

РАЗРАБОТВАНЕ НА МАТРИЧНИ СИСТЕМИ С УДЪЛЖЕНО ОСВОБОЖДАВАНЕ НА DICLOFENAC SODIUM БАЗИРАНИ НА РАЗЛИЧНИ ПОЛИМЕРНИ НОСИТЕЛИ

Б. Костова, Д. Антоу, Д. Рачев

Катедра „Технология на лекарствата с биофармация”, Фармацевтичен факултет, Медицински Университет - София

Резюме: Целта на настоящата разработка е създаване и оптимизиране на матрични системи с удължено освобождаване на Diclofenac Sodium. Разработените матрични системи бяха на база полимерни носители НРМС К4М, НРМС К15М и Kollidon® SR, самостоятелно и в комбинация с други помощни вещества. Въз основа на проведените изследвания за степен на набъбване на матричните носители бе установено, че матрицата на база Kollidon® SR набъбва в много малка степен в сравнение с матриците на база НРМС. Факторът температура не оказва значимо влияние върху степента на набъбване на матрицата на база Kollidon® SR, но влиянието на температурата върху степента на набъбване на матриците на база НРМС е по-съществено. При проведено изследване върху кинетиката на освобождаване на Diclofenac Sodium от нейногенната, рН-независима и набъбваща в много малка степен матрица Kollidon® SR бе установено, че в случая Kollidon® SR не е достатъчно ефективен, за да бъде използван самостоятелно като носител. По-подходящи се за контрол на кинетиката на освобождаване на Diclofenac Sodium се оказаха матриците на база на НРМС. По-ефективен контрол върху скоростта и степента на освобождаване на Diclofenac Sodium бе осъществен чрез добавяне на допълнителни хидрофилни помощни вещества към НРМС матрици. Като оптимални моделни състави могат да се посочат моделни състави на база комбинации на НРМС К4М, НРМС К15М с лактоза.

Ключови думи: матрични системи, системи със удължено и контролирано освобождаване, полимерни носители, Kollidon® SR, Diclofenac Sodium

OBTAINING MATRIX SYSTEMS CONTAINING DICLOFENAC SODIUM BASED ON DIFFERENT POLYMER CARRIERS

B. Kostova, D. Antov, D. Rachev

Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Faculty of Pharmacy, Medical University, Sofia

Summary: The aim of this study was to create and optimize matrix sustained release systems, containing Diclofenac Sodium. Developed matrix systems were based on HPMC K4M, HPMC K15M and Kollidon® SR (BASF) as matrix carriers separately, or in combination with other excipients. Throughout the course of the study of swelling kinetics of matrix carriers, it was established that Kollidon® SR swells in much lower degree than matrices based on HPMC. Temperature, as a factor in itself did not significantly affect the degree of swelling of the matrix based on Kollidon® SR, but the influence of temperature on the degree of swelling of matrices based on HPMC was not more substantial. Throughout the course of the study, it was established that Kollidon® SR (nonionogenic, pH independent and swelling in much lower degree matrix) was not effective enough when used separately for the sustained release of Diclofenac Sodium. Matrices based on HPMC proved more suitable to control the kinetics of release of Diclofenac Sodium. More precise control of the kinetics of release of Diclofenac Sodium can be achieved by adding hydrophilic excipients. Models based on combinations of HPMC K4M, HPMC K15M with Lactosa can be considered as optimal models.

Key words: matrix systems, sustained and controlled release systems, polymer carriers, Kollidon® SR, Diclofenac Sodium

Въведение

Контролираното освобождаване на лекарствени вещества (ЛВ) при пероралното им приложение се превръща в едно от най-динамично развиващите се направления на съвременната фармацевтична технологична наука [1]. Предимствата на този тип лекарствени системи се изразяват във възможността за контрол на мястото и скоростта на лекарственото освобождаване, намаляване на броя на приемите, на опасността от предозиране и не на последно място икономичността им [4]. Основен технологичен подход за удължаване на освобождаването на ЛВ при пероралното им приложение е включването им в матрична система. Терминът “матрица” означава триразмерна мрежа, съдържаща ЛВ и друга субстанция като разтворител или носител, подходящ за спецификата на продукта [8]. Развитието им се осъществява, от една страна чрез оптимизиране на вече съществуващи лекарствени продукти, а от друга чрез създаване на качествено нови полимерни носители с подобрени характеристики [11]. Поради факта, че създаването на един нов носител е дълъг, трудоемък и обикновено скъп процес, в повечето случаи е по-удобно и икономически по-ефективно да се оптимизира лекарствената форма чрез използване на съществуващи и наложени на пазара полимерни носители и помощни вещества.

