

WOJCIECH LINKA<sup>A-F</sup>, MATEUSZ KOT<sup>B</sup>, MICHAŁ KOŁODZIEJCZYK<sup>C, E, F</sup>

## Zastosowanie syntetycznych i półsyntetycznych polimerów (Kollidon K30 i hydroksypropylometyloceluloza) jako nośników ketoprofenu w stałych doustnych postaciach leku o przedłużonym uwalnianiu

### Application of synthetic and semisynthetic polymers (Kollidon K30 and hydroxypropylmethylcellulose) as carriers of ketoprofen in solid oral prolonged-release dosage forms

Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

A – koncepcja i projekt badania; B – gromadzenie i/lub zestawianie danych; C – analiza i interpretacja danych; D – napisanie artykułu; E – krytyczne zrecenzowanie artykułu; F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Wśród najważniejszych wyzwań współczesnej technologii stałych doustnych postaci leku można wymienić: zwiększenie skuteczności działania substancji leczniczej, zmniejszenie działań niepożądanych oraz poprawę komfortu stosowania leku. Jednym ze sposobów uzyskania takich efektów są formy leków o przedłużonym uwalnianiu.

**Cel pracy.** Zbadanie przydatności polimerów (syntetycznego – Kollidon K30 i półsyntetycznego – hydroksypropylometyloceluloza) i dwuwodnego wodorofosforanu wapnia (jako nieorganicznego nierozpuszczalnego wypełniacza) w konstruowaniu matrycowych stałych doustnych postaci leku zawierających niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Jako modelową substancję czynną wykorzystano ketoprofen.

**Materiał i metody.** Ketoprofen, HPMC, Kollidon K30, wapniowy wodorofosforan, stearynian magnezu. Inkorporacja. Badania masy tabletkowej. Tabletkowanie bezpośrednie. Badanie parametrów farmakopealnych i dostępności farmaceutycznej. Pomiary lepkości 1% roztworów HPMC i Kollidonu K30. Aproksymacja otrzymanych wyników.

**Wyniki.** Otrzymano trzy wersje matryc. Przeprowadzone badania granulometryczne mas tabletkowych, badania morfologiczne i farmakopealne tabletek były zgodne z normami. Najlepsze rezultaty uwalniania uzyskano dla formuacji zawierającej HPMC i wapniowy wodorofosforan. Kollidon K30 przyspieszał uwalnianie ketoprofenu z tabletek formuacji I.

**Wnioski.** W przedstawionym modelowym układzie badań preformulacyjnych wykazano przydatności HPMC i Kollidonu K30 w technologii matryc hydrofilowych z ketoprofenem (**Polim. Med. 2016, 46, 2, 145–153**).

**Słowa kluczowe:** hydroksypropylometyloceluloza, Kollidon K30, matryce, ketoprofen, tabletki prolongatum.

#### Abstract

**Background.** One of the most important challenges of the modern technology of solid oral dosage forms is to increase the effectiveness of the drug, reduce side effects and improve the comfort of use. One way to obtain such effects are prolonged release dosage forms.

**Objectives.** The aim of the study was to investigate the suitability of polymers (synthetic – Kollidon K30 and semisynthetic – hydroxypropyl methylcellulose), and calcium hydrogen phosphate dihydrate – as an inorganic insoluble filler – in the construction of the matrices of the solid oral dosage forms containing non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). We used ketoprofen as a model active ingredient.

**Material and Methods.** Ketoprofenum, hydroxypropylmethylcellulose, calcium hydrogen phosphate, kollidon K30, magnesium stearate. Incorporation. Studies of the tablet mass. Direct tableting. Studies of the pharmacopoeial parameters and pharmaceutical availability. Measurements of the viscosity of 1% solution of HPMC and Kollidon K30. Approximation of the results.

**Results.** We obtained three versions (formulations) of the matrices. The results of the granulometric research on tablet formulations were consistent with the standards. The results of morphological studies and pharmacopoeial tablets were consistent with the standards. The best results were obtained for the release formulations containing HPMC and calcium hydrogenphosphate. Kollidon K30 accelerated the release of ketoprofen from tablets of formulation I.

**Conclusions.** The model system of preformulation studies showed the usefulness of HPMC and Kollidon K30 in the technology of hydrophilic matrices with ketoprofen (**Polim. Med.** 2016, 46, 2, 145–153).

**Key words:** matrix, hydroxypropylmethylcellulose, Kollidon K30, ketoprofenum, tablets prolongatum.

Jednym z najważniejszych zadań współczesnej technologii stałych doustnych postaci leku jest zwiększenie skuteczności działania substancji leczniczej, zmniejszenie działań niepożądanych oraz poprawa komfortu stosowania leku. Wśród sposobów uzyskania tych efektów wymienia się formy leków o przedłużonym uwalnianiu [1].

