Zastosowanie syntetycznych i półsyntetycznych polimerów (Kollidon K25, Kollidon K90, hydroksyetyloceluloza) jako nośników ketoprofenu w stałych doustnych postaciach leku o przedłużonym uwalnianiu. Wpływ wybranych niejonowych surfaktantów (Tween 80 i Rofam 70) na kinetykę uwalniania

Applications of synthetic and semisynthetic polymers (Kollidon K25, Kollidon K90 and Hydroksyethylcellulose) as carriers of ketoprofen in solid oral prolonged release dosage forms. The impact of selected non-ionic surfactants (Tween 80 and Rofam 70) on the release kinetics

Wojciech Linka^{A–F}, Monika Kamińska^B, Michał Krzysztof Kołodziejczyk^{C,E,F}

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

Polymers in Medicine, ISSN 0370-0747 (print), ISSN 2451-2699 (online)

Polim Med. 2019;49(1):5–18

Adres do korespondencji

Wojciech Linka
e-mail: wojciech.linka@umed.lodz.pl

Źródła finansowania

Brak

Konflikt interesów

Nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 30.12.2017 r.

Po recenzji: 8.03.2019 r.

Zaakceptowano do druku: 14.05.2019 r.

Cytowanie

Linka W, Kamińska M, Kołodziejczyk MK. Zastosowanie syntetycznych i półsyntetycznych polimerów (Kollidon K25, Kollidon K90, hydroksyetyloceluloza) jako nośników ketoprofenu w stałych doustnych postaciach leku o przedłużonym uwalnianiu. Wpływ wybranych niejonowych surfaktantów (Tween 80 i Rofam 70) na kinetykę uwalniania. *Polim Med.* 2019;49(1):5–18. doi:10.17219/pim/109360

DOI

10.17219/pim/109360

Copyright

© 2019 by Wrocław Medical University
This is an article distributed under the terms of the
Creative Commons Attribution 3.0 Unported (CC BY 3.0)
(<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>)

Streszczenie

Wprowadzenie. Matryce hydrofilowe użyte jako doustne postacie leków o przedłużonym uwalnianiu są aplikacyjnie odpowiednim podłożem dla krótko działających NLPZ – ketoprofenu. Odpowiednio dobrana matryca hydrofilowa w doustnych preparatach może znacząco poprawić skuteczność działania i bezpieczeństwo stosowania ketoprofenu.

Cel pracy. Zbadanie przydatności polimerów (syntetycznego Kollidonu K25 i K90 oraz półsyntetycznego – hydroksyetylocelulozy) i dwuwodnego wodorofosforanu wapnia (jako nieorganicznego wypełniacza) w technologii matrycowych stałych doustnych postaci leku z ketoprofenem. Zbadanie wpływu niejonowych surfaktantów (Tween 80, Rofam 70) na kinetykę uwalniania.

Materiał i metody. Ketoprofen, HEC, Kollidon K25 i K90, wapniowy wodorofosforan, stearynian magnezu. Inkorporacja. Badania mas tabletkowych. Tabletkowanie bezpośrednie. Badanie parametrów farmakopealnych i dostępności farmaceutycznej. Aproksymacja otrzymanych wyników.

Wyniki. Wyniki przeprowadzonych badań granulometrycznych mas tabletkowych były zgodne z normami farmakopealnymi. Rezultaty badań morfologicznych i biofarmaceutycznych otrzymanych matryc (tabletek) były zgodne z normami farmakopealnymi dla formułacji z HEC, K25 i K90. Wyniki uwalniania najbardziej zbliżone do kinetyki zerowego rzędu otrzymano dla matrycy zawierającej HEC i K25. Tween 80 dodany do 0,1N HCl przyspieszał uwalnianie ketoprofenu, natomiast Rofam 70 spowalniał. Tween 80 i Rofam 70 dodany do buforu pH 7,4 przyspieszał uwalnianie ketoprofenu.

Wnioski. W przedstawionym modelowym układzie badań preformulacyjnych wykazano przydatność HEC i Kollidonu K25 w technologii matryc hydrofilowych z ketoprofenem. Tenzydy dodane do medium nie wpływały na szybkość uwalniania ketoprofenu.

Słowa kluczowe: ketoprofen, hydroksyetyloceluloza, Kollidon K25, Tween 80, Rofam 70

Abstract

Background. Hydrophilic matrices used as oral forms of sustained release drugs are a suitable application medium for short-acting nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) – ketoprofen. A properly selected hydrophilic matrix in oral preparations may significantly increase efficacy and application safety of ketoprofen.

Objectives. The aim of the research was to analyze the usefulness of polymers (synthetic Kollidon K25 and K90, semi-synthetic hydroxyethylcellulose) and calcium hydrogen phosphate dihydrate (as an inorganic filler) in manufacturing solid oral matrix forms of ketoprofen and to study of the effect of non-ionic surfactants (Tween 80, Rofam 70) on release kinetics.

Material and methods. Ketoprofen, HEC, Kollidon K25, and K90, calcium hydrogen phosphate, magnesium stearate. Incorporation. Studies on the tablet mass. Direct tableting. Studies on the pharmacopoeial parameters and pharmaceutical availability. Approximation of the results.

Results. The results of the granulometric studies on tablet mass were in accordance with pharmacopoeial standards. The results of morphological and biopharmaceutical studies of the obtained matrices (tablets) were consistent with the pharmacopoeial standards for formulations with HEC, K25 and K90. The release results most closely related to row 0 kinetics were obtained for the matrix containing HEC and K25. Tween 80 added to 0.1N HCl accelerated the release of ketoprofen, while Rofam 70 decelerated it. Tween 80 and Rofam 70 added to the pH 7.4 buffer accelerated the release of ketoprofen.

Conclusions. The presented model system of preformulation studies showed the usefulness of HEC and Kollidon K25 in the technology of hydrophilic matrices with ketoprofen. Surfactants added to the medium do not affect the release rate of ketoprofen.