Diclofenac sodium (DS) е едно от най-широко използваните нестероидни противовъзпалителни ЛВ с анти-ревматичен, аналгетичен и антипиретичен ефект [6]. Разтворимостта му във водни разтвори с рН 1.2 е 0.0012 mg/ml, докато във водни разтвори с рН 6.8 е съответно 0.67 mg/ml [10,14]. рКа на DS е 3.80 и спада към клас II на BCS [13,15]. 100% от ЛВ се резорбира след перорален прием, но само 60% от него достигат до системното кръвообращение поради ефекта на първо преминаване [9,16]. Подобно на другите нестероидни противовъзпалителни средства, DS увеличава риска от гастроинтестинално кървене и кардиоваскуларни странични ефекти [12]. Въпреки това, DS притежава много висок терапевтичен индекс в сравнение с другите нестероидни противовъзпалителни средства [5]. С цел подобряване на фармацевтичната и биологична наличност на DS, терапевтичния му ефект,

както и отстраняването на нежеланите му ефекти върху стомашно-чревния тракт, са разработени редица лекарствени форми с удължено и контролирано освобождаване. Bharathi A. et al, разработват матрична система на база на хидрофилни полимери - хидроксипропилметил целулоза К4М (HPMC К4М), натриева карбоксиметил целулоза и натриев алгинат, прибавени в различни съотношения към стопилка на DS и стеаринова киселина [2]. Ganesh G.N.K. et al получават матрични системи с DS на база на натурални гуми, HPMC и карбоксивинилови полимери (Carbopol 934) [7]. Докладвани са и матрици, съдържащи DS на база на полимери на метакриловата киселина - Eudragit NE40D [3].

Целта на настоящата разработка е включване и изследване на степента и скоростта на освобождаване на 100 mg DS в матрици на база на полимерни носители с различни характеристики по отношение на набъбване и освобождаване на ЛВ. Като полимерни носители бяха избрани поли(N-винилпиролidon) Kollidon® SR (BASF), както и два типа хидроксипропилметил целулоза HPMC К4М и HPMC К15М.

Материали и методи

Материали Voltaren® 100 Retard, LOT: S0189, Novartis; Diclofenac sodium – LOT: 20011019-3; Хидроксипропилметил целулоза - Methocel К15М Premium, LOT: TG05012N11, Colorcon Ltd.; Хидроксипропилметил целулоза - Methocel К4М Premium, LOT: UL14012N11, Colorcon Ltd.; Поли(N-винилпиролidon) - Kollidon® SR, Art.:51597764, LOT 80505497V0, BASF AG (Ludwigshafen, Germany); Лактоза монохидрат – Meggle, (Germany); Двузместен натриев фосфат дихидрат Na₂HPO₄·2H₂O, LOT: 7910657310/07, Merck KGaA, (Darmstadt, Germany); Еднозместен калиев фосфат KH₂PO₄, LOT: №6000387920, Merck KGaA, (Darmstadt, Germany), Магнезиев стеарат, Herwe Chemisch-technische Erzeugnisse, (Sinsheim-Dühren, Germany); Колоидален силициев диоксид (Aerosil 200), Degusa, (Germany).

Методи

Разработване на матричните системи. Матричните системи са разработени на база на Kollidon® SR, HPMC К4М и HPMC К15М като

полимерни носители, самостоятелно и с включени допълнителни помощни вещества. Всички таблетки съдържат 100 mg Diclofenac sodium, полимер и ако е необходимо допълнителни помощни вещества. Сместа за таблетирание е опудрена с 1% магнезиев стеарат и 1% колоиден силициев диоксид. Приготвянето на матричните системи се извършва по метода на директно таблетирание. Таблетиранието се извършва на ексцентрична таблетна преса Korsh FE 136 RC с двойно изпълнени поансони с размери 10 mm. Средна маса на таблетките е 306 mg.

Определяне на механичната якост на таблетките. Извършва се посредством метода на постепенното натоварване съгласно Eur. Ph. 7.0. (2.9.8) - апарат на Erweka type TBH 30, Germany.