Leki w tej postaci stosuje się w terapii przewlekłych chorób (reumatoidalne zapalenie stawów, cukrzyca, nadciśnienie), gdy substancja lecznicza ma krótki czas biologicznego półtrwania. Przedłużone w czasie uwalnianie substancji leczniczej umożliwia zmniejszenie częstotliwości dawkowania postaci leku, ogranicza prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych, zapobiega wahaniu stężenia leku w osoczu. Przekłada się to na skuteczność i bezpieczeństwo terapii [2].

Prostym i korzystnym ekonomicznie sposobem otrzymania takich postaci leków jest inkorporacja substancji czynnej w hydrofilowej matrycy [3, 4]. Aby uwalnianie z matrycy było jak najbardziej zbliżone do kinetyki zerowego rzędu, należy w badaniach preformulacyjnych empirycznie określić jakościowy i ilościowy udział składowych matrycy [5].

Celem pracy było zbadanie przydatności polimerów (syntetycznego – Kollidon K30 i półsyntetycznego – hydroksypropylometyloceluloza) i dwuwodnego wodorofosforanu wapnia (jako nieorganicznego nierozpuszczalnego wypełniacza) w konstruowaniu matrycowych stałych doustnych postaci leku zawierających niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Jako modelową substancję czynną wykorzystano ketoprofen (API).

Specyfika uwalniania API zależy od wzajemnych relacji ilościowych i lepkościowych składowych matrycy. W pracy pokazano, jak zmiany ilościowe składników matrycy wpływają na uwalnianie z niej API [6]. Poczynione spostrzeżenia mogą być przydatne w przemysłowych formułacjach o modyfikowanym uwalnianiu.

## Material i metody

Odczynniki, materiały i aparatura:

- substancja lecznicza: Ketoprofen – producent S.I.M.S.s.r.l., s. 27543T5,
- substancje pomocnicze:

- hydroksypropylometyloceluloza (HPMC) – (Meto-lose 60SH-50, Viscosity 50 cP – Shin-Etsu Chemical Co., Ltd);
- wapniowy wodorofosforan dwuwodny – (POCh S.A. Gliwice);
- Kollidon K30 – (BASF);
- stearynian magnezu – (POCh S.A. Gliwice),
- bufor fosforanowy pH = 7 OD FP X.  
Aparatura użyta do badań:
- spektrofotometr UV-VIS Nicolet Evolution 300 z programem operacyjnym Vision Pro-Thermo Electron Corporation;
- tabletkarka uderzeniowa Korsch typu EKO – (Erweka GmH);
- friabilator typu uTAR 220 – (Erweka GmH);
- twardościomierz typu TBH 125 – (Erweka GmH);
- aparat do badania uwalniania substancji czynnej z tabletek typu DT600 – (Erweka GmH);
- wolumetr ZD Polfa W2;
- wiskozymetr Brookfield model RVDV-III+CP – (BROOKFIELD ENGINEERING LABORATORIES, INC.);
- waga analityczna typu WPS 60/C – (Radwag);
- suwmiarka, model CD-15CP – (Mitutoyo).

## Metodyka badań

### Przygotowanie mas tabletkowych

Opierając się na dostępnym piśmiennictwie, wytworzono 3 wariantowe formułacje mas tabletkowych różniące się składem substancji budujących matryce [7–9]. Wersja pierwsza zawierała Kollidon K30 i hydroksypropylometylocelulozę (HPMC), wersja druga Kollidon K30 oraz wodorofosforan wapnia dwuwodny, a wersja trzecia HPMC i dwuwodny wodorofosforan wapnia [10–12]. We wszystkich przypadkach jako substancję poślizgową i smarującą użyto stearynianu magnezu. Jako modelową substancję leczniczą wykorzystano ketoprofen. Masy przygotowano w ilości 500 g na każdy skład formułacyjny (tab. 1). Masy tabletkowe poddano tabletkowaniu bezpośredniemu z użyciem tabletkarki ekscentrycznej. Proces tabletkowania prowadzono przy takim ustawieniu stempla górnego, aby uzyskać twardość tabletek w granicach 100 – 150 N. Zastosowano stemple płaskie o średnicy 11 mm.

**Tabela 1.** Skład recepturowy tabletek**Table 1.** The formula of tablets

| Substancje lecznicze oraz pomocnicze<br>Active substances and excipients | Formulacja I<br>Formulation I | Formulacja II<br>Formulation II | Formulacja III<br>Formulation III |
|--|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Ketoprofen   | 100                           | 100                             | 100                               |
| Kollidon K30   | 150                           | 150                             | 0                                 |
| Hydroksypropylometyloceluloza  | 245                           | 0                               | 245                               |
| Wodorofosforan wapnia dwuwodny   | 0                             | 245                             | 150                               |
| Stearynian magnezu   | 5                             | 5                               | 5                                 |

**Badania przeprowadzone na masie tabletkowej**

Przed sporządzeniem tabletek przeprowadzono podstawowe badania masy tabletkowej zalecane przez Farmakopeę Polską X (analiza sitowa, badanie gęstości nasypowej swobodnej, gęstości nasypowej po ubiciu czy pomiar kąta usypu) [13]. Do badań użyto po 100 g mas tabletkowych. Analizę sitową wykonano z użyciem zestawu sit: 0,315 mm, 0,16 mm, 0,09 mm, 0,08 mm, 0,063 mm (tab. 2–4).

