

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

GAŠPER PISANEC

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Univerza v *Ljubljani*
Fakulteta *za farmacijo*



GAŠPER PISANEC

**PROUČEVANJE FUNKCIONALNEGA OBLAGANJA ZRNC Z
VRTINČNOSLOJNO TEHNOLOGIJO**

**STUDYING OF FUNCTIONAL COATING OF GRANULES WITH
FLUID BED TECHNOLOGY**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Magistrsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo pod mentorstvom prof. dr. Odon Planinška, mag. farm., in somentorstvom dr. Mateja Pavlija, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Odonu Planinšku, mag. farm., in somentorju dr. Mateju Pavliju, mag. farm., za vso pomoč in usmeritve pri izdelavi magistrske naloge. Hvala tudi podjetju Krka d. d., Novo mesto za denarno podporo in možnost pridobivanja izkušenj na področju dela v farmacevtski industriji tekom študija. Posebna zahvala gre tudi staršem, ki so mi omogočili študij in mi ves čas stali ob strani. Hvala tudi vsem prijateljem za medsebojno pomoč pri študiju.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelal samostojno pod vodstvom mentorja prof. dr. Odon Planinška, mag. farm., in somentorja dr. Mateja Pavlija, mag. farm.

Ljubljana, junij 2017

Gašper Pisanec

Člani komisije

Predsednik komisije:izr. prof. dr. Mitja Kos

Mentor: prof. dr. Odon Planinšek

Somentor: dr. Matej Pavli

Član komisije:izr. prof. dr. Robert Roškar

KAZALO VSEBINE

KAZALO PREGLEDNIC	IV
KAZALO SLIK	V
POVZETEK	VII
SEZNAM OKRAJŠAV	IX
1 UVOD	1
1.1 OBLAGANJE TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK	2
1.1.1 Filmsko oblaganje	3
1.1.2 Gastrozistentne obloge	3
1.1.3 Tehnologija zvrtničenih plasti	4
1.2 ŽELODČNA FIZIOLOGIJA IN DRUGI VPLIVI NA IZDELAVO FO	5
1.2.1 pH	6
1.2.2 Praznjenje želodca in potovanje FO po GIT	6
1.2.3 Encimska aktivnost	7
1.2.4 Hidrodinamika GIT	7
1.3 ZAHTEVE ZA IZDELANO GR OBLOGO	8
1.4 DODATKI V GR OBLOGAH	8
1.4.1 Mehčala	8
1.4.2 Barvila	8
1.4.3 Topila	9
1.5 DELOVANJE POLIMEROV V FO	9
1.5.1 Mehanizmi za nadzorovano sproščanje	9
1.5.2 Delovanje GR polimerov	11
1.6 VREDNOTENJE GR FO	13
1.6.1 <i>In vitro</i>	13
1.6.2 <i>In vivo</i>	13
1.7 NAPREDEK NA PODROČJU GR OBLOG	14

2	NAMEN DELA	16
3	MATERIALI IN METODE	17
3.1	Materiali	17
3.2	Aparature	19
3.3	Metode dela	20
3.3.1	Izbor GR polimerov, ustreznih topil in mehčal	20
3.3.2	Izdelava filmov v petrijevkah	20
3.3.3	Merjenje gostote izdelanih filmov	23
3.3.4	Vizualno vrednotenje izdelanih filmov	23
3.3.5	Merjenje temperature steklastega prehoda	23
3.3.6	Oblaganje zrnč z raztopinami polimerov	24
3.3.7	Vrednotenje obloženih zrnč	24
3.3.8	Sejalna analiza	24
3.3.9	Izguba mase pri sušenju	25
3.3.10	Test gastrozestistence	25
3.3.11	Vrednotenje sproščanja	25
3.3.12	Vrednotenje raztopljenih učinkovine s HPLC	26
4	REZULTATI IN RAZPRAVA	27
4.1	HELIJEVA GOSTOTA IZDELANIH FILMOV	27
4.2	VIZUALNO VREDNOTENJE FILMOV	29
4.2.1	Optimalni filmi	30
4.2.2	Filmi s posebnostmi v izgledu	31
4.3	TEMPERATURA STEKLASTEGA PREHODA	33
4.4	IZBOR OPTIMALNEGA MEHČALA	36
4.5	OBLIKOVANJE SESTAVE RAZTOPINE ZA OBLAGANJE IN IZBOR PROCESNIH PARAMETROV OBLAGANJA	36
4.6	VPLIV PROCESNIH POGOJEV NA OBLAGANJE IN LASTNOSTI ZRNČ	38
4.6.1	Vpliv hitrosti razprševanja in temperatur v sistemu na končno velikost obloženih delcev	38
4.6.2	Vpliv položaja šobe na velikost delcev in njihovo lepljenje na steno komore	40
4.6.3	Vpliv večjega deleža vode v raztopini za oblaganje na velikost delcev in sušenje z razprševanjem	41

4.6.4	Vplivi na izkoristek	43
4.6.5	Vplivi na izgubo mase pri sušenju	44
4.6.6	Vpliv količine nanese obloge na gostoto obloženih zrn	45
4.6.7	Izgled obloženih zrn pod elektronskim mikroskopom	47
4.7	VREDNOTENJE GASTROREZISTENCE IN SPROŠČANJA	48
5	SKLEPI	54
6	LITERATURA	56
7	PRILOGE	62

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Sestave disperzij za pripravo filmov iz HPMCP 55 Harke.	21
Preglednica II: Sestave filmov iz Eudragit® L100-55.	21
Preglednica III: Sestave filmov iz CAP.	21
Preglednica IV: Sestave filmov iz HPMC AS.	22
Preglednica V: Sestave filmov iz HPMCP 55s.	22
Preglednica VI: Sestave filmov iz Sureteric®.	22
Preglednica VII: Sestave dodatnih filmov iz HPMCP-ja 55 Harke.	23
Preglednica VIII: Gostote filmov izdelanih v petrijevkah.	27
Preglednica IX: Izmerjene T_g vrednosti filmov različnih sestav.	34
Preglednica X: Splošna sestava raztopine za oblaganje.	37
Preglednica XI: Izbrani pogoji za optimizacijo oblaganja.	38
Preglednica XII: Deleži sproščene ZU v različnih časovnih točkah testiranja sproščanja.	52

KAZALO SLIK

Slika 1: Shema oblagalnika v zvrtnjenih plasteh zraka z razprševanjem od zgoraj. Prirejeno po (12).	4
Slika 2: Vpliv hitrosti razprševanja tekočine za oblaganje in pretoka zraka za fluidizacijo na aglomeracijo in sušenje z razprševanjem. Prirejeno po (11).	5
Slika 3: Mehanizmi časovnega nadzorovanja sproščanja z uporabo polimerov. Prirejeno po (26).	10
Slika 4: Upognjen film iz HPMCP-ja 55 Harke z 10 % TEC-om.	30
Slika 5: Čvrst in ploščat film iz HPMCP-ja 55 Samsung in 10 % TEC-a.	30
Slika 6: Prosojen in homogen film brez zračnih mehurčkov iz Eudragita® z 20 % TEC-om.	30
Slika 7: Rahlo povezani beli koščki polimera (vodna suspenzija HPMC AS-a in 20 % PEG-a).	31
Slika 8: Deloma transparenten in čvrst film (vodna suspenzija HPMC AS-a in 20 % TEC-a).	31
Slika 9: Gladek in transparenten film (etanolna raztopina HPMC AS-a in 15 % TEC-a).	32
Slika 10: Nehomogen film z zračnimi mehurčki (etanolna raztopina HPMC AS-a in 15 % PEG-a).	32
Slika 11: Film izdelan iz vodne suspenzije Sureteric® brez dodatnih mehčal.	32
Slika 12: Film iz HPMCP-ja 55 z 10 % RO-jem kot mehčalom in dodatkom smukca.	32
Slika 13: Rezultata sejalnih analiz obloženih zrn s HPMCP-jem 55 in HPMCP-jem 55s pri različnih hitrostih razprševanja in temperaturah v sistemu.	39
Slika 14: Veliko prilepljenih delcev na steno komore kot posledica zgornjega položaja šobe.	41
Slika 15: Zanimljivo lepljenje delcev na steno komore pri spodnjem položaju šobe.	41
Slika 16: Prazna komora po izsutju produkta izdelanega pri spodnjem položaju šobe.	41
Slika 17: Rezultat sejalnih analiz oblaganj s HPMC AS-om in HPMCP-jem 55s pri enakih hitrostih razprševanja in temperaturah v sistemu.	42
Slika 18: Padeč tlaka preko filtrov pri različnih pogojih oblaganja.	42
Slika 19: Majhna količina z razprševanjem posušenih delcev, ki se odložijo na stene komore pri filtrih, ob uporabi večjega deleža vode v raztopini za oblaganje.	43
Slika 20: Velika količina z razprševanjem posušenih delcev, ki se odložijo na stene komore pri filtrih, ob uporabi manjšega deleža vode v raztopini za oblaganje.	43
Slika 21: Primerjava izkoristkov med različnimi oblaganji.	44
Slika 22: Primerjava izgub pri sušenju med različnimi oblaganji.	45
Slika 23: Gostote zrn v odvisnosti od količine nanese obloge.	46
Slika 24: Gostote zrn pri različnih količinah nanese raztopine za oblaganje.	47
Slika 25: SEM, obloga iz HPMC AS-a pri 120 % debelini.	48
Slika 26: SEM, obloga iz HPMCP-ja 55 pri 120 % debelini.	48
Slika 27: Hitrost sproščanja iz zrn obloženih s HPMCP-jem 55 v mediju s pH-jem 6,8.	49
Slika 28: Hitrost sproščanja iz zrn obloženih s HPMCP-jem 55s v mediju s pH-jem 6,8.	49
Slika 29: Hitrost sproščanja iz zrn obloženih s HPMC AS-om v mediju s pH-jem 6,8.	50
Slika 30: Hitrost sproščanja učinkovine iz zrn s 100 % prirastkom mase obloge.	51
Slika 31: Hitrost sproščanja učinkovine iz zrn s 120 % prirastkom mase obloge.	52
Slika 32: Film iz HPMCP-ja 55, mehčalo je 10 % TEC.	62
Slika 33: Film iz HPMCP-ja 55, mehčalo je 10 % PEG.	62

Slika 34: Film iz Eudragita® z 20 % TEC-em.	62
Slika 35: Film iz Eudragita® z 20 % PEG-om.	62
Slika 36: Prosojen in čvrst film iz CAP-a z 20 % TEC-em kot mehčalom.	63
Slika 37: Prosojen in čvrst film iz CAP-a z 20 % PEG-om kot mehčalom.....	63
Slika 38: Homogen in prosojen film, brez zračnih mehurčkov, izdelan iz HPMCP-ja 55s in 10 % TEC-em.	63
Slika 39: Homogen in prosojen film, brez zračnih mehurčkov, izdelan iz HPMCP-ja 55s in 10 % PEG-om.	63
Slika 40: Film iz HPMCP-ja 55 proizvajalca Samsung in 10 % TEC-a.....	64
Slika 41: Film iz HPMCP-ja 55 proizvajalca Samsung in 10 % PEG-a.	64

POVZETEK

Kadar želimo acidolabilno učinkovino zaščititi pred razpadom v želodcu, hkrati pa omogočiti ustrezno sproščanje in absorpcijo v prebavnem traktu, lahko uporabimo oblaganje delcev učinkovine ali končnih farmacevtskih oblik z gastrozistentnimi polimeri.

Pri delu smo proučevali lastnosti in vpliv različnih gastrozistentnih polimerov na sproščanje modelne učinkovine iz zrn. Začeli smo z izdelavo prostih filmov iz hidroksipropilmetil celuloznega ftalata 55 in 55s, hidroksipropilmetil celuloznega acetat sukcinata, celuloznega acetat ftalata, Eudragita® L100-55 ter mešanice Sureteric®, ob uporabi ustreznega topila in različnih deležev mehčal trietilcitrata, polietilenglikola 4000, ricinusovega olja in hidrogeniranega ricinusovega olja. Izdelanim filmom smo izmerili gostote, vrednotili njihov izgled pod optičnim mikroskopom in jim z uporabo diferenčne dinamične kalorimetrije določili temperaturo steklastega prehoda. Na gostote in izgled filmov tip mehčala večinoma ni imel vedno enakega vpliva, enako velja tudi za izmerjene temperature steklastega prehoda. Zanesljivo lahko rečemo, da je mehčalo trietilcitrat bolj primerno za lepši izgled in večjo homogenost filmov iz hidroksipropilmetil celuloznega ftalata v primerjavi s polietilenglikolom. Pri filmih z večjim deležem mehčala smo vedno izmerili nižjo temperaturo steklastega prehoda v primerjavi s filmi z manj mehčala. Pri tem sta si bila polietilenglikol in trietilcitrat med seboj primerljiva, ob enem pa veliko bolj učinkovita mehčala kot ricinusovo in hidrogenirano ricinusovo olje.

Z izbranimi polimeri smo obložili izhodna zrnca z razprševanjem od zgoraj. Začeli smo z optimizacijo oblaganja, pri čemer smo proučevali vpliv položaja šobe, hitrosti razprševanja, temperature v sistemu in deleža vode v topilu na proces oblaganja in lastnosti obloženih zrn. Za preprečevanje granuliranja delcev in zmanjševanje izgub med oblaganjem je bistveno počasno razprševanje raztopine za oblaganje iz ustrezne bližine, na kar vpliva položaj šobe. Obloženim zrcem smo določili izgubo mase pri sušenju, porazdelitev velikosti delcev, gostoto in izgled oblog pod optičnim ter vrstičnim elektronskim mikroskopom. Na podlagi dobljenih rezultatov smo določili optimalne procesne parametre in obložili zrnca s hidroksipropilmetil celuloznim acetat sukcinatom ter s hidroksipropilmetil celuloznima ftalatom 55 in 55s. Po oblaganju smo opravili test gastrozistence in vrednotenje sproščanja, pri čemer je bila gastrozistenca ustrezna pri vseh zrcih, sproščanje pa samo pri 100 % debelini oblog iz obeh uporabljenih ftalatov.

KLJUČNE BESEDE: gastrozistenca, polimeri, oblaganje, zrnca, sproščanje

ABSTRACT

When we want to protect acid labile drugs from acidic conditions in the stomach while providing their dissolution and absorption in the small intestine, we can use enteric polymer coating.

Our work included the study of different gastro-resistant polymers on the release of model drug from coated granules. We made free polymer films from hydroxypropyl methylcellulose phthalate 55 and 55s, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate, Eudragit[®] L100-55 and Sureteric[®] coating mix using suitable solvent and different concentrations of triethyl citrate, polyethylene glycol 4000, castor oil and hydrogenated castor oil as plasticizers. We evaluated polymer films by measuring film's density, appearance and glass transition temperature.

Type of plasticizer did not always have the same effect on density and appearance, same goes for measured glass transition temperatures. Appearance of hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate films was significantly better using triethyl citrate as plasticizer compared to polyethylene glycol. Higher concentration of plasticizer always resulted in lower glass transition temperature. Effects of polyethylene glycol and triethyl citrate on lowering glass transition temperature were comparable with one another and much bigger compared to castor oil and hydrogenated castor oil. We coated our granules with some of the studied polymers using top spray method. During optimization of our coating process, we studied the influence of nozzle position, rate of spraying, temperatures in the system and share of water in solvent on coating process and coated granules characteristics. To avoid granulation and material loss during coating we had to ensure slow spraying with appropriate distance from particles, which can be modified by changes in nozzle position. We studied loss on drying, size distribution, density and optical and electron microscope images of coated granules and used these results to determine optimal coating parameters. These parameters were further used to coat out granules with hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate and both hydroxypropyl methylcellulose phthalates 55 and 55s. After coating, we performed gastroresistance and drug release tests. All coated granules showed sufficient gastroresistance while only 100 % thickness of both phthalates provided required drug release profiles.

KEYWORDS: gastro-resistance, polymers, coating, granules, drug release

SEZNAM OKRAJŠAV

CAP	celulozni acetat ftalat
DSC	diferenčna dinamična kalorimetrija
EtOH	etanol
FO	farmacevtska oblika
GIT	gastrointestinalni trakt
GR	gastrorezistenca
HPMC AS	hidroksipropilmetil celulozni acetat sukcinat
HPMCP	hidroksipropilmetil celulozni ftalat
HRO	hidrogenirano ricinusovo olje
kPa	kilopaskal
LOD	izguba mase pri sušenju
PEG	polietilenglikol
RO	ricinusovo olje
SEM	vrstični elektronski mikroskop
T	temperatura
TEC	trietilcitrat
T _g	temperatura steklastega prehoda
ZU	zdravilna učinkovina

1 UVOD

Trdne peroralne farmacevtske oblike (FO) so zaradi enostavne aplikacije najbolj pogosto uporabljeni farmacevtski pripravki. Pri tem poznamo enoenotne in večnotne sisteme (1).

Pri izdelavi večnotnih sistemov imamo na voljo dva glavna pristopa glede na količino učinkovine, ki jo želimo vgraditi v posamezno enoto. Za manjše količine običajno uporabimo inertna jedra, ki jih najprej obložimo z učinkovino, nato pa še z oblogo za nadzor sproščanja. Ko pa želimo vključiti veliko večjo količino učinkovine v tak sistem, pa običajno izdelamo majhne okrogle delce z uporabo tehnike iztiskanja in krogliččenja. Običajni pomožni snovi pri tem procesu sta laktoza in mikrokristalna celuloza (2).

Večnotne FO, kot so pelete in granule, izkazujejo številne prednosti v primerjavi z večjimi enoenotnimi oblikami (1):

- Bolj enakomeren in ponovljiv prehod skozi prebavni trakt (2) ter bolj ponovljiva absorpcija (1). Delci manjši od 2 do 3 mm lahko hitro prehajajo pilorus, neodvisno od napolnjenosti želodca in količine ter gostote zmesi, ki prehaja med želodcem in tankim črevesom (3).
- Celotna enkratna sprostitev odmerka je zaradi napak v oblogi precej manj verjetna,
- Omogočajo optimizacijo sproščanja za vse posamezne učinkovine v primeru izdelave kombiniranega zdravila (2).
- Razporeditev posameznih enot po gastrointestinalnem traktu (GIT) zmanjša potencialno draženje sluznice (3).

Take FO imajo tudi nekaj slabosti:

- Večnotni sistem zelo težko zadržimo v zgornjih delih prebavnega trakta.
- Pri polnjenju takih oblik v kapsule lahko pride do velike elektrostatske obremenitve sistema (2).

Tradicionalni pristop k sproščanju zdravilne učinkovine (ZU) iz FO teži k enakomernem sproščanju v daljšem časovnem obdobju, s čimer se zmanjšajo nihanja plazemskih koncentracij ZU, kar optimizira učinkovitost zdravljenja in zmanjša neželene učinke. Takšni sistemi omogočajo tudi manj pogosto odmerjanje zdravila, kar lahko poveča komplianco/adherenco pacientov. Kljub številnim prednostim pa takšno sproščanje ni primerno za vse učinkovine. Omejitve se pojavijo pri učinkovinah z obsežnim predsistemskim metabolizmom, biološki toleranci na stalne koncentracije učinkovine, kronoterapiji, potrebi po lokalnem delovanju in pri draženju ali nestabilnosti ZU v želodcu (4).

1.1 OBLAGANJE TRDNIH FARMACEVTSKIH OBLIK

Oblaganje FO je proces nanosa oblagalnega materiala na zunanjo površino z namenom doseganja določenih prednosti ali lastnosti v primerjavi z neobloženo obliko. To tehnologijo lahko uporabljamo tudi pri večnotnih sistemih za prirejeno sproščanje, v manjši meri pa tudi pri trdnih in mehkih kapsulah (2) ter kristalnih učinkovine (5).

Poznamo tri glavne načine oblaganja. Sem spadajo filmsko, sladkorno in oblaganje s stiskanjem, pri čemer je najbolj pogosto oblaganje s filmi. Sladkorne obloge so se uporabljale predvsem v preteklosti, pri čemer v zadnjih letih ni prišlo do bistvenega napredka, kljub temu pa je na trgu še nekaj starejših formulacij (2).

Obstaja več različnih razlogov za oblaganje farmacevtskih oblik. Med najbolj pomembne spadajo:

- zaščita občutljivih sestavin pred dejavniki iz okolja, pri čemer sta najbolj pomembna vlaga in svetloba;
- prikrivanje grenkega ali drugega neprijetnega okusa učinkovin oziroma sestavin FO;
- lažje požiranje obloženih FO;
- prikrivanje razlik v izgledu med vhodnim materialom različnih serij z nanosom barvne obloge, s čimer preprečimo skrb pacientov zaradi različnega videza tablet;
- povečanje privlačnosti izdelka na trgu s sijočo in barvno oblogo;
- hitro ločevanje med posameznimi izdelki in proizvajalci na podlagi barvne obloge;
- lažje spremljanje obarvanih izdelkov na pakirnih linijah in povečana trdnost ter zmanjšano prašenje oziroma krušenje FO zaradi obloge;
- doseganje nadzorovanega sproščanja ali gastrozistence pri ustreznih filmskih oblogah (2).

Polimerne obloge se uporabljajo za prirejeno sproščanje in izboljšanje izgleda, hkrati pa naredijo površino bolj gladko, s čimer omogočajo lažje požiranje FO (5). Najbolj uveljavljeni obliki nadzorovanega sproščanja sta podaljšano in zadržano sproščanje. S prvim dosežemo manj pogosto aplikacijo FO, drugi pa za določen čas zadrži sproščanje ZU. Gastrozistentne (GR) FO spadajo med zadržano sproščanje in se običajno uporabljajo za dostavo ZU v tanko črevo (1).

Med oblaganjem se površine obložijo z disperzijo, ki se nato posuši do suhega in nelepljivega filma. Proces izvajamo v komorah iz pocinkanega železa, nerjavečega jekla ali bakra, ki imajo v industrijskem merilu kapaciteto tudi po več 100 litrov. Manjše izvedbe so v uporabi pri razvoju novih formulacij in v pilotnih študijah (5).