Изтриваемост. Извършва се съгласно Eur. Ph. 7.0. (2.9.7) във фриабилатор – Erweka TAR 20, Germany.

Изследване върху степен на набъбване на матричните системи. Изследването е проведено върху матрици на база на Kollidon® SR, HPMC K4M и HPMC K15M като полимерни носители. Степента на набъбване (Q) във водни разтвори с рН 6.8 - разтвор на фосфатен буфер (0.031M Na₂HPO₄·2H₂O и 0.035 M KH₂PO₄) при температури 20 и 37°C се определя гравиметрично. Йонната сила на разтвора при разтвори с рН 6.8 е 0.136. Масата на сухите проби (W_d) е определена след изсушаване на пробата под вакуум в сушилни (T=60°C) до постоянна маса. Изсушените таблетки са поставени в 20 ml разтвор с рН 6.8, при съответните температури. Масата на набъбналите проби (W_s) е определена след отстраняване на разтвора от повърхността на таблетката посредством филтерна хартия. Процентът на набъбване (Q) е изчислен съгласно уравнението.

$$Q(\%) = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100 \quad (1)$$

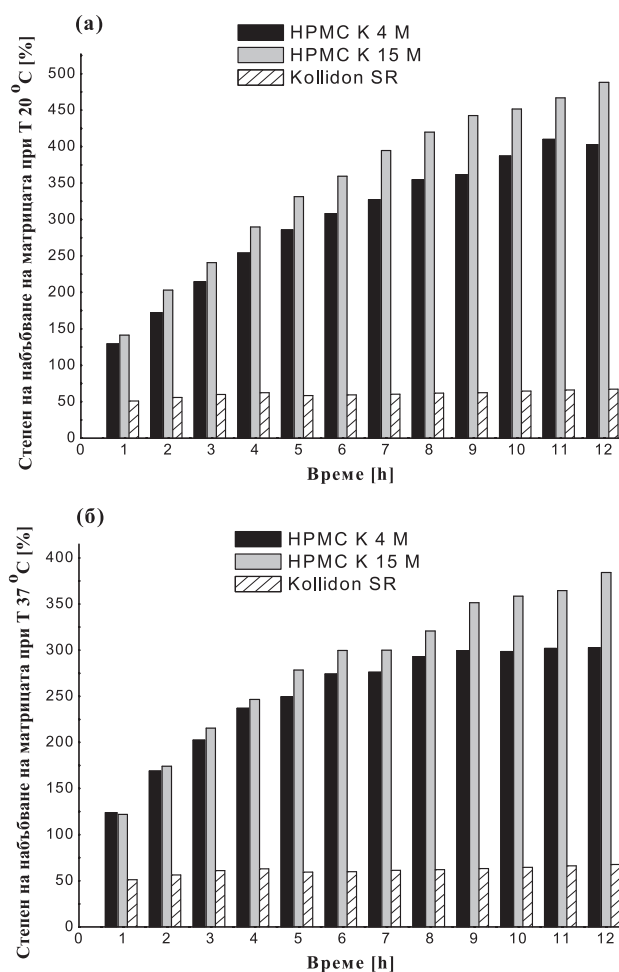
където: W_s и W_d са масите на набъбналия и на сухия полимер съответно.

Изследване върху кинетика на освобождаване (разтварянето) на DS. Използван е апарат за определяне за степента на разтваряне на твърди лекарствени форми Erweka DT-GR, Germany. Избран е метод на въртяща се бъркалка (paddle)

при следните параметри на опита: 50 грм, при 37±0.5°C, в 900 ml среда за разтваряне с рН 6,8. На интервали от 60 min. се вземат филтрирани проби от 5 ml, където се определя количеството освободен DS. След всяко вземане на проба, обемът се възстановява с 5 ml чиста среда. Определянето на количеството освободено ЛВ е спектрофотометрично, при 276±2 nm (Hewlett-Packard 8452 A Diode Array spectrophotometer (New Jersey, USA)), средно от 6 опита. Продължителността на изследването е 8 или 24 часа.

Резултати и обсъждане

Изследване върху степента на набъбване на матрици на база на HPMC K4M, HPMC K15M и Kollidon® SR, при температури 20°C и 37°C.



фиг. 1 Кинетика на набъбване на матрици на база на HPMC K4M, HPMC K15M и Kollidon® SR при температури 20°C (а) и температура 37°C (б).

