisanе količine metformina.



Slika 3. Uticaj intenziteta mešanja na brzinu rastvaranja metformin-hidroklorida iz tableta (medijum pH 6.8): (a) uzorak A₁, (b) uzorak B, (c) uzorak C, (d) uzorak R₁, (e) uzorak D.

Figure 3. Influence of agitation intensity on metformin hydrochloride dissolution from tablets (pH 6.8 dissolution media): (a) sample A₁, (b) sample B, (c) sample C, (d) sample R₁, (e) sample D.

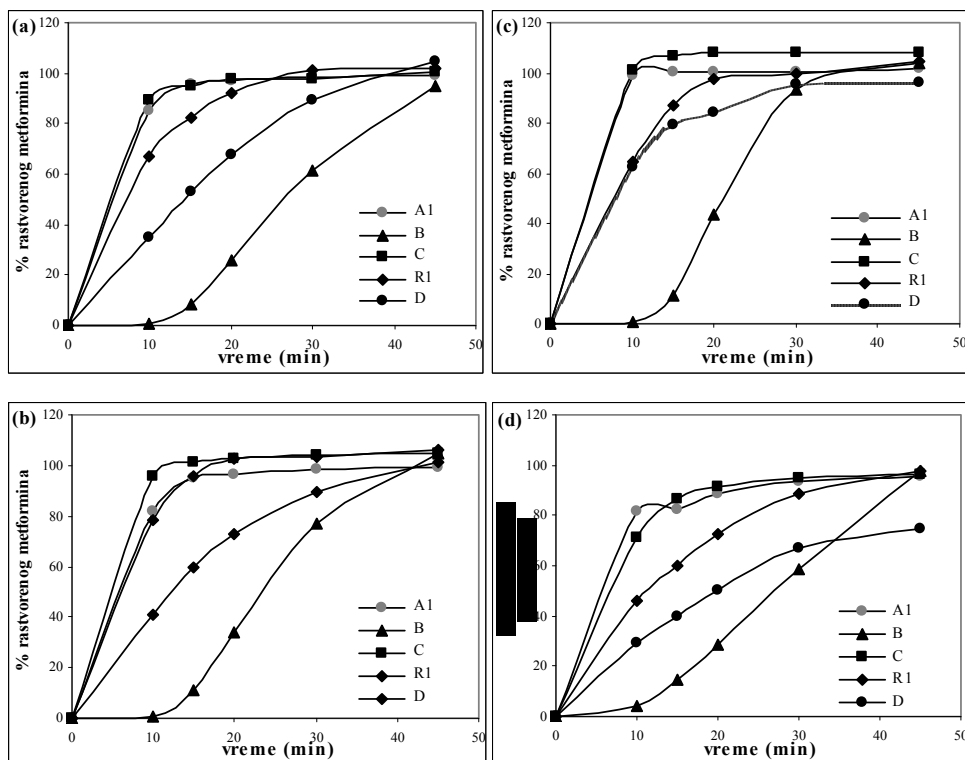
Ispitivanjem brzine rastvaranja metformina iz referentnog preparata (R_1), uočeno je nešto sporije i postepeno oslobađanje aktivne supstance, pri čemu je više od 85% deklarisanе količine metformina oslobodeno u vremenskom intervalu između 15 i 20 minuta nakon početka ispitivanja, pri svim ispitivanim intenzitetima mešanja, izuzev kada je ispitivanje sprovedeno u aparaturi sa mini lopaticom, gde je više od 85% deklarisanе količine metformina oslobodeno 30 minuta nakon početka ispitivanja. Profil brzine rastvaranja metformina iz uzoraka tableta R_1 dobijen pri ispitivanju u aparaturi sa lopaticom (50 rpm) se može smatrati sličnim sa profilom dobijenim pri ispitivanju u aparaturi sa korpicom ($f_2 = 69.69$), dok se može smatrati različitim od profila dobijenog pri ispitivanju u aparaturi sa lopaticom pri brzini obrtanja 75 rpm ($f_2 = 48.49$), kao i od profila dobijenog pri ispitivanju u aparaturi sa mini lopaticom ($f_2 = 35.90$). Dobijeni profil brzine rastvaranja metformina iz uzoraka tableta R_1 pri ispitivanju u aparaturi sa lopaticom (75 rpm) se može smatrati sličnim sa profilom dobijenim pri ispitivanju u aparaturi sa korpicom ($f_2 = 52.13$), dok se može smatrati različitim od profila dobijenog pri ispitivanju u aparaturi sa mini lopaticom ($f_2 = 26.39$). Profil brzine rastvaranja metformina iz uzoraka tableta R_1 dobijen pri ispitivanju u aparaturi sa korpicom se može smatrati različitim od profila dobijenog pri ispitivanju u aparaturi sa mini lopaticom ($f_2 = 33.49$).