1.1.1 Filmsko oblaganje

Ta proces je najpogostejše uporabljen postopek oblaganja v današnjem času, tako da ima večina novih izdelkov ta tip obloge. Njegova prednost pred sladkornimi oblogami se kaže predvsem v količinsko veliko manjšem nanosu obloge, ki omogoča ohranitev prvotne oblike jedra, skupaj z različnimi vtisnjenimi znaki in razdelilnimi zarezi. Poleg tega lahko filmsko oblaganje izvedemo v enem samem koraku, kar je časovno veliko krajše kot sladkorno oblaganje, ki sestoji iz več korakov. Dodatno nam filmsko oblaganje omogoča tudi doseg nadzorovanega sproščanja in oblaganje večkomponentnih sistemov (2).

V procesu oblaganja na trdna jedra nanese tanko polimerno oblogo. V disperziji za oblaganje imamo lahko polimer v raztopini ali suspenziji, skupaj z drugimi dodatki, kot so pigmenti in mehčala. Disperzijo za oblaganje z razprševanjem nanese na rotirajoča ali v zvrtnih plasteh razpršena jedra. Suhi pogoji v sistemu omogočajo izhlapevanje topila, s čimer na jedrih ostane tanek sloj obloge (2).

Pri filmskem oblaganju pelet običajno uporabimo eno od treh metod: razprševanje od zgoraj, razprševanje od spodaj (Wurster) ali razprševanje s strani. Za oblaganje majhnih delcev je najbolj primerna Wursterjeva komora. Pri tej izvedbi se šoba za razprševanje disperzije nahaja v spodnjem delu komore, Wursterjev razmejitveni valj pa je postavljen nad perforirano porazdelitveno ploščo. Delci se v tem sistemu obložijo med kroženjem v toku zraka (1).

Tvorba filma je kompleksen proces, na katerega vpliva veliko število spremenljivk. Pomemben vpliv na oblaganje imajo vrsta opreme, temperatura in vlažnost vhodnega zraka, tlak atomizacije, položaj šobe, porazdelitev velikosti delcev, ki jih oblagamo, pretok zraka in disperzije za razprševanje ter vrsta disperzije za oblaganje (1).

1.1.2 Gastrorezistentne obloge

Gastrorezistentna obloga prepreči razpad ali raztapljanje FO v želodcu, do česar v tem primeru pride šele v črevesju. Funkcija takih oblog je predvsem zaščitna, kjer lahko gre za zaščito želodca pred vplivi ZU ali pa za zaščito ZU pred želodčno vsebino (5, 6).

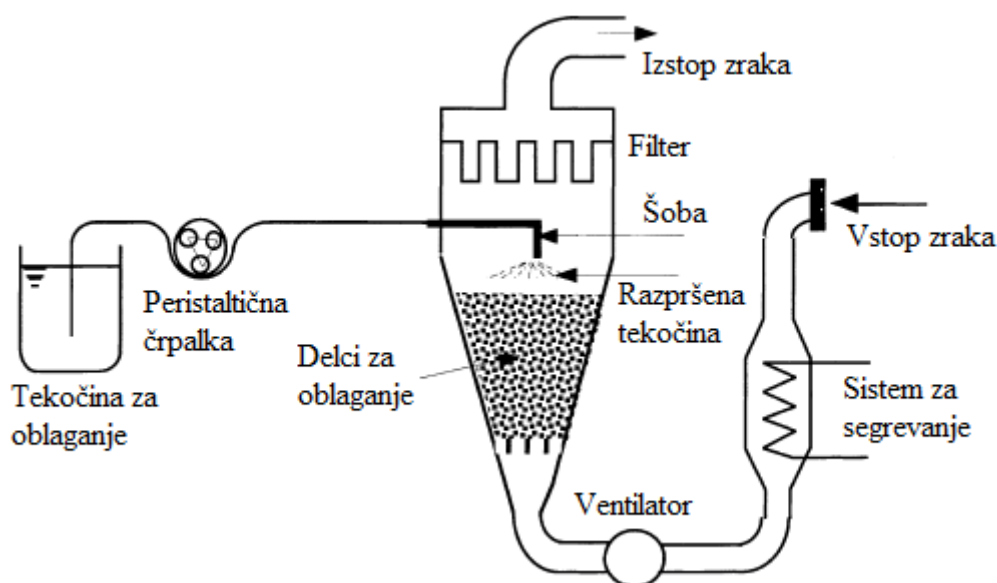
Veliko zdravilnih učinkovin lahko povzroči draženje želodca (6). Pomemben primer je acetilsalicilna kislina, pri kateri lahko v literaturi najdemo tudi poročila o želodčnem krvavenju po njeni uporabi (7–10). Primer zaščite ZU pred razgradnjo v želodcu je digoksin, ki je v tem okolju nestabilen (6). Drugi razlogi za uporabo GR oblog so:

- boljša dostava ZU, ki se absorbirajo v črevesju ali pa tam delujejo, zaradi česar so na tem mestu potrebne velike koncentracije (antihelmintiki);
- doseganje zakasnjene sproščanja;

- preprečevanje interakcij učinkovine s pepsinom ali peptoni, ki bi povzročile oviro pri želodčni prebavi (6);
- zmanjšanje metabolizma prvega prehoda (5).

1.1.3 Tehnologija zvrtničenih plasti

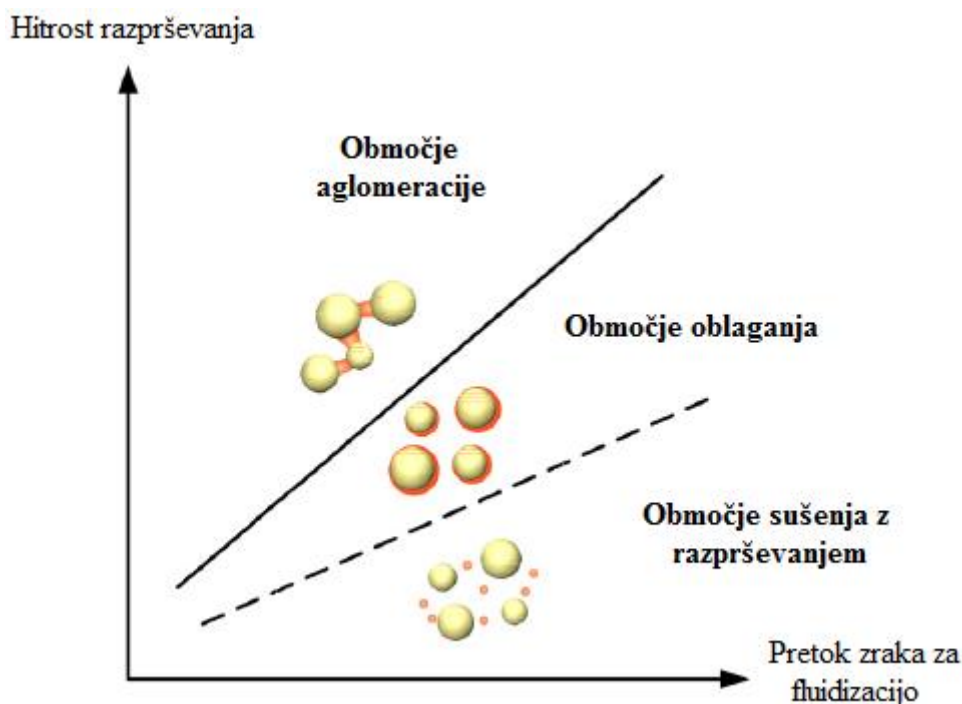
Tehnologija zvrtničenih plasti (slika 1) se učinkovito uporablja za oblaganje trdnih delcev. S tem lahko zaščitimo delce pred vplivi iz okolja, prikrivamo okus ali povečamo njihovo pretočnost. Pri tem procesu gre za razprševanje raztopljenega ali raztaljenega polimera za oblaganje na trdna jedra, ki so razpršena v toku zraka. Vsak delec pri vsakem prehodu področja razprševanja prejme majhno količino snovi za oblaganje. Segret zrak za fluidizacijo povzroči izhlapevanje topila, s čimer na površini delcev za oblaganje nastane polimerni film (11).



Slika 1: Shema oblagalnika v zvrtničenih plasteh zraka z razprševanjem od zgoraj. Prirejeno po (12).

V primeru oblaganja z raztaljenim polimerom njegovo strjevanje povzroči uporaba hladnega zraka za fluidizacijo. Do aglomeracije pride zaradi tvorjenja tekočih mostičkov pri trkanju delcev. Pri izhlapevanju topila iz takih mostičkov nastane trdna povezava med dvema delcema, kar lahko s časom vodi do nastanka večjih aglomeratov. Ta pojav lahko preprečimo z ustrezno hitrostjo izhlapevanja topila iz sistema. Na drugi strani pa lahko zaradi prehitrega izhlapevanja topila pride do sušenja z razprševanjem. Pri tem se razpršene kapljice raztopine polimera posušijo še preden se prilepijo na jedra, s čimer dobimo majhne in suhe delce polimera. Ti lahko zapustijo sistem za oblaganje, ali pa se ujamejo v nastajajoči film na površini jeder, ki zaradi tega ne bo ustrezno homogen. Dodatno se zaradi tega podaljša čas

oblaganja in povečajo stroški. Na hitrost sušenja kapljic vpliva kapaciteta sistema za izhlapevanje topila, dolžina poti, ki jo kapljice prepotujejo do jeder in njihova verjetnost za adhezijo na jedra. Aglomeracija in sušenje z razprševanjem (slika 2) vsak s svoje strani omeujeta hitrost izhlapevanja topila, ki mora biti zaradi tega ves čas znotraj ozkega intervala, prav tako pa moramo za ustrezno izvedbo oblaganja nadzorovati tudi vse ostale procesne pogoje. Podobne zaplete kot sušenje z razprševanjem lahko povzroča tudi preveliko krušenje polimerne obloge zaradi trkov med jedri (11).



Slika 2: Vpliv hitrosti razprševanja tekočine za oblaganje in pretoka zraka za fluidizacijo na aglomeracijo in sušenje z razprševanjem. Prirejeno po (11).

1.2 ŽELODČNA FIZIOLOGIJA IN DRUGI VPLIVI NA IZDELAVO FO

GR obloge temeljijo na razliki med pogoji v želodcu in črevesju. Za razumevaje zahtev za GR FO je potrebno razumeti fiziologijo želodca in njegovo funkcijo. Najbolj pomembni fiziološki dejavniki, ki vplivajo na delovanje GR obloge so:

- pH želodčne in črevesne vsebine,
- praznjenje želodca in potovanje FO po GIT,
- encimska aktivnost v gastrointestinalnem traktu (6),
- hidrodinamika GIT (13).

Najpomembnejša dejavnika, ki prestavita razpad FO oblike iz želodca v črevesje, sta razlika v pH vrednosti okolja in encimski aktivnosti (6).

1.2.1 pH

Želodčna pH vrednost je med 1 in 3,5, odvisno od prisotnosti hrane in refluksa črevesnih sokov v želodec (14-18). Vrednosti pH v tankem črevesju so med 3,8 in 6,6 (19), v debelem pa med 7,5 in 8,0 (20). Porast pH-ja od želodca naprej je posledica razredčitve želodčne kisline z bikarbonatnimi ioni. Ti pridejo v GIT preko črevesnih izločkov in po žolčevodu z izločki iz trebušne slinavke, ki se izlivajo v dvanajstnik (15, 16).

GR obloga mora biti oblikovana tako, da se ne raztopi pri pH-ju pod 4 in s tem prepreči raztapljanje v želodcu. Pri pH-ju nad 5 pa se mora raztopiti in s tem omogočiti sproščanje ZU, ki mora biti popolno do pH vrednosti 7. Prve GR obloge so bile neučinkovite, saj so temeljile na prepričanju, da je pH v črevesju alkalen (6). Zaradi tega se v njem niso raztopile, s čimer sproščanje ZU ni bilo mogoče. Po prehodu želodca si želimo hiter razpad obloge in sproščanje ZU. Prisotnost hrane, predvsem maščob, lahko zelo podaljša čas praznjenja želodca. V času, ko hrane v želodcu ni, so prisotna močna krčenja želodca, med katerimi lahko nerazpadla tableta zapusti želodec. GR FO, ki jih vzamemo skupaj s hrano, so podvržene veliko večji obremenitvi z želodčnimi sokovi zaradi daljšega zadrževanja v želodcu. Poleg tega pa se ob prisotnosti hrane v želodcu zviša tudi pH vrednost, ki lahko povzroči raztapljanje obloge (6).

1.2.2 Praznjenje želodca in potovanje FO po GIT

Praznjenje tablet iz želodca je zelo variabilno in traja med 0,5 in 7 ur. To je odvisno od prisotnosti hrane in drugih dejavnikov (15, 17–19). Arbitrarni čas praznjenja želodca je 1 do 2 uri, kar pa zaradi variabilnosti ni uporabno pri načrtovanju FO z GR oblogo. Želimo si, da GR polimer zadrži vplive želodčnega okolja vsaj 6 ur, kar v večini primerov zagotovi zadovoljive rezultate sproščanja oziroma zaščite učinkovine (6).

Mastna hrana zmanjša peristaltiko in hitrost praznjenja želodca, kar omogoča želodcu razgradnjo hrane in njeno pripravo na kasnejšo absorpcijo iz črevesja (6).

Pri hranjenju se telo (korpus) in svod (fundus) želodca sprostita, da se lahko sprejme celoten volumen hrane. Ob vstopu v želodec lahko hrana tvori sloje, ki so pomešani z želodčnimi sokovi v antrumu. Praznjenje želodca se začne, ko je del želodčne vsebine dovolj predelan, da lahko izstopi skozi vratarja (pilorus). V želodcu in tankem črevesju se ob prisotnosti hrane pojavljajo kontrakcije, ki hrano potiskajo naprej po prebavnem traktu. Praznjenje želodca lahko aproksimiramo na kinetiko prvega reda.

Hitrost potovanja snovi po GIT je pomembna tako za podaljšano kot tudi zadržano sproščanje, saj absorpcija večinoma poteka v tankem črevesju. Hitrost potovanja po GIT znaša med 1 in 2 cm/s (6), tako da snovi preidejo tanko črevo v času od 3 do 4 ur (13).

Tanko črevo je dolgo približno 7 m in je sestavljeno iz duodenuma, jejunuma in ileuma. Dvanajstnik je najkrajši del, ki meri približno 25 cm. Tukaj se v GIT izliva žolčevod in pankreatični izločki, ki nevtralizirajo želodčno kislino. pH hitro naraste na 4, nato pa se postopoma viša na poti skozi 3 m dolg jejunum in naprej po ileumu. Debelo črevo je dolgo 1,5 m in skrbi za izločanje neprebavljenega materiala v obliki fecesa, pri čemer iz prisotne snovi absorbira veliko količino vode. Njegova sposobnost absorpcije je precej manjša kot v tankem črevesju, ki ima vilije in mikrovilije, saj ima debelo črevo zaradi odsotnosti teh struktur veliko manjšo površino. Daljši čas zadrževanja materiala v debelem črevesju lahko omogoči absorpcijo določenih snovi. GR FO, ki ne sprosti ZU v tankem črevesju in pride v kolon, verjetno ne bo zagotovila dovolj velike koncentracije ZU v krvi za dosego sistemskih učinkov, lokalno delovanje v kolonu pa je mogoče (6).

1.2.3 Encimska aktivnost

V črevesju imamo številne encime, ki pomagajo razgraditi različne snovi. Encimi pankreatičnega soka so večinoma hidrolitični in vključujejo tripsin, kimotripsin, amilaze in lipaze. Včasih so se za GR uporabljale maščobe, ker v želodcu ni lipaz. Te so prisotne šele v tankem črevesju, kje si želimo sproščanje. Pri razgradnji nekaterih novejših GR oblog sodelujejo tudi esterase. Pepsin je edini primarni encim v želodcu (6).

1.2.4 Hidrodinamika GIT

Hidrodinamika prebavnega trakta je odvisna od krčenja želodca in tankega črevesja ter od količine prisotnih snovi v prebavnem traku. Plasti gladkega mišičja se krčijo usklajeno, v ritmičnih gibih, s čimer povzročajo gibljivost, ki potiska hrano skozi prebavila (21). Krčenje GIT se običajno začne v spodnjem delu želodca in se preko dvanajstnika nadaljuje do tankega črevesja. Glavno vlogo pri nadzoru gibanja prebavil ima avtonomni živčni sistem skupaj z različnimi hormoni prebavnega trakta (13).

Gibanje prebavil se ponavlja v ciklu, ki ga imenujemo migracijski motorični kompleks (MMC) (22). Ob odsotnosti hrane v ciklu ločimo tri obdobja: mirujoče obdobje (faza 1), obdobje občasnih in nepravilnih krčenj (faza 2) in kratko obdobje intenzivnih krčenj (faza 3) (23). V prisotnosti hrane se cikel nadomesti z rednimi in enakomernimi kontrakcijami, ki potiskajo hrano proti spodnjemu delu želodca in jo mešajo z želodčnimi sokovi (24). Pri tem tekočina in drobni delci preidejo v dvanajstnik, medtem ko večji delci ostanejo v želodcu. Ko se celotni obrok hrane izprazni iz želodca, se MMC nadaljuje (13). Celoten cikel traja med 90 in 120 minut (25).

1.3 ZAHTEVE ZA IZDELANO GR OBLOGO

Glede na fiziologijo GIT in zahteve za GR obloge si želimo, da ima obloga naslednje lastnosti:

- prepreči razgradnjo in raztapljanje v želodcu ves čas zadrževanja v njem,
- je neprepustna za želodčne sokove in ZU, ko je FO v želodcu,
- se hitro raztaplja ali razpade v tankem črevesju,
- je fizikalno in kemijsko stabilna med shranjevanjem,
- je netoksična,
- omogoča enostavno oblaganje,
- je cenovno ugodna (6),
- omogoča tvorbo homogenega filma in je kompatibilna z drugimi sestavinami FO (5).

1.4 DODATKI V GR OBLOGAH

1.4.1 Mehčala

Mehčala dodajamo polimernim oblogam za spremembo fizikalnih lastnosti, ki povečajo njihovo uporabnost. Najbolj pomembno pri tem je zmanjšanje krhkosti, kar je posledica umeščanja molekul mehčala med dolge verige polimerov. Zaradi tega se lahko verige polimerov bolj prosto gibljejo, kar poveča prožnost nastale obloge. Primeri mehčal so:

- poliol (polietilen glikol 400),
- organski estri (dietil ftalat) (2).

Tip mehčala izberemo glede na polimer, učinkovino in želene lastnosti sproščanja. Pri izbiri vodotopnih mehčal moramo biti pozorni na njihov vpliv na prepustnost filmske obloge. Količina mehčala je običajno med 10 % in 25 % glede na suho maso polimera (2).

1.4.2 Barvila

Kot barvila vedno uporabljamo v vodi netopne pigmente. Ti imajo številne prednosti v primerjavi z vodotopnimi barvili. Sem spada manjša občutljivost na svetlobo, večja motnost in moč prekrivanja površine ter manjša prepustnost za vodne hlape. Primeri pigmentov so:

- železovi oksidi,
- titanov dioksid,
- aluminijevi pigmenti (2).

1.4.3 Topila

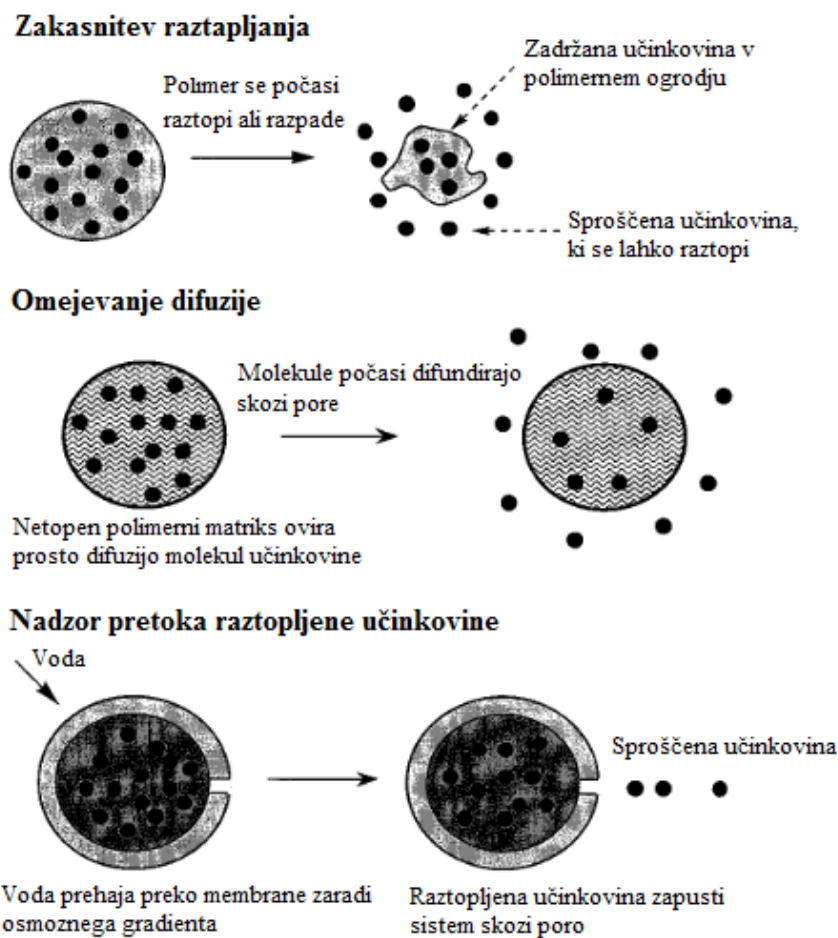
Pri zgodnjem razvoju filmskih oblog v 50-ih letih prejšnjega stoletja so bili polimeri vedno raztopljeni v organskih topilih, v današnjem času pa je vedno bolj v ospredju želja po vodnem oblaganju. Glavne slabosti organskih topil so:

- okoljska nesprejemljivost odpadnih organskih topil in dragi postopki njihovega odstranjevanja;
- tveganje za eksplozije in požare pri delu z njimi;
- visoka cena takih postopkov zaradi eksplozijsko varnih prostorov, višje cene topil in njihovega shranjevanja ter kontrole kakovosti;
- zaostanek teh topil v oblogah, kar predstavlja tveganje za uporabnike, zaradi česar so ti zaostanki organskih topil pod močnim regulatornim pritiskom (2).