Gęstość nasypową oraz gęstość po ubiciu wyznaczono, używając cylindra miarowego. Odmierzono 50 ml masy tabletkowej do naczynia pomiarowego. Całość umieszczono w urządzeniu wywołującym drgania

(wolumetrze) w celu ubicia mieszaniny. Po procesie ubijania zawartość cylindra zważono na wadze, a następnie wyznaczono gęstość nasypową swobodną, gęstość nasypową po ubiciu i współczynnik Carra (tab. 5).

Gęstość nasypową swobodną wyliczono według wzoru:

$$\text{gęstość nasypowa swobodna} = \frac{\text{masa mieszaniny}}{\text{objętość przed ubiciem}} \quad [\text{mg/ml}].$$

Gęstość nasypową po ubiciu wyliczono według wzoru:

$$\text{gęstość nasypowa po ubiciu} = \frac{\text{masa mieszaniny}}{\text{objętość po ubiciu}} \quad [\text{mg/ml}].$$

**Tabela 2.** Zestawienie wyników analizy sitowej dla masy tabletkowej formulacji I**Table 2.** The results of the sieve analysis of formulation I

| Rozmiar oczek sita [mm]<br>Mesh size sieve [mm]  | Masa mieszaniny na sicie [g]<br>The mass of the mixture on the sieve [g] | % masy początkowej<br>Initial weight % |
|--|--|--|
| 0,315  | 9,603  | 9,602                                  |
| 0,16   | 14,337   | 14,335                                 |
| 0,09   | 42,917   | 42,911                                 |
| 0,08   | 16,613   | 16,611                                 |
| 0,063  | 12,907   | 12,905                                 |
| Ilość odzyskanej masy początkowej 96,364%; straty 3,636%<br>The amount of recovered initial weight 96.364%; loss of 3.636% |  |  |

**Tabela 3.** Zestawienie wyników analizy sitowej dla masy tabletkowej formulacji II**Table 3.** The results of the sieve analysis of formulation II

| Rozmiar oczek sita [mm]<br>Mesh size sieve [mm]  | Masa mieszaniny na sicie [g]<br>The mass of the mixture on the sieve [g] | % masy początkowej<br>Initial weight % |
|--|--|--|
| 0,315  | 8,840  | 8,836                                  |
| 0,16   | 21,567   | 21,558                                 |
| 0,09   | 44,540   | 44,522                                 |
| 0,08   | 11,617   | 11,612                                 |
| 0,063  | 8,437  | 8,443                                  |
| Ilość odzyskanej masy początkowej 94,971%; straty 5,029%<br>The amount of recovered initial weight 94.971%; loss of 5.029% |  |  |

**Tabela 4.** Zestawienie wyników analizy sitowej dla masy tabletkowej formulacji III**Table 4.** The results of the sieve analysis of formulation III

| Rozmiar oczek sita [mm]<br>Mesh size sieve [mm]  | Masa mieszaniny na sicie [g]<br>The mass of the mixture on the sieve [g] | % masy początkowej<br>Initial weight % |
|--|--|--|
| 0,315  | 7,253  | 7,252                                  |
| 0,16   | 17,233   | 17,23                                  |
| 0,09   | 50,760   | 50,752                                 |
| 0,08   | 18,487   | 18,48                                  |
| 0,063  | 3,793  | 3,793                                  |
| Ilość odzyskanej masy początkowej 97,507%; straty 2,493%<br>The amount of recovered initial weight 97.507%; loss of 2.493% |  |  |

**Tabela 5.** Parametry granulometryczne mas tabletkowych**Table 5.** Grain size parameters tablet formulations

| Skład formułacyjny<br>The formula | Gęstość nasypowa [g/ml]<br>Bulk density [g/mL] |           | Współczynnik Carra [%]<br>Carr's index [%] | Kąt usypu<br>Angle of repose |
|-----------------------------------|--|-----------|--|------------------------------|
|                                   | swobodna                                       | po ubiciu |  |                              |
| Formulacja I                      | 0,396  | 0,507     | 28   | 43                           |
| Formulacja II                     | 0,450  | 0,577     | 28   | 31                           |
| Formulacja III                    | 0,429  | 0,565     | 32   | 36                           |

Współczynnik Carra wyliczono ze wzoru:

$$C = \frac{\text{gęstość nasypowa po ubiciu} - \text{gęstość nasypowa swobodna}}{\text{gęstość nasypowa swobodna}} \times 100\%$$

