

# Wpływ alkoholi cukrowych na dostępność farmaceutyczną ketoprofenu z tabletek

Beata Szulc-Musiół, Andrzej Jankowski

Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Technologii Postaci Leku

Adres do korespondencji: Beata Szulc-Musiół, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Technologii Postaci Leku, ul. Kasztanowa 3, 41-200 Sosnowiec, e-mail: bszulc@sum.edu.pl

## Wstęp

Ketoprofen jest silnie działającym przeciwbólowo niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, wykazuje również silne działanie przeciwzapalne i przeciwgorączkowe. Należy do II grupy w klasyfikacji BCS. Jako substancja słabo zdysocjowana jest substancją trudno rozpuszczalną w wodzie, natomiast łatwo przenikającą przez błony biologiczne [1].

W tym aspekcie poprawa rozpuszczalności tego leku umożliwia zmniejszenie dawki substancji leczniczej i pozwala na ograniczenie jego działań niepożądanych w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego [2, 3].

W grupie solubilizatorów dla substancji leczniczych o charakterze lipofilowym istotne miejsce zajmują alkohole cukrowe [4].

Zgoda i Nachajski [5, 6], na podstawie wyliczonych parametrów rozpuszczalności, stwierdzili, że alkohole cukrowe, takie jak: glukoza, mannitol, sorbitol, fruktoza, ksylitol i mio-inozytol, mogą spełniać w roztworze wodnym rolę hydrotropowego solubilizatora dla diklofenaku, ibuprofenu, naproksenu.

Korzystny efekt alkoholi cukrowych na szybkość rozpuszczania substancji czynnej stwierdzono w tabletkach zawierających ekstrakt z ziela wierzbownicy [7, 8] oraz z tabletek zawierających ekstrakt z dziurawca zwyczajnego [9].

W niniejszej pracy podjęto próbę zastosowania wybranych alkoholi cukrowych: D-mannitolu i D-sorbitolu w roli solubilizatorów hydrotropowych dla ketoprofenu w tabletkach. Wyniki badań odniesiono porównawczo do tabletek sporządzonych z zastosowaniem glukozy bezwodnej. Na etapie badań preformulacyjnych zbadano również wpływ innych substancji pomocniczych: skrobi ziemniaczanej i celulozy mikrokrystalicznej (Avicel) w masie tabletkowej na właściwości fizykochemiczne modelowych tabletek oraz dostępność farmaceutyczną ketoprofenu.

## The effect of saccharic alcohols on pharmaceutical availability of ketoprofen from tablets

Ketoprofen is classified in the Biopharmaceutic Drug Classification (BCS) system as a Class II drug with low solubility and high permeability. The aim of this study was evaluated the effect of selected auxiliary substances on the release of ketoprofen from tablets. Tablets were prepared by wet granulation. Using official Polish Pharmacopoeia methods, physicochemical parameters of tablets were evaluated. Paddle method was used to evaluate active substances pharmaceutical availability. The obtained results of investigation show that D-mannitol and D-sorbitol improve solubility of ketoprofen.

**Keywords:** ketoprofen, D-mannitol, D-sorbitol, tablets, pharmaceutical availability.

© Farm Pol, 2010, 66(6): 385-388

## Materiał i metody

### Substancje

Ketoprofen (Fluka AG), D-sorbitol (Fluka AG), D-mannitol (Fluka AG), glukoza bezwodna (POCH, Gliwice), stearyniom magnezu (Merck, Germany), alginian sodu (Fluka AG), skrobia ziemniaczanna (Sigma-Aldrich, Germany), Avicel PH-101 (Sigma-Aldrich, Germany).

### Aparatura

Spektrofotometr UV/VIS – Cecil 2501, waga elektroniczna Sartorius (H110), tabletkarka AR 400 firmy Erweka, suwmiarka z odczytem elektronicznym, Handy Worth, suszarka CL – 65 firmy Elkon, friabilator F2, Polfa OBRM, aparat łopatkowy do badania uwalniania substancji leczniczej firmy Erweka DT600, aparat do określania czasu rozpadu tabletek MRT 1a firmy Polfa Kraków, wolumetr WS30, Polfa OBRM.