1.5 DELOVANJE POLIMEROV V FO

1.5.1 Mehanizmi za nadzorovano sproščanje

Z uporabo polimerov lahko priredimo čas ali mesto sproščanja. V prvem primeru polimer vpliva na raztapljanje učinkovine v vodnem mediju organizma, ki je bistveno za dosego učinka (26). To lahko doseže z zakasnitvijo raztapljanja učinkovine, s preprečevanjem difuzije učinkovine iz sistema ali pa z nadzorovanjem pretoka raztopljene učinkovine iz FO (slika 3) (27).



Slika 3: Mehanizmi časovnega nadzorovanja sproščanja z uporabo polimerov. Prirejeno po (26).

Zakasnitev sproščanja lahko dosežemo s polimernimi oblogami ali ogrodnimi sistemi, ki se raztapljajo počasneje kot prosta učinkovina. Za preprečevanje oziroma omejevanje difuzije učinkovine lahko uporabimo polimere kot ogrodne sisteme, v katerih je učinkovina enakomerno porazdeljena, ali pa kot membrane, ki obdajajo rezervoar učinkovine in s tem določajo hitrost difuzije. Sistemi z nadzorom pretoka raztopljene učinkovine pa vzdržujejo osmotski gradient skozi polprepustno membrano. Ta prepušča vodo, ki vstopi v sistem in s tem raztopi učinkovino, poleg tega pa v notranjosti sistema poveča tudi tlak. Zaradi povečanega tlaka se del raztopljene učinkovine skozi odprtino v membrani sprosti iz takšne FO (26). Na tem področju se razvijajo tudi bolj napredni sistemi, ki bi sproščali učinkovino samo takrat, ko jo organizem potrebuje (28). Taki sistemi vedno vsebujejo neko stikalo, ki ob določenem zunanjem dražljaju v odvisnosti od njegove jakosti sprosti ustrezno količino učinkovine. Med proučevane dražljaje spadajo magnetni, električni in ultrazvočni signali (29), pH (30), temperatura (29) in tudi koncentracija glukoze v krvi (31).

Pri distribucijsko nadzorovanem sproščanju želimo, da dostavni sistem najde ustrezno tarčo v telesu. Pri temu lahko sami vstavimo implantat na zeleno mesto (26, 32), v večini primerov pa mora dostavni sistem sam prepoznati tarčno mesto (33). Pri tem se lahko polimeri uporabljajo kot koloidni nosilci ali pa konjugati z učinkovino. V prvem primeru polimeri vključijo učinkovino v mikrodolge ali nanodolge (34), v drugem pa delujejo samo kot nosilci, ki običajno niso odgovorni za prepoznavo tarče (35). Za ta namen se na polimer veže še dodatno molekulo, pri čemer so najbolj pogosti imunoglobulini in ogljikovi hidrati. Obstajajo pa tudi sistemi, kjer je v prepoznavo tarčnega mesta vključen tudi polimer. Pri tem je opisana uporaba blok kopolimernih površinsko aktivnih snovi Pluronic, ki vplivajo na porazdelitev delcev v telesu preko interakcije z določenimi proteini (36, 37). Drugi primer pa je uporaba polimerov, ki se razgradijo samo ob prisotnosti določenih bakterij in s tem zagotavljajo specifično mesto za razpad FO in sproščanje ZU v GIT (38)

1.5.2 Delovanje GR polimerov

Za GR obloge se uporabljajo številni materiali. Njihovo delovanje je odvisno od enega mehanizma ali kombinacije več mehanizmov. Prve GR obloge so vsebovale hidrofilne materiale, ki so ob stiku z vodo nabrekli in tako povzročili razpad obloge neodvisno od pH-ja okolja (19). Ideja tega mehanizma je bila, da bi obloga začela nabrekati v želodcu, razgradila pa bi se šele v črevesju (6). Tak sistem ni zanesljiv, saj se lahko obloga razgradi prehitro ali prepočasi, kar je odvisno od hitrosti praznjenja želodca (39).

Obloge iz želatine, olj in maščob temeljijo na encimski razgradnji ali emulgiranju s pomočjo žolčnih kislin in holesterola. Obloge, ki temeljijo izključno na encimski razgradnji niso učinkovite, saj razgradnja poteka prepočasi (20, 40).

Skoraj večina polimerov, ki se danes uporabljajo, so sintezni ali modificirani naravni polimeri, ki vsebujejo ionizirajoče karboksilne skupine. Pri nizkem pH-ju v želodcu so karboksilne skupine neionizirane in tak polimer je zato netopen. V črevesju se pH vrednost dvigne nad 5, pri čemer karboksilne skupine ionizirajo in omogočijo raztapljanje ali razpad polimerne obloge, s čimer pride do sproščanja vsebine FO. Glavni vpliv na ionizacijo in s tem razpad obloge imata pKa vrednost polimera in pH-ja okolja. Odvisnost deleža ionizirane oblike polimera od pKa in pH vrednosti podaja Henderson-Hasselbalchova enačba (enačba 1) (6, 41).

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$

Enačba 1: Henderson-Hasselbalchova enačba, kjer je pH negativni desetiški logaritem koncentracije H^+ ionov v mol/L, pK_a negativni desetiški logaritem konstante disociacije šibke kisline, $[HA]$ in $[A^-]$ pa koncentraciji šibke kisline in njene konjugirane baze v mol/L (41).

Glede na zgornjo enačbo bo polimer s pK_a 4 pri pH 1 približno 99,9 % v neionizirani obliki, pri pH -ju 2 pa 99 % v neionizirani obliki. Take pogoje najdemo v želodcu, torej bo tak polimer ustrezno preprečeval razpad obloge pri nizkem pH -ju okolja. V črevesju se pH vrednost poveča na 6, kjer bo tak polimer skoraj popolnoma ioniziran, s čimer se omogoči razpad obloge in sproščanje učinkovine iz FO. V splošnem velja, da bo GR polimer popolnoma neioniziran in netopen, ko bo pH za 2 enoti pod pK_a vrednostjo ter popolnoma ioniziran in topen pri pH -ju za 2 enoti nad pK_a vrednostjo. Glede na vrednosti pH -ja v želodcu med 1 in 3,5 (18, 20) in črevesju med 3,8 in 6,6 (19) bi bila idealna pK_a vrednost za polimer, ki bi preprečil razpad FO v želodcu, hkrati pa omogočil sproščanje učinkovine v črevesju, nekje med 3,5 in 5. Seveda pa noben polimer ne ustreza vsem zahtevam za idealno GR oblogo in zahtevam učinkovine hkrati. Vpliv na razpad ali raztapljanje GR obloge imajo še nekateri drugi dejavniki:

- Začetni delež prostih karboksilnih skupin na molekuli polimera. Hiat pravi, da je za celulozni acetat ftalat najboljše, če je delež prostih karboksilnih skupin nekje med 9 % in 15 % (42).
- Lastnosti jedra. Kislo jedro lahko zniža pH obloge glede na pH okolice in s tem zakasni njen razpad v črevesju, pa drugi strani pa lahko bazično jedro poveča pH v oblogi in s tem povzroči njen predčasen razpad v želodcu. Zaradi tega je željeno, da v primeru kisle učinkovine, ki znižuje pH obloge, uporabimo polimer z nižjo vrednostjo pK_a in s tem izničimo vpliv učinkovine na raztapljanje obloge. V primeru bazične učinkovine pa uporabimo polimer z višjo vrednostjo pK_a . Afiniteta jedra do vode in nabrekanje imata tudi pomemben vpliv na učinkovitost in zanesljivost formulacije (43).
- Ionska moč medija za raztapljanje vpliva na hitrost raztapljanja (43, 44).
- Razdalja med karboksilnimi skupinami na polimerni verigi. pK_a vrednost GR polimera se poveča, če se razdalja med ftalatnimi skupinami zmanjša, s čimer dosežemo daljši čas razpada (45). Podobni zaključki veljajo tudi za polivinil acetat ftalat, kjer so spreminjali delež ftalatnih skupin na polimeru (15).
- Debelina obloge. Pri debelejših oblogah potrebujemo daljši čas za raztopitev polimera (6).
- Pomemben vpliv ima tudi prisotnost ali odsotnost mehčala (45–47).

1.6 VREDNOTENJE GR FO

1.6.1 *In vitro*

Evropska farmakopeja 8.0 navaja in natančno opisuje 4 naprave za *in vitro* preskušanje sproščanja, skupaj z nekaterimi dovoljenimi modifikacijami. To so:

- naprava 1 (naprava s košaricami),
- naprava 2 (naprava z vesli),
- naprava 3 (recipročni cilindri),
- naprava 4 (pretočna celica) (48).

Naprava 1 in naprava 2 sta danes najpogosteje uporabljeni. Njune glavne prednosti so robustnost, enostavnost in možnost standardizacije, poleg tega pa sta ti dve napravi podprti tudi z največ eksperimentalnimi izkušnjami (49).

Harmonizirano besedilo Evropske, Ameriške in Japonske farmakopeje za test razpada GR obloženih tablet navaja napravo s košaricami, pri čemer damo v vsako košarico eno tableto. V primeru topnih zunanjih sladkornih oblog najprej izvedemo dodatni predhodni korak, kjer tablete potapljamo 5 minut v vodi s sobno temperaturo. V ostalih primerih začnemo test s potapljanjem tablet v simuliranem želodčnem soku (50), ki je sestavljen iz natrijevega klorida, prečiščenega pepsina, klorovodikove kisline in vode (51), pri temperaturi 37 ± 2 °C. Po 1 uri sledi pregled tablet, ki ne smejo kazati nobenih znakov razpada, pokanja ali mehčanja. Nato uporabimo za testni medij še simuliran črevesni sok pri temperaturi 37 ± 2 °C za čas, naveden v monografiji. Po koncu tega koraka morajo vse tablete popolnoma razpasti. V primeru, da 1 ali 2 tableti ne ustrezata tej zahtevi, moramo test ponoviti, tokrat z analizo dodatnih 12 tablet. Skupno mora popolnoma razpasti vsaj 16 izmed 18 analiziranih tablet, da je test uspešen. (50).

1.6.2 *In vivo*

Zaradi neustreznih *in vitro* metod moramo FO testirati tudi *in vivo*. Te tehnike vključujejo rentgensko slikanje (19, 52, 53), gama scintigrafijo (54), farmakokinetične (55) in radio-telemetrične metode (56). Pri rentgenskem slikanju material za oblaganje naneseemo na tablete z barijevim sulfatom. Tablete nato apliciramo ljudem ali psom in s periodičnim rentgenskim slikanjem spremljamo potovanje tablete. Slabost je, da metoda ni kontinuirana, zato je zelo težko dobiti natančne čase prehoda FO skozi GIT. Poleg tega je potrebno omejiti izpostavljenost rentgenskim žarkom, kar onemogoča pogosto uporabo te metode, velike

količine BaSO_4 , ki jih potrebujemo za ustrezno izvedbo metode, pa lahko spremenijo potovanje FO po GIT (6).

Pri gama scintigrafiji obloženi material vsebuje gama-emitirajoč material, ki omogoča spremljanje potovanja FO po GIT z gama kamero. Ta metoda omogoča kontinuirano merjenje, sevanje, ki ga prejmejo preiskovanci, pa je zelo majhno. Dodatek radioaktivnega materiala je majhen, zato ima ta enake lastnosti kot komercialno dostopen izdelek. Možno je spremljati integriteto in permeabilnost obloge v želodcu, skupaj s hitrostjo in mestom sproščanja v črevesju. Določimo lahko točen čas prehoda želodca, čas razpada in čas sproščanja. Ta metoda omogoča izdelavo natančne *in vitro* metode, saj lahko z njo zelo natančno opišemo obnašanje FO *in vivo*. Ta metoda bo zagotovo najbolj pomembna pri razvoju novih FO, kot so bioadhezivne FO in drugi sistemi z nadzorovanim sproščanjem (6).

Farmakokinetične metode vključujejo odvzem krvi in merjenje koncentracije ZU v njej v določenih časovnih intervalih po aplikaciji zdravila. Glavna slabost te metode je nezmožnost ločevanja med poznim porastom koncentracij ZU v krvi kot posledica daljšega zadrževanja FO v želodcu ali zaradi počasnejšega razpada GR obloge (6).

V zadnjem času se veliko pozornosti posveča tudi *in vivo* analizam z uporabo magnetne resonance (MRI). Gre za neinvazivno in neradioaktivno tehniko, ki omogoča zelo natančno opazovanje anatomskih struktur. Njena glavna prednost pred ostalimi metodami je velika kontrastna ločljivost, vidnost prebavnega trakta pa lahko dodatno povečamo tudi z uporabo kontrastnih sredstev (57). Magnetna resonanca omogoča tridimenzionalno opazovanih želenih struktur, medtem ko smo pri uporabi scintigrafije omejeni z dvodimenzionalno naravo same metode. Pri MRI se v FO vključi kontrastno sredstvo, čigar sproščanje se po aplikaciji take FO spremlja med njenim potovanjem skozi prebavni trakt (58).

1.7 NAPREDEK NA PODROČJU GR OBLOG

V zadnjih nekaj desetletjih je prišlo do številnih pomembnih izboljšav pri izdelavi GR oblog. Prva je širok nabor polimerov/kopolimerov z veliko stabilnostjo in možnostjo raztapljanja pri različnih pH vrednostih. Drugi je precej boljše poznavanje pogojev v GIT, vključno s pH vrednostmi in časi potovanja oziroma zadrževanja FO v določenih predelih GIT. Te informacije so pridobili z radiotelemetričnim merjenjem pH vrednosti in gama scintigrafijo. Veliko truda se posveča razvoju vodnih sistemov za oblaganje. V prihodnosti lahko pričakujemo razvoj ustreznih *in vitro* sistemov, ki bodo dobro korelirali z *in vivo* pogoji in s

tem omogočali pridobitev vseh potrebnih podatkov za vrednotenje učinkovitosti GR oblog (6).

2 NAMEN DELA

Namen dela je ustrezna obložitev zrn, ki že vsebujejo modelno učinkovino, z GR oblogo, ki bo zagotovila želeno funkcionalnost. Potek aktivnosti bomo razdelili na tri dele:

- izdelava in vrednotenje prostih polimernih filmov,
- optimizacija oblaganja zrn,
- vrednotenje funkcionalnosti obloženih zrn.

V prvem delu bomo določili sestavo obloge oziroma raztopine za oblaganje zrn. V ta namen bomo v petrijevkah izdelali proste GR filme iz različnih kombinacij GR polimera, mehčala in topila. Izdelanim filmom bomo izmerili gostoto s helijevim piknometrom, ovrednotili izgled z optičnim mikroskopom in izmerili T_g z diferenčno dinamično kalorimetrijo. Za oblaganje zrn bomo izbrali disperzijo polimera z mehčalom, ki bo dala na videz homogen film z veliko gostoto in nizko T_g .

Oblaganje zrn bomo izvedli z razprševanjem od zgoraj. Začeli bomo z optimizacijo procesa oblaganja, pri čemer bomo proučevali vpliv različnih procesnih pogojev na potek oblaganja. Združevanje zrn bomo vrednotili z določitvijo porazdelitve velikosti obloženih zrn, sušenje z razprševanjem pa s spremljanjem padca tlaka preko filtrov v procesu oblaganja. Pri izbiri optimalnih pogojev za oblaganje bomo poleg obsega omenjenih dveh procesov upoštevali tudi izkoristek oblaganja. Med oblaganjem bomo ob različnih časih (pri 60 %, 80 %, 100 % in približno 120 % zelene debeline obloge) odvzemali vzorce in v želji po določitvi končne točke oblaganja analizirali njihovo gostoto. Končnim obloženim zrcem bomo gravimetrično določili zaostanek topil.

Za vrednotenje funkcionalnosti nanese obloge bomo najprej proučevali gastrozestenco, nato pa še sproščanje učinkovine iz obloženih zrn. S prvim testom bomo preverili ustreznost zaščite ZU v kislem mediju, z drugim pa vpliv obloge na hitrost sproščanja. Vrednotili bomo zrnca s 100 % in 120 % zelene debeline obloge, pri čemer bomo spremljali vpliv tipa polimera in debeline obloge na gastrozestenco in sproščanje. Na koncu bomo izbrali formulacijo, ki učinkovito zaščiti ZU v želodcu, hkrati pa zagotovi njeno ustrezno sproščanje v tankem črevesju.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

Pri eksperimentalnem delu smo uporabljali:

Zrnca velikosti 150–300 μm z modelno učinkovino.

Polimeri za oblaganje:

- HPMCP 55 (Harke Group, Nemčija): hidroksipropilmetil celulozni ftalat s topnostjo pri pH-ju nad 5,5. Je delno esterificiran derivat hidroksipropilmetil celuloze, ki se v obliki etanolnih ali acetonskih raztopin uporablja za gastrozistentne obloge. Primeren je tako za tablete, kot tudi za pelete, kapsule in granule (59).
- HPMCP 55s (Harke Group, Nemčija): hidroksipropilmetil celulozni ftalat s topnostjo pri pH-ju nad 5,5. Od HPMC 55 se razlikuje po višji molekularni masi, večji trdnosti filma in višji odpornosti na simulirano želodčno tekočino (59, 60).
- HPMCP 55 (Samsung Fine Chemicals, Koreja): hidroksipropilmetil celulozni ftalat s topnostjo pri pH-ju nad 5,5. Polimer je v kislini netopen, po odstranitvi organskega topila tvori prozoren film (59, 61).
- Eudragit[®] L100-55 (Evonik Industries, Nemčija): Anionski polimer, ki je sestavljen iz metakrilne kisline in etil akrilata. Zaradi kislinskih lastnosti se raztopi pri pH-ju nad 5,5 zaradi česa se uporablja kot GR polimer (62).
- CAP (Eastman, ZDA): Celulozni acetat ftalat, ki se uporablja za oblaganje tablet, kapsul ali granul. Polimer se raztopi v rahlo alkalnem okolju, medtem ko v kislem mediju želodca ni topen. To lastnost izkoriščamo pri izdelavi gastrozistentnih FO (63).
- HPMC AS (Shin-Etsu, Japonska): hidroksipropilmetil celulozni acetat sukcinat, ki je mešanica estrov ocatne in monoantarkne kisline s hidroksipropilmetil celulozo. Uporablja se lahko tako za vodno oblaganje, kot tudi za oblaganje z organskimi topili. Polimer je fiziološko inerten, običajno v obliki belega prahu ali granul, ki so brez okusa, včasih rahlega vonja po kislini. Glede na delež substituentov imamo na voljo L, M in H tip, glede na velikost delcev polimera pa F (fini prah) in G (granule) tip (64, 65).
- Sureteric[®] (Colorcon, ZDA): Sureteric[®] je kombinacija polivinil acetat ftalata, mehčal in drugih sestavin za vodno oblaganje trdnih FO. Uporablja se za izdelavo gastrozistentnih oblog (66).

Mehčala:

- Trietilcitrat (TEC), $C_{12}H_{20}O_7$ (Vertellus performance materials, ZDA)
- Hidrogenirano ricinusovo olje (HRO) (BASF SE, Nemčija)
- Ricinusovo olje (RO) (Henry Lamotte Oils GmbH, Nemčija)
- Polietilen glikol 4000 (PEG) (Clariant, Švica)

Topila:

- Etanol 96 %, C_2H_6O (Gyor Destillery and Refinery, Madžarska)
- Absolutni etanol, C_2H_6O (Gyor Destillery and Refinery, Madžarska)
- Aceton, C_3H_6O (Sasol Solvnets, Južna Afrika)

Drsila:

- Smukec, $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ (Faci Spa, Italija)

Barvilo:

- Tartrazin, $C_{16}H_9N_4Na_3O_9S_2$, (Sigma Aldrich Chemie GmbH, Nemčija)

Test gastrozestistence:

- **0,1 M HCl:** V 1000 mL merilno bučko smo odpipetirali 8,5 mL koncentrirane klorovodikove kisline in dopolnili s prečiščeno vodo do oznake na merilni bučki.

Vrednotenje sproščanja:

- prečiščena voda
- koncentrirana klorovodikova kislina, konc. HCl: p.a. (Merck, Riedel De Haen, Nemčija)
- natrijev hidroksid, NaOH: p.a (Merck, Sigma Aldrich, Nemčija)
- kalijev dihidrogenfosfat, KH_2PO_4 : p.a. (Merck, Sigma Aldrich, Nemčija)
- natrijev fosfat dodekahidrat, $Na_3PO_4 \times 12H_2O$: p.a. (Fluka, Sigma Aldrich, Nemčija)
- **0,1 M HCl:** Enako kot pri testu gastrozestistence
- **puferski koncentrat za pH 6,8:** Za pripravo 0,2 M Na_3PO_4 smo v 1000 mL merilno bučko natančno natehtali 76,02 g $Na_3PO_4 \times 12H_2O$, ga raztopili v vodi ter dopolnili z vodo do oznake.
- **pH 6,8 s puferskim koncentratom:** K 750 mL 0,1 M HCl smo dodali 250 mL puferskega koncentrata za pH 6,8.
- **0,2 M NaOH:** V 1000 mL merilno bučko smo kvantitativno prenesli 8,0 g NaOH, ga raztopili v vodi in dopolnili z vodo do oznake prostornine.

- **0,2 M HCl:** V 1000 mL merilno bučko smo odpipetirali 17,0 mL konc. HCl in dopolnili s prečiščeno vodo do oznake prostornine.
- **0,2 M KH_2PO_4 :** V 1000 mL merilno bučko smo natančno natehtali 27,22 g KH_2PO_4 in dopolnili z vodo do oznake prostornine.
- **fosfatni pufer pH 6,8:** V 1000 mL merilno bučko smo prenesli 250 mL 0,2 M raztopine KH_2PO_4 , dodali 112 mL 0,2 M raztopine NaOH in dopolnili z vodo do približno 950 mL. Po potrebi smo pH medija uravnali na $6,8 \pm 0,05$ z 2 M raztopino HCl ali 2 M raztopino NaOH in dopolnili z vodo do oznake na merilni bučki.