### Badania przeprowadzone na tabletkach

Analizę otrzymanych postaci leku przeprowadzono według zaleceń FP X – monografia „Tabletki” [13]. Otrzymane tabletki oceniono pod względem morfologicznym (wielkość, kształt i kolor) oraz zbadano ich parametry technologiczne, takie jak: jednolitość masy pojedynczych tabletek, odporność mechaniczną na ście-

ranie (badanie przeprowadzono z użyciem friablatora) i zgniatanie (badanie przeprowadzono twardościomierzem). Ze względu na charakter otrzymanych tabletek (tabletki o przedłużonym uwalnianiu) nie badano czasu ich rozpadu. Dane uzyskane dla tych parametrów zostały opracowane statystycznie za pomocą programu Microsoft Office Excel 2007 (tab. 6–8). Na podstawie otrzymanych danych (średnica, grubość, siła potrzebna do zgniecenia tabletki) obliczono współczynnik twardości – T (tab. 9).

Współczynnik twardości (T) obliczono na podstawie wzoru:

**Tabela 6.** Wartości podstawowych parametrów statystycznych opisujących masę i wymiary tabletek formulacji I**Table 6.** The values of basic statistical parameters describing the mass and dimensions of tablets – formulation I

| Parametr<br>Parameter  | Masa [g]<br>Weight [g] | Grubość [mm]<br>Thickness [mm] | Średnica [mm]<br>Diameter [mm] |
|--|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Średnia arytmetyczna (n = 20)<br>The arithmetic mean (n = 20)              | 0,501                  | 5,47                           | 11,02                          |
| Odchylenie standardowe ze średniej<br>The standard deviation from the mean | 0,0021                 | 0,0510                         | 0,0089                         |
| Mediana<br>Median  | 0,501                  | 5,48                           | 11,02                          |
| Modalna<br>Modal   | 0,501                  | 5,51                           | 11,02                          |
| Kurtoza<br>Kurtosis  | –0,202                 | 3,210                          | –0,526                         |

$$T = \frac{P_{maks.}}{2rh}$$

gdzie:

 $P_{maks.}$  – siła potrzebna do zgniecenia tabletki (kg),

r – średni promień tabletki (mm),

h – średnia grubość tabletki (mm).

**Tabela 7.** Wartości podstawowych parametrów statystycznych opisujących masę i wymiary tabletek formulacji II**Table 7.** The values of basic statistical parameters describing the mass and dimensions of tablets – formulation II

| Parametr<br>Parameter  | Masa [g]<br>Weight [g] | Grubość [mm]<br>Thickness [mm] | Średnica [mm]<br>Diameter [mm] |
|--|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Średnia arytmetyczna (n = 20)<br>The arithmetic mean (n = 20)              | 0,497                  | 4,35                           | 11,01                          |
| Odchylenie standardowe ze średniej<br>The standard deviation from the mean | 0,0035                 | 0,0169                         | 0,0088                         |
| Mediana<br>Median  | 0,496                  | 4,35                           | 11,01                          |
| Modalna<br>Modal   | 0,494                  | 4,34                           | 11,01                          |
| Kurtoza<br>Kurtosis  | 1,730                  | 0,593                          | -0,337                         |

**Tabela 8.** Wartości podstawowych parametrów statystycznych opisujących masę i wymiary tabletek formulacji III**Table 8.** The values of basic statistical parameters describing the mass and dimensions of tablets – formulation III

| Parametr<br>Parameter  | Masa [g]<br>Weight [g] | Grubość [mm]<br>Thickness [mm] | Średnica [mm]<br>Diameter [mm] |
|--|------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Średnia arytmetyczna (n = 20)<br>The arithmetic mean (n = 20)              | 0,502                  | 4,83                           | 10,99                          |
| Odchylenie standardowe ze średniej<br>The standard deviation from the mean | 0,0071                 | 0,0367                         | 0,0135                         |
| Mediana<br>Median  | 0,503                  | 4,83                           | 10,99                          |
| Modalna<br>Modal   | 0,508                  | 4,83                           | 10,99                          |
| Kurtoza<br>Kurtosis  | -1,109                 | 7,230                          | 1,876                          |

**Tabela 9.** Parametry statystyczne opisujące twardość wytworzonych tabletek**Table 9.** Statistical parameters describing the hardness of the tablets prepared

| Parametr<br>Parameter  | Formulacja I<br>Formulation I | Formulacja II<br>Formulation II | Formulacja III<br>Formulation III |
|--|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| Średnia arytmetyczna siły [N] potrzebnej do zgniecenia tabletki (n = 10)<br>The arithmetic mean force [N] necessary to crush the tablet (n = 10) | 167                           | 182                             | 162                               |
| Odchylenie standardowe ze średniej<br>The standard deviation from the mean   | 12,4526                       | 9,9337                          | 13,1926                           |
| Mediana<br>Median  | 172,5                         | 183,5                           | 161                               |
| Kurtoza<br>Kurtosis  | -1,110                        | 1,615                           | 0,686                             |
| Współczynnik twardości T [kg/mm <sup>2</sup> ]<br>Hardness factor T [kg/mm <sup>2</sup> ]  | 0,277                         | 0,380                           | 0,305                             |
| Ścieralność [%]<br>Abrasion [%]  | 0,09                          | 0,31                            | 0,14                              |