**Tabela 1.** Skład (%) badanych formacji

Substancja	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6
Ketoprofen	35	35	35	35	35	35
Sorbitol	64	–	–	44	–	–
Mannitol	–	64	–	–	44	–
Glukoza	–	–	64	–	–	44
Avicel	–	–	–	10	10	10
Skrobia ziemniaczana	–	–	–	10	10	10
Stearnian magnezu	1	1	1	1	1	1

**Tabela 2.** Ocena jakości granulatów

Formulacja	Ciężar nasypu (g/ml)	Ciężar po ubiciu (g/ml)	Indeks Carra	Wilgotność masy (%)
F-1	0,379	0,498	23,89	3,45
F-2	0,425	0,518	17,95	5,11
F-3	0,417	0,553	24,95	4,03
F-4	0,468	0,586	20,136	4,35
F-5	0,487	0,609	20,03	4,72
F-6	0,425	0,538	21,00	4,21

**Tabela 3.** Właściwości fizykochemiczne tabletek

Formulacja	Średnia masa tabletki [mg]	Odchylenie od średniej masy [%]	Ścieralność [%]	Czas rozpadu [min]
F-1	277	1,17	0,29	3
F-2	284	1,21	0,19	5
F-3	277	1,25	0,33	6
F-4	281	1,19	0,71	6
F-5	282	1,18	0,38	8
F-6	279	1,09	0,16	9

### Technologia wytwarzania modelowych tabletek

Składniki masy tabletkowej dokładnie wymieszano, a uzyskaną sproszkowaną masę ujednolicono, przesiewając przez sito o wielkości oczek  $\varnothing=1,2$  mm. Substancję poślizgową (stearnian magnezu) dodawano bezpośrednio przed tabletkowaniem. Z uwagi na zbyt małą sypkość proszków zastosowanie metody bezpośredniego tabletkowania zakończyło się niepowodzeniem, dlatego zastosowano alternatywną metodę ze wstępnym granulowaniem. Wytworzono sześć wariantowych składów tabletek zawierających jako substancję czynną ketoprofen. Skład otrzymanych formacji przedstawiono w **tabeli 1**.

Do zarobienia granulatu użyto wodnego roztworu alginianu sodu (1% w/v). Granulaty suszono

w suszarce w temp. 30°C przez 10 godzin. Tabletki tłoczono przy użyciu stempli o średnicy  $\varnothing$  równej 10 mm.

Otrzymane granulaty podano ocenie morfologicznej przez określenie gęstości nasypowej i gęstości nasypowej po ubiciu oraz zawartości wilgoci. Parametry granulometryczne masy tabletkowej do tabletkowania podano w **tabeli 2**.

### Badania morfologiczne wytworzonych tabletek

Wykonane tabletki przebadano zgodnie z FPVIII (10). Dla dwudziestu tabletek każdej serii oznaczono średnią masę (mg) i zbadano ścieralność (%). Dla sześciu tabletek zbadano czas rozpadu.

### Oznaczenie szybkości uwalniania substancji leczniczej

Badanie dostępności farmaceutycznej przeprowadzono zgodnie z FP VIII metodą łopatkową do 0,1 mol/l kwasu solnego przy prędkości obrotów 60 obr/min. Ilość uwolnionej substancji leczniczej oznaczono spektrofotometrycznie, mierząc absorbancję przy długości fali  $\lambda=352$  nm. Wyniki pomiaru stężenia ketoprofenu przedstawiono jako procent uwolnionej dawki (Q).

### Wyniki i ich omówienie

Sorbitol i mannitol mają szerokie zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym. W produkcji granulatów i tabletek mogą służyć jako substancje wypełniające i wiążące. Stosowane są zarówno w granulacji na mokro, jak i na sucho.

Mannitol wiąże niektóre metale, przez co dodawany jest jako stabilizator do preparatów mineralno-witaminowych. Jest najmniej higroskopijny ze wszystkich sacharydów używanych w technologii stałych postaci leku. Sorbitol natomiast stosowany jest jako substancja utrzymująca wilgoć w postaciach leku [11].

Z uwagi na obecność grup hydroksylowych w cząsteczce substancje te mogą pełnić również rolę solubilizatorów hydrotropowych dla trudno rozpuszczalnych w wodzie substancji leczniczych [4].

Parametry granulometryczne masy tabletkowej przygotowanej do tabletkowania podano w **tabeli 2**. Z przedstawionego w tabeli zestawienia wynika, że Indeks Carra dla badanych granulatów przyjmuje wartości od 17,95–24,95. Najniższe wartości tego parametru wykazywały formacje z mannitolem (F-2), a najwyższe z glukozą (F-3).

Właściwości fizykochemiczne otrzymanych tabletek przedstawiono w **tabeli 3**. Otrzymane tabletki wykazują prawidłowe parametry, zgodnie z wymaganiami FPVII. Tabletki w obrębie każdej serii, charakteryzowały się gładką powierzchnią i jednakowym kształtem. Średnia masa przebadanych tabletek wynosiła około 0,28 g i masa żadnej tabletki

Ketoprofen jest silnie działającym przeciwbólowo niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym, wykazuje również silne działanie przeciwzapalne i przeciwgorączkowe. Należy do II grupy w klasyfikacji BCS. Jako substancja słabo zdysocjowana jest substancją trudno rozpuszczalną w wodzie, natomiast łatwo przenikającą przez błony biologiczne.