Key words: Tween 80, ketoprofen, hydroxyethylcellulose, Kollidon K25, Rofam 70

Wprowadzenie

Odpowiedni skład matrycy hydrofilowej zwiększa skuteczność działania ketoprofenu, zmniejsza działania niepożądane oraz poprawia komfort i wygodę stosowania leku.¹ Jednym z najczęściej występujących skutków ubocznych stosowania ketoprofenu jest działanie wrzodotwórcze na śluzówkę żołądka przewodu pokarmowego.² Odpowiednia matryca hydrofilowa mogłaby znacząco zmniejszyć to negatywne działanie.^{3–5}

Aby uwalnianie z matrycy było jak najbardziej zbliżone do kinetyki zerowego rzędu, należy w badaniach preformulacyjnych empirycznie określić jakościowy i ilościowy udział składowych matrycy.⁶

Celem pracy było zbadanie przydatności polimerów (syntetycznych Kollidonów K25 i K90; półsyntetycznych – hydroksyetylocelulozy) i dwuwodnego wodorofosforanu wapnia (jako nieorganicznego, nierozpuszczalnego wypełniacza) w konstruowaniu matrycowych stałych doustnych postaci leku z ketoprofenem (ang. *active pharmaceutical ingredient* – API).

Specyfika uwalniania API zależy od wzajemnych relacji ilościowo-lepkościowych składowych matrycy oraz od rodzaju i składu płynu akceptorowego (medium).⁷ Ze względu na przynależność ketoprofenu do II grupy systemu klasyfikacji biofarmaceutycznej (ang. *biopharmaceutics classification system* – BCS) zaproponowane zostały modyfikacje do testu uwalniania przez wprowadzenie niejonowych surfaktantów (innowacyjnego Rofamu 70 oraz referencyjnego Tweenu 80) do płynu akceptorowego.^{8,9}

Materiał i metody

Odczynniki, materiały i aparatura

Substancja lecznicza:

- ketoprofen (S.I.M.S srl, Società Italiana Medicinali Scandicci, Florencja, Włochy).

Substancje pomocnicze:

- hydroksyetyloceluloza (HEC; 2-Hydroxyethyl cellulose, average $M_w \sim 250,000$; Sigma-Aldrich, Polska);
- wapniowy wodorofosforan dwuwodny (POCH S.A., Gliwice, Polska);
- Kollidon K25 (Sigma-Aldrich, Polska);
- Kollidon K90 (Sigma-Aldrich, Polska);
- stearynian magnezu (POCH S.A., Gliwice, Polska);
- Tween 80 (Sigma-Aldrich, Polska);
- Rofam 70 (Instytut Ciężkiej Syntezy Organicznej „Blachownia”, Kędzierzyn-Koźle, Polska);
- kwas solny 0,1M, odważka analityczna (Chempur, Piaski Śląskie, Polska);
- diwodorofosforan potasu (POCH S.A., Gliwice, Polska);
- wodorofosforan disodu (POCH S.A., Gliwice, Polska);
- chlorek sodu (Eurochem BGD Sp. z o.o., Tarnów, Polska).

Aparatura użyta do badań:

- tabletkarka uderzeniowa Korsch typu EKO (Erweka GmbH, Heusenstamm, Niemcy);
- aparat do przeprowadzania uwalniania substancji czynnej z tabletek typu DT600 (Erweka GmbH);
- twardościomierz typu TBH 125 (Erweka GmbH);
- friabilator typu uTar 220 (Erweka GmbH);
- wolumetr ZD Polfa W2 (Polfa, Warszawa, Polska);

- analizator sitowy (Haver & Boecker, Oelde, Niemcy);
- spektrofotometr UV-VIS Nicolet Evolution 300 z programem operacyjnym Vision Pro-Thermo Electron Corporation (Thermo Fisher Scientific, Waltham, Stany Zjednoczone);
- waga analityczna typu WPS 60/C (Radwag, Radom, Polska);
- suwmiarka – model CD-15CP (Mitutoyo, Kawasaki, Japonia).

Metodyka badań

Przygotowanie mas tabletkowych

Opierając się na dostępnym piśmiennictwie, otrzymano 4 wariantowe formułacje mas tabletkowych różniące się składem substancji stanowiących matrycę. Wybrano 4 warianty, tj. wykonano 4 formułacje zawierające różne elementy budujące matrycę w ilości 245 mg: formułacja I zawierała HEC jako element budujący matrycę, formułacja II – fosforan dwuwapniowy, formułacja III – Kollidon K90, formułacja IV – HEC. Fosforan wapnia stanowił obojętny nieorganiczny składnik budujący matrycę (występujący w największej ilości). W każdej formułacji do elementu budującego matrycę dodano składnik uzupełniający w ilości 150 mg: formułacja I – Kollidon K25, formułacja II – Kollidon K90, formułacja III – Kollidon K25, formułacja IV – Kollidon K90.^{10–14} We wszystkich formułacjach substancją poślizgową i smarującą był stearynian magnezu. Jako modelową substancję leczniczą zastosowano ketoprofen. Masy tabletkowe przygotowano w ilości 1000 g na każdy skład formułacyjny (tabela 1). Składowe formułacyjne i ketoprofen rozdrobniono w młynku i ujednolicono, przesiewając przez sito 0,1 mm. Wymieszano w dużym młynku w kolejności od składników występujących w największej ilości do ilości najmniejszej, na końcu dodając stearynian magnezu. Masy tabletkowe poddano tabletkowaniu bezpośredniemu z użyciem tabletkarki ekscentrycznej (uderzeniowej). Zastosowano stemple płaskie o średnicy 11 mm.