### Badanie uwalniania substancji czynnej z tabletek

W celu oceny możliwości wykorzystania przedstawionych formuacji jako matrycy dla NLPZ w tabletkach o przedłużonym działaniu zbadano dostępność farmaceutyczną ketoprofenu. Dostępność farmaceutyczną ketoprofenu z otrzymanych tabletek przeprowadzono metodą łopatkową, opierając się na FP X [5.17. Wytyczne dotyczące metod badania postaci leku. 5.17.1. Wskazówki dotyczące badania uwalniania]. Ze względu na modelowy i preformulacyjny charakter badań (matryca enteralna) jako płyn akceptorowy wykorzystano 900 ml bufor fosforanowy pH = 7 o temperaturze  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Do badań użyto po jednej tabletki z każdej formuacji, wykonując po 6 powtórzeń ( $n = 6$ ). Łopatka obracała się 50 razy na minutę. Próbkę pobierano co 30 minut przez 8 godzin. Na podstawie pomiarów absorbancji ( $\lambda = 255 \text{ nm}$ ) próbek obliczono z wyznaczonego równania kalibracyjnego:

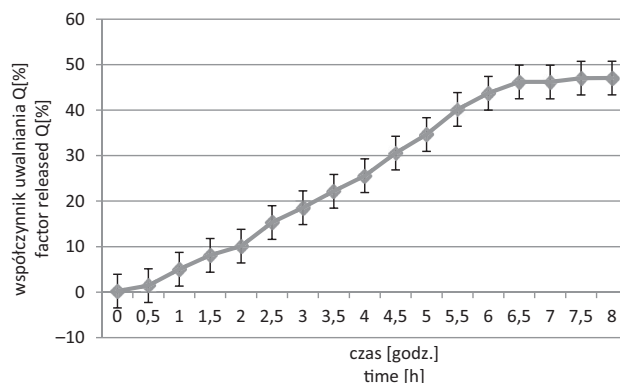
$$A = 0,7994c + 0,1368$$

$$R^2 = 0,9987; p = 0,05$$

stężenia ketoprofenu. Pozwoliło to obliczyć procentową ilość uwolnionej substancji czynnej (współczynnik uwalniania – Q). Na podstawie otrzymanych wyników wykonano wykresy Q (%) w funkcji czasu (minuty) (ryc. 1–3) i opisano je równaniami korelacyjnymi (tab. 10) [14].

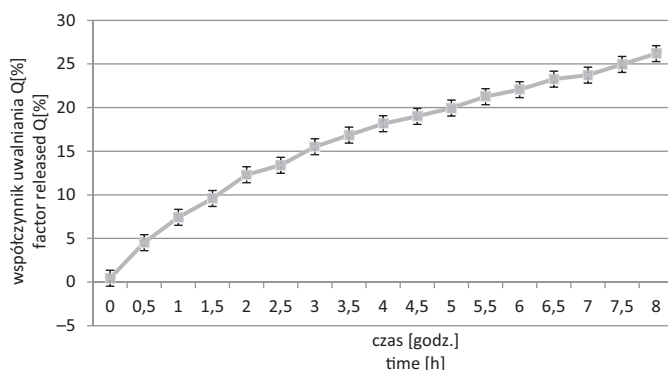
### Badania lepkości roztworów Kollidonu K30 i hydroksypropylometylocelulozy

Aby zbadać charakter lepkościowo-wiskozymetryczny hydrożelujących substancji pomocniczych, wykonano ich 1% roztwory w buforze fosforanowym pH = 7, które zbadano w wiskozymetrze w temperatu-



Ryc. 1. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formuacji I

Fig. 1. The curve of ketoprofen release from tablets – formulation I



Ryc. 2. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formuacji II

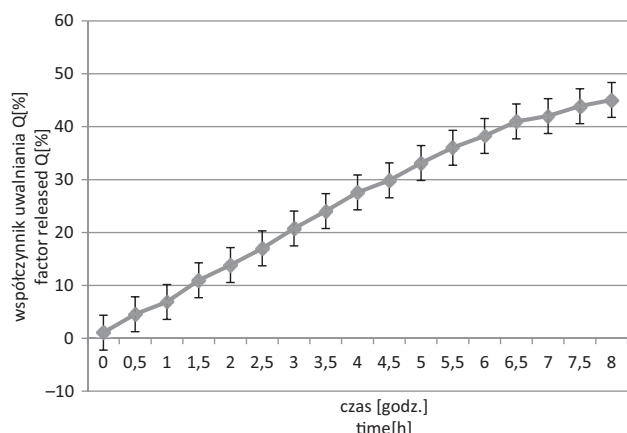
Fig. 2. The curve of ketoprofen release from tablets – formulation II

rze około  $32^\circ\text{C}$ . W ten sposób wyznaczono wartości takich parametrów, jak lepkość dynamiczna, naprężenie styczne i szybkość ścinania (ryc. 4, 5).