In vitro ispitivanje brzine rastvaranja lekovite supstance iz farmaceutskog preparata treba što bolje da ukaže na *in vivo* ponašanje farmaceutskog preparata, i da bude dovoljno osetljivo kako bi razlike među preparatima, koje bi se *in vivo* ispoljile kao značajne, bile uočene, a da sa druge strane ne bude previše diskriminatorno. Vrsta aparature i intenzitet mešanja su faktori koje treba pažljivo razmotriti pri razvoju ovakvog testa. Izborom ovih faktora bi trebalo što je moguće bliže simulirati hidrodinamičke uslove koji postoje u gastrointestinalnom traktu (15-17). Veći intenziteti mešanja su povezani sa bržim oslobađanjem aktivne supstance, što je u skladu i sa rezultatima prikazanim u ovom radu. Međutim, neka ispitivanja ukazuju na to da hidrodinamički uslovi koji postoje u standardnim aparaturama pri višim intenzitetima mešanja ne odgovaraju uslovima koji su prisutni u gastrointestinalnom traktu, i ne čine metodu dovoljno diskriminatornom (16, 18), zbog čega se preporučuju umereni intenziteti mešanja (13). U slučaju standardnih aparatura sa korpicom i lopaticom, veza između hidrodinamičkih uslova u aparaturi i u gastrointestinalnom traktu još uvek nije potpuno razjašnjena. Dodatna istraživanja u ovoj oblasti su neophodna kako bi se utvrdili odgovarajući uslovi za *in vitro* ispitivanja preparata sa trenutnim, kao i preparata sa kontrolisanim oslobađanjem.

Uporedno ispitivanje brzine rastvaranja metformina iz tableta različitih proizvođača

Rezultati uporednog ispitivanja brzine rastvaranja metformina iz pet uzoraka tableta različitih proizvođača, pri različitim intenzitetima mešanja, prikazani su na slici 4. Dobijeni rezultati ukazuju na relativno velike i jasno izražene razlike u brzini rastvaranja metformina iz različitih uzoraka tableta. Međutim, ove razlike su, bez obzira na primenjene eksperimentalne uslove, jasno izražene u početnim vremenskim intervalima, dok je nakon 30 minuta u većini slučajeva postignuto rastvaranje više od 80% aktivne komponente.

Rezultati ispitivanja ukazuju na slično ponašanje preparata A₁ i C ($50 < f_2 < 100$) pri svim primenjenim intenzitetima mešanja. Interesantno je da preparati R₁ i D pokazuju slično ponašanje samo u aparaturi sa korpicom ($f_2 = 54.62$), dok preparat R₁ pokazuje slično ponašanje sa preparatima A₁ i C pri ispitivanju u aparaturi sa lopaticom (75 rpm), kao i pri ispitivanju u aparaturi sa korpicom, u navedenim slučajevima zadovoljen je kriterijum za „veoma brzo rastvaranje”, pa se dobijeni profili mogu smatrati sličnim bez potrebe za matematičkom obradom rezultata i/ili izračunavanjem faktora sličnosti, f_2 (2, 14). Izračunate vrednosti faktora sličnosti ukazuju na različitost ostalih profila dobijenih ispitivanjem brzine rastvaranja metformina iz tableta pri primenjenim intenzitetima mešanja. Oslobođanje metformina je bilo najbrže iz preparata A₁ i C, dok je najsporije oslobađanje aktivne supstance pokazao preparat B, pri svim primenjenim intenzitetima mešanja. Može se uočiti veza između rezultata dobijenih ispitivanjem raspadljivosti i rezultata dobijenih ispitivanjem brzine rastvaranja aktivne supstance iz tableta, s obzirom da preparati B i D, čije je vreme dezintegracije bilo najduže, pokazuju i najsporije oslobađanje metformina, za razliku od preparata A₁ i C sa kraćim vremenom raspadanja i bržim oslobađanjem metformina. Dobijeni rezultati jasno ukazuju na to da je uzrok različitog *in vitro* ponašanja preparata razlika u sastavu tabletna formulacije i primenjenoj tehnologiji izrade. Kao što je ranije pomenuto, metformin pokazuje visoku rastvorljivost u vodi i nisku permeabilnost. Literaturni podaci pokazuju da je resorpcija metformina nakon primene oralnog rastvora spora i nepotpuna, pri čemu je pokazana biološka ekvivalentnost tableta sa trenutnim oslobađanjem i oralno datog rastvora (19). Fliszar i Foster (20) su za preparate metformina sa trenutnim oslobađanjem, čiji se profili dobijeni *in vitro* ispitivanjem brzine rastvaranja međusobno razlikuju, pri čemu je oslobađanje aktivne supstance iz oba preparata brzo (>90% za 30 minuta), pokazali *in vivo* skoro identične resorpcione profile.