Badania przeprowadzone na masach tabletkowych

Przed procesem tabletkowania wykonano podstawowe badania mas tabletkowych zaleconych przez Farmakopeę Polską XI (FP XI) – analiza sitowa, badanie gęstości nasypowej

Tabela 2. Zestawienie wyników analizy sitowej dla masy tabletkowej (30,0 g) formułacji

Table 2. Results of sieve analysis (30.0 g) of the formulations

Rozmiar oczek sita [mm]	Masa mieszaniny na sicie [g]	Masa początkowa [%]
Formulacja I		
0,315	1,817	9,39
0,15	4,082	27,27
0,09	13,161	47,20
0,08	3,51	12,70
0,063	1,456	5,85
Ilość odzyskanej masy początkowej: 80,16%; straty: 19,92%		
Formulacja II		
0,315	9,514	33,38
0,15	2,731	15,77
0,09	12,179	44,26
0,08	0,569	1,90
0,063	0,665	2,22
Ilość odzyskanej masy początkowej: 97,52%; straty: 2,47%		
Formulacja III		
0,315	14,431	46,43
0,15	5,369	21,90
0,09	7,579	26,93
0,08	0,463	1,21
0,063	0,00	0,33
Ilość odzyskanej masy początkowej: 96,80%; straty: 3,20%		
Formulacja IV		
0,315	9,878	35,59
0,15	10,292	38,97
0,09	6,314	22,71
0,08	0,594	1,31
0,063	0,00	0,00
Ilość odzyskanej masy początkowej: 98,58%; straty: 1,41%		

wej swobodnej, gęstości nasypowej po ubiciu, pomiar kąta usypu.¹⁵ Do badań użyto po 30 g mas tabletkowych. Analizę sitową wykonano z zastosowaniem zestawu sit: 0,315 mm; 0,16 mm; 0,09 mm; 0,08 mm i 0,063 mm (tabela 2).

Badanie gęstości nasypowej i gęstości po ubiciu wykonano przy użyciu cylindra miarowego. Odmierzono 50 mL masy

Tabela 1. Skład recepturowy tabletek

Table 1. Formula of the tablets

Substancje lecznicze oraz pomocnicze	Formulacja I	Formulacja II	Formulacja III	Formulacja IV
Ketoprofen	100	100	100	100
Fosforan dwuwapniowy	0	245	0	0
Kollidon K25	150	0	150	0
Kollidon K90	0	150	245	150
Hydroksytyloceluloza	245	0	0	245
Stearynian magnezu	5	5	5	5

Tabela 3. Parametry granulometryczne mas tabletkowych

Table 3. Granulometric parameters of tablet formulations

Skład formularyjny	Objętość po ubiciu [mL]	Masa mieszaniny [g]	Gęstość nasypowa swobodna [g/mL]	Gęstość nasypowa po ubiciu [g/mL]	Współczynnik Carra [%]	Współczynnik Hausnera	Kąt usypu
Formulacja I	39,00 ±0,0000	20,689 ±0,0899	0,41378	0,52377	0,21	1,2658	56,00° ±1,0000
Formulacja II	37,5 ±0,2887	26,803 ±0,3192	0,53606	0,7244	0,26	1,3513	41,67° ±0,5774
Formulacja III	40,00 ±0,2887	25,474 ±0,1273	0,5094	0,63685	0,2	1,25	21,00° ±1,000
Formulacja IV	39 ±0,5774	23,582 ±0,2271	0,47164	0,60466	0,22	1,282	37,67° ±0,5774

tabletkowej poszczególnych formulacji do naczynia pomiarowego. Naczynie umieszczono w wolumetrze wykonującym drgania w celu ubicia mieszaniny. Po procesie ubijania zawartość cylindra zważono na wadze. Otrzymane wyniki pozwoliły na obliczenie gęstości nasypowej, gęstości (swobodnej) po ubiciu, współczynnika Carra oraz Hausnera (tabela 3).

Gęstość nasypową wyliczono, posługując się wzorem:

$$\text{gęstość nasypowa} = \frac{\text{masa mieszaniny [mg]}}{\text{objętość przed ubiciem [mL]}}$$

Gęstość po ubiciu wyliczono ze wzoru:

$$\text{gęstość po ubiciu} = \frac{\text{masa mieszaniny [mg]}}{\text{objętość po ubiciu [mL]}}$$

Współczynnik Carra (C) wyliczono ze wzoru:

$$C = \frac{\text{objętość przed ubiciem} - \text{objętość po ubiciu}}{\text{objętość przed ubiciem}} \times 100$$

Współczynnik Hausnera (H) wyliczono ze wzoru:

$$H = \frac{\text{objętość przed ubiciem}}{\text{objętość po ubiciu}}$$

Pomiar kąta usypu wykonano z użyciem szklanego lejka zgodnie z wytycznymi FP XI, mierzono wysokość i średnicę podstawy powstałego stożka. Badania powtarzano trzykrotnie dla każdej masy tabletkowej. Wartości kąta usypu wyliczono wg wzoru:

$$\text{tg}(\alpha) = \frac{\text{wysokość}}{0,5} \times \text{podstawa}$$

Badania przeprowadzone na tabletkach

Analizę otrzymanych postaci leku przeprowadzono wg zaleceń FP XI.¹⁵ Otrzymane tabletki oceniono pod względem morfologicznym (wielkość, kształt i kolor) oraz zbadało ich parametry technologiczne, takie jak: jednolitość masy pojedynczych tabletek, odporność mechaniczną na ścieranie (badanie przeprowadzono z użyciem friabilatora) i zgniatanie (badanie przeprowadzono twardościomierzem), jednolitość zawartości substancji czynnej w tabletkach. Ze względu na charakter otrzymanych tabletek (tabletki o prze-

dłużonym uwalnianiu) nie badano czasu ich rozpadu. Dane uzyskane dla tych parametrów zostały opracowane statystycznie za pomocą programu Microsoft Office Excel 2016 MSO (16.0.4266.1001; 64-bitowa), tabela 4. Na ich podstawie (średnica, grubość, siła potrzebna do zgniecenia tabletki) obliczono współczynnik twardości (tabela 5).