HPLC vrednotenje raztopljene učinkovine:

- visokoprečiščena voda iz sistema Milli-Q Advantage A10
- metanol, CH_3OH : kakovost za tekočinsko kromatografijo, Fluka, Merck, J.T. Baker, Nemčija
- acetonitril, CH_3CN : kakovost za tekočinsko kromatografijo, Fluka, Merck, J.T. Baker, Nemčija
- fosforjeva (V) kislina, H_3PO_4 , min. 85 %: p.a., Merck, Nemčija
- kalijev dihidrogenfosfat, KH_2PO_4 : kakovost za tekočinsko kromatografijo, Merck, Sigma Aldrich, Nemčija
- **kalijev dihidrogenfosfat, 0,067 M:** V 1000 mL merilno bučko smo natehtali 9,1 g KH_2PO_4 , ga raztopili v vodi in dopolnili z vodo do oznake prostornine.
- standard učinkovine: primarni ali delovni standard (EP CRS, USP RS)

3.2 APARATURE

Pri eksperimentalnem delu smo uporabljali naslednje aparature:

- Diferenčni dinamični kalorimeter DSC-1, Mettler Toledo, Švica
- Osebni računalnik Dell optiplex 745 povezan z DSC-jem
- Električni grelec, JULABO Labortechnik GmbH, Nemčija
- Magnetno mešalo RCT basic control, IKA, Nemčija
- Propelersko mešalo Eurostar digital, RCT basic S000, IKA, Nemčija
- Ultrazvočna kadička, Sonis 4, Iskra, Slovenija
- Analitska tehtnica AG245, Mettler Toledo, Švica
- Precizna tehtnica CP3202S, Sartorius, Nemčija

- Precizna tehtnica CPA42025, Sartorius, Nemčija
- Precizna tehtnica GH-300-EC, A&D instruments ltd., Italija
- Optični mikroskop MFD SZX12, Olympus, ZDA
- Osebni računalnik povezan z optičnim mikroskopom
- Vrstični elektronski mikroskop FE-SEM, Supra 35 VP, Carl Zeiss, Nemčija
- Sušilnik UFE500, Memmert GmbH & Co. KG, Nemčija
- Helijev piknometar AccuPyc 1330, Micromeritics, Norcross, GA, ZDA
- Vrtinčnoslojni oblagalnik, GPCG-1, Glatt GmbH, Nemčija
- Laboratorijski vibracijski sejalnik, AS 200 basic, Retsch GmbH, Nemčija
- Avtomatski analizator vlage, B-302, Büchi labortechnik AG, Švica
- Aparatura 2 po Ph. Eur. za preskus sproščanja, VanKel VK 7000, ZDA
- Tekočinska kromatografija visoke zmogljivosti z variabilnim UV detektorjem, Agilent Series, Agilent Technologies, Nemčija

3.3 METODE DELA

3.3.1 Izbor GR polimerov, ustreznih topil in mehčal

Glede na literaturne podatke o uporabnosti posameznih polimerov v praksi in priporočila proizvajalcev glede topil smo najprej izbrali polimere za nadaljnjo obravnavo. Pri vseh polimerih smo preverili topnost v etanolu, saj smo želeli oblagati z etanolnimi raztopinami. V primeru v etanolu netopnih polimerov smo poskusili še z uporabo drugih topil. Tako smo za CAP določili ustrezno topnost v acetonu, medtem ko smo imeli pri Eudragitu[®], Suretericu[®] in HPMC AS-ju možnost tudi vodnega oblaganja v obliki suspenzij. Pri vseh v etanolu topnih polimerih smo želeli doseči zadovoljivo topnost pri enakih deležih vode in etanola.

Pri izboru mehčal smo ravno tako upoštevali priporočila proizvajalcev. Izbrali smo TEC in PEG 4000 kot dve najbolj splošno priporočeni mehčali, za njuna deleža pa smo izbrali 10 % in 20 % glede na maso polimera. Dodatno smo pri eni izmed sestav proučili tudi uporabo ricinusovega in hidrogeniranega ricinusovega olja kot mehčala.

3.3.2 Izdelava filmov v petrijevkah

Za izdelavo filmov na petrijevkah smo pripravili 5 % in 10 % raztopine polimerov z 10 % in 20 % deležem mehčala v naslednjih kombinacijah (preglednica I–preglednica V).

Preglednica I: Sestave disperzij za pripravo filmov iz HPMCP 55 Harke.

Delež in tip polimera	Delež in tip mehčala	Sestava [g]			
		HPMCP 55	TEC	PEG 4000	etanol 85 %*
5 % HPMCP 55	10 % TEC	1	0,1	/	19
	10 % PEG	1	/	0,1	19
	20 % TEC	1	0,2	/	19
	20 % PEG	1	/	0,2	19
10 % HPMCP 55	10 % TEC	1	0,1	/	9
	10 % PEG	1	/	0,1	9
	20 % TEC	1	0,2	/	9
	20 % PEG	1	/	0,2	9

* etanol 85 % m/m

Preglednica II: Sestave filmov iz Eudragit® L100-55.

Delež in tip polimera	Delež in tip mehčala	Sestava [g]			
		Eudragit®	TEC	PEG 4000	etanol 96 %*
5 % Eudragit® L100-55	10 % TEC	1	0,1	/	19
	10 % PEG	1	/	0,1	19
	20 % TEC	1	0,2	/	19
	20 % PEG	1	/	0,2	19
10 % Eudragit® L100-55	10 % TEC	1	0,1	/	9
	10 % PEG	1	/	0,1	9
	20 % TEC	1	0,2	/	9
	20 % PEG	1	/	0,2	9

* etanol 96 % v/v

Preglednica III: Sestave filmov iz CAP.

Delež in tip polimera	Delež in tip mehčala	Sestava [g]			
		CAP	TEC	PEG 4000*	acetone 97 %
10 % CAP	10 % TEC	1	0,1	/	9
	10 % PEG	1	/	0,1	9
	20 % TEC	1	0,2	/	9
	20 % PEG	1	/	0,2	9

* za ustrezno raztopitev PEG v acetonu smo morali uporabiti ultrazvočno kadičko

Preglednica IV: Sestave filmov iz HPMC AS.

Delež in tip polimera	Delež in tip mehčala	Sestava [g]			
		HPMC AS	TEC	PEG 4000	voda
10 % HPMC AS	10 % TEC	2	0,2	/	18
	10 % PEG	2	/	0,2	18
	20 % TEC	2	0,4	/	18
	20 % PEG	2	/	0,4	18
		HPMC AS	TEC	PEG 4000	etanol 85 %*
	15 % TEC	1	0,15	/	9
	15 % PEG	1	/	0,15	9

* etanol 85 % m/m

Preglednica V: Sestave filmov iz HPMCP 55s.

Delež in tip polimera	Delež in tip mehčala	Sestava [g]			
		CAP	TEC	PEG 4000	etanol 85 %*
10 % HPMCP 55s	10 % TEC	2	0,2	/	18
	10 % PEG	2	/	0,2	18
	20 % TEC	2	0,4	/	18
	20 % PEG	2	/	0,4	18

* etanol 85 % m/m

Pri mešanici za vodno oblaganje Sureteric[®] smo izdelali 3 različne filme (preglednica VI). Prvi je bil sestavljen samo iz začetne mešanice, medtem ko smo drugemu dodali 10 % TEC glede na maso mešanice, tretjemu pa 10 % PEG 4000.

Preglednica VI: Sestave filmov iz Sureteric[®].

Delež in tip polimera	Delež in tip mehčala	Sestava [g]			
		Sureteric [®]	TEC	PEG 4000	voda
5 % Sureteric [®]	/	1	/	/	19
	10 % TEC	1	0,1	/	19
	10 % PEG	1	/	0,1	19

Dodatno smo izdelali tudi filme z ricinusovim in hidrogeniranim ricinusovim oljem v vlogi mehčal (preglednica VII). Filmu z RO-jem smo v eni izvedbi dodali tudi 33,3 % smukca glede na maso polimera za vrednotenje izgleda nastalega filma.

Preglednica VII: Sestave dodatnih filmov iz HPMCP-ja 55 Harke.

Delež in tip polimera	Delež in tip mehčala	Sestava [g]			
		HPMCP 55	RO	HRO	etanol 85 %
10 % HPMCP 55	10 % RO	2	0,2	/	18
	10 % HRO	2	/	0,2	18

* etanol 85 % m/m

Raztopine smo pripravili v 50 mL bučkah. Raztapljanje smo izvajali z občasnim stresanjem bučke do popolne raztopitve polimera. Raztopino smo potem pustili stati čez noč. Pri raztapljanju smo preverili tudi vpliv segrevanja in uporabo ultrazvočne kadičke, ki sta sam proces nekoliko pospešila. Kljub temu smo v nadaljevanju raztapljali brez njune uporabe, saj v obeh primerih povečamo temperaturo topila, kar povzroči precejšnje izhlapevanje lahko hlapnih organskih topil. Izdelane raztopine smo v dveh paralelah vlili na petrijevke in jih sušili 120 minut pri 60 °C. Po končanem sušenju smo filme pustili stati vsaj 24 ur pred nadaljnjim delom.

3.3.3 Merjenje gostote izdelanih filmov

Gostoto izdelanih filmov smo izmerili s pomočjo helijevega piknometra. Pri tem smo potrebovali približno 1 g filma, da so bile meritve dovolj natančne. Aparatura je trikrat zaporedoma izmerila gostoto vzorca in podala rezultat meritev kot povprečno gostoto in standardni odklon.

3.3.4 Vizualno vrednotenje izdelanih filmov

Izgled izdelanih filmov smo vrednotili pod mikroskopom. Pri tem smo uporabili optični mikroskop pri 25,6-kratni povečavi. Nekatere filme smo vrednotili tudi brez uporabe mikroskopa, saj so bile proučevane lastnosti vidne že s prostim očesom. Pozorni smo bili na nehomogenosti v filmih, kot so prisotnost zračnih mehurčkov, netransparentnost, prisotne barvne lise in neraztopljeni delci.

3.3.5 Merjenje temperature steklastega prehoda

Za merjenje temperature steklastega prehoda (T_g) smo uporabili diferenčno dinamično kalorimetrijo (DSC). Pri tem smo uporabljali aluminijaste lončke velikosti 40 μ L in različne profile segrevanja. Za ustrezne meritve smo potrebovali vsaj 5 mg vzorca, pri čemer je bila hitrost segrevanja 10 K/min.

Vse pridobljene vrednosti T_g smo analizirali glede na uporabljeno mehčalo in njegov delež. Dodatno smo izvedli tudi meritve T_g izhodnih polimerov in vrednosti primerjali z literaturnimi podatki.

3.3.6 Oblaganje zrnč z raztopinami polimerov

Za oblaganje zrnč smo uporabili metodo razprševanja od zgoraj. Zrnca so imela porazdelitev velikosti od 150 μm do 300 μm , njihova masa za eno oblaganje pa je znašala 300 g. Na osnovi izdelave in rezultatov meritev prostih filmov smo se odločili, da bomo za izvedbo poskusov oblaganja uporabili le raztopine polimerov na etanolno-vodni osnovi. Tako oblaganja s suspenzijo Sureteric[®] nismo izvedli. Iz istega razloga smo izpustili tudi oblaganje s CAP-om, ki zahteva raztapljanje v acetonu. Najprej smo izvedli 4 oblaganja z etanolnimi raztopinami HPMCP-ja 55, HPMCP-ja 55s in HPMC AS-a pri različnih pogojih z namenom optimizacije pogojev oblaganja. Temu je sledil izbor optimalnih pogojev, pri katerih smo nato obložili zrnca še s preostalima dvema polimeroma.

3.3.7 Vrednotenje obloženih zrnč

Vrednotili smo vzorce odvzete pri 60 %, 80 %, 100 % ter približno 120 % nanosa obloge. Preučevali smo njihov izgled pod optičnim mikroskopom, gostoto, gastrozestenco in sproščanje učinkovine. Dodatno smo s sejalno analizo določili porazdelitev velikosti, z avtomatskim analizatorjem vlage pa izgubo mase pri sušenju (LOD) obloženih zrnč. Nekaj obloženih zrnč smo tudi razpolovili in vrednotili izgled njihove obloge z optičnim in vrstičnim elektronskim mikroskopom (SEM).

Pri optičnem pregledu obloženih zrnč pod mikroskopom smo bili pozorni na nastale skupke, enakomerno obarvanost zrnč in prisotna neobložena zrnca. Pri vrednotenju prerezanih zrnč smo določevali debelino in enakomernost debeline obloge. Gostoto zrnč smo izmerili s helijevim piknometrom.

3.3.8 Sejalna analiza

S sejalno analizo smo določali porazdelitev velikosti obloženih zrnč. Uporabljali smo laboratorijski vibracijski stresalnik, pri čemer smo za izvedbo analize izbrali 10 minut stresanja pri amplitudi 20 mm. Na sitih velikosti 0 μm , 45 μm , 63 μm , 125 μm , 180 μm , 250 μm , 355 μm , 500 μm , 710 μm in 1000 μm smo zbirali zrnca in določili njihove masne deleže glede na velikost.

3.3.9 Izguba mase pri sušenju

Izgubo mase pri sušenju smo določali z avtomatskim analizatorjem vlage. Za izvedbo meritve smo potrebovali 3 g do 4 g vzorca, ki ga je naprava med analizo za 20 minut segrela na 85 °C. Med tem časom je aparatura beležila spreminjanje mase in končno razliko podala kot zmanjšanje mase v odstotkih.

3.3.10 Test gastrozestistence

Za test GR smo šestkrat natančno natehtali približno 400 mg obloženih zrn in zatehte prenesli v posode za raztapljanje. Te smo napolnili z 900 mL medija (0,1 M HCl), segretega na 37 °C ± 0,5 °C in pričeli meriti čas. Po natančno 60 minutah raztapljanja smo raztopine vzorca filtrirali skozi najlonska sita s premerom por 0,2 mm.

Preostanke vzorca s sit smo kvantitativno prenesli v 500 mL merilne bučke s fosfatno pufrno raztopino pH 6,8 in z njo dopolnili do oznake na merilni bučki.

Raztopine vzorca smo najprej mešali približno 30 minut na magnetnem mešalu, nato pa smo jih enak čas pustili v ultrazvočni kopeli in ohladili na sobno temperaturo. Za tem smo odpipetirali 5,0 mL raztopine vzorca v 10 mL merilno bučko, dopolnili z metanolom do oznake prostornine ter jo postavili v ultrazvočno kopel še za približno 5 minut. Med dopolnjevanjem je bilo potrebno raztopino hladiti, ker se je z dodajanjem metanola segrevala. Na koncu smo raztopino vzorca filtrirali skozi 2,7 µm membranski filter iz steklenih vlaken za vodne medije, s čimer smo dobili raztopino vzorca. Filtriranega vzorca nismo zavrgli.

3.3.11 Vrednotenje sproščanja

Za vrednotenje sproščanja ZU iz obloženih zrn smo uporabili aparaturo 2 po Evropski farmakopeji s 50 obrati vretena na minuto. Ta test v prvi fazi simulira želodčni, v drugi fazi pa črevesni medij:

Faza 1

Posode za raztapljanje smo napolnili s 750 mL 0,1 M HCl in medij segreli na 37 °C ± 0,5 °C. Nato smo v posode dodali približno 400 mg obloženih zrn, vklopili vrtenje in pričeli meriti čas.

Faza 2

Po 60 minutah raztapljanja smo k mediju dodali 250 mL puferskega koncentrata za pH 6,8, segretega na 37 °C ± 0,5 °C, in nadaljevali z analizo. Po predpisanem času (10 min, 15 min, 20 min, 30 min, 45 min in 60 min) smo odvzeli 10 mL raztopine vzorca iz vsake posode za raztapljanje in jo filtrirali skozi 2,7 µm membranski filter iz steklenih vlaken za vodne medije.

S tem smo dobili raztopino vzorca. Filtriranega vzorca nismo zavrgli, odvzete raztopine vzorca pa nismo nadomestili s svežim medijem.

3.3.12 Vrednotenje raztopljenih učinkovine s HPLC

Za vrednotenje učinkovine smo uporabili tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti z metodo zunanjega standarda. Pri tem smo uporabljali naslednje pogoje:

Kolona: Nucleosil 100 C18, 150 mm x 4,6 mm i.d., 5 µm delci + predkolona C18 4 x 3,0 mm

Mobilna faza*: A : B = 65 : 35 (V/V)

A: metanol

B: 0,067 M kalijev dihidrogenfosfat

* pH vrednost mobilne faze naravnamo na 4,0 s H_3PO_4 .

Pred uporabo smo mobilno fazo filtrirali skozi 0,45 µm membranski filter in jo ustrezno odzračili (ultrazvok ali helij).

Pretok: 1,0 mL/min

Detekcija: UV, valovna dolžina 210 nm

Injiciranje: 50 µL

T kolone: 50 °C

T vzorcev: 25 °C

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 HELIJEVA GOSTOTA IZDELANIH FILMOV

Gostoto izdelanih filmov smo določali s helijevim piknometrom. Pri tem smo vrednotili vpliv tipa in deleža mehčala na gostoto nastalih filmov. Želeli smo narediti film oziroma kasneje oblogo s čim večjo gostoto, ki bi na eni strani zaradi manjše poroznosti bolje zaščitila učinkovino v želodcu (67), na drugi strani pa bi se takšna obloga po gostoti maksimalno razlikovala od gostote izhodnih zrnč za oblaganje ($1,2755 \text{ g/cm}^3$), kar nam bi olajšalo spremljanje spreminjanja gostote zrnč med procesom oblaganja.

Premajhna masa vzorca za analizo gostote daje slabo ponovljivost. Ustrezne meritve dobimo pri masi okrog 1 g. Meritve gostote smo izvajali v primerih, ko smo na petrijevki dobili homogen in čvrst film, ki se ga je dalo lepo odlepiti z dna. V primerih Eudragita[®] L100–55 in mešanice Sureteric[®] meritve gostote ni bilo mogoče izvesti, ker se filmov zaradi prevelike adhezije ni dalo odstraniti iz petrijevke, v primeru izdelave filmov iz vodnih suspenzij HPMC AS-a pa meritev zaradi nehomogenosti filma ni bilo smiselno izvajati. Izmerjene gostote ustreznih filmov so prikazane v preglednici VIII.

Preglednica VIII: Gostote filmov izdelanih v petrijevkah.

Delež in tip polimera	Delež in tip mehčala	Povprečna gostota [g/cm^3]
5 % HPMCP 55 Harke	10 % TEC	$1,434 \pm 0,005$
	10 % PEG	$1,438 \pm 0,008$
	20 % TEC	$1,449 \pm 0,011$
	20 % PEG	$1,409 \pm 0,008$
10 % HPMCP 55 Harke	10 % TEC	$1,450 \pm 0,006$
	10 % PEG	$1,419 \pm 0,008$
	20 % TEC	$1,436 \pm 0,004$
	20 % PEG	$1,423 \pm 0,003$
	10 % RO	$1,268 \pm 0,003$
	10 % HRO	$1,282 \pm 0,002$
10 % CAP	10 % TEC	$1,416 \pm 0,002$
	10 % PEG	$1,372 \pm 0,003$
	20 % TEC	$1,417 \pm 0,003$
	20 % PEG	$1,386 \pm 0,002$
10 % HPMC AS	10 % TEC	$1,330 \pm 0,004$
	10 % PEG	$1,323 \pm 0,002$

	15 % TEC	$1,255 \pm 0,003$
	15 % PEG	$1,246 \pm 0,003$
	20 % TEC	$1,326 \pm 0,004$
	20 % PEG	$1,307 \pm 0,005$
10 % HPMCP 55s	10 % TEC	$1,347 \pm 0,004$
	10 % PEG	$1,313 \pm 0,002$
	20 % TEC	$1,308 \pm 0,003$
	20 % PEG	$1,310 \pm 0,003$

HPMCP 55 Harke

Z izjemo obeh nižjih koncentracij mehčal s 5 % deležem polimera lahko pri vseh ostalih opazimo nekoliko večjo gostoto filmov pri uporabi TEC-a za mehčalo. Gostota filmov je bila samo v polovici primerov večja pri uporabi višjih koncentracij mehčal. Obratno smo večjo gostoto filma pri manjši količini mehčala opazili ob dodatku TEC-a 10 % koncentraciji HPMCP-ja in PEG-a 5 % koncentraciji polimera. Koncentracija polimera v začetni raztopini nima bistvenega vpliva na končno gostoto filma.

Pri uporabi ricinusovega in hidrogeniranega ricinusovega olja kot mehčala smo dobili filme s precej manjšo gostoto v primerjavi s TEC-em in PEG-om (preglednica VIII). Obe vrednosti sta v tem primeru za približno $0,15 \text{ g/cm}^3$ manjši. Nekoliko večjo gostoto je imel film, kjer smo kot mehčalo uporabili hidrogenirano ricinusovo olje.

CAP

Pri uporabi enake koncentracije TEC-a in PEG-a smo dobili večje gostote izdelanih filmov pri TEC-u. Večja količina mehčala je pri uporabi PEG-a pomenila le majhno povečanje končne gostote, medtem ko večja količina TEC-a na gostoto ni imela vpliva.

HPMC AS

Filme HPMC AS-a smo izdelali iz vodnih suspenzij in etanolnih raztopin. Ustrezni filmi za meritve gostote so nastali samo pri uporabi etanola kot topila. Tukaj smo prav tako opazili rahlo večjo gostoto ob uporabi TEC-a kot mehčala v primerjavi s PEG-om (preglednica VIII). Rezultatov za filme iz vodne suspenzije nimamo, ker filmi niso bili homogeni.

HPMCP 55s

Filmi izdelani iz HPMC-ja 55s imajo pri vseh sestavah za približno $0,1 \text{ g/cm}^3$ manjšo gostoto kot filmi iz HPMC-ja 55, kljub temu da gre za kemijsko enak polimer z le malo drugačnimi lastnostmi, ki so posledica daljših polimernih molekul (preglednica VIII). Tukaj smo opazili večjo gostoto pri uporabi TEC-a samo v primeru manjših koncentracij mehčal, poleg tega sta obe sestavi z večjim deležem mehčala dali manjšo gostoto filma kot sestavi z manjšima koncentracijama mehčal.