Tabela 4. Wartości współczynnika Q (%)

Czas [min]	F-1	F-2	F-3	F-4	F-5	F-6
5	18,77±2,52	14,48±2,03	15,33±3,42	9,49±1,13	8,13±2,25	4,27±1,52
10	47,89±6,32	24,77±1,78	27,97±9,43	19,79±2,88	16,91±2,43	11,46±1,62
15	79,73±4,39	41,52±4,44	33,50±7,39	22,55±2,66	21,31±2,84	19,07±1,74
20	84,45±4,93	46,77±7,18	36,58±6,72	29,15±1,52	28,41±1,77	31,58±3,65
30	92,04±3,70	84,39±6,25	44,43±7,76	41,55±3,14	36,23±3,75	40,78±2,99
45	94,18±3,66	92,15±2,10	56,02±9,19	51,20±4,30	42,86±4,90	52,74±4,24
60	99,28±1,56	95,99±2,73	64,16±6,42	63,87±2,77	46,07±3,47	60,29±5,22

nie przekraczała granicy dopuszczalnego odchylenia. Na brzegach badanych tabletek nie stwierdzono odprysków i uszkodzeń mechanicznych. W badaniach odporności mechanicznej na ścieranie, w żadnym przypadku ubytek masy nie przekraczał 1%. Proces dezintegracji tabletek przebiegał równomiernie, a czas rozpadu nie przekraczał 15 minut.

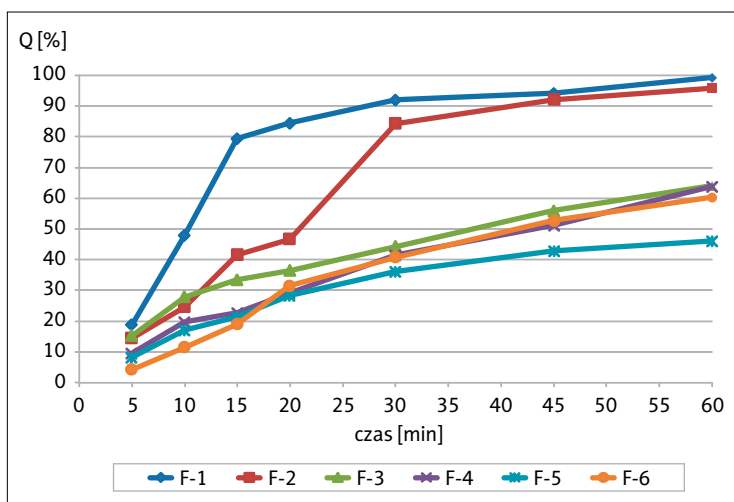
Rezultaty badań dostępności farmaceutycznej ketoprofenu z badanych formuacji przedstawiono w tabeli 4 i rycinie 1. Na podstawie otrzymanych wyników stwierdzono, że najszybciej proces uwalniania ketoprofenu zachodził z tabletek zawierających w swoim składzie sorbitol jako solubilizator hydrotropowy. Po 15 minutach uwalniania do 0,1 mol/l kwasu solnego z formuacji zawierającej mannitol (F-1) uwolniło się 80% substancji leczniczej. Niższe wartości współczynnika Q (41%) po tym czasie odnotowano dla formuacji z mannitolem (F-2). Najniższą dostępność farmaceutyczną wykazywały formuacje z glukozą (F-3), po 60 minutach badania uwolniło się zaledwie 64% dawki.

Wprowadzenie do receptury badanych formuacji dodatkowych substancji pomocniczych (Avicel, skrobia ziemniaczana), kosztem alkoholi cukrowych, spowodowało istotne obniżenie rozpuszczalności ketoprofenu z tabletek (F-4, F-5) o około 30% w porównaniu do tabletek zawierających jako substancje wypełniające mannitol (F-1) lub sorbitol (F-2). Ilość uwolnionego środka leczniczego po 60 minutach badania wynosiła dla formuacji z sorbitolem (F-4) 64%, natomiast dla formuacji z mannitolem (F-5) 46%.

W przypadku formuacji, które zawierały glukozę (F-6), dodatek celulozy mikrokrystalicznej i skrobi ziemniaczanej do masy tabletkowej nie wpłynął istotnie na profil uwalniania ketoprofenu do płynu odbiorczego.

### Wnioski

1. Wprowadzenie do receptury tabletek D-mannitolu i D-sorbitolu w ilości 64% masy tabletkowej przyczyniło się do istotnej poprawy dostępności farmaceutycznej ketoprofenu. Wykazano, że sorbitol charakteryzuje się najkorzystniejszymi właściwościami solubilizującymi dla ketoprofenu.