Tabela 10. Typy równań korelacyjnych dla formuacji I, II, III

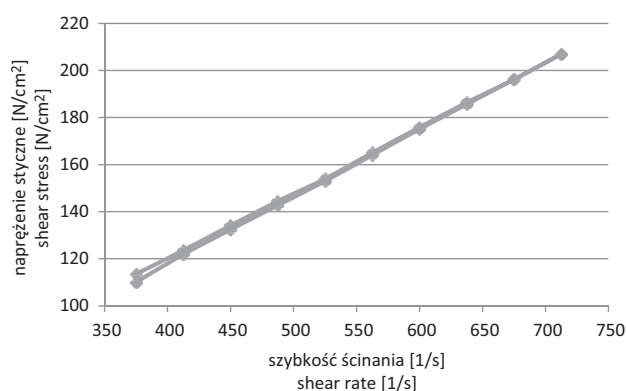
Table 10. Types of correlation equations for formulation I, II, II

| Regresja liniowa<br>Linear regression   | Regresja potęgowa<br>Power law regression | Regresja logarytmiczna<br>Logarithmic regression | Regresja wykładnicza<br>Exponential regression |
|---|---|--|--|
| Typy równań korelacyjnych dla formuacji I<br>Types of correlation equations for formulation I     |   |  |  |
| $y = 0,3384x - 0,4454$  | $y = 0,0465x^{1,7829}$                    | $y = 2,02\ln(x) - 1,381$                         | $y = 0,1743e^{0,2435x}$                        |
| $R^2 = 0,9784$  | $R^2 = 0,9578$                            | $R^2 = 0,8657$                                   | $R^2 = 0,7194$                                 |
| Typy równań korelacyjnych dla Formuacji II<br>Types of correlation equations for Formulation II   |   |  |  |
| $y = 1,4428x + 3,4057$  | $y = 1,3498x^{1,1441}$                    | $y = 9,3198\ln(x) - 1,9774$                      | $y = 3,4108e^{0,1475x}$                        |
| $R^2 = 0,947$   | $R^2 = 0,8551$                            | $R^2 = 0,9812$                                   | $R^2 = 0,5727$                                 |
| Typy równań korelacyjnych dla formuacji III<br>Types of correlation equations for formulation III |   |  |  |
| $y = 2,8764x - 0,2376$  | $y = 1,6448x^{1,242}$                     | $y = 17,536\ln(x) - 8,9115$                      | $y = 4,0013e^{0,1732x}$                        |
| $R^2 = 0,9885$  | $R^2 = 0,9754$                            | $R^2 = 0,9123$                                   | $R^2 = 0,7639$                                 |



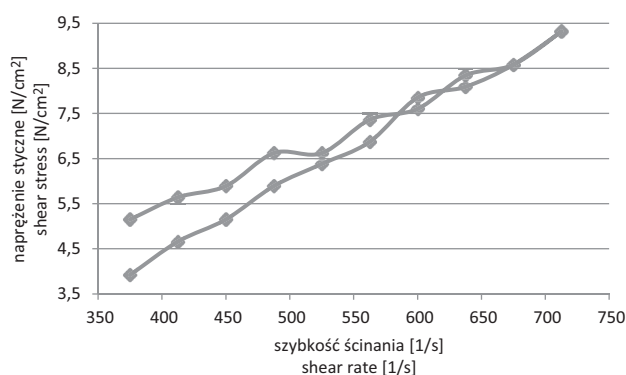
Ryc. 3. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formulacji III

Fig. 3. The curve of ketoprofen release from tablets – formulation III



Ryc. 4. Zależność naprężenia stycznego od szybkości ścinania dla 1% roztworu hydroksypropylometylocelulozy

Fig. 4. The dependence of the shear stress for a shear rate of 1% solution of hydroxypropylmethylcellulose



Ryc. 5. Zależność naprężenia stycznego od szybkości ścinania dla 1% roztworu Kollidonu K30

Fig. 5. The dependence of the shear stress for a shear rate of 1% solution of Kollidon K30

## Omówienie

### Omówienie wyników badań przeprowadzonych na masie tabletkowej

Z przeprowadzonej analizy sitowej wynika, że we wszystkich trzech formulacjach zdecydowana część masy tabletkowej zatrzymała się na sicie o wielkości oczek 0,09 mm. Najmniejsze straty i najmniejszą ilość substancji na sicie o najmniejszej średnicy oczek zaobserwowano w przypadku formulacji zawierającej wodorofosforan wapnia dwuwodny i hydroksypropylometylocelulozę (tab. 2–4). Może to świadczyć o większej średniej wielkości ziaren (składowych masy tabletkowej) w porównaniu z dwoma pozostałymi formulacjami.