Способността на хидрогелните матрици да набъбват във водни разтвори в рН интервала на ГИТ, е от съществено значение за скоростта и степента на освобождаване на ЛВ. Факторите, от които зависи набъбването са: природата на полимера, рН, йонната сила и температурата на средата. В две последователни изследвания е установена количествената зависимост на набъбването на различните полимерни матрици спрямо температурата (фиг. 1 (а, б)).

Известен факт е, че НРМС матриците набъбват в голяма степен, образувайки бързо гелен слой, скоростта на образуване на който и дебелината му са определящи за скоростта на освобождаване на ЛВ от тях. При ниски температури, където разтворимостта на НРМС е по-голяма, зависимостта на набъбването от структурата е по-ясно изразена. От фиг. 1(а) се вижда, че в началния етап на изследването двата целулозни полимера показват много сходни степени на набъбване и едва на 6-тия час започват да се наблюдават известни разлики, които до 8-мия час се изразяват в 4 пъти увеличаване на теглото за НРМС К15М и 3.5 пъти за НРМС К4М. Логично стойностите на Q при по-високата температура са малко пониски (фиг. 1(б)) и разликите между двете матрици не толкова съществени. Този резултат поражда очакване, че двете матрици ще имат и сходно

поведение по отношение на освобождаването на ЛВ за 8 часов период от време, при температура 37 °С. Тази значителна степен на набъбване на матриците на база на НРМС ще детерминира до голяма степен скоростта на освобождаване на ЛВ. От фиг. 1(б) може да се проследи, че процесът на набъбване продължава за целия период от 12 часа, за който е проведено изследването. Това означава, че в началния етап се очаква да има бързо освобождаване на ЛВ, което е включено по повърхността на матрицата. Бързото формиране и непрекъснатото нарастване на гелния фронт ще забави по-нататъчното му освобождаване и вероятно зависимостта ще бъде експоненциална. Разбира се, установените зависимости се променят значително в съответствие с различните физикохимични свойства на различните ЛВ, но свойствата на матрицата по отношение на степента на нейното набъбване няма да се променят.

Съвсем различна е кинетиката на набъбване на матрицата на база Kollidon® SR. Прави впечатление, че матрицата набъбва за първия час с около 51% и до осмия час процентът на набъбване се повишава едва до 67% (фиг. 1). Това означава, че още в началния етап от изследването макромолекулните вериги релаксират до определена степен, заемат дефиниран обем, формират поровата си структура, след което не се наблюдава съществено

Състав	Количество в една таблетка, в [g]						
	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
Diclofenac Sodium [g]	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100	0,100
НРМС К4М [g]	0,200	-	-	0,100	-	-	-
НРМС К15М [g]	-	0,200	-	-	0,100	0,150	0,135
Kollidon® SR[g]	-	-	0,200	-	-	-	-
Лактоза [g]	-	-	-	0,100	0,100	0,050	0,065
Колоидален силициев диоксид [%]	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Магнезиев стеарат [%]	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %	1 %
Средна маса [g]	0,306	0,306	0,306	0,306	0,306	0,306	0,306

Таблица 1 Моделни състави

на промяна в структурата за по-дълъг период от време и се достига до плато в стойностите. Параметърът температура влияе в много малка степен върху степента на набъбване на матрицата (фиг. 1 (а,б)). Освен това, степента на набъбване на Kollidon® SR е много по-ниска в сравнение с матриците базирани на HPMC. На 8 час при 37°C Kollidon® SR набъбва до около 67%, докато целулозните производни - до 290% за HPMC K4M и съответно 320% за HPMC K15M (фиг. 1 (б)). Това означава, че при Kollidon® SR, решаваща за освобождаване на ЛВ ще се окаже скоростта на порообразуване и големината на получените пори и канали. След първоначалното формиране на структурата на матрицата, скоростта на освобождаване на ЛВ би могла да бъде независеща от времето, така както скоростта на набъбване на полимера реално не зависи от времето.

Разработване на моделни състави с удължено освобождаване на DS на база Kollidon® SR, HPMC K4M и HPMC K15M.

Разработени са състави, в които е включен 100 mg DS с матрични носители Kollidon® SR, HPMC K4M и HPMC K15M. Моделните състави от M1 до M3, са на база съотношение чист полимер/ЛВ 1:1, за да се отдиференцират потенциалните възможности на полимера за контрол на освобождаването на DS. В съставите M4-M7 допълнително са включени помощни вещества, с цел прецизно регулиране освобождаващите характеристики на лекарствения продукт. Разработените моделни състави са представени в таблица 1.