Rycina 1. Profile uwalniania ketoprofenu z tabletek

2. Zastosowanie alkoholi cukrowych: D-mannitolu i D-sorbitolu przyspiesza szybkość uwalniania ketoprofenu, co daje podstawę do dalszych badań nad możliwością zastosowania ich do otrzymania postaci leku o szybkim uwalnianiu.
3. Zastosowanie celulozy mikrokrystalicznej i skrobi ziemniaczanej obniża solubilizacyjny wpływ alkoholi cukrowych.

Praca została przedstawiona na konferencji pt. „Wpływ czynników technologicznych na wchłanianie substancji leczniczej z postaci leku” 18 listopada 2009 r. w Warszawie. Organizator: Komisja Postaci leku, Farmakokinetyki i Farmacji Klinicznej PAN, Wydział VI Nauk Medycznych PAN, Zakład Farmacji Stosowanej Wydziału Farmaceutycznego WUM.

Otrzymano: 2010.01.19 · Zaakceptowano: 2010.02.01

### Piśmiennictwo

1. Mura P., Moyano J.R., Gonzalez-Rodriguez M.L., Rabasco-Alvarez A.M., Cirri M., Maestrelli F.: Characterization and dissolution properties of ketoprofen in binary and ternary solid dispersion with polyethylene glycol and surfactants. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 2005, 31(4–5): 425–434.
2. Nachajski M., Zgoda M.M.: Zastosowanie solubilizacji hydrotropowej i micelarnej w celu poprawy dostępności farmaceutycznej NLPZ – środków leczniczych z II klasy BCS. *Farm. Pol.* 2008, 64: 231–237.

3. Zgoda M.M.: Solubilizacja hydrotropowa i micelarna trudno rozpuszczalnych w wodzie środków leczniczych. *Farm. Pol.* 2007, 4(53): 135–143.
4. Chang K.R., Guo X., Burnside A. B., Gouch A.R.: Fast dissolving tablets. *Pharm. Tech.* 2000, 24(6): 52.
5. Zgoda M.M., Nachajski M.: Rozpuszczalność lipofilowych środków leczniczych w wodnych roztworach alkoholi cukrowych. *Farm. Pol.* 2007, 63: 153–158.
6. Zgoda M.M., Woskowicz M., Nachajski M., Haeusler O., Iwanczyk M.: The effect of xylitol on the stability and morphological parameters of tablets with sorbitol made by direct tableting of formulation components. *Pharmazie* 2004, 59(8): 651–652.
7. Marczyński Z., Zgoda M.M., Jambor J.: Zastosowanie silikonowanej celulozy mikrokystalicznej (Prosolv) jako polimerowego nośnika ekstraktu z zieleń wierzbowicy drobnokwiatowej (*Epilobium parviflorum* Schreb.) w stałej doustnej postaci leku. *Polimery w Medycynie* 2007, 37(2): 21–32.
8. Marczyński Z., Zgoda M.M.: The effect of auxiliary substances on pharmaceutical availability of medical substances contained in dry extract from small-flowered Willow Herb (*Epilobium parviflorum* Schreb.) *Herba Polonica* 2005, 1–2, 29–36.
9. Marczyński Z., Zgoda M.M., Bodek K.H.: Wpływ D-sorbitolu i D-mannitolu na dostępność farmaceutyczną substancji czynnych z tabletek zawierających ekstrakt z zieleń dziurawca zwyczajnego (*Hypericum Perforatum* L.) *Farm. Pol.* 2006, 62: 204–209.
10. *Farmakopea Polska VIII*. PTFarm. Warszawa 2008.
11. Rybacki E., Stożek T.: *Substancje pomocnicze w technologii postaci leku*. PZWL, Warszawa, 1980.



## POLSKIE TOWARZYSTWO FARMACEUTYCZNE

zaprasza  
na posiedzenie naukowe – szkoleniowe pt.

Opieka farmaceutyczna a choroby układu krążenia – Prof. Janusz Pluta  
Rola steroli roślinnych w pierwotnej i wtórnej prewencji rozwoju miażdżycy – Prof. Marek Naruszewicz  
Niedobory witamin i mikroelementów, a rozwój chorób układu krążenia – Prof. Marek Naruszewicz

Godziny posiedzeń naukowych od 15.00 do 17.45

Miasta: 07.06.2010 r. Wrocław, 08.06.2010 r. Katowice, 09.06.2010 r. Warszawa, 14.06.2010 r. Łódź,  
15.06.2010 r. Kraków, 17.06.2010 r. Poznań, 23.06.2010 r. Rzeszów, 24.06.2010 r. Lublin

Miejsca oraz dodatkowe informacje na temat posiedzenia znajdziecie Państwo na stronie

**[www.pharmacja.pl](http://www.pharmacja.pl)**

i stronach internetowych Polskiego Towarzystwa Farmaceutycznego  
2 punkty edukacyjne

*Zapraszamy*