Slika 4. Rezultati uporednog ispitivanja brzine rastvaranja metformin-hidroklorida iz komercijalno dostupnih tableta (medijum pH 6.8): (a) aparatura sa lopaticom (brzina obrtanja lopatice: 50 rpm), (b) aparatura sa lopaticom (brzina obrtanja lopatice: 75 rpm), (c) aparatura sa korpicom (brzina obrtanja korpice: 100 rpm), (d) aparatura sa mini lopaticom (brzina obrtanja lopatice: 50 rpm).

Figure 4. Comparative dissolution performance of metformin hydrochloride tablets available on the market (pH 6.8 dissolution media): (a) paddle apparatus (paddle rotation speed: 50 rpm), (b) paddle apparatus (paddle rotation speed: 75 rpm), (c) basket apparatus (basket rotation speed: 100 rpm), (d) mini paddle apparatus (paddle rotation speed: 50 rpm).

Kako metformin pripada BSK grupi 3, može se očekivati da je kinetika procesa resorpcije manje osjetljiva na varijacije u profilu brzine oslobađanja aktivne supstance, s obzirom da je bioraspoloživost određena, pre svega, njegovom permeabilnošću. Cheng i saradnici (5) su ukazali na mogućnost

izostavljanja *in vivo* ispitivanja biološke ekvivalencije između dve formulacije metformina sa trenutnim oslobađanjem na osnovu *in vitro* profila brzine oslobađanja aktivne supstance. Obe formulacije, koje sadrže samo konvencionalne ekscipijense (mikrokristalna celuloza, povidon, magnezijum stearat i hidroksipropilmetilceluloza), su pokazale brzo oslobađanje aktivne supstance i slične *in vitro* profile brzine oslobađanja aktivne supstance, pri čemu je njihova bioekvivalentnost dokazana *in vivo* ispitivanjem (5).

Zaključak

Uporednim ispitivanjem brzine rastvaranja metformin-hidrohlorida iz tableta različitih proizvođača uočene su značajne razlike pri svim primenjenim eksperimentalnim uslovima. Ove razlike bile su naročito izražene u početnim vremenima uzorkovanja, dok je nakon 30 minuta ispitivanja, u većini ispitivanih slučajeva, postignuto rastvaranje celokupne količine aktivne komponente. Imajući u vidu da se radi o visoko rastvorljivoj i nisko permeabilnoj supstanci koja pripada BSK grupi 3, za koju je u okviru *in vivo* ispitivanja pokazano da razlike u brzini rastvaranja uočene *in vitro* ne utiču značajno na kinetiku resorpcije leka, može se pretpostaviti da su postojeći regulatorni zahtevi i preporuke koji podrazumevaju rastvaranje više od 85% aktivne komponente u toku 15 minuta, kao i vrednost faktora sličnosti veću od 50 previše strogi i zaslužuju da budu dodatno razmotreni.

ZAHVALNICA

Ovaj rad je urađen u okviru projekta TR-23015 - Razvoj i primena *in vitro* i *in silico* metoda u biofarmaceutskoj karakterizaciji lekova BSK grupe 2 i 3, finansiranog od strane Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije.