Z analizy otrzymanych kątów usypu można stwierdzić, że najwyższą zdolność płynięcia ma masa tabletkowa zawierająca Kollidon K30 i wodorofosforan wapnia dwuwodny. Według klasyfikacji zaproponowanej przez FP X ta masa tabletkowa należy do proszków o dobrej zdolności do płynięcia. Formulacja zawierająca wodorofosforan wapnia dwuwodny i hydroksypropylometylocelulozę zalicza się do grupy o dość dobrej zdolności płynięcia. Najslabiej pod tym względem wypada pierwszy skład masy tabletkowej określony jako dostateczny (tab. 5).

Rezultaty oznaczenia gęstości nasypowej swobodnej i gęstości nasypowej po ubiciu, a także wyliczone na ich podstawie współczynniki Carra dla wszystkich formulacji były podobne (tab. 5). Wartości współczynnika Carra w formulacji I i II były tożsame. Wyższa wartość współczynnika w formulacji III wskazuje na większą tendencję zmiany objętości masy tabletkowej podczas tabletkowania. W późniejszych pracach nad tym składem można przeprowadzić próbę jego modyfikacji, aby uzyskać korzystniejsze parametry współczynnika Carra.

### Omówienie wyników badań przeprowadzonych na tabletkach

Otrzymano tabletki o gładkiej białej powierzchni, bez plam i uszkodzeń. Analizując parametry statystyczne morfologii otrzymanych tabletek, można zauważyć, że w każdej formulacji uzyskano stosunkowo małe wartości odchyłeń standardowych ze średniej arytmetycznej, co może świadczyć o niewielkiej różnicy pomiędzy masą, grubością i średnicą poszczególnych tabletek z serii a wartością średnią tych parametrów. Wartości mediany i modalnej, czyli odpowiednio wartości środkowej i najczęściej występującej, w większości przypadków są bardzo zbliżone lub wręcz pokrywają się z otrzymaną średnią arytmetyczną. Kurtoza z kolei informuje, jaki jest udział wartości skrajnych w wynikach pomiarów. Wartość kurtozy powyżej zera świadczy o tym, że wyniki są zbliżone do średniej arytmetycznej, a poniżej zera – o tym, że są bardziej rozrzucone. Na tej podstawie można stwierdzić, że najmniej wyników skraj-

nych w przypadku pomiarów masy tabletek wystąpiło w przypadku formulacji II, a dla pomiarów grubości i średnicy najmniej wyników skrajnych w przypadku tabletek formulacji III (tab. 6–8).

Rezultaty pomiarów twardości we wszystkich trzech formulacjach były porównywalne i zgodne z normami farmakopealnymi. Najwyższe wartości twardości wykazywały tabletki z formulacji II i III zawierające dwuwodny wodorofosforan wapnia. Im więcej tej składowej, tym większa twardość (formulacja II). Najmniejszą twardość wykazała formulacja I – niezawierająca wodorofosforanu wapnia (tab. 9).

Wyniki badania ścieralności we wszystkich formulacjach były zgodne z normami, ale zróżnicowane. Najwyższe wartości ścieralności wykazywały tabletki z formulacji II i III zawierające dwuwodny fosforan wapnia. Im więcej tej składowej, tym większa ścieralność – formulacja II (tab. 9).

Analiza profili uwalniania oraz opisujących je równań korelacyjnych wskazuje, że najkorzystniejsza kinetyka uwalniania (charakterystyczna dla form o przedłużonym uwalnianiu) występuje w przypadku formulacji III. W tym przypadku uwalnianie przebiega z kinetyką zerowego rzędu z bardzo małym udziałem kinetyki pierwszego rzędu. W formulacji I, gdzie obok HPMC występuje Kollidon K30, można również zaobserwować charakterystyczną dla kinetyki zerowego rzędu zależność liniową współczynnika uwalniania  $Q$  od czasu, jednak udział kinetyki pierwszego rzędu jest większy niż w formulacji III. Najwyższą zależność logarytmiczną (charakterystyczną dla kinetyki pierwszego rzędu) można zaobserwować w wynikach badania uwalniania dla formulacji II, która zawiera w składzie Kollidon K30 i wodorofos-

foran wapnia. Kollidon K30 powoduje w tym przypadku zmianę kinetyki uwalniania ketoprofenu z matrycy na mniej korzystną (ryc. 1–3) (tab. 10).

Krzywa uwalniania mająca charakter logarytmiczny może świadczyć o częściowej sorpcji substancji leczniczej w podłożu. Taka zależność w największym stopniu występuje w przypadku formulacji II. Mniejszy jej udział można zaobserwować w formulacji I, a w formulacji III zależność współczynnika uwalniania od czasu jest prawie dokładnie prostoliniowa. Może to świadczyć o interakcji – sorpcji między Kollidonom K30 a ketoprofenem, co również potwierdzi fakt, że w formulacjach zawierających hydroksypropylometylocelulozę współczynnik uwalniania po ośmiu godzinach miał wartość blisko 50%, natomiast w formulacji II (Kollidon K30 i wodorofosforan wapnia dwuwodny) jedynie około 26%.