Tabela 4. Wartości podstawowych parametrów statystycznych opisujących masę i wymiary tabletek

Table 4. Values of basic statistical parameters describing the mass and dimensions of tablets

Formulacja I			
Parametr	masa [g]	grubość [mm]	średnica [mm]
M (n = 20)	0,4986	5,422	11,022
SD	0,009516744	0,08612109	0,026277867
Me	0,498	5,415	11,03
Mo	0,494	5,34	11,01
Kurt	-0,126209327	-0,70654155	7,633611966
Formulacja II			
Parametr	masa [g]	grubość [mm]	średnica [mm]
M (n = 20)	0,4905	4,3180	11,0515
SD	0,0075	0,0574	0,033446737
Me	0,49	4,31	11,05
Mo	0,49	4,31	11,05
Kurt	0,0314	1,2968	2,485087572
Formulacja III			
Parametr	masa [g]	grubość [mm]	średnica [mm]
M (n = 20)	0,4968	5,5016	11,109
SD	0,0095	0,0914	0,18856522
Me	0,4983	5,5117	11,07
Mo	0,501	5,4921	11,07
Kurt	-0,4809	-0,7468	18,86129639
Formulacja IV			
Parametr	masa [g]	grubość [mm]	średnica [mm]
M (n = 20)	0,4993	5,392	11,0265
SD	0,00732	0,0764	0,125918729
Me	0,4980	5,38	11,06
Mo	0,4972	5,38	11,09
Kurt	0,2286	1,8324	15,41815085

Tabela 5. Parametry statystyczne opisujące twardość otrzymanych tabletek

Table 5. Statistical parameters describing the hardness of the tablets prepared

Parametr	Formulacja I	Formulacja II	Formulacja III	Formulacja IV
M siły potrzebnej do zgniecenia tabletki [N] ($n = 10$)	111,9	42,6	36,5	62,6
SD	6,315	3,684	2,206	2,697
Me	112	42	36	62
Kurt	−0,549	−1,567	2,268	0,593
Współczynnik twardości T [kg/mm ²]	0,191	0,092	0,061	0,107
Ścieralność [%]	0,48	2,37	3,47	0,93

Współczynnik twardości (T) obliczono na podstawie wzoru:

$$T = \frac{P_{\max}}{2r}$$

gdzie:

$P_{\max}$ – siła potrzebna do zgniecenia tabletki [kg],

r – średni promień tabletki [mm],

h – średnia grubość tabletki [mm].

Badanie jednolitości zawartości substancji czynnej w tabletkach

Badanie B dla 10 tabletek formulacji I i IV przeprowadzono zgodnie z wytycznymi FP XI. Oznaczenie zawartości wykonano metodą potencjometryczną (FP XI).

Badanie uwalniania substancji czynnej z tabletek

Badanie uwalniania substancji czynnej przeprowadzono dla formulacji I i IV. Formułacje II i III zostały odrzucone, ponieważ nie spełniały norm farmakopealnych dotyczących ścieralności (uzyskano wartości ścieralności powyżej 1%).

W celu oceny możliwości wykorzystania przedstawionych formułacji jako matryc dla niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w tabletkach o przedłużonym działaniu zbadano dostępność farmaceutyczną ketoprofenu. Dostępność farmaceutyczną ketoprofenu z otrzymanych tabletek przeprowadzono metodą łopatkową na podstawie wytycznych FP XI. Ze względu na charakter substancji biologicznie czynnej (drażniące działanie na śluzówki żołądka; docelowo tabletka powinna być pokryta otoczką enteralną nierozpuszczalną w środowisku 0,1N HCl) odstąpiono od uwalniania w fazie kwasu i buforu. Natomiast preformulacyjny charakter badań sprawił, że użyto kolejno 7 rodzajów płynów akceptorowych w ilości 500 mL o temperaturze $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (tabela 6). Ze względu na przynależność ketoprofenu do II grupy BCS czynnikiem ograniczającym dostępność farmaceutyczną jest jego słaba rozpuszczalność (51 mg/L). W celu poprawy rozpuszczalności ketoprofenu zmodyfikowano skład płynów biorecznych przez dodatek niejonowych surfaktantów – Tween 80 i Rofam 70. Surfactanty dodano w ilościach

przekraczających (ok. 56%) krytyczne stężenie micelarne (ang. *critical micelle concentration* – CMC). Według piśmiennictwa CMC w 0,1N HCl dla Tween 80 wynosi 13–15 mg/L, a dla Rofam 70–510 mg/L.⁹ W badaniach zastosowano 500 mL objętości medium (w stosunku do dawki 100 mg ketoprofenu), żeby w płynie biorecznym, który został zmodyfikowany obecnością surfaktanta, uzyskać jego stężenie powyżej CMC (jak najmniejsza ilość tenzydu w stosunku do dawki ketoprofenu). Do badań użyto po jednej tabletki z każdej formułacji, wykonując po 6 powtórzeń ($n = 6$). Łopatka obracała się 50 razy na min. Uwalnianie prowadzono przez 475 min. Próbkę pobierano w następujących interwałach czasowych: co 5 min (do 40. min uwalniania), co 15 min (do 115. min uwalniania) i 60 min (do 475. min uwalniania). Na podstawie pomiarów absorbancji ($\lambda = 230$ –350 nm) próbek (w odpowiednim medium) obliczono z wyznaczonych równań kalibracyjnych:

- dla wody ($\lambda = 257$ nm): $R^2 = 0,9962$; $p < 0,05$,
- dla 0,1N HCl ($\lambda = 260$ nm): $R^2 = 0,9943$; $p < 0,05$,
- dla buforu pH 7,4 ($\lambda = 262$ nm): $A = 0,5935c + 0,0586$; $R^2 = 0,9976$; $p < 0,05$,
- dla 0,1N HCl + Tween 80 ($\lambda = 260$ nm): $A = 0,7253c + 0,6437$; $R^2 = 0,9936$; $p < 0,05$,
- dla 0,1N HCl + Rofam 70 ($\lambda = 260$ nm): $A = 0,5494c + 0,3746$; $R^2 = 0,9874$; $p < 0,05$,
- dla buforu pH 7,4 + Tween 80 ($\lambda = 262$ nm): $A = 0,6469c + 0,0853$; $R^2 = 0,9947$; $p < 0,05$,