Eudragit® L100-55 in Sureteric®

Rezultatov gostote za Eudragit® L100-55 in Sureteric® nimamo, ker se filmov zaradi prevelike adhezije ni dalo odstraniti iz petrijevke. Filmi so bili pri vseh kombinacijah mehčal močno prilepljeni na steklo, ob poskusih izpraskanja pa je prišlo do drobljenja na majhne koščke, s katerimi nismo mogli doseči zadostne mase za ustrezno izvedbo meritve gostote. Krhkost in lomljenje filmov smo hoteli zmanjšati s povečanjem deleža mehčala na 25 %, vendar izboljšanja nismo opazili. Uporaba še višjih deležev mehčal ni smiselna.

ZAKLJUČEK NA OSNOVI GOSTOTE FILMOV:

Največjo gostoto filmov dajeta HPMCP 55 in CAP ob uporabi TEC-a in PEG-a kot mehčala. Po drugi strani so gostote najmanjše pri filmih iz HPMC AS-a ob uporabi TEC-a in PEG-a ter pri HPMCP-ju 55 ob uporabi RO-ja in HRO-ja. Filmi izdelani iz HPMCP-ja 55s so bili po gostoti nekje vmes. Pri vseh izdelanih filmih je ob uporabi 10 % TEC-a kot mehčala nastal film z večjo gostoto v primerjavi z 20 % PEG-om, zaradi česar smo za mehčalo v raztopini za oblaganje zrn v nadaljevanju izbrali 10 % TEC. Zaradi boljše zaščite učinkovine v želodcu in maksimalnega razlikovanja od gostote zrn za oblaganje, smo želeli narediti oblogo s čim večjo gostoto.

4.2 VIZUALNO VREDNOTENJE FILMOV

Izdelane filme smo vizualno vrednotili z optičnim mikroskopom pri 25,6-kratni povečavi. Pozorni smo bili na homogenost filma, prisotnost zračnih mehurčkov, transparentnost in ostanke neraztopljenega ali oborjenega polimera. V nekaterih primerih mikroskopa nismo potrebovali, saj so bile vse proučevane lastnosti filmov vidne s prostim očesom.

4.2.1 Optimalni filmi

Film je glede na videz optimalen, če je homogen, transparenten, brez zračnih mehurčkov in brez vidnih neraztopljenih oziroma oborjenih delcev. Takšni filmi so nastali iz HPMCP-ja 55 Harke, HPMCP-ja 55 Samsung, HPMCP-ja 55s, CAP-a in Eudragit[®]-a L100-55, neodvisno od vrste mehčala. Po opazovanih lastnostih so si bili vsi enaki, manjša posebnost sta tanjša filma iz HPMCP-ja 55 Harke in CAP-a, ki sta zaradi manjše debeline na slikah bolj upognjena (slika 4), medtem ko so ostali filmi čvrsti in ploščati (slika 5). Druga posebnost pa je film iz Eudragita[®] L100-55, pri katerem zaradi prevelike adhezije filma na petrijevko nismo mogli pridobiti večjih vzorcev za opazovanje (slika 6).



Slika 4: Upognjen film iz HPMCP-ja 55 Harke z 10 % TEC-om.



Slika 5: Čvrst in ploščat film iz HPMCP-ja 55 Samsung in 10 % TEC-a.



Slika 6: Prosojen in homogen film brez zračnih mehurčkov iz Eudragita[®] z 20 % TEC-om.

* Prikazani so samo različni videzi filmov. Slike filmov vseh ostalih kombinacij polimerov in mehčal so v prilogi.

4.2.2 Filmi s posebnostmi v izgledu

HPMC AS

Filmi iz HPMC AS-a so si bili med seboj po izgledu zelo različni. Pomemben vpliv je imelo tako mehčalo kot tudi topilo za izdelavo disperzije. V primeru vodnih suspenzij ni prišlo do nastanka čvrstega in prosojnega filma, saj se polimer v vodi ni raztopil. Pri uporabi PEG-a smo po sušenju suspenzije na petrijevki dobili rahlo povezane bele koščke polimerov, ki so bili zelo krhki (slika 7). TEC je ob izdelavi filmov iz vodnih suspenzij uspel bolj povezati delce polimera med seboj, s čimer je nastal deloma transparenten in veliko bolj čvrst film. Poleg tega je ta film vseboval tudi veliko zračnih mehurčkov (slika 8). Pri izdelavi filmov iz vodnih suspenzij HPMC AS-a je zato bolj smiselna uporaba TEC-a.



Slika 7: Rahlo povezani beli koščki polimera (vodna suspenzija HPMC AS-a in 20 % PEG-a).

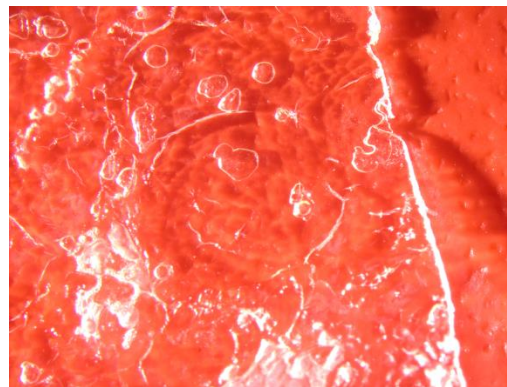


Slika 8: Deloma transparenten in čvrst film (vodna suspenzija HPMC AS-a in 20 % TEC-a).

Pri izdelavi filmov iz etanolnih raztopin pa smo dobili v obeh primerih veliko bolj čvrste in transparentne filme. Pri raztapljanju polimera se je v vseh primerih raztopina obarvala rahlo rjavkasto. Lahko da je prišlo do nastanka koloidne disperzije. Etanol je uspel raztopiti vse delce izhodnega polimera, tako da ti niso bili vidni v končnem filmu. Zaradi tega se je lahko mehčalo veliko bolje porazdelilo med posamezne molekule polimera in s tem vplivalo na povezanost in čvrstost nastalih filmov. Ob uporabi TEC-a smo dobili popolnoma gladek in transparenten film (slika 9), medtem ko je imel film iz PEG-a prisotnih precej zračnih mehurčkov, zaradi česar ni bil popolnoma gladek (slika 10). Tudi tukaj so nastali boljši filmi ob uporabi TEC-a. Delež mehčala ni bistveno vplival na izgled končnega filma.



Slika 9: Gladek in transparenten film (etanolna raztopina HPMC AS-a in 15 % TEC-a).



Slika 10: Nehomogen film z zračnimi mehurčki (etanolna raztopina HPMC AS-a in 15 % PEG-a).

Sureteric®

Filmi izdelani iz vodne suspenzije mešanice Sureteric® so se ravno tako kot Eudragitni® filmi zelo močno oprijeli petrijevke. Pri poskusih izpraskanja je prišlo samo do krušenja majhnih delcev. Nastali filmi na petrijevki so bili bele barve in neprosojni. Na pogled so bili vsi homogeni, brez zračnih mehurčkov (slika 11). Vrsta mehčala na izgled filma ni imela vpliva.

Dodatek smukca v HPMCP 55 Harke

Izgled filma s smukcem smo po sušenju vrednotili brez uporabe mikroskopa, saj so proučevane lastnosti vidne s prostim očesom. Film je bil nehomogen z vidnimi skupki smukca, ki v etanolu ni topen, ostali deli so bili delno prosojni. Vidni so tudi veliki zračni mehurčki (slika 12).



Slika 11: Film izdelan iz vodne suspenzije Sureteric® brez dodatnih mehčal.



Slika 12: Film iz HPMCP-ja 55 z 10 % RO-jem kot mehčalom in dodatkom smukca.

ZAKLJUČEK NA OSNOVI VIZUALNEGA VREDNOTENJA

Želene lastnosti izdelanih filmov so homogenost, transparentnost, odsotnost zračnih mehurčkov in vidnih neraztopljenih oziroma oborjenih delcev. Takšni filmi so nastali iz HPMCP-ja 55 Harke, HPMCP-ja 55 Samsung, HPMCP-ja 55s, CAP-a in Eudragita® L100-55, neodvisno od vrste mehčala. V primeru oblaganja zrnca z etanolno-vodnimi raztopinami teh polimerov pričakujemo enakomerno oblogo, ki učinkovito ščiti jedro. Pri filmih iz HPMC AS-a na opazovane lastnosti odločilno vpliva tip mehčala, pri čemer dobimo ob uporabi TEC-a veliko bolj homogen film v primerjavi s PEG-om kot mehčalom. Na homogenost vseh filmov pomembno vpliva tudi tip izhodne disperzije. Pri izdelavi filmov iz suspenzij imamo v disperziji veliko večje delce polimerov v primerjavi z raztopino polimera, zaradi česar je nastali film manj homogen. Smukec v uporabljenih topilih ni topen, zaradi česar je neprimeren dodatek k filmom pri vrednotenju izgleda, saj zmanjša transparentnost in lahko prekrije oborjene ali neraztopljene delce polimera, ki zaradi tega ostanejo neprepoznani.

4.3 TEMPERATURA STEKLASTEGA PREHODA

Temperaturo steklastega prehoda smo določali z DSC metodo. Meritve so bile težavne zaradi izhlapevanja zaostalega topila v filmih, ki prekrije steklasti prehod. Ta je opazen šele, ko iz vzorca izhlapi vso zaostalo topilo. Da bi se izognili težavam zaradi izhlapevanja topila pri meritvah T_g , smo na vsakem vzorcu izvedli dve segrevanji. Pri tem prvo segrevanje odstrani topilo pri 100 °C, drugo pa vzorec segreje do višjih T in izmeri T_g . Pri vseh meritvah smo T_g uspešno določili s segrevanjem do 180 °C.

Z meritvami smo proučevali vpliv vrste in količine mehčala na izmerjeno T_g . Z dodatkom mehčala se T_g polimerom zmanjša, zaradi česar smo v primeru večjega dodatka mehčala pričakovali nižje izmerjene temperature steklastih prehodov.

Pri vseh analizah prostih filmov je bilo potrebno najprej odstraniti zaostalo topilo. V velikem številu primerov tudi po šestih segrevanjih na istem vzorcu nismo zaznali steklastega prehoda. V takem primeru smo pripravili nov vzorec in meritve ponovili od začetka. Pri nekaterih filmih kljub večkratnim poskusom nismo uspeli izmeriti vseh zelenih vrednosti. Uspešno izmerjene vrednosti so prikazane v preglednici IX.

Preglednica IX: Izmerjene T_g vrednosti filmov različnih sestav.

T_g [°C]	HPMCP 55 Harke	Eudragit® L100-55	CAP	HPMC AS	HPMCP 55s	HPMCP 55 Samsung
10 % TEC	/	/	139,38	74,05	106,69	101,23
10 % PEG	/	/	126,84	101,00	109,29	106,27
20 % TEC	83,76	73,02	117,05	62,00	84,49	81,37
20 % PEG	81,89	68,34	111,87	70,88	87,14	88,7
10 % RO	124,81	teh filmov nismo naredili				
10 % HRO	129,74					
Polimer	/	/	/	118,28	138,34	134,53
Polimer – literatura	145 (68)	110 (69)	175 (70)	135 (68)	136 (71)	130 – 140 (61)

/ - nismo uspeli izmeriti

HPMCP 55 Harke

V primeru HPMCP 55 smo uspešno izmerili vrednosti T_g v primeru 20 % dodanega PEG-a in TEC-a. Vidimo lahko, da obe mehčali znižata T_g za več kot 60 °C v primerjavi z literaturnim podatkom za T_g čistega polimera, pri čemer je PEG nekoliko učinkovitejši kot TEC. Izmed RO-ja in HRO-ja je pri zniževanju T_g bolj učinkovito RO, oba pa sta v primerjavi z enakim deležem TEC-a in PEG-a glede na vrednosti pri HPMCP-ju 55 Samsung veliko manj učinkovita. Za ustrezne meritve smo morali v vseh primerih izvesti več zaporednih analiz istega vzorca.

Eudragit® L100-55

Pri filmih iz Eudragita® smo uspešno izmerili T_g pri sestavah z 20 % TEC-em in 20 % PEG-om. Pri zniževanju T_g je dal boljši rezultat PEG, ki je znižal T_g za približno 5 °C bolj kot TEC.

Celulozni acetat ftalat

Pri filmih iz CAP-a večja količina mehčala pričakovano bolj zniža T_g kot manjša, pri čemer pa znižanje ni linearno odvisno od količine dodanega mehčala. Največje znižanje T_g dosežemo pri majhnih dodatkih, z njihovim povečevanjem pa se vpliv količine mehčala na T_g zmanjšuje. Pri obeh deležih mehčala je bil PEG učinkovitejši od TEC-a.

Hidroksipropilmetil celulozni acetat skucinat

V primeru HPMC AS-a smo uspešno izvedli vse želene meritve temperatur steklastega prehoda. Eksperimentalno izmerjeni T_g za čisti polimer se nekoliko razlikuje od literarnega podatka. Po pričakovanjih so tudi tukaj večji deleži mehčala bolj znižali T_g kot manjši deleži, odvisnost znižanja T_g od količine mehčala pa tudi v tem primeru ni bila linearna. Pri obeh deležih mehčala je v zniževanju T_g učinkovitejši TEC.

HPMCP 55s

Tudi v primeru HPMCP-ja 55s smo uspeli izmeriti vse želene vrednosti temperatur steklastega prehoda. Izmerjena T_g polimera je primerljiva z literarnim podatkom, kar potrjuje ustreznost izvedenih meritev. Tako kot v ostalih primerih je po pričakovanjih T_g nižja ob uporabi večjih deležev mehčal. TEC se je v vseh primerih pokazal kot najučinkovitejše mehčalo za zniževanje T_g .

HPMCP 55 Samsung

Tudi pri tem polimeru smo uspeli izmeriti vse želene vrednosti. Izmerjena T_g čistega polimera je v skladu z literarnim podatkom, kar potrjuje ustreznost metode in meritev. Po pričakovanjih so tudi tukaj temperature steklastih prehodov nižje pri večjih deležih mehčala. Primerjava med enakimi deleži TEC-a in PEG-a pa pokaže nižje vrednosti T_g pri uporabi TEC-a kot mehčala.

ZAKLJUČEK NA OSNOVI DOLOČEVANJA TEMPERATURE STEKLASTEGA PREHODA

Vrednosti T_g , ki smo jih po tem postopku pridobili, mogoče niso najbolj primerljive z vrednostmi, ki bi jih imela enaka obloga po nanosu na zrnca. Razlog je v zaostanku topila v oblogi, ki lahko deluje kot mehčalo in dodatno znižuje T_g . Glede na to lahko pričakujemo, da so dejanske T_g oblog na zrnih manjše od T_g filmov, izmerjenih z DSC metodo. Enake T_g vrednosti bi pričakovali šele, ko bi iz obloženih zrn s sušenjem odstranili vso zaostalo topilo. V vseh primerih smo potrdili predpostavko, da bodo večji deleži mehčala bolj zmanjšali T_g v primerjavi z manjšimi. Največje znižanje T_g dosežemo pri majhnih dodatkih, z njihovim povečevanjem pa se vpliv količine mehčala na T_g zmanjšuje. Meritve T_g polimerov brez dodanih mehčal so bile uspešne pri HPMC AS-u, HPMCP-ju 55s in pri HPMCP-ju Samsung. Edina meritev, ki je odstopala od literarnega podatka, je bila T_g pri HPMC AS-u. RO in HRO sta med seboj primerljiva, v primerjavi z drugimi mehčali pa daleč najmanj znižata T_g

polimerov. Pri tem sta bila PEG in TEC veliko bolj učinkovita in med seboj prav tako primerljiva. PEG je bolj znižal T_g pri HPMCP-ju 55, Eudragit[®] L100-55 in CAP-u, medtem ko je bil TEC učinkovitejši pri HPMC AS-u, HPMCP-ju 55s in HPMCP-ju Samsung.

4.4 IZBOR OPTIMALNEGA MEHČALA

Za izvedbo oblaganja smo želeli raztopini polimera za oblaganje dodati najboljše izmed štirih proučevanih mehčal (PEG 4000, TEC, RO in HRO), pri čemer smo morali izbrati tip in količino mehčala. Glavna vloga mehčala je mehčanje polimernega filma, ki v mehkejšem stanju tvori bolj homogeno in čvrsto oblogo, brez pokanja in kršenja. Učinkovitost mehčanja polimernega filma ob dodatku mehčala lahko vrednotimo z merjenjem T_g , ker manjša T_g pomeni bolj elastičen polimerni film. Glede na dobljene rezultate T_g smo ugotovili, da sta PEG 4000 in TEC veliko boljši mehčali kot RO in HRO. Glede na videz izdelanih filmov smo ugotovili, da je TEC bolj primeren za proučevane polimere kot PEG, saj so filmi iz HPMC AS-a precej bolj homogeni ob uporabi TEC-a, pri ostalih polimerih pa med mehčaloma ni pomembnih razlik. Pri izbiri količine TEC-a smo upoštevali dejstvo, da se vpliv mehčala na T_g pri večjih količinah zmanjšuje, zaradi česar 20 % delež TEC-a le malo bolj zmehča polimerni film kot 10 %, tako da uporaba prevelikega deleža mehčala ni smiselna. Dodatna prednost manjše količine mehčala je tudi v manjšem vplivu na sproščanje ZU iz obloženih zrn. Dobro vodotopno mehčalo TEC lahko pri testu sproščanja, zaradi hitrega raztapljanja, tvori pore v polimerni oblogi. Skozi nastale pore se lahko sprosti ZU, še preden se GR polimer raztopi. Tako sproščanje ZU pa ni željeno, saj želimo v poskusih ovrednotiti samo vpliv polimera na sproščanje učinkovine. Končna izbira mehčala je zato 10 % TEC.

4.5 OBLIKOVANJE SESTAVE RAZTOPINE ZA OBLAGANJE IN IZBOR PROCESNIH PARAMETROV OBLAGANJA

Na učinkovitost zaščite FO z GR oblogami pomembno vpliva količina nanesene obloge. V literaturi lahko najdemo različne podatke o minimalni količini obloge, ki še zagotavlja gastrozestenco. Ta količina je odvisna tudi od tipa polimera, običajno pa za pelete znaša med 20 in 35 % končne mase obložene FO (72, 73). V našem primeru smo oblagali zrnca, ki v primerjavi s peletami niso popolnoma okrogla. Posledica tega so težje dostopna mesta na površini zrn, kjer bo med oblaganjem nastajala tanjša obloga. Dodaten problem oblaganja zrn je njihova hrapava površina, ki tudi onemogoča nastanek enakomerno debele in gladke obloge. Iz teh dveh razlogov smo izbrali večji delež GR obloge, za katerega pričakujemo, da

bo nudil ustrezno GR zaščito zrn. Za želeni delež obloge smo tako izbrali 42,75 % končne mase obloženih zrn oziroma povečanje mase zrn s 300 na 524 g. Maso obloge smo dodatno povečali še za 20 % z namenom vrednotenja sproščanja tudi pri debelejši oblogi od predvideno potrebne za doseg ustreznega gastrozestence. Dodatno smo zaradi tega imeli tudi nekaj pribitka obloge za nadomestitev izgub pri procesu oblaganja. Skupno smo torej za nanos na 300 g zrn pripravili 268,8 g obloge iz polimera, mehčala in smukca. Za vrednotenje tanjših oblog od predvideno optimalne smo med oblaganjem odvzeli tudi vzorca pri 60 % in 80 % zelene debeline. Kot mehčalo smo uporabili TEC, njegov delež v oblogi je bil 10 %. Delež polimera v raztopini je znašal 8,27 %, za kar smo potrebovali 2321 g 85 % m/m etanola (EtOH). Splošna sestava raztopine je prikazana v preglednici X.

Preglednica X: Splošna sestava raztopine za oblaganje.

Sestavina	Masa [g]
Polimer	192
TEC	19,2
Smukec	57,6
85 % EtOH	2321
Tartrazin	~2

Za uspešno izvedbo procesa oblaganja smo nadzorovali izbrane procesne pogoje. Sem spadajo hitrost vrtenja peristaltične črpalke, temperatura (T) vhodnega zraka, T izhodnega zraka, T produkta, hitrost zraka za fluidizacijo in tlak razprševanja. Na začetku smo si postavili izhodiščne pogoje oblaganja, ki smo jih kasneje zaradi optimizacije procesa ustrezno prilagajali. Hitrost vrtenja peristaltične črpalke smo na začetku počasi povečevali preko 4, 6, 8, 10 in 12 do končnih 14 obratov/min. T produkta smo ohranjali pri 40 °C, tako da smo uravnavali T vhodnega zraka med 50 °C in 55 °C. T izhodnega zraka je bila med 34 °C in 36 °C. Hitrost pretoka zraka ni smela pasti pod 2 m/s, običajno smo imeli pretok okoli 4 m/s. Tlak razprševanja smo uravnavali med 1,8 bara in 2 bara, običajno je znašal 1,9 bara. Izbrani pogoji za optimizacijo oblaganja so prikazani v preglednici XI.

Preglednica XI: Izbrani pogoji za optimizacijo oblaganja.

	HPMCP 55	HPMCP 55s	HPMC AS	HPMCP 55s
Topilo [m/m %]	85 % EtOH	85 % EtOH	85 % EtOH	75 % EtOH
Hitrost vrtenja peristaltične črpalke [obrati/minuto]	do 14	do 10	do 8	do 8
T vhodnega zraka [°C]	55–57	45–47	46–48	46–48
T izhodnega zraka [°C]	34–39	33–35	33–36	33–36
T produkta [°C]	40–43	35–37	35–37	35–37
Hitrost zraka [m/s]	okoli 4	okoli 4	okoli 4	okoli 4
Tlak razprševanja [bar]	1,9	1,9	1,9	1,9
Položaj šobe	zgornji	zgornji	spodnji	spodnji
Premer šobe [mm]	8	8	8	8
Čas oblaganja [h:min]	3:47	5:21	6:26	6:50

V nadaljevanju smo pripravili disperzije za oblaganje na osnovi izbranih polimerov z 10 % TEC-em, ki smo jih uporabili za preučevanje procesnih pogojev. Pri tem smo izdelali raztopine HPMCP-ja 55 in 55s ter HPMC AS-a v 85 % m/m EtOH, dodatno pa še raztopino HPMCP-ja 55s v 75 % m/m EtOH. Vsem raztopinam smo za zmanjšanje lepljivosti dodali smukec, za lažje spremljanje oblaganja in vrednotenje obloge z optičnim mikroskopom pa še barvilo tartrazin. Razmerje med količinami je prikazano v preglednici X.