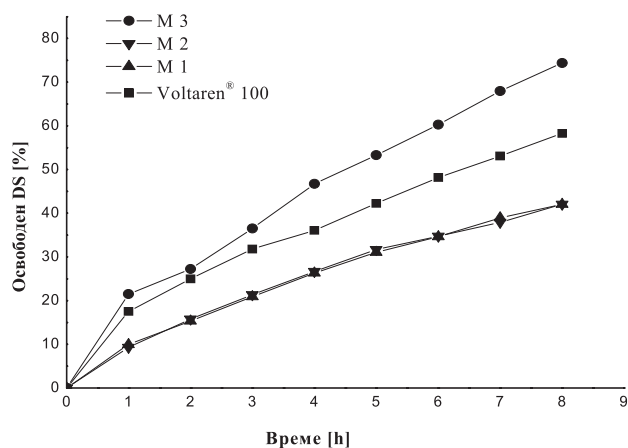
Получените матрици бяха с добри технологични параметри. Те отговаряха на фармакопейните изисквания за равномерност на масата и изтвиваемост и имаха механична якост в диапазона 177-236 N.

Изследване на 'in vitro' освобождаването на DS от матрични системи на база на Kollidon® SR, HPMC K4M и HPMC K15M.

На фиг. 2 са представени кумулативните криви на освобождаване на DS от моделни състави M1, M2 и M3, както и от търговския продукт Voltaren® 100 Retard.

От фигурата е видно, че матрицата на база Kollidon® SR освобождава DS по механизъм независим от времето – нулев порядък и се достига до

74% освободено вещество на 8 час. Това е съвсем логичен резултат, предвид данните от набъбването ѝ представени на фиг. 1(б).



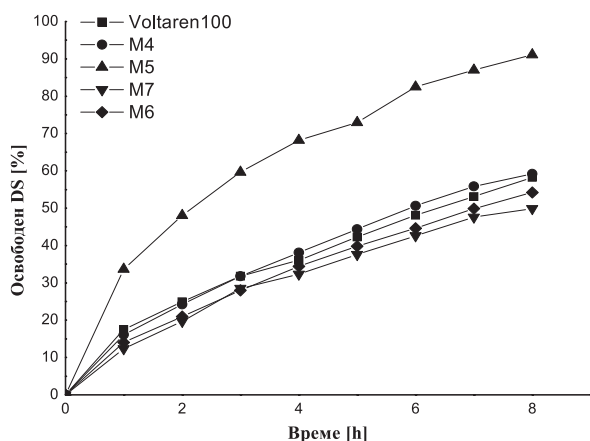
Фиг. 2 Кинетика на освобождаване на DS от таблетки Voltaren® 100 Retard и моделни състави от M1-M3, в среда с pH 6.8.

Кинетика на освобождаване на DS от Kollidon® SR матрицата обаче, значително се различава от тази на референта Voltaren® 100 Retard, при което на 8 час се достига до около 58% освободено ЛВ. Това означава, че в случая структурата на Kollidon® SR матрицата не е достатъчно ефективна и води до много бързо освобождаване на DS. Това затруднява контрола на освобождаването на ЛВ, защото не дава възможност за прецизиране чрез допълнителни помощни вещества. Дебелината на гелния слой, който се създава в случая се оказва недостатъчна за по-ефективен контрол на лекарственото освобождаване.

Както можеше да се предвиди, ситуацията при матриците на база на HPMC е много различна. На 8 час от изследването за кинетика на освобождаване на DS от моделни състави M1 и M2, се достига до около 40% освободено ЛВ. Причината за удължаването на освобождаването на ЛВ може да се търси основно в голямата степен на набъбване на набъбване на матриците на база на HPMC (фиг. 1(б)), факт, който може да бъде разгледан от различни страни. От една страна, бързото набъбване и образуване на гелен слой на матрицата води до улесняване на навлизането на вода в структурата, разтваряне на ЛВ на повърхността и дифузията му. От друга страна обаче, в случая ЛВ се характери-

зира със сравнително малка разтворимост и наличието на такъв гелен слой би затруднило освобождаването му. Следователно, в случая с матрици на база НРМС се създава възможност за по-ефективен контрол на лекарственото освобождаване чрез хидрофилизирани на матрицата с допълнителни помощни вещества. Функцията на тези помощни вещества е да се намали плътността на гелния слой и да се осигури образуването на необходими пори и канали, така че сравнително по-трудно разтворимия DS да може да се освободи през тях с необходимата скорост и степен. За тази цел бе избрана Лактоза. С нея са разработени моделни състави от М4 до М7, представени в таблица 1.