Tabela 6. Płyny akceptorowe użyte do uwalniania

Table 6. Acceptor fluids used for release

Medium (na 1 tabletkę)	Formulacja I	Formulacja IV
Woda	500 mL	500 mL
0,1N HCl	500 mL	500 mL
Bufor fosforanowy pH 7,4	500 mL	500 mL
Tween 80 + 0,1N HCl	11,76 mg + ad 500 mL	11,76 mg + ad 500 mL
Rofam 70 + 0,1N HCl	400 mg + ad 500 mL	400 mg + ad 500 mL
Tween 80 + bufor fosforanowy pH 7,4	11,76 mg + ad 500 mL	11,76 mg + ad 500 mL
Rofam 70 + bufor fosforanowy pH 7,4	400 mg + ad 500 mL	400 mg + ad 500 mL

– dla buforu pH 7,4 + Rofam 70 ($\lambda = 262 \text{ nm}$): $A = 0,7593c + 0,4258$; $R^2 = 0,9953$; $p < 0,05$ stężenia ketoprofenu. Pozwoliło to obliczyć procentową ilość uwolnionej substancji czynnej (współczynnik uwalniania – Q).

Na podstawie otrzymanych wyników wykonano wykresy Q [%] w funkcji czasu [min] (ryc. 1–14) i opisano je równaniami korelacyjnymi (tabela 7).¹⁶

Tabela 7. Równania korelacyjne

Table 7. Correlation equations

Regresja liniowa	Regresja potęgowa	Regresja logarytmiczna	Regresja wykładnicza
Typy równań korelacyjnych dla formulacji I w wodzie			
$y = 0,0813x + 28,83$	$y = 8,439\ln(x) + 5,3337$	$y = 14,938x^{0,2275}$	$y = 25,057e^{0,0026x}$
$R^2 = 0,6583$	$R^2 = 0,98025$	$R^2 = 0,96194$	$R^2 = 0,3919$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji IV w wodzie			
$y = 0,043x + 45,384$	$y = 9,5281x^{0,3658}$	$y = 6,9564\ln(x) + 23,569$	$y = 32,781e^{0,0018x}$
$R^2 = 0,2574$	$R^2 = 0,675$	$R^2 = 0,8694$	$R^2 = 0,122$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji I w 0,1N HCl			
$y = 0,3384x - 0,4454$	$y = 5,0849x^{0,2958}$	$y = 5,8851\ln(x) - 5,5115$	$y = 0,1743e^{0,2435x}$
$R^2 = 0,9784$	$R^2 = 0,93042$	$R^2 = 0,86599$	$R^2 = 0,7194$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji IV w 0,1N HCl			
$y = 0,0109x + 29,863$	$y = 24,54x^{0,0565}$	$y = 1,7211\ln(x) + 24,003$	$y = 29,799e^{0,0003x}$
$R^2 = 0,625$	$R^2 = 0,9292$	$R^2 = 0,952$	$R^2 = 0,5785$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji I w 0,1N HCl + Tween 80			
$y = 0,3384x - 0,4454$	$y = 5,4939x^{0,2912}$	$y = 5,9087\ln(x) - 4,5274$	$y = 0,1743e^{0,2435x}$
$R^2 = 0,9784$	$R^2 = 0,96556$	$R^2 = 0,91155$	$R^2 = 0,7194$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji IV w 0,1N HCl + Tween 80			
$y = 0,0116x + 30,771$	$y = 25,894x^{0,0518}$	$y = 1,6527\ln(x) + 25,347$	$y = 30,757e^{0,0004x}$
$R^2 = 0,694$	$R^2 = 0,8738$	$R^2 = 0,8713$	$R^2 = 0,6537$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji I w 0,1N HCl + Rofam 70			
$y = 0,0486x + 11,916$	$y = 6,3076x^{0,2549}$	$y = 5,2144\ln(x) - 2,2628$	$y = 13,707e^{0,0021x}$
$R^2 = 0,873$	$R^2 = 0,90708$	$R^2 = 0,85911$	$R^2 = 0,91494$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji IV w 0,1N HCl + Rofam 70			
$y = 0,0042x + 30,031$	$y = 27,686x^{0,0233}$	$y = 0,7033\ln(x) + 27,594$	$y = 30,018e^{0,0001x}$
$R^2 = 0,5527$	$R^2 = 0,9267$	$R^2 = 0,934$	$R^2 = 0,5386$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji I w buforze fosforanowym pH 7,4			
$y = 0,0576x + 21,151$	$y = 9,7187x^{0,2476}$	$y = 7,2643\ln(x) - 1,3946$	$y = 21,578e^{0,0018x}$
$R^2 = 0,9479$	$R^2 = 0,9823$	$R^2 = 0,9266$	$R^2 = 0,8544$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji IV w buforze fosforanowym pH 7,4			
$y = 0,0168x + 40,07$	$y = 31,959x^{0,0648}$	$y = 2,6475\ln(x) + 31,058$	$y = 39,95e^{0,0004x}$
$R^2 = 0,6188$	$R^2 = 0,9101$	$R^2 = 0,9415$	$R^2 = 0,5612$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji I w buforze fosforanowym pH 7,4 + Tween 80			
$y = 0,0574x + 24,003$	$y = 11,711x^{0,2272}$	$y = 7,2878\ln(x) + 1,3052$	$y = 24,371e^{0,0017x}$
$R^2 = 0,9411$	$R^2 = 0,9819$	$R^2 = 0,9334$	$R^2 = 0,848$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji I w buforze fosforanowym pH 7,4 + Rofam 70			
$y = 0,053x + 26,659$	$y = 13,61x^{0,2074}$	$y = 6,9501\ln(x) + 4,689$	$y = 26,808e^{0,0015x}$
$R^2 = 0,9104$	$R^2 = 0,9919$	$R^2 = 0,9618$	$R^2 = 0,8056$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji IV w buforze fosforanowym pH 7,4 + Tween 80			
$y = 0,0167x + 43,03$	$y = 34,801x^{0,0607}$	$y = 2,648\ln(x) + 33,983$	$y = 42,91e^{0,0004x}$
$R^2 = 0,5988$	$R^2 = 0,8996$	$R^2 = 0,9307$	$R^2 = 0,5444$
Typy równań korelacyjnych dla formulacji IV w buforze fosforanowym pH 7,4 + Rofam 70			
$y = 0,0155x + 44,317$	$y = 36,523x^{0,0552}$	$y = 2,4614\ln(x) + 35,904$	$y = 44,199e^{0,0003x}$
$R^2 = 0,5685$	$R^2 = 0,8492$	$R^2 = 0,8849$	$R^2 = 0,5117$