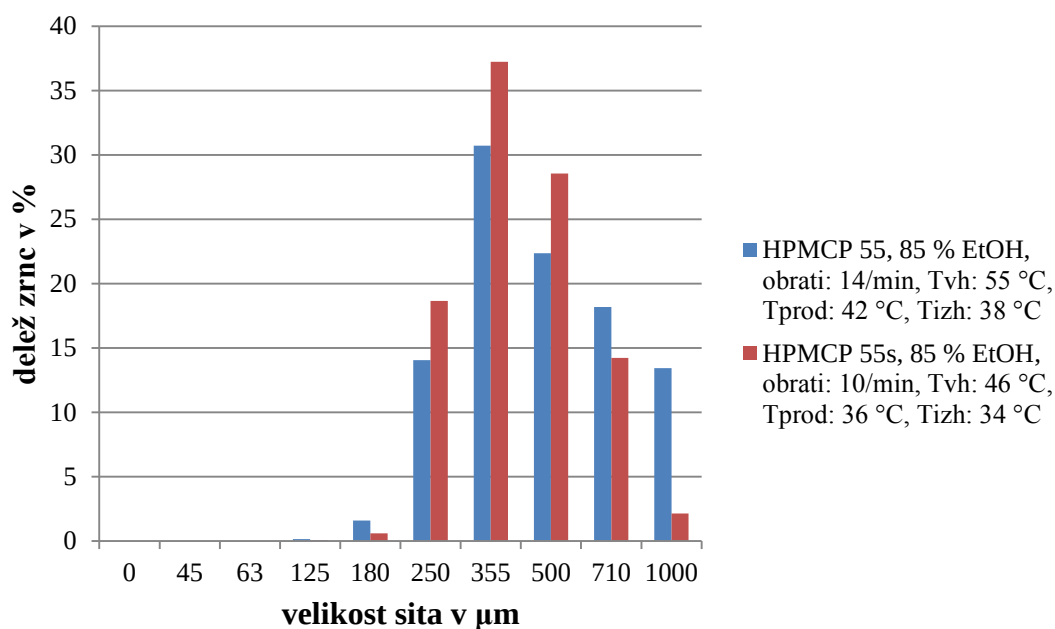
Na podlagi analize obloženih delcev smo za najbolj optimalne pogoje oblaganja izbrali pogoje pri oblaganju s HPMC AS-om in z njimi obložili zrnca še s HPMCP-jem 55 in HPMCP-jem 55s v 85 % m/m EtOH.

4.6 VPLIV PROCESNIH POGOJEV NA OBLAGANJE IN LASTNOSTI ZRNC

4.6.1 Vpliv hitrosti razprševanja in temperatur v sistemu na končno velikost obloženih delcev

Na končno velikost delcev precej vpliva hitrost razprševanja raztopine za oblaganje, kar nadziramo s hitrostjo vrtenja peristaltične črpalke. Oblaganje s HPMCP-jem 55 smo izvedli pri 14-ih obratih na minuto, pri čemer smo glede na rezultate sejalne analize (slika 13) dobili veliko večje delce v primerjavi s HPMCP-jem 55s, kjer smo oblagali z 10 obrati na minuto (preglednica XI). Poleg tega smo pri 14-ih obratih na minuto dobili tudi nekaj zelo velikih

delcev, kakršnih pri počasnejšem razprševanju ni bilo. Iz tega lahko zaključimo, da je velikost končnih delcev v veliki meri odvisna od hitrosti razprševanja; večja kot je hitrost razprševanja, večji so končni delci. Pri tem imajo lahko vpliv tudi različne temperature v sistemu (T vhodnega in izhodnega zraka ter T produkta), ki so nižje (do $46\text{ }^{\circ}\text{C}$) pri počasnejšem razprševanju, saj pri tem potrebujemo manj vnesene toplote v sistem za izhlapevanje manjše količine topil. Višja temperatura (med $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ in $56\text{ }^{\circ}\text{C}$) pri hitrejšem razprševanju (med 10 in 14 obrati peristaltične črpalke na minuto) lahko poveča lepljivost s polimeri obloženih delcev, ki se zaradi tega hitreje povežejo v večje skupke, ob enem pa omogoča hitro izhlapevanje topila, s čimer imajo delci manj časa, da bi se odlepili eden od drugega. Na lepljivost obloženih delcev bi lahko pri primerjavi teh dveh oblaganj vplivala tudi dolžina polimernih molekul oziroma verig, ki je večja pri HPMCP-ju 55s. Daljše verige polimerov tvorijo na površini delcev med izhlapevanjem topila bolj viskozno in lepljivo oblogo, kar bi lahko imelo za posledico večje lepljenje oziroma povezovanje delcev med seboj. Vpliv tega pojava na velikost delcev z analizo naših rezultatov ne moremo izključiti ali potrditi, kljub temu pa je očitno precej nepomemben v primerjavi s hitrostjo razprševanja, saj so delci, dobljeni pri manjši hitrosti oblaganja s HPMCP-jem 55s, veliko manjši v primerjavi s HPMCP-jem 55, ker je bila hitrost oblaganja večja.



Slika 13: Rezultata sejalnih analiz obloženih zrnc s HPMCP-jem 55 in HPMCP-jem 55s pri različnih hitrostih razprševanja in temperaturah v sistemu.

4.6.2 Vpliv položaja šobe na velikost delcev in njihovo lepljenje na steno komore

Pri oblaganju s HPMCP-jem 55 iz zgornjega položaja šobe smo opazili veliko lepljenja delcev na steno komore, kar smo najprej pripisali povečani lepljivosti delcev zaradi velike hitrosti razprševanja raztopine za oblaganje. Vpliv na lepljivost delcev ima lahko tudi visoka temperatura produkta med oblaganjem. Le-ta zmehča oblogo na zrnih, kar ima lahko za posledico večjo lepljivost. Oblaganje s HPMCP-jem 55s smo izvedli z veliko manjšo hitrostjo razprševanja in pri precej nižjih temperaturah v sistemu (preglednica XI), kljub temu pa se obseg lepljenja delcev na steno ni bistveno zmanjšal. Na podlagi tega smo sklepali, da je za lepljenje delcev krivo preširoko razprševanje raztopine za oblaganje. To smo hoteli potrditi z nižanjem položaja šobe, s čimer se širina razprševanja zmanjša zaradi krajše poti kapljic raztopine za oblaganje.

Oblaganje s HPMC AS-om smo izvedli pri spodnjem položaju šobe, hkrati pa smo zaradi razprševanja bližje delcem pretok disperzije za oblaganje zmanjšali z uravnavanjem hitrosti vrtenja črpalke na samo 8 obratov na minuto. V skladu z vplivom počasnejšega razprševanja in tudi nižjih temperatur v sistemu na končno velikost delcev, smo pri teh pogojih dobili še manjše delce kot pri prejšnjih oblaganjih. Disperzijo za oblaganje razpršimo na delce na začetku njihovega kroženja v toku zraka, s čimer imajo delci več časa, da se posušijo. Dodatno s tem zmanjšamo razprševanje raztopine za oblaganje v zelo visokih predelih komore, kjer se lahko odvečna raztopina zaradi manjšega in neenakomernega toka delcev odlaga tudi na steno komore. S tem se tvori zelo lepljiva plast polimera na komori, kamor se tekom celotnega oblaganja nalagajo delci, ki lahko tvorijo zelo velike skupke, preden se odlepijo od stene. Velik del teh delcev ostane trdno prilepljen na steno komore skozi celotno oblaganje in predstavlja veliko izgubo materiala (slika 14). Pri spodnjem položaju šobe pa se večina raztopine za oblaganje odloži na delce, s čimer zmanjšamo izgube materiala zaradi lepljenja na steno komore in posledično dobimo veliko večje končne izkoristke. Pri tem je lepljenje delcev na steno komore skoraj zanemarljivo (slika 15), njihovo izsuttje iz komore po oblaganju pa skoraj popolno (slika 16).



Slika 14: Veliko prilepljenih delcev na steno komore kot posledica zgornjega položaja šobe.



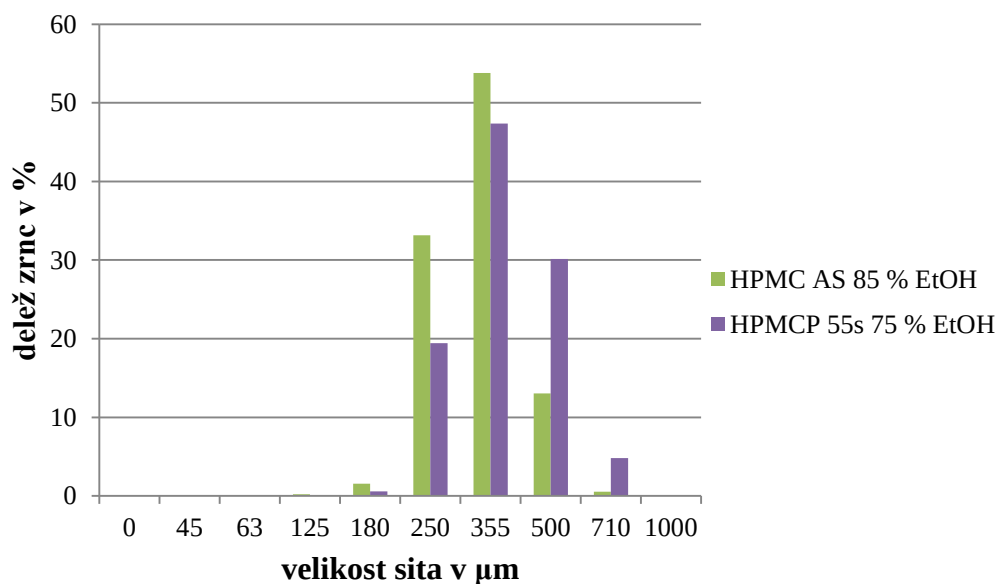
Slika 15: Zanemarljivo lepljenje delcev na steno komore pri spodnjem položaju šobe.



Slika 16: Prazna komora po izsutju produkta izdelanega pri spodnjem položaju šobe.

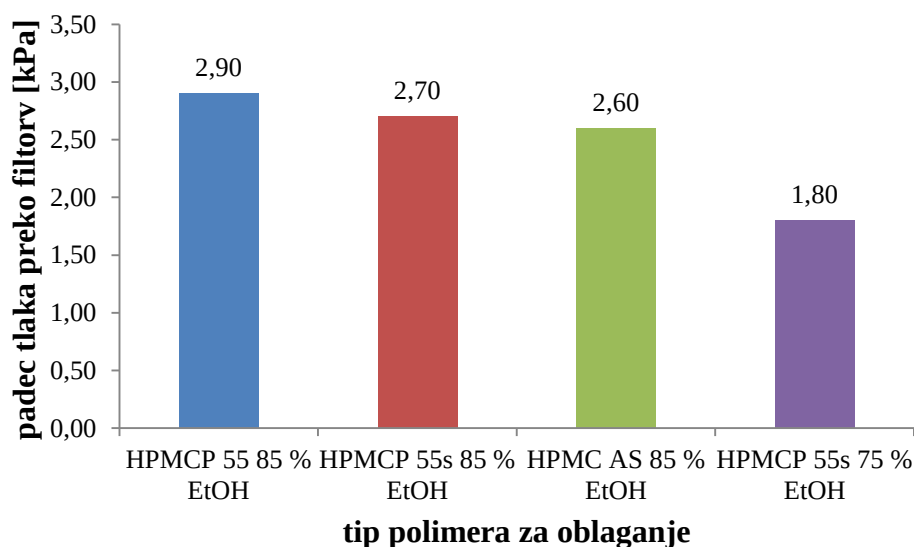
4.6.3 Vpliv večjega deleža vode v raztopini za oblaganje na velikost delcev in sušenje z razprševanjem

Glede na to, da smo pri proučevanju vpliva hitrosti razprševanja in položaja šobe opazili različno aglomeracijo delcev in lepljenje le-teh na stene posode, nas je zanimalo še kakšen vpliv ima na to delež vode v disperziji za oblaganje. To smo preučili s primerjavo oblaganj zrnč s HPMC AS-om v 85 % m/m EtOH in HPMCP-jem 55s v 75 % m/m EtOH. V obeh primerih smo pri enakih temperaturah v sistemu iz spodnjega položaja šobe razprševali s hitrostjo 8 obratov na minuto. Pri sejalni analizi (slika 17) lahko vidimo, da smo v primeru večjega deleža vode dobili večje delce. To lahko pripišemo počasnejšemu izhlapevanju topila iz kapljic, ki so se odložile na delce. Razlog počasnejšega izhlapevanja je večja količina vode, ki za ta proces zahteva več toplote kot etanol. Take kapljice predstavljajo lepljivo mesto, ki je zaradi počasnejšega izhlapevanja topila dalj časa na voljo drugim delcem, da se nanj prilepijo in s tem tvorijo skupke. Ta vpliv bi lahko izničili s povečanjem temperature vhodnega zraka, s čimer bi v sistem dovedli več toplote in pospešili sušenje razpršenih kapljic.



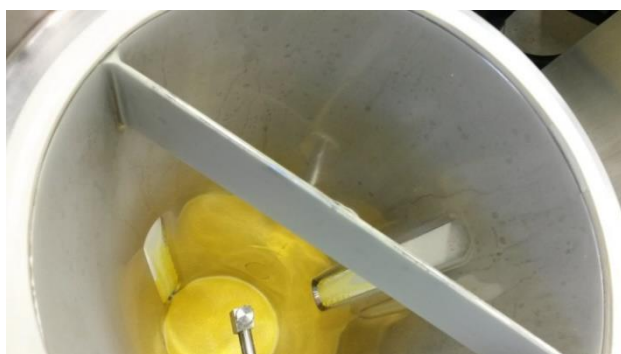
Slika 17: Rezultat sejalnih analiz oblaganj s HPMC AS-om in HPMCP-jem 55s pri enakih hitrostih razprševanja in temperaturah v sistemu.

Pri povečanju temperature vhodnega zraka pa moramo biti pozorni tudi na sušenje z razprševanjem, ki omejuje prevelike vnose toplote v sistem. Obseg tega pojava smo vrednotili s spremljanjem mašenja filtrov, saj se fini delci, ki pri tem nastajajo, večinoma odložijo na filtrih. Ta pojav se opazi kot padec zračnega tlaka preko filtrov, ki ga meri sama aparatura. Pri oblaganju s HPMCP-jem 55s v 75 % m/m EtOH smo opazili manj sušenja z razprševanjem, s čimer smo potrdili počasnejše sušenje kapljic pri večjem deležu vode v raztopini za oblaganje. Padec tlaka preko filtrov je bil v tem primeru samo 1,8 kilopaskala (kPa), medtem ko je bil leta pri oblaganjih z 85 % m/m EtOH vedno večji od 2,6 kPa (slika 18).



Slika 18: Padec tlaka preko filtrov pri različnih pogojih oblaganja.

Dodatno se del delcev, posušenih z razprševanjem, odloži na stene komore v zgornjih delih, v bližini filtrov. Ko po končanem oblaganju razstavimo aparaturo, lahko glede na količino finih delcev v tem delu komore precej zanesljivo sklepamo o obsežnosti sušenja z razprševanjem med procesom oblaganja. Pri oblaganju z večjim deležem vode v topilu je bila količina delcev, ki so se zadržali v teh delih komore veliko manjša (slika 19) v primerjavi z oblaganji, kjer je bil delež vode v topilu manjši (slika 20). To opažanje sovpada z mašenjem filtrov, s čimer dobimo kar dober podatek o obsegu tega neželenega procesa, ki predstavlja precejšno izgubo materiala za oblaganje.



Slika 19: Majhna količina z razprševanjem posušenih delcev, ki se odložijo na stene komore pri filterih, ob uporabi večjega deleža vode v raztopini za oblaganje.



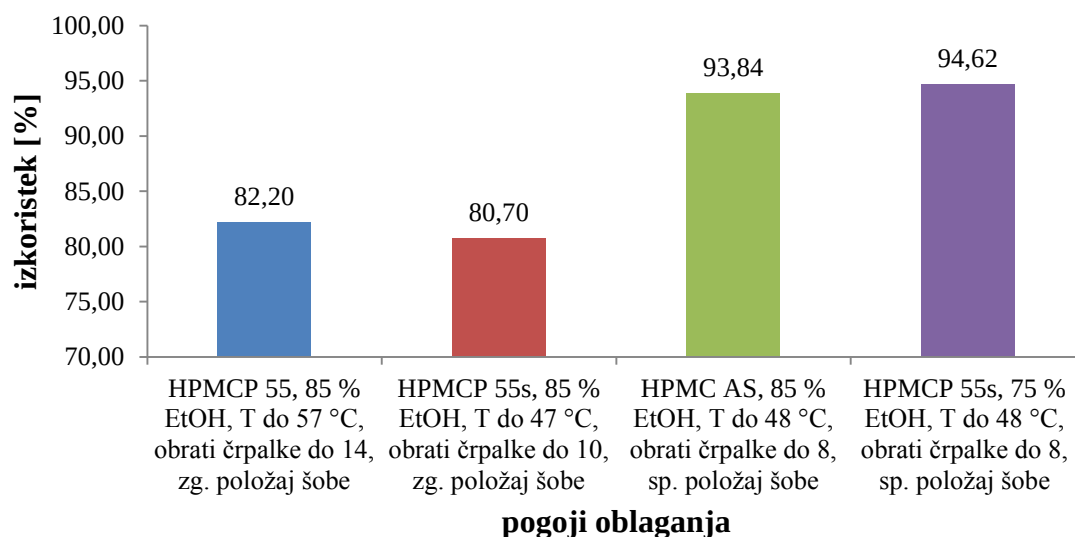
Slika 20: Velika količina z razprševanjem posušenih delcev, ki se odložijo na stene komore pri filterih, ob uporabi manjšega deleža vode v raztopini za oblaganje.

4.6.4 Vplivi na izkoristek

Tekom procesa oblaganje prihaja do izgub materiala na različnih mestih. Neizogiben je ostanek raztopine za oblaganje v njenem rezervoarju, ki je običajno kar čaša. Pri tem je zaradi črpanja raztopine za oblaganje v sistem s peristaltično črpalko skoraj nemogoče popolnoma porabiti pripravljeno disperzijo. Dodatno se ne moremo popolnoma izogniti tudi sušenju raztopine za oblaganje na stenah čaše in njenemu zaostanku v cevki, po kateri disperzijo vodimo do šobe. Majhno izgubo predstavlja tudi zaostanek raztopine na mešalu.

Na drugi strani pa imamo veliko večje izgube v sami komori za oblaganje, ki pa se jih da do določene mere zmanjšati z ustrezno izbiro procesnih pogojev. Sem spadata predvsem sušenje z razprševanjem in lepljenje delcev na stene komore. Pri oblaganjih sta bila oba procesa veliko bolj obsežna pri zgornjem položaju šobe in hitrejših razprševanjih, ki zahtevajo tudi večji vnos toplote v sistem. Iz teh razlogov smo dobili pri oblaganjih s HPMCP-jem 55 in HPMCP-jem 55s v 85 % m/m EtOH veliko manjše izkoristke v primerjavi z drugima dvema oblaganjema (slika 21, pogoji oblaganja so v preglednici XI). Delež vode v topilu vpliva predvsem na sušenje z razprševanjem, pri čemer pa ob primerjavi oblaganja s HPMC AS-om

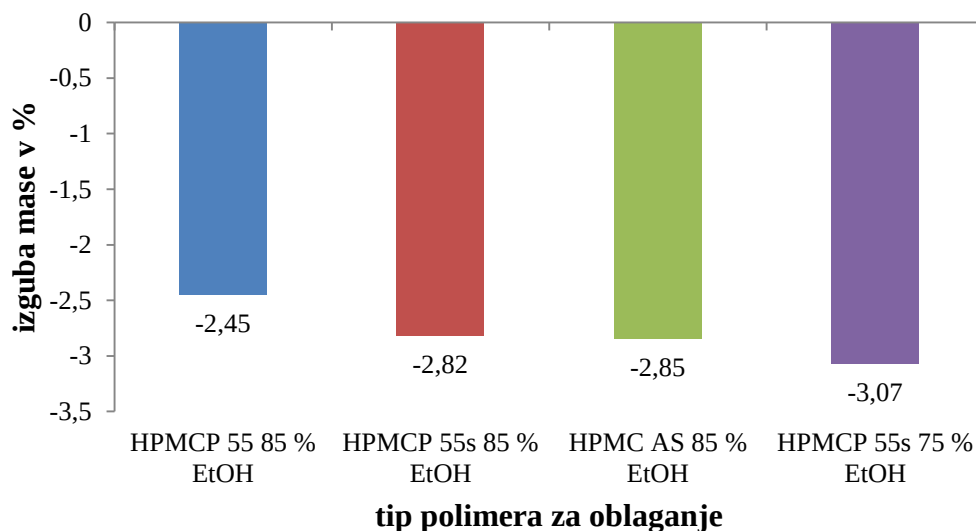
v 85 % m/m EtOH in HPMCP-jem 55s v 75 % m/m EtOH pri spodnjem položaju šobe nismo dobili velikih razlik v končnem izkoristku (slika 21). Največjo izgubo lahko pripišemo velikemu lepljenju delcev na stene komore v primeru razprševanja iz zgornjega položaja šobe. Ob uporabi spodnjega položaja razprševanja je ta pojav zelo redek, pri čemer zato največjo izgubo predstavlja sušenje z razprševanje. Druge izgube materiala so količinsko manj pomembne.