Първоначално бяха разработени два гранични модела М4 и М5, на двете целулозни матрици, при които се запазва съотношението между ПВ и ЛВ, но полимерния носител се намалява наполовина при добавяне на еквивалентно количество лактоза т.е. съотношението полимер/лактоза е 1:1. При провеждане на *'in vitro'* изследване за кинетика на освобождаване при тези модели се наблюдават драстични разлики (фиг. 3). Матрицата на база НРМС К4М (модел М4) показва много близък профил на освобождаване спрямо референтния Voltaren® 100 Retard (фиг. 3). Това означава, че внасянето на 0.100 mg лактоза е повлияло положително на скоростта на освобождаване на ЛВ. При аналогичния състав - М5 на база НРМС К15М внасянето на 0.100 g лактоза се наблюдава разцепване на структурата и много бързо освобождаване на ЛВ. Този факт макар и неочакван

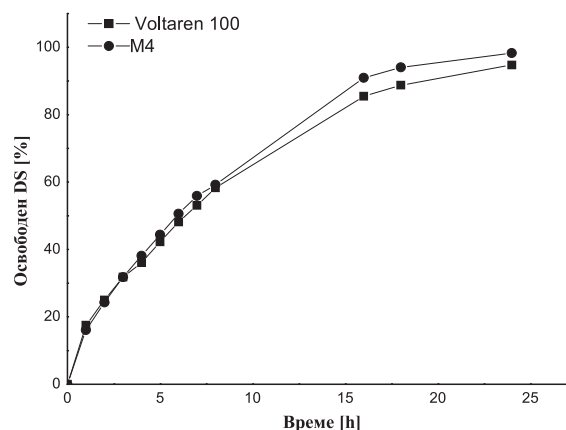


фиг. 3 Кинетика на освобождаване на DS от Voltaren® 100 Retard и моделни състави от М4 до М7 в среда с рН 6.8.

в такава степен има своето обяснение. Полимерната матрица НРМС К15М и при двете температури показва по – висока степен на набъбване от НРМС К4М. Внасянето на много хидрофилната лактоза в такова количество води до разцепване на структурата и разрушаване на стабилността на матрицата. Поради тази причина при следващите състави М6 и М7 съотношението между НРМС К15М и лактозата бе променено с тенденция към увеличаване на полимерното съдържание.

По този начин структурата на матрицата се стабилизира и резултатите от проведеното изследване за кинетика на освобождаване на ЛВ, показаха профили сходни с оригиналния продукт (фиг. 3).

За състав М4, кинетиката на който се оказва най-близка до стандартния продукт, бе проведено 24-часово изследване на кинетиката му на освобождаване, за да може да се прецени дали аналогията е валидна и за по-продължителен период от време. След 8-мия час от изследването проби са взети съответно на 16-тия, 18-тия и 24-тия час, при което се наблюдава голямо сходство на кинетиките на освобождаване на моделния състав М4 с търговския продукт. Средните стойности от 3 изследвания са представени на фиг. 4.



фиг. 4 Кинетика на освобождаване на DS от Voltaren® 100 Retard и М4 в среда с рН 6.8

По данните от проведеното изследване за кинетика на освобождаването на DS за модел М4 беше изчислен факторът за фармацевтично подобие f_2 с стандарта Voltaren® 100 Retard. Получената стойност на f_2 за модел М4 - 75.6 показва, че моделният състав М4 е фармацевтично подобен на стандарта Voltaren® 100 Retard.