Omówienie

Omówienie wyników badań przeprowadzonych na masach tabletkowych

Dane uzyskane po przeprowadzeniu analizy sitowej wykazały różnice w rozkładzie wielkości cząstek poszczególnych mas tabletkowych. W przypadku formuacji I i II największa frakcja mieszaniny proszkowej zatrzymała się na sicie 0,09. Podczas formuacji III najwięcej mieszaniny osadziło się na sicie 0,315, a w formuacji IV na sicie 0,15. Najmniejszą stratę oraz najmniejszą część masy tabletkowej na sicie o najmniejszej wielkości oczek (0,063 mm) zaobserwowano dla formuacji IV, natomiast największą stratę mieszaniny proszkowej opisano w formuacji I.

Po przeprowadzeniu badań gęstości nasypowej luźnej, po ubiciu oraz po wyliczeniu odpowiednich współczynników okazało się, że wszystkie formuacje wykazują podobne do siebie wartości. Współczynnik Hausnera jest wskaźnikiem sypkości materiałów w masie proszkowej oraz jest bezpośrednio związany z gęstością nasypową luźną i ubitą (podatność proszku na zagęszczanie). Dość dobrą sypkością charakteryzowały się formuacja I oraz formuacja III, natomiast formuacje II i IV odznaczały się dostateczną sypkością. Współczynnik Carra przedstawia zmiany objętości mieszaniny tabletkowej po poddaniu jej procesowi ubijania. Najniższe wartości tego współczynnika, a tym samym najmniejsze zmiany objętości masy tabletkowej są najkorzystniejsze i występowały w formuacji III oraz formuacji I.

Dla proszków o dobrej sypkości (formuacje I i II) wartości gęstości nasypowej swobodnej oraz gęstości nasypowej po ubiciu są zbliżone.

Wyliczone wartości kątów usypu klasyfikują wg norm farmakopealnych zdolności płynięcia mas tabletkowych: bardzo dobre i dość dobre zdolności płynięcia mają masy tabletkowe formuacji III oraz IV, natomiast słabe wartości płynięcia wykazują masy proszkowe z formuacji I i II.¹⁵

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 formuacji uzyskano stosunkowo niskie wartości odchył 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 (*Me*) i modalnej (*Mo*), czyli odpowiednio wartości środkowej i najczęściej występującej, w większości przypadków są bardzo zbliżone lub wręcz pokrywają się z otrzymaną średnią arytmetyczną (*M*). Kurtosa (*Kurt*)

z kolei informuje, jaki jest udział wartości skrajnych w wynikach pomiarów. Wartość kurtozy >0 świadczy o tym, że wyniki są zbliżone do średniej arytmetycznej, a <0 o tym, że są bardziej rozrzucone. Na tej podstawie można stwierdzić, że najmniej wyników skrajnych dotyczących pomiarów masy tabletek wystąpiło w przypadku formuacji IV, dotyczących pomiarów grubości – w formuacjach IV oraz II, a średnicy w przypadku tabletek formuacji III i IV (tabela 4).

Badanie ścieralności

Normę farmakopealną spełniały formuacje: I (zawierająca w składzie Kollidon K25 i hydroksyetylocelulozę) i IV (zawierająca w składzie Kollidon K90 i hydroksyetylocelulozę). Ponieważ ścieralność pozostałych 2 formuacji (II oraz III) znacznie przekraczała normy farmakopealne (ścieralność powyżej 1%), zostały one wykluczone z dalszych badań (tabela 5).

Badanie twardości – współczynnik twardości

Wartości siły potrzebnej do zgniecenia tabletki przedstawiały się następująco: tabletki z formuacji I (zawierające w składzie Kollidon K25 oraz hydroksyetylocelulozę) – 111,9 N, tabletki z formuacji IV (zawierające Kollidon K90 i HEC) – 62 N, z formuacji II (zawierające w składzie Kollidon K90) – 42 N i tabletki z formuacji III (zawierające w składzie Kollidon K25 i K90) – 36 N.

Analiza wartości wyliczonych współczynników twardości T [kg/mm^2] wskazuje, że najwyższą twardość mają tabletki z formuacji I ($T = 0,191 \text{ kg}/\text{mm}^2$), następnie z formuacji IV ($T = 0,107 \text{ kg}/\text{mm}^2$), a formuacje II i III posiadają odpowiednio: $T = 0,092 \text{ kg}/\text{mm}^2$ i $T = 0,061 \text{ kg}/\text{mm}^2$ (tabela 5).

Wartości T dla wersji II, a zwłaszcza wersji III są niższe od oczekiwanych.

Badanie jednolitości zawartości substancji czynnej w tabletkach

Wyznaczona zawartość w każdej z 10 tabletek formuacji I i IV była zgodna z normą – zawierała się w zakresie 85–115% średniej zawartości.

Badanie uwalniania substancji aktywnej

Uwalnianie w wodzie

Analiza profilów uwalniania oraz opisujących je równań korelacyjnych wskazuje, że w przypadku formuacji I do 200. min uwalnianie przebiega z kinetyką I rzędu, współczynnik Q osiąga wartość ok. 51%. Proces uwalniania przebiega z kinetyką zerowego rzędu 200.–505. min, współczynnik uwalniania Q osiąga wartość ok. 54%.