Slika 21: Primerjava izkoristkov med različnimi oblaganji.

4.6.5 Vplivi na izgubo mase pri sušenju

Izgubo mase pri sušenju pripišemo zaostalim topilom v končnih obloženih zrnih. Pri tem je bistvenega pomena, do kakšne mere posušimo zrnca že med oblaganjem, na kar najbolj vplivajo temperature v sistemu. V primeru višjih temperatur in s tem večjega dovajanja toplote v sistem lahko pričakujemo boljše sušenje delcev med oblaganjem in s tem manjši zaostanek topil v zrnih. To lahko potrdimo tudi z analizo rezultatov (slika 22), kjer smo najmanjši LOD dobili pri oblaganju s HPMCP-jem 55, pri čemer smo imeli v sistemu najvišje temperature (T_{vh} 55 °C, T_{prod} 42 °C, T_{izh} 38 °C). Oblaganje s HPMCP-jem 55s in HPMC AS-om smo izvedli pri enakih temperaturah (T_{vh} 46 °C, T_{prod} 36 °C, T_{izh} 34 °C), zato je tudi dobljeni LOD skoraj enak. V primerjavi s HPMCP-jem 55 je bil le-ta v obeh primerih večji, saj nižje temperature v sistemu slabše posušijo delce med samim oblaganjem. Enake temperature smo imeli tudi pri oblaganju s HPMCP-jem 55s v 75 % m/m EtOH, pri čemer pa izmerjeno večjo vrednost LOD pripišemo večjemu deležu vode v topilu. Topilo z večjim deležem vode pri istih temperaturah izhlapeva počasneje, zato imamo na koncu večji zaostanek topila v zrnih.

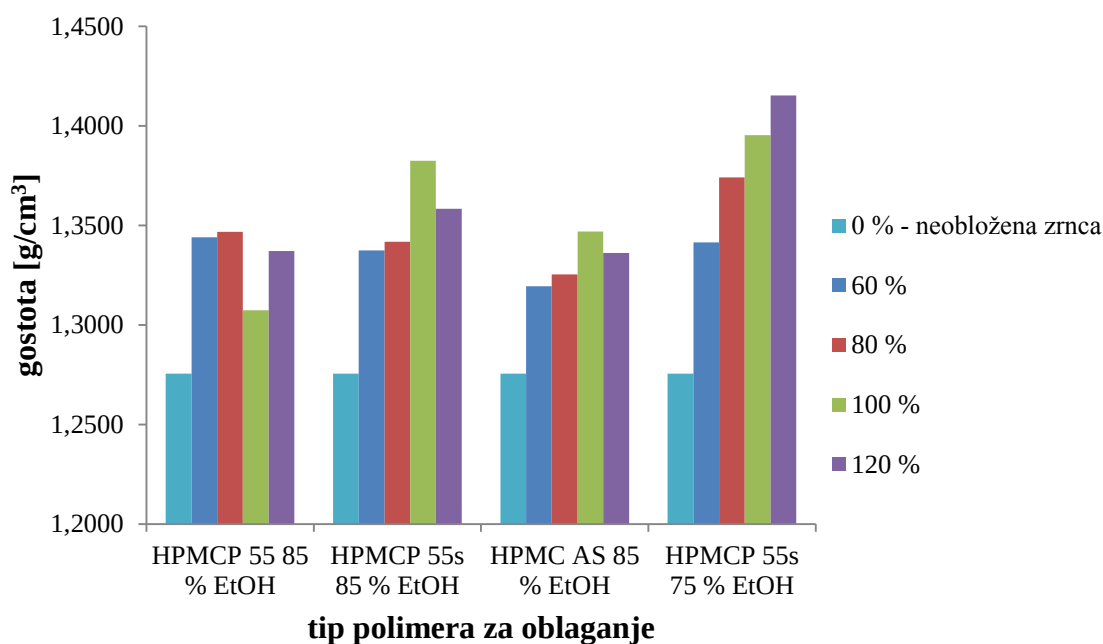


Slika 22: Primerjava izgub pri sušenju med različnimi oblaganji.

4.6.6 Vpliv količine nanese obloge na gostoto obloženih zrn

Z nanašanjem obloge na zrnca lahko pride pri spremljanju gostote do treh različnih dogodkov. Če je gostota obloge večja od gostote zrn, pričakujemo linearno povečevanje gostote obloženih zrn v odvisnosti od količine nanese obloge in obratno, kadar je gostota obloge manjša od gostote zrn. V primeru, da sta obe gostoti enaki, pa pri nanašanju obloge na zrnca do spremembe gostote ne pride. Odstopanja od teh modelov lahko pričakujemo v primeru, ko pride med oblaganjem do zapiranja por v zrnih ali oblogi. Pri tem se tvorijo prostori z zrakom, do katerih atomi helija pri merjenju volumna ne morejo več dostopati. To poveča navidezni volumen obloženih delcev, kar posledično zmanjša izmerjeno gostoto. Pri meritvah smo hoteli s spremljanjem padcev gostote potrditi zapiranje por v zrnih med oblaganjem. Dodatno smo hoteli debelino obloge, pri kateri bi bile zaprte vse pore v zrnih, označiti za minimalno debelino obloge, ki je potrebna za prekritje površine zrn. Glede na dobljene rezultate (slika 23) lahko sklepamo na zapiranje por pri oblaganjih s HPMCP-jem 55, HPMCP-jem 55s in HPMC AS-om v 85 % EtOH. V vseh treh primerih se gostota zrn od začetka oblaganja do 60 % želene debeline obloge precej poveča, pri nadaljnjem nanosu do 80 % pa je povečanje gostote zrn precej manjše. Iz tega lahko sklepamo, da v obdobju med 60 % in 80 % nanese želene debeline obloge prihaja do zapiranja por, ki upočasni povečevanje gostote, ob enem pa niso dovolj velike, da bi zaradi njih pri debelejši oblogi izmerili manjšo gostoto kot pri tanjši oblogi. To se pri nadaljevanju oblaganja v vseh treh primerih vsaj enkrat pojavi, razlog za take izmerjene vrednosti pa pripišemo večji količini zaprtih por pri debelejši oblogi. V primeru oblaganja s HPMCP-jem 55s v 75 % EtOH večjih padcev ali upočasnitev povečevanja gostote med oblaganjem nismo zaznali. Razlog je lahko v

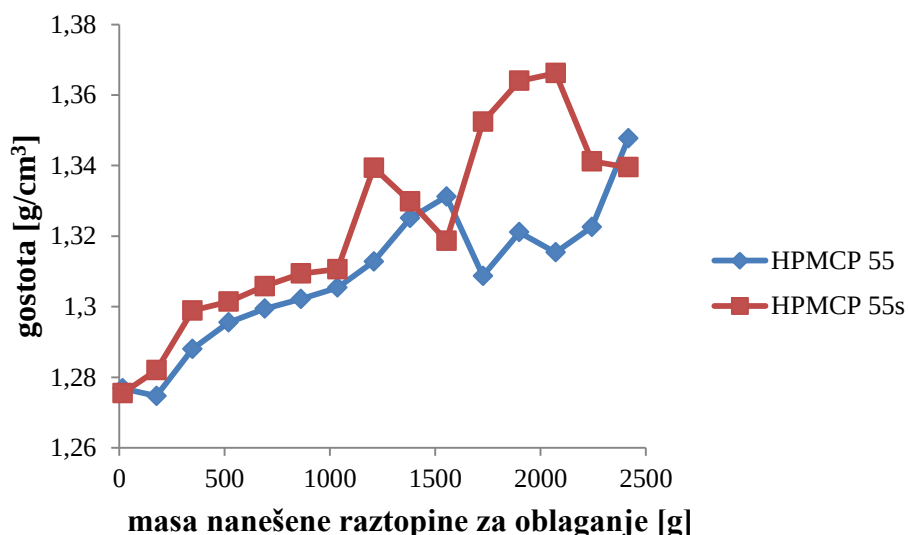
premajhnih porah, ki premalo vplivajo na padec gostote in bi lahko bile vidne samo po majhnih odklonih od linearnega naraščanja gostote tekom oblaganem. V skrajnem primer lahko por v zrnih sploh ni. Glede na dobljene rezultate gostote različno obloženih zrcu ugotavljamo, da je bilo pri teh vzorcih že preveč nanesene obloge, da bi lahko vrednotili zapiranje por v zrnih. Prva točka analize gostote je bila pri 60 % želene debeline obloge, kjer že prihaja do tvorbe in zapiranja por v nastajajoči oblogi (slika 25, slika 26). Na slikah lepo vidimo prazne pore v oblogah, katerih zapiranje je razlog za izmerjene padce gostote.



Slika 23: Gostote zrn v odvisnosti od količine nanesene obloge.

Za bolj podrobno analizo spreminjanja gostote zrn v procesu oblaganja smo med oblaganjem s HPMCP-jem 55 in 55s pri optimalnih pogojih odvzeli večje število vzorcev. S tem smo hoteli proučiti spreminjanje gostote v začetnih točkah oblaganja in zmanjšati razliko v debelini obloge med dvema zaporednima meritvama. Glede na dobljene rezultate (slika 24) lahko sklepamo, da v prvi polovici oblaganja ne pride do zapiranja velikih por, kar bi imelo za posledico zmanjšanje gostote, saj je povečevanje gostote zaradi nanašanja obloge precej linearno. Iz tega lahko zaključimo, da zrnca nimajo velikih por, na podlagi katerih bi lahko, s proučevanjem njihovega zapiranja med oblaganjem, preko meritev gostote obloženih zrn, določili minimalno količino obloge za prekritje površine zrn. Odsotnost večjih por v izhodnih zrnih za oblaganje lahko opazimo tudi na slikah obloženih zrn, izdelanih z elektronskim mikroskopom (slika 25, slika 26). Zmanjševanje gostote zasledimo šele v drugi polovici oblaganja, kjer sta pri obeh oblaganjih opazna dva večja padca gostote. Oba padca sta glede na čas pojava in velikost primerljiva predhodno izvedenim meritvam, predstavljenim

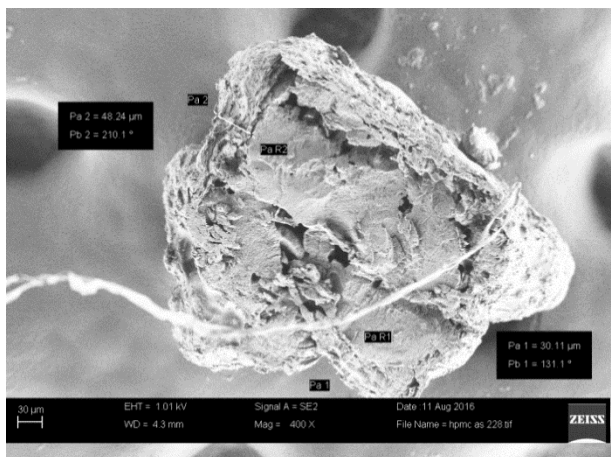
na sliki 23. Glede na to, da imamo v trenutkih padcev gostote tudi tukaj naneseno že precej veliko količino raztopine za oblaganje na zrnca, je bolj verjetno, da so pore v zrnih pri tem že zaprte, ob enem pa so premajhne, da bi imelo njihovo zapiranje dovolj velik vpliv na izmerjene gostote. To pomeni, da lahko večje padce gostote v drugi polovici oblaganja pripišemo zapiranju nastalih por v oblogi.



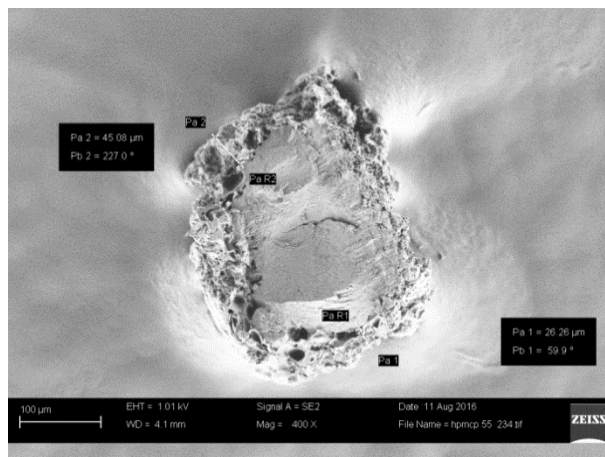
Slika 24: Gostote zrn pri različnih količinah nanesene raztopine za oblaganje.

4.6.7 Izgled obloženih zrn pod elektronskim mikroskopom

Z elektronskim mikroskopom smo vrednotili izgled in debelino nastalih oblog. Obloga iz HPMC AS-a (slika 25) je bila pri izbranem zrcu debela med 30 μm in 48 μm , iz HPMCP-ja 55 (slika 26) pa med 16 μm in 45 μm . Opazovane obloge so bile v splošnem precej debele, njihova debelina pa ni bila enaka po celotni površini zrn. Njihova površina ni najbolj gladka, kar verjetno zahteva višje temperature med oblaganjem ali pa temperiranje zrn po koncu oblaganja za povečanje gladkosti površine obloge. V jedrih zrn na slikah ne opazimo večjih por, medtem ko so pore prisotne v oblogah. To potrjuje razlago o padcih gostote iz prejšnjega poglavja, kjer se le ti pojavijo šele v drugi polovici oblaganja. Problem takšnega vrednotenja obloge je v težavnosti priprave vzorca za analizo s SEM-om, ob enem pa so takšni vzorci težko reprezentativni za celotno populacijo. Dodatna težava je lahko tudi prerez delcev, ki zahteva določeno silo, kar lahko poškoduje ali deformira polimerno oblogo.



Slika 25: SEM, obloga iz HPMC AS-a pri 120 % debelini.

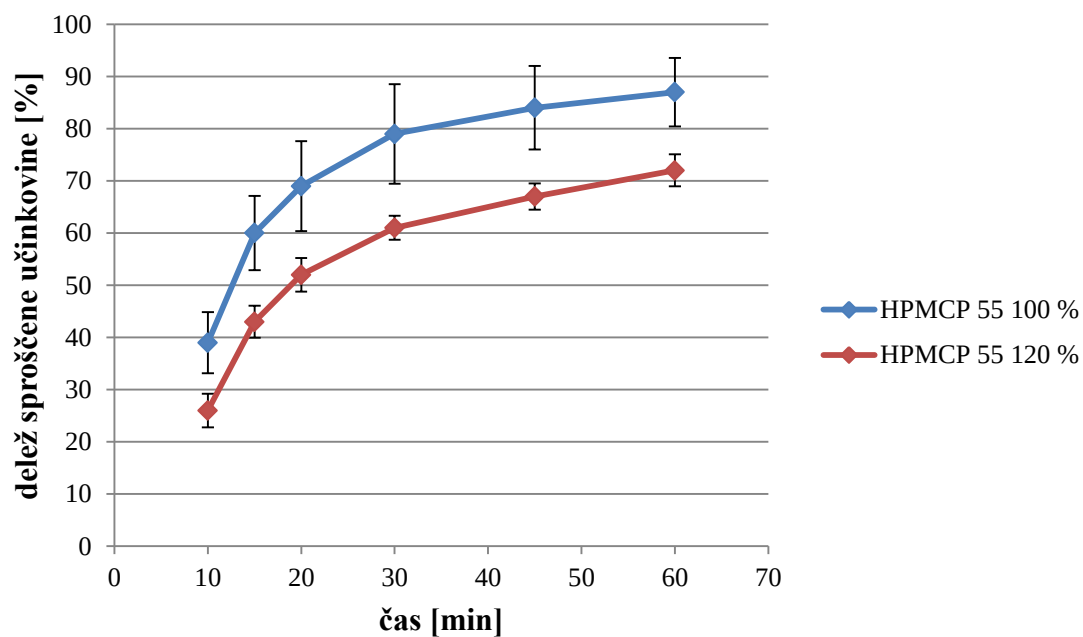


Slika 26: SEM, obloga iz HPMCP-ja 55 pri 120 % debelini.

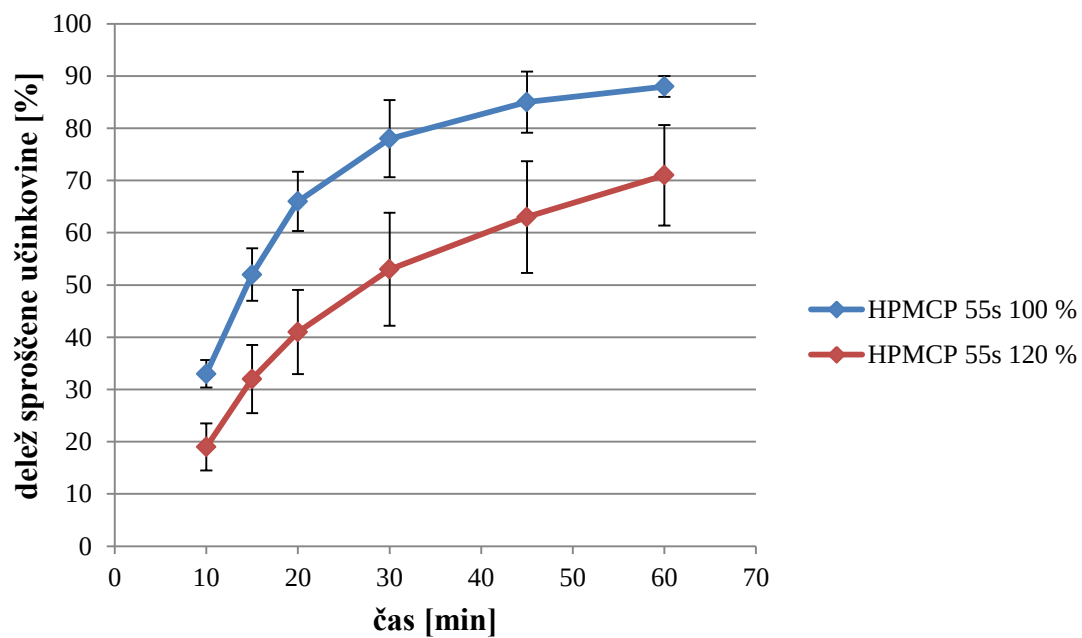
4.7 VREDNOTENJE GASTROREZISTENCE IN SPROŠČANJA

Funkcionalnost obloge na zrnih smo najprej preverili s testom gastrorezistence, pri čemer smo proučevali vpliv kislega medija želodca na sproščanje učinkovine. Ta test je opravilo vseh 6, v nadaljevanju predstavljenih, vzorcev, pri čemer se pri HPMCP-ju 55 v eni uri kislega medija pri obeh debelinah sprosti 6 % celotne količine ZU, pri HPMCP-ju 55s 7 %, pri HPMCP AS-u 100 % debelini obloge 8 % in pri 120 % oblogi 9 % učinkovine.

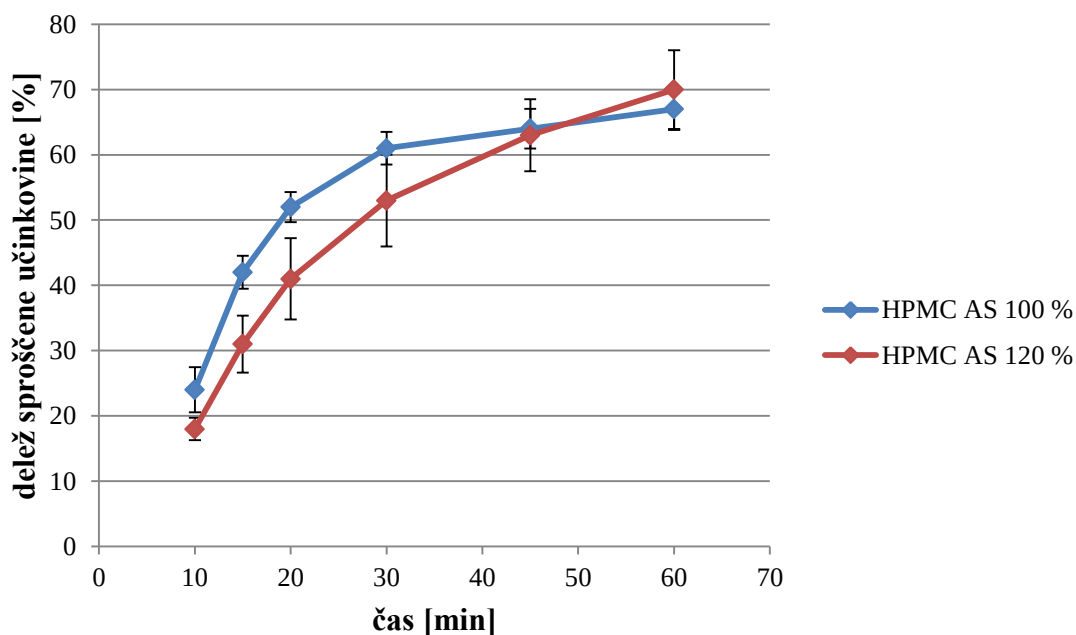
Pri vrednotenju sproščanja smo proučevali vpliv tipa polimera in debeline obloge na hitrost sproščanja ZU iz obloženih zrn v simuliranem črevesnem soku. Pri tem smo analizirali zrnca s 100 % in 120 % zelene debeline obloge iz HPMCP-ja 55, HPMCP-ja 55s in HPMC AS-a. Po pričakovanjih je v vseh primerih pri debelejši oblogi prišlo do počasnejšega sproščanja učinkovine iz zrn (slika 27, slika 28 in slika 29). Edina izjema je obdobje med 50-imi minutami in 60-imi minutami sproščanja pri oblogi iz HPMC AS-a, kjer se pri enakih časih iz debelejšje obloge sprosti več učinkovine. Razlika v sproščanju med 100 % in 120 % nanosom obloge je največja pri HPMCP-ju 55s, kjer le-ta med 20-imi minutami in 30-imi minutami sproščanja doseže celo 25 % celotnega odmerka učinkovine v zrnih. Najmanjša razlika med obema debelinama obloge pa je pri oblogi iz HPMC AS-a, kjer le-ta nikoli ne preseže 11 % celotne količine odmerka v zrnih.