Dla formulacji I jest charakterystyczne szybsze uwolnienie ketoprofenu – współczynnik uwalniania ( $Q$ ) osiąga wartość 50% już po 6,5 h. Szybsze uwolnienie ketoprofenu spowodował Kollidon K30 obecny w tej formulacji.

Badania lepkości strukturalnej wykazały, że lepkość roztworu hydroksypropylo-metylocelulozy jest znacznie większa niż roztworu Kollidonu K30. Spowolnienie uwalniania przez HPMC znajduje więc potwierdzenie w jej dużej wartości lepkości dynamicznej (ryc. 4, 5).

W przedstawionym modelowym układzie badań preformulacyjnych wykazano przydatności HPMC i Kollidonu K30 w technologii matryc hydrofilowych z ketoprofenem. HPMC jest składnikiem opóźniającym uwalnianie. Dodatek Kollidon K30 przyspiesza uwalnianie. Zmieniając jego ilość w formulacji, możemy regulować dynamikę uwalniania ketoprofenu.

## Piśmiennictwo

- [1] Haznar D., Garbacz G.: Wybrane aspekty technologii leków o modyfikowanym uwalnianiu. *Farm. Pol.* 2009, 65(10), 747–757.
- [2] Kostowski W., Herman Z.: *Farmakologia – Podstawy farmakoterapii*. PZWL, Warszawa 2004.
- [3] Sobczak M., Olędzka E., Kołodziejski W.L., Kuźmich R.: Polimery do zastosowań farmaceutycznych. *Polim. Med.* 2007, 52(6), 411–420.
- [4] Barba A.A., d'Amore M., Chirico S., Lamberti G., Titomanlio G.: Swelling of cellulose derivative (HPMC) matrix system for drug delivery. *Carbohydr. Polym.* 2009, 78(3), 469–474.
- [5] Rzeska A.: Preformulacja – współczesny trend czy źródło informacji o substancji i formie leku. *Farm. Przem.* 2009, 65(12), 877–884.
- [6] Kasperek R., Zimmer Ł., Zun M., Dwornicka D., Wojciechowska K., Poleszak E.: The application of povidone in the preparation of modified release tablets. *Cur. Iss. Pharm. Med. Sci.* 2016, 29, 2, 71–78.
- [7] Li W., Woldu A., Araba L., Winstead D.: Determination of water penetration and drug concentration profiles in HPMC based matrix tablets by near infrared chemical imaging. *J. Pharm. Sci.* 2010, 99(7), 3081–3088.
- [8] Solinis M.A., de la Cruz Y., Hernandez R.M., Gascon A.R., Calvo B., Pedraz J.L.: Release of ketoprofen enantiomers from HPMC K100M matrices diffusion studies. *Int. J. Pharm.* 2002, 239(1–2), 61–68.
- [9] Salsa T., Veiga F., Teixeira-Dias J.J.C., Pina M.E.: Effect of polymer hydration on the kinetic release of drugs: A study of Ibuprofen and Ketoprofen in HPMC matrices. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2003, 29(3), 289–297.
- [10] Gashi Z., Censi R., Malaj L., Gobetto R., Mozzicafreddo M., Angeletti M., Masic A., Di Martino P.: Differences in the interaction between aryl propionic acid derivatives and poly(vinylpyrrolidone) K30: A multi-methodological approach. *J. Pharm. Sci.* 2009, 98(11), 4216–4228.
- [11] Di Martino P., Joivis E., Gobetto R., Masic A., Palmieri G.F., Martelli S.: Ketoprofen-poly(vinylpyrrolidone) physical interaction. *J. Crystal Growth* 2004, 265(1–2), 302–308.
- [12] Zerrouk N., Mennini N., Maestrelli F., Chemtob Ch., Mors P.: Comparison of the effect of chitosan and polyvinylpyrrolidone on dissolution properties and analgesic effect of naproxen. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 2004, 57(1), 93–99.

[13] Farmakopea Polska X; PTFarm, 2014, Warszawa.

[14] **Tita B., Fulias A., Bandur G., Marian E., Tita D.:** Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2011, 56(2), 221–227.

**Adres do korespondencji:**

Wojciech Linka  
Zakład Technologii Postaci Leku  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
ul. Jana Muszyńskiego 1  
90-151 Łódź  
tel.: (42) 677 92 40, +48 601 30 61 81  
e-mail: wojciech.linka@umed.lodz.pl

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 24.12.2016 r.

Po recenzji: 16.02.2017 r.

Zaakceptowano do druku: 16.02.2017 r.

Received: 24.12.2016

Revised: 16.02.2017

Accepted: 16.02.2017