W formulacji IV uwalnianie do 110. min przebiega z kinetyką I rzędu, współczynnik uwalniania Q osiąga wartość ok. 59% (proces uwalniania przebiega z większą dynamiką). Proces uwalniania przebiega z kinetyką zerowego rzędu 110.–505. min, współczynnik uwalniania osiąga wartość ok. 62%.

W obu formulacjach ponad 50% dawki ketoprofenu uwalnia się z kinetyką I rzędu – dotyczy to początkowych 2–3 h procesu. Dalsza część procesu przebiega z kinetyką zerowego rzędu, ale do końca procesu uwalnia się niewielka ilość ketoprofenu (2% w formulacji IV i 6% w formulacji I). W formulacji IV uzyskano większą maksymalną wartość Q , która wynosiła ok. 62%, w przypadku formulacji I maksymalna wartość Q była niższa i wynosiła ok. 56%.

Proces uwalniania dla formulacji IV charakteryzuje się większą dynamiką – współczynnik Q osiąga wartość 50% już po ok. 25 min, natomiast w przypadku formulacji I dopiero po ok. 140 min (ryc. 1, 2, tabela 7).

Uwalnianie w 0,1N HCl

Analiza profilów uwalniania oraz opisujących równań korelacyjnych wskazuje, że najkorzystniejsza kinetyka uwalniania (charakterystyczna dla form o przedłużonym uwalnianiu) występuje w przypadku formulacji I. W zakresie czasowym 1.–25. min i 225.–375. min daje się zaobserwować fragmenty krzywej uwalniania charakterystyczne dla kinetyki I rzędu. Może to świadczyć o częściowej sorpcji substancji leczniczej w podłożu (HEC, Kollidon K25).

Współczynnik uwalniania Q po 8 h wynosił ok. 34%.

W formulacji IV kształt krzywej uwalniania był symetryczny z krzywą uwalniania w wodzie, współczynnik Q osiągał tu jednak mniejsze wartości. Do 110. min uwalnianie przebiega z kinetyką I rzędu, współczynnik uwalniania osiąga wartość ok. 32%. Od 110. min do końca procesu (505. min) uwalnianie przebiega z kinetyką zbli-

Ryc. 1. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formulacji I w 500 mL wody

Fig. 1. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation I in 500 mL of water

Ryc. 2. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formulacji IV w 500 mL wody

Fig. 2. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation IV in 500 mL of water

zoną do zerowego rzędu, współczynnik uwalniania osiąga wartość niespełna ok. 34%.

W przypadku obu formulacji uzyskano podobne maksymalne wartości współczynnika Q , które wynosiły odpowiednio: formuła I – 33% i formuła IV – ok. 34%. Wartości te były znacząco niższe od maksymalnych wartości Q uzyskanych w uwalnianiu w wodzie (ryc. 3, 4, tabela 7).

Uwalnianie w 0,1N HCl z dodatkiem surfaktantów

Dodatek surfaktantów (Tween 80, Rofam 70) do medium 0,1N HCl nie wpłynął w znaczący sposób na kształt krzywych uwalniania ketoprofenu w obu formulacjach. Zaobserwowano natomiast niewielki wpływ surfaktantów na dynamikę uwalniania. Dodatek Tweenu 80 do medium uwalniającego w obu formulacjach zwiększał wartości współczynnika Q o ok. 1–2%.

Dodatek Rofamu do medium uwalniającego w obu formulacjach zmniejszał wartości współczynnika Q o ok. 1–2% (ryc. 5–8, tabela 7).

Uwalnianie w buforze fosforanowym pH 7,4

Analiza profilów uwalniania oraz opisujących je równań korelacyjnych wskazuje, że w przypadku formuły I do 55. min uwalnianie przebiega z kinetyką I rzędu, współczynnik Q osiąga wartość ok. 28%. Proces uwalniania przebiega z kinetyką zerowego rzędu 55.–505. min, współczynnik uwalniania Q osiąga wartość ok. 50%.

W formuły IV uwalnianie do 55. min przebiega z kinetyką I rzędu, współczynnik uwalniania Q osiąga wartość ok. 47% (proces uwalniania przebiega z większą dynamiką). Proces uwalniania przebiega z kinetyką zerowego rzędu 55.–505. min, współczynnik uwalniania osiąga wartość ok. 47%.

Ryc. 3. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formuły I w 500 mL 0,1N HCl

Fig. 3. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation I in 500 mL of 0.1N HCl

Ryc. 4. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formuły IV w 500 mL 0,1N HCl

Fig. 4. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation IV in 500 mL of 0.1N HCl

Ryc. 5. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formulacji I w 500 mL 0,1N HCl + Tween 80

Fig. 5. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation I in 500 mL of 0.1N HCl + Tween 80

Ryc. 6. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formulacji IV w 500 mL 0,1N HCl + Tween 80

Fig. 6. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation IV in 500 mL of 0.1N HCl + Tween 80

Ryc. 7. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formulacji I w 500 mL 0,1N HCl + Rofam 70

Fig. 7. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation I in 500 mL of 0.1N HCl + Rofam 70

Ryc. 8. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formulacji IV w 500 mL 0,1N HCl + Rofam 70

Fig. 8. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation IV in 500 mL of 0.1N HCl + Rofam 70

Formulacja I wykazuje (podobnie jak uwalnianie w wodzie i 0,1N HCl) uwalnianie najbardziej zbliżone do form o przedłużonym uwalnianiu. W formulacji IV do 55. min uwalnianie zachodzi z większą dynamiką, wartość Q osiąga wartość ok. dwukrotnie wyższą niż w 55. min formulacji I. Maksymalne wartości Q uzyskane w 505. min są takie same. Są niższe od maksymalnych wartości Q dla uwalniania w wodzie, ale posiadają wyższe wartości od maksymalnych wartości Q dla uwalniania w 0,1N HCl (ryc. 9, 10, tabela 7).