Literatura

1. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison J. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995; 12: 413-420.
2. Food and Drug Administration/Center for drug evaluation and research. FDA/CDER Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Rockville, 2000.
3. Yu LX, Amidon GL, Polli JE, Zhao H, Mehta MU, Conner DP et al. Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions. *Pharm Res* 2002; 19: 921-925.
4. Blume HH, Schug BS. The biopharmaceutics classification system (BCS): Class III drugs-better candidates for BA/BE waiver? *Eur J Pharm Sci* 1999; 9: 117-121.
5. Cheng CL, Lawrence XY, Lee HL, Yang CY, Lue CS, Chou CH. Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate-release tablet. *Eur J Pharm Sci* 2004; 22: 297-304.
6. Chou CH. Uptake and dispersion of metformin in the isolated perfused rat liver. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 52, 1011-1016.
7. Bretnall AA, Clarke GS. Metformin hydrochloride. In: Brittain HG. ed. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients, Volume 25*. Academic Press, CA, USA, 1998: 243-294.
8. Nicklin P, Keates AC, Page T, Bailey CJ. Transfer of metformin across monolayers of human intestinal Caco-2 cells and across rat intestine. *Int J Pharm* 1996; 128: 155-162.
9. The United States Pharmacopoeia 30; The National Formulary 25. Rockville: U.S. Pharmacopoeia Convention INC., 2007.
10. Klein S. The Mini Paddle Apparatus—a Useful Tool in the Early Developmental Stage? Experiences with Immediate-Release Dosage Forms. *Dissolution Technologies*, November 2006: 6-11.
11. Takano R, Sugano K, Higashida A, Hayashi Y, Machida M, Aso Y et al. Oral Absorption of Poorly Water-Soluble Drugs: Computer Simulation of Fraction Absorbed in Humans from a Miniscale Dissolution Test. *Pharm Res* 2006; 23: 1144-1156.
12. Parojčić J, Corrigan OI, Stojković A, Đurić Z. Towards an in vitro simulation of drug/drug interactions: ciprofloxacin/iron case study. *Proceedings of the 7th Central European Symposium on Pharmaceutical Technology and Biodelivery Systems*. Ljubljana, Slovenia, September 18-20, 2008.
13. Food and Drug Administration/Center for drug evaluation and research. FDA/CDER Guidance for Industry: Dissolution testing of Immediate release solid oral dosage forms. Rockville, 1997.

14. European Medicines Agency/Committee for Proprietary Medicinal Products. EMEA/CPMP Note for Guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence. London, 2001.
15. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm Res* 1999;16:1876-1882.
16. Agrawal S, Panchagnula R. Dissolution test as a surrogate for quality evaluation of rifampicin containing fixed dose combination formulations. *Int J Pharm* 2004; 287: 97-112.
17. Kukura J, Arratia PE, Szalai ES, Muzzio FJ. Engineering tools for understanding the hydrodynamics of dissolution tests. *Drug Dev Ind Pharm* 2003;29: 231-239.
18. Abrahamsson B, Roos K, Sjogren J. Investigation of prandial effects on hydrophilic matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 1999; 25: 765-771.
19. Sambol NC, Brookes LG, Chiang J, Goodman AM, Lin ET, Liu CY et al. Food intake and dosage level, but not tablet vs solution dosage form, affect the absorption of metformin HCl in man. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 1996; 42: 510-512.
20. Fliszar KA, Foster N. Examination of metformin hydrochloride in a continuous dissolution/HDM system. *Int J Pharm* 2008; 351: 127-132.

Comparative dissolution study of commercially available metformin hydrochloride immediate-release tablets

Ivana Mašić¹, Marija Ilić², Ljiljana Petrović³,
Svetlana Trajković³, Irena Homšek³, Jelena Parojčić¹,
Zorica Đurić¹

¹Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology,
Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, Belgrade

²Medicines and Medical Devices Agency of Serbia,
Vojvode Stepe 458, Belgrade

³R&D Institute, Galenika ad, Batajnički drum bb, Belgrade

Summary

With the introduction of Biopharmaceutics Classification System (BCS) and „biowaiver” concept, there is an increased interest in the extension of biowaiver criteria to highly soluble/low permeable drugs (i.e. BCS class 3 drugs). In order to justify the exemption from *in vivo* studies, a discriminating *in vitro* dissolution method should be established. The aim of this study was to evaluate the effects of the type of apparatus, agitation intensity and pH value on metformin hydrochloride release from commercially available immediate release tablets. The tablets were also assayed for their disintegration time. The results obtained revealed that the drug release rate was considerably influenced by the agitation intensity. The fastest dissolution rates were observed in the basket apparatus while the slowest drug release from all the investigated products was obtained in the mini paddle apparatus. Significant differences were observed between the dissolution profiles of the investigated products nevertheless of the experimental conditions applied. The results obtained showed that there is a connection between tablet disintegration times and dissolution rates. The results obtained indicate that current similarity factor criteria might be too conservative, as well as the recommended request for very rapid dissolution in the biowaiver application for highly soluble drugs and merits further consideration.

Keywords: Metformin hydrochloride, Dissolution test, Agitation intensity, Biopharmaceutics Classification System, Biowaiver