Изводи

Разработени са матрични системи на база полимерни носители НРМС К4М, НРМС К15М и Kollidon® SR, самостоятелно и в комбинация с други помощни вещества. Въз основа на проведените изследвания, за степен на набъбване на матричните носители, е установено, че матрицата на база Kollidon® SR набъбва в много по-малка степен в сравнение с матриците на база НРМС. Кинетиката на набъбване на матриците на база на НРМС определя до голяма степен скоростта на освобождаване на DS. Факторът температура не оказва значимо влияние върху степента на набъбване на матрицата на база Kollidon® SR, но влиянието върху степента на набъбване на матриците на база НРМС е по-съществено. При проведеното изследване върху кинетика на освобождаване на DS от набъбващата в много малка степен матрица Kollidon® SR е установено, че структурата на Kollidon® SR не дава възможност за ефективен контрол на освобождаване на DS. Структурата на Kollidon® SR матрицата води до много бързо освобождаване на DS (в сравнение с референтния продукт Voltaren 100 Retard), което затруднява контрола на освобождаването. По-подходящи за контрол на кинетиката на освобождаване на DS се оказаха матриците на база на НРМС. По-прецизен контрол на скоростта на процеса на освобождаване на DS може да се осъществи чрез добавяне на допълнителни хидрофилни помощни вещества към НРМС матриците. Като оптимални моделни състави могат да се посочат моделни състави на база комбинации на НРМС К4М и НРМС К15М с

Лактоза. Разработеният моделен състав М4 е фармацевтично подобен на стандарта Voltaren® 100 Retard.

Библиография

1. Baumgartner, S. et al. Investigation of the state and dynamics of water in hydrogels of cellulose ethers by H NMR spectroscopy.- *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, **3** (4), 2002, 1–8.
2. Barth, A. et al. Formulation and in vitro evaluation of diclofenac sodium sustained release matrix tablets using melt granulation technique. - *Int. J. of Res. Pharm. & Biomed. Sci.*, **2** (2), 2011, 788–808.
3. Billa, N. et al. Diclofenac sodium release from Eudragit containing matrices and effects of thermal treatment.- *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **24**, 1998, 45–50.
4. Brannon-Peppas, L. Polymers in Controlled Drug Delivery. - *Med. Plast. Biomat.*, **4**, 1997, 34–44.
5. Brundig, P. et al. Glycose aminoglycane excretion and concentration in the urine of patients with frequently recurrent calcium-oxalate lithiasis prior to and following Diclofenac-Na therapy. - *Urol. Res.*, **18**, 1990, 21–24.
6. Chusawan, B. et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium – *J. Pharm. Sci.*, **98**, (4), 2009, 1206–1219.
7. Ganes, G. N. K. et al. Preparation and evaluation of sustained release matrix tablet of diclofenac sodium using natural polymer. - *J. Pharm. Sci. and Res.*, **2** (6), 2010, 360–368.
8. Grassi, M. and G. Grassi. Mathematical modelling and controlled drug delivery: matrix systems. - *Current Drug Delivery*, **2**, (1), 2005, 97–116.
9. Hinz, B. et al. Bioavailability of diclofenac potassium at low doses. - *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **59**, 2005, 80–84.
10. Kincl, M. et al. Study of physicochemical parameters affecting the release of diclofenac sodium from lipophilic matrix tablets. - *Acta Chim. Slov.*, **51**, 2004, 409–425.
11. Kostova, B. et al. Verapamil hydrochloride release characteristics from new copolymer zwitterionic matrix tablets. - *Pharm. Dev. Tech.*, **13** (6), 2008, 311–321.
12. Novartis. Prescribing information of Voltaren. 2006.
13. O'Connor, K. M. and O. I. Corrigan. Preparation and characterization of a range of diclofenac salts. - *Int. J. Pharm.*, **226**, 2001, 163–179.
14. Riess, W. et al. Pharmacokinetics and metabolism of the anti-inflammatory agent Voltaren. - *Scand J. Rheumatol. Suppl.*, **22**, 1978, 17–29.
15. Tantiashaiyakul, V. Prediction of aqueous solubility of organic salts of diclofenac using PLS and molecular modeling. - *Int. J. Pharm.*, **275**, 2004, 133–139.
16. Vandermare, C.D. Diclofenac and metabolite pharmacokinetics in children. - *Pediatr. Anesth.*, **14**, 2004, 443–451.

✉ Адрес за кореспонденция:

Б. Костова
Катедра „Технология на лекарствата с биофармация“
Фармацевтичен факултет,
Медицински университет
1000 София
e-mail: bistrakostova@abv.bg

✉ Address for correspondence:

B. Kostova
Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmacy
Faculty of Pharmacy
Medical University
1000 Sofia
e-mail: bistrakostova@abv.bg