Uwalnianie w buforze fosforanowym pH 7,4 z dodatkiem surfaktantów

Dodatek surfaktantów (Tween 80, Rofam 70) do medium buforu fosforanowego pH 7,4 (podobnie jak w przypadku 0,1N HCl) nie wpłynął w znaczący sposób na kształt

krzywych uwalniania ketoprofenu w obu formulacjach. Zaobserwowano natomiast niewielki wpływ surfaktantów na dynamikę uwalniania. Dodatek Tweenu 80 do medium uwalniającego w obu formulacjach zwiększał wartości współczynnika Q o ok. 1–2%. Na zwiększenie wartości Q miało także wpływ dodanie Rofamu 70 do medium uwalniającego. Wartości Q zwiększyły się o ok. 2% (ryc. 11–14, tabela 7).

Wnioski

W przedstawionym modelowym układzie badań preformulacyjnych i biofarmaceutycznych wykazano przydatność HEC i Kollidonu K25 (formulacja I) w technologii matryc hydrofilowych. W opisanych składach formulacyjnych nie otrzymano prawidłowych technologicznie matryc

Ryc. 9. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formulacji I w 500 mL buforu fosforanowego pH 7,4

Fig. 9. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation I in 500 mL of phosphoric buffer pH 7.4

Ryc. 10. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formułacji IV w 500 mL buforu fosforanowego pH 7,4

Fig. 10. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation IV in 500 mL of phosphoric buffer pH 7.4

Ryc. 11. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formułacji I w 500 mL buforu fosforanowego pH 7,4 + Tween 80

Fig. 11. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation I in 500 mL of phosphoric buffer pH 7.4 + Tween 80

Ryc. 12. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formułacji I w 500 mL buforu fosforanowego pH 7,4 + Rofam 70

Fig. 12. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation I in 500 mL of phosphoric buffer pH 7.4 + Rofam 70

Ryc. 13. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formacji IV w 500 mL buforu fosforanowego pH 7,4 + Tween 80

Fig. 13. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation IV in 500 mL of phosphoric buffer pH 7.4 + Tween 80

Ryc. 14. Krzywa uwalniania ketoprofenu z tabletek formacji IV w 500 mL buforu fosforanowego pH 7,4 + Rofam 70

Fig. 14. Curve of ketoprofen release from tablets – formulation IV in 500 mL of phosphoric buffer pH 7.4 + Rofam 70

opartych na fosforanie dwuwapniowym i Kollidonach K25 i K90 (formulacje II i III). Aby uzyskać optymalne pod względem technologicznym matryce, konieczny jest udział hydroksyetylocelulozy. Użyte surfaktanty w przedstawionym modelu badawczym nie wpłynęły istotnie statystycznie na poprawę dostępności farmaceutycznej ketoprofenu.

ORCID iDs

Wojciech Linka <https://orcid.org/0000-0001-6287-5505>

Monika Monika Kamińska <https://orcid.org/0000-0002-3772-2555>

Michał K. Kołodziejczyk <https://orcid.org/0000-0002-1249-4648>

Piśmiennictwo

- Haznar D, Garbacz G. Wybrane aspekty technologii leków o modyfikowanym uwalnianiu. *Farm Pol.* 2009;65(10):747–757.
- Mutschler E, Geisslinger G, Ruth P, Kroemer HK. *Farmakologia i Toksykologia*. Wrocław, Polska: MedPharm; 2012.
- Sobczak M, Olędzka E, Kołodziejczyk WL, Kuźmich R. Polimery do zastosowań farmaceutycznych. *Polim Med.* 2007;52(6):411–420.
- Rahim SA, Carter PA, Elkordy AA. Design and evaluation of effervescent floating tablets based on hydroxyethyl cellulose and sodium alginate using pentoxifylline as a model drug. *Drug Des Devel Ther.* 2015;31(9):1843–1857. doi:10.2147/DDDT.S78717
- Chen YC, Ho HO, Liu DZ, Siow WS, Sheu MT. Swelling/floating capability and drug release characterizations of gastroretentive drug delivery system based on a combination of hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose. *PLoS One.* 2015;10(1):e0116914. doi:10.1371/journal.pone.0116914
- Rzeska A. Preformulacja – współczesny trend czy źródło informacji o substancji i formie leku. *Farmacja Przemysłowa.* 2009;65(12):877–884.
- Kasperek R, Zimmer Ł, Zun M, Dwornicka D, Wojciechowska K, Poleszak E. The application of povidone in the preparation of modified release tablets. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 2016;29(2):71–78.
- Hargreaves T. *Chemical Formulation. An Overview of Surfactant Based Preparations Used in Everyday Life*. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry; 2003:75–76.
- Lachowicz M. Wpływ solubilizatora Rofam 70 na rozpuszczalność octanu megestrolu [praca na stopień doktora nauk farmaceutycznych]. Łódź, Polska; 2017.
- Ferrero C, Massuelle D, Doelker E. Towards elucidation of the drug release mechanism from compressed hydrophilic matrices made of cellulose ethers. II. Evaluation of a possible swelling-controlled

- drug release mechanism using dimensionless analysis. *J Control Rel.* 2010;141(2):223–233. doi:10.1016/j.jconrel.2009.09.011
11. Genç L, Jalvand E. Preparation and in vitro evaluation of controlled release hydrophilic matrix tablets of ketorolac tromethamine using factorial design. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008;34(8):903–910. doi:10.1080/03639040802266170
 12. Sasa B, Odon P, Stane S, Julijana K. Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets. *Eur J Pharm Sci.* 2006;27(4):375–383.
 13. Di Martino P, Joivis E, Gobetto R, Masic A, Palmieri GF, Martelli S. Ketoprofen-poly(vinylpyrrolidone) physical interaction. *J Crystal Growth.* 2004;265(1–2):302–308.
 14. 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.
 15. *Farmakopea Polska XI.* Warszawa, Polska: Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; 2017.
 16. Tita B, Fulias A, Bandur G, Marian E, Tita D. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *J Pharma Biomed Anal.* 2011;56(2):221–227.