Slika 27: Hitrost sproščanja iz zrn obloženih s HPMCP-jem 55 v mediju s pH-jem 6,8.



Slika 28: Hitrost sproščanja iz zrn obloženih s HPMCP-jem 55s v mediju s pH-jem 6,8.



Slika 29: Hitrost sproščanja iz zrn obloženih s HPMC AS-om v mediju s pH-jem 6,8.

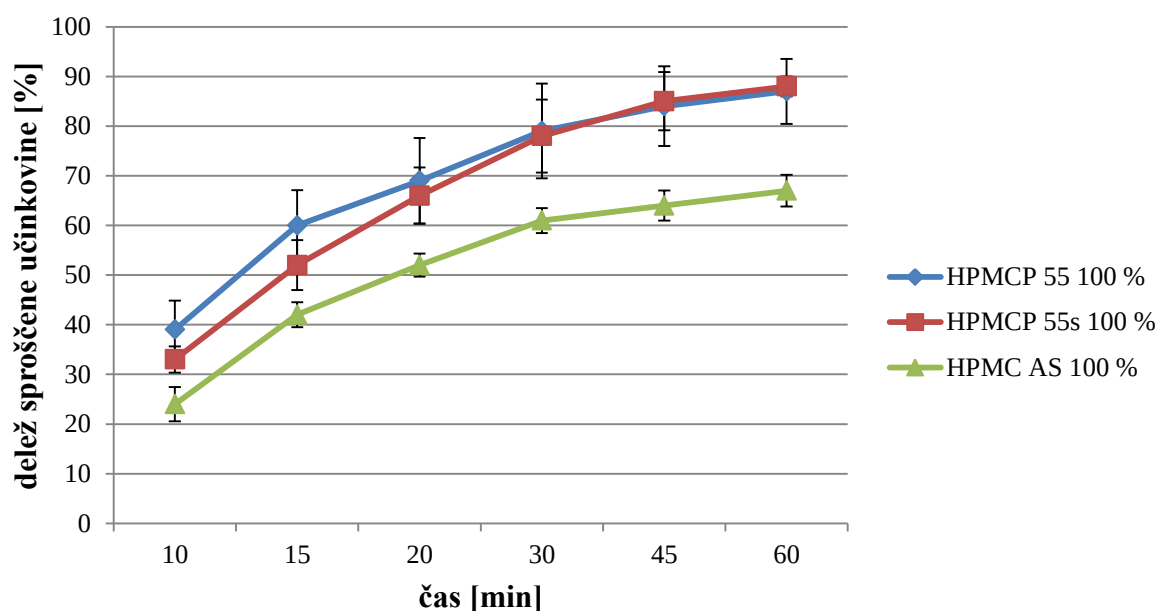
Po primerjavi različnih tipov oblog enake debeline med seboj lahko zaključimo, da so si vsi trije GR polimeri med seboj različni (slika 30 in slika 31). Najpočasnejše je sproščanje pri oblogi iz HPMC AS-a, najhitrejša pa pri HPMCP-ju 55. Hitrost sproščanja je najbolj odvisna od topnosti polimera v črevesnem soku, tako da lahko na podlagi teh rezultatov zaključimo, da je v črevesju najbolj topen HPMCP 55, najmanj pa HPMC AS. HPMCP 55s je glede na topnost pri 100 % debelini obloge bolj podoben HPMCP-ju 55, pri 120 % pa HPMC AS-u. Po pričakovanjih je HPMCP 55s zaradi daljših polimernih verig slabše topen v primerjavi s HPMCP-jem 55.

Če pogledamo gostote prostih polimernih filmov, ki smo jih izdelali v začetku naloge in rezultate sproščanja, lahko vidimo, da gostota filma na sproščanje nima bistvenega vpliva. Pri večji gostoti filma oziroma obloge bi pričakovali težji dostop medija skozi oblogo do zrnca z učinkovino in posledično počasnejše sproščanje. Prosti filmi iz HPMCP-ja 55 so imeli največjo gostoto ($\sim 1,43 \text{ g/cm}^3$), zaradi česar bi lahko samo na podlagi gostote zmotno pričakovali počasnejše sproščanje v primerjavi s HPMC AS-om in HPMCP-jem 55s, ki sta dala filme z najmanjšo gostoto ($\sim 1,33 \text{ g/cm}^3$ in $\sim 1,35 \text{ g/cm}^3$).

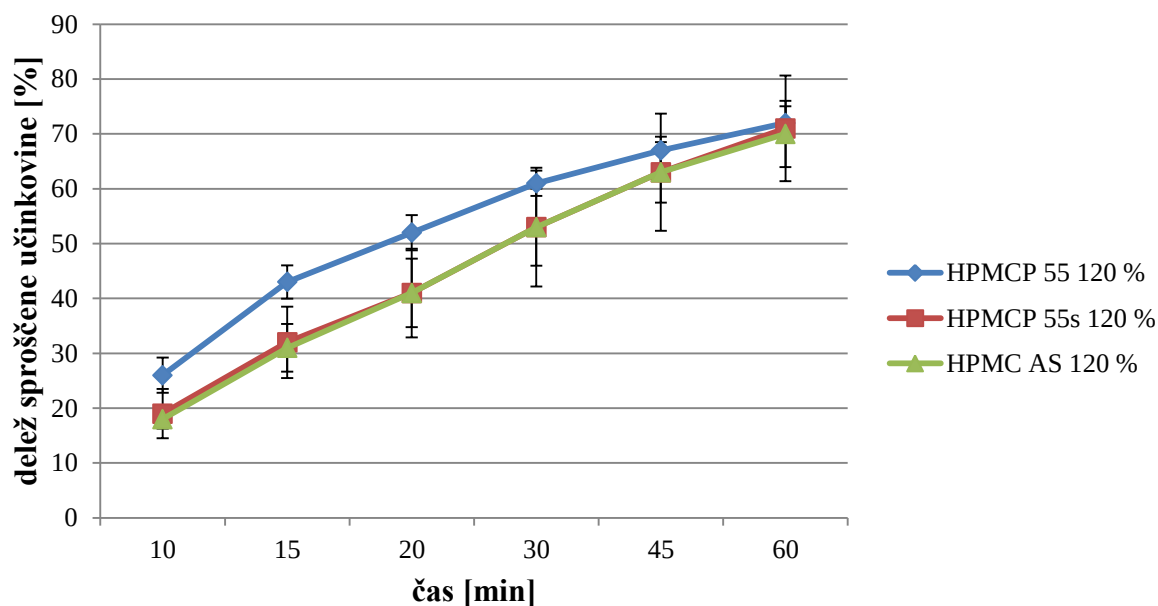
Podobno kot pri gostoti prostih filmov, tudi na podlagi T_g filmov ne moremo pravilno sklepati na hitrost sproščanja. Največjo hitrost bi zaradi lažjega dostopa topila in hitrejšega razpada obloge pričakovali pri bolj mehkih filmih, torej tistih, ki imajo najnižjo vrednost T_g . Tako bi najhitrejša sproščanja pričakovali pri HPMC AS-u ($T_g = 75,05 \text{ }^\circ\text{C}$), srednje pri HPMCP-ju 55

($T_g = 101,23\text{ }^{\circ}\text{C}$), najpočasnejše pa pri HPMCP-ju 55s ($T_g = 106,69\text{ }^{\circ}\text{C}$), preskus sproščanja pa je pokazal nasprotno.

Največje razlike v deležu sproščene učinkovine med različnimi oblogami so vidne v prvih 30 minutah preskusa (slika 30 in slika 31). V drugi polovici se sproščene količine učinkovine uravnovesijo med različnimi tipi polimerov in v končni točki sproščanja (60 min) dosežejo skoraj enako vrednost. Edina izjema tukaj je obloga iz HPMC AS-a, ki pri 100 % debelini obloge do končne točke sprosti le 67 % učinkovine, medtem ko HPMCP 55 in HPMCP 55s sprostita 87 % in 88 %. Dosežene vrednosti v končni točki sproščanja pri 120 % debelini obloge so v vseh treh primerih zelo podobne. HPMCP 55 sprosti 72 %, HPMCP 55s 71 %, HPMC AS pa 70 % učinkovine iz zrnc.



Slika 30: Hitrost sproščanja učinkovine iz zrnc s 100 % prirastkom mase obloge.



Slika 31: Hitrost sproščanja učinkovine iz zrnč s 120 % prirastkom mase obloge.

Za ustrezno hitrost sproščanja ZU iz FO z GR oblogo tako ameriška kot tudi evropska farmakopeja navajata enake zahteve. Pri tem gre za primerjavo skupno sproščene učinkovine v mediju s pH-jem 1,2 in v mediju s pH-jem 6,8. Količina skupno sproščene učinkovine ne sme biti manjša od 80 % celotnega odmerka. Deleži sproščene učinkovine iz obloženih zrnč so prikazani v preglednici XII.

Preglednica XII: Deleži sproščene ZU v različnih časovnih točkah testiranja sproščanja.

GR polimer	Debelina obloge	Delež sproščene ZU po 1 uri v pH 1,2 [%]	Delež sproščene ZU po 45 min v pH 6,8 [%]	Skupni delež sproščene ZU [%]
HPMCP 55	100 %	6	84	90
HPMCP 55	120 %	6	67	73
HPMCP 55s	100 %	7	85	92
HPMCP 55s	120 %	7	63	70
HPMC AS	100 %	8	64	72
HPMC AS	120 %	9	63	72

Iz dobljenih rezultatov lahko zaključimo, da je 120 % obloga preveč debela, saj prepočasi sprošča ZU iz FO. Enako velja tudi za oblogo iz HPMC AS-a pri 100 % debelini. Pri teh oblogah bi bilo smiselno testirati sproščanje iz tanjših oblog, pri čemer bi lahko 80 % nanos obloge nudil primerno hitrost sproščanja ZU ob ustrezni gastrerezistenci. Z gastrerezistenco bi ob tanjšanju obloge težave najprej pričakovali pri HPMC AS-u, ki je pri 100 in 120 %

oblogi med vsemi vzorci sprostil največ učinkovine med raztapljanjem v mediju s pH-jem 1,2. Edini ustrezni oblogi med obloženimi zrci sta oba ftalatna polimera pri 100 % debelini, saj v določenem časovnem obdobju edina sprostita več kot 80 % učinkovine. Glede na dovolj dobro gastrozestenco bi lahko ta dva polimera nudila ustrezno zaščito in sproščanje ZU tudi pri tanjših oblogah.

Vpliv na sproščanje ima lahko uporaba TEC-a kot mehčala, ki je bolj vodotopen kot PEG 4000. Ta vpliv je sicer enak pri vseh vzorcih, tako da za primerjavo različnih polimerov in debelin med seboj ni pomemben, če pa bi želeli na splošno čim počasnejše sproščanje, bi lahko razmislili tudi o zamenjavi TEC-a s PEG-om 4000. Enak vpliv ima tudi barvilo tartrazin, ki smo ga v procesu oblaganja uporabili za lažje vizualno spremljanje oblaganja in vrednotenje obloge. To barvilo je precej vodotopno, tako da lahko, kljub svoji majhni količini, prispeva določen delež k hitrejšemu sproščanju učinkovine iz obloženih zrc. Če bi hoteli tudi v tem primeru sproščanje čim bolj upočasniti, bi bilo smiselno izločiti tartrazin iz raztopine za oblaganje in obratno, če bi želeli sproščanje pospešiti. Pri pospeševanju bi morali biti pozorni tudi na sočasno zmanjšanje gastrozestence, ki mora zaradi ustrezne zaščite ZU ostati na dovolj visoki ravni.

5 SKLEPI

Izdelava in vrednotenje prostih polimernih filmov:

- GR polimeri zaradi slabe topnosti v vodi zahtevajo velik delež organskega topila za pripravo raztopine.
- Filme z največjo gostoto tvorita HPMCP 55 in CAP ob uporabi TEC-a in PEG-a kot mehčala.
- Prosojni in homogeni filmi, brez zračnih mehurčkov, so nastali iz HPMCP-ja 55, HPMCP-ja 55s, CAP-a in Eudragita[®] L100-55, neodvisno od tipa in deleža mehčala. Iz HPMC AS-a je tak film nastal samo iz raztopine z dodanim TEC-em, iz suspenzij Sureterica[®] in HPMC AS-a pa taki filmi ne nastanejo.
- Pri meritvah T_g smo v vseh primerih potrdili pričakovanje, da bodo večji deleži mehčal bolj zmanjšali T_g kot manjši deleži.
- Izmerjene vrednosti T_g za čiste polimere so večinoma dokaj primerljive z literaturnimi podatki, kar do neke mere potrjuje ustreznost meritev.
- PEG in TEC sta si bila med seboj primerljiva in veliko bolj učinkovita pri zniževanju T_g kot RO in HRO.

Optimizacija oblaganja zrnc:

- Za oblaganje smo zaradi večje homogenosti filmov in lažjega nanosa obloge na neravne površine zrnc izbrali samo polimerne etanolno-vodne raztopine, suspenzije pa smo opustili.
- Za preprečevanje granuliranja delcev je bistveno počasno razprševanje raztopine za oblaganje, kar naredi proces oblaganja zrnc zelo dolgotrajen.
- Pri preveliki hitrosti razprševanja raztopine za oblaganje pride do velikega združevanja delcev med seboj, zaradi velike količine topil v sistemu. K temu lahko pripomorejo tudi visoke temperature vhodnega in izhodnega zraka ter jeder med oblaganjem, ki zmehčajo oblogo na zrnih.
- Lepljenje delcev na steno komore učinkovito preprečimo z znižanjem položaja šobe, kar zmanjša odlaganje raztopine za oblaganj na stene v višjih predelih komore.
- Večji delež vode v raztopini za oblaganje povzroči večje združevanje delcev v skupke zaradi počasnejšega izhlapevanja topila.
- Sušenje z razprševanjem predstavlja največjo izgubo snovi pri izbranih optimalnih pogojih oblaganja. Ta proces je mogoče omejiti z manjšim vnosom toplote v sistem,

povečanjem deleža vode v raztopini za oblaganje ali s povečanjem velikost kapljic razpršene raztopine za oblaganje.

Vrednotenje funkcionalnosti obloženih zrn:

- Najboljšo GR so izkazale obloge iz HPMCP-ja 55, njim sledi HPMCP 55s, najslabšo, a pri proučevanih debelinah 100 % in 120 % še vedno zadostno GR, pa so imele obloge iz HPMC AS-a.
- Pri sproščanju po pričakovanjih debelejša obloga pomeni počasnejše sproščanje učinkovine iz obloženih zrn.
- Pri najdebelejši oblogi (120 %) je bilo sproščanje v vseh treh primerih proučevanih polimerov prepočasno. Enako velja za oblogo iz HPMC AS-a pri 100 % nanosu.
- Ustrezno zaščito in sproščanje ZU sta imeli samo oblogi iz obeh ftalatov pri 100 % debelini. Glede na dovolj dobro gastrozestenco bi lahko ta dva polimera nudila ustrezno zaščito in sproščanje ZU tudi pri tanjših oblogah.
- Za večjo učinkovitost GR zaščite bi lahko TEC zamenjali za manj vodotopno mehčalo in izločili tartrazin iz disperzije za oblaganje, s čimer bi zmanjšali količino nastalih por v oblogi v vodnih medijih.
- Za učinkovito zaščito ZU v želodcu in njeno hitro sprostitve v GIT je najboljše zrnca obložiti s HPMCP-jem 55, pri čemer že 42,75 % masni delež obloge v obloženih zrnih zagotovi želene funkcionalne lastnosti.

6 LITERATURA

1. Albanez R, Nitz M, Taranto OP: Influence of the type of enteric coating suspension, coating layer and process conditions on dissolution profile and stability of coated pellets of diclofenac sodium. *Powder Technol* 2015; 269: 185–92.
2. Aulton ME: *Pharmaceutics: The science of dosage form design*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002; 303: 441–8.
3. Rahman MA, Ali J: Development and in vitro evaluation of enteric coated multiparticulate system for resistant tuberculosis. *Indian J Pharm Sci* 2008; 70(4): 477–81.
4. Burnside BA, Guo X, Fiske K et al: Oral pulsed dose drug delivery system. United States Patent, Patent number 6,322,819, date of patent Nov. 27, 2001.
5. Singh DH, Roychowdhury S, Verma P et al: A review on recent advances of enteric coating. *IOSR Journal of Pharmacy* 2012; 2: 5–11.
6. Tarcha JP: *Polymers for controlled drug delivery*, CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, Boston 1990; 39–66.
7. Vickers FN, Malcolm SM: Aspirin gastritis: gastroduodenoscopic observations. *Gastroenterology* 1963; 44: 419–23.
8. Madan PL: Minimizing the incidence of ASA induced occult gastrointestinal bleeding. *Can Med Assoc* 1976; 114(6): 496–8.
9. Weiss A, Pitman ER, Graham EC: Aspirin and gastric bleeding: gastroscopic observations. *Am J Med* 1961; 31: 266–78.
10. Scott JT, Porter IH, Lewis SM et al: Studies of gastrointestinal bleeding caused by corticosteroids, salicylates and other analgesics. *Q J Med* 1961; 30: 167–88.
11. Ronsse F, Pieters JG, Dewettinck K: Modellfing side-effect spray drying in top-spray fluidised bed coating processes. *J Food Eng* 2007; 86: 529–41.
12. Teunou E, Poncelet D: Batch and continuous fluid bed coating—review and state of the art. *J Food Eng* 2002; 53: 325–40.
13. Mudie DM, Amidon GL, Amidon GE: Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing. *Mol Pharm* 2010; 7(5): 1388–405.
14. Sjogren J, Bogentoft C: How useful is enteric coating to improve drug delivery? In Hansen HB, Bagger A, Helmer K: *Optimization of drug delivery, proceedings of Alfred Benzoin symposium 17*, Munksgaard, Copenhagen 1981; 53
15. Delporte JP: Les enrobages enterique. *Pharm Acta Helv* 1970; 45(9): 525–52.

16. Wruble M: A laboratory method for the study and control of enteric coatings. *J Am Pharm Assoc* 1938; 27: 21.
17. Bukey FS, Brew MA: A study of the emptying time of the stomach with reference to pills and tablets. *J Am Pharm Assoc* 1934; 23: 1217.
18. Chambliss WG: The forgotten dosage form: enteric coated tablets. *Pharm Tech* 1983; 7: 124.
19. Warton AG, Kempf GF, Burrin PL et al: A new enteric coating and a laboratory method for its control. *J Am Pharm Assoc* 1938; 27: 21.
20. Wagner JG. Enteric coatings. *Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics*. Drug Intelligence Pub. Hamilton 1971; Chap. 23.
21. DeSesso JM, Jacobson CF: Anatomical and physiological parameters affecting gastrointestinal absorption in humans and rats. *Food Chem Toxicol* 2001; 39: 209–28.
22. McConnell EL, Fadda HM, Basit AW: Gut instincts: Explorations in intestinal physiology and drug delivery. *Int J Pharm* 2008; 364: 213–26.
23. Bass P: Gastric emptying: Differences among liquid, fiber, polymer and solid dosage forms of medications capsugel. *Symposium series* 1993; pp. 21–33.
24. Dressman JB: Comparison of canine and human gastrointestinal physiology. *Pharm Res* 1986; 3: 123–31.
25. Oberle RL, Chen TS, Lloyd C et al: The influence of the interdigestive migrating myoelectric complex on the gastric emptying of liquids. *Gastroenterology* 1990; 99: 1275–82.
26. Uhrich KE, Cannizzaro SM, Langer RS et al: Polymeric systems for controlled drug release. *Chem Rev* 1999; 99: 3181–98.
27. Jantzen GM, Robinson JR: Sustained and controlled release drug delivery systems. In Banker GS, Rhodes CT: *Modern pharmaceuticals*, Marcel Dekker, New York, 1996.
28. Siegel RA: Modeling of self-regulating oscillatory drug delivery. In Park K: *Controlled release: Challenges and strategies*, American Chemical Society, Washington DC, 1997.
29. Langer R: New methods of drug delivery. *Science* 1990; 249(4976): 1527–33.
30. Imanishi Y, Ito Y: Glucose-sensitive insulin-releasing molecular systems. *Pure Appl Chem* 1995; 67: 2015–22.
31. Kost J, Horbett TA, Ratner BD et al: Glucose-sensitive membranes containing glucose oxidase: activity, swelling, and permeability studies. *J Biomed Mater. Res* 1985; 19(9): 1117–33.

32. Walter KA, Tamargo RJ, Olivi A et al: Intratumoral chemotherapy. *Neurosurgery* 1995; 37(6), 1128–45.
33. Domb AJ: Polymeric site-specific pharmacotherapy; John Wiley & Sons, Chicester, U.K., 1994.
34. Kwon GS, Kataoka K: Block copolymer micelles as long-circulating drug vehicles. *Adv Drug Delivery Rev* 1995; 16(2-3): 295–309.
35. Duncan R, Spreafico F: Polymer conjugates. Pharmacokinetic considerations for design and development. *Clin Pharmacokinet* 1994; 27(4): 290–306.
36. Topchieva IN, Efremova NV, Khvorov NV et al: Synthesis and physicochemical properties of protein conjugates with water-soluble poly(alkylene oxides). *Bio-conjugate Chem* 1995; 6(4): 380–8.
37. Amiji M, Park K: Prevention of protein adsorption and platelet adhesion on surfaces by PEO/PPO/PEO triblock copolymers. *Biomaterials* 1992; 13(10): 682–92.
38. Putnam DA, Shiah JG, Kopecek J: Intracellularly biorecognizable derivatives of 5-fluorouracil. Implications for site-specific delivery in the human condition. *Biochem Pharmacol* 1996; 52(6): 957–62.
39. Kanig JL: Production and testing of enteric coatings. *Drug Stand* 1954; 22: 113.
40. Porter CS: Tablet coating. *Drug Cosmetic Ind* 1981; 44.
41. Po HN, Senozan NM: The Henderson-Hasselbalch equation: Its history and limitations. *J Chem Educ* 2001; 78: 1499–1503.
42. Hiatt GD: Enteric coating for medicaments. United States Patent, Patent number 2,196,768, date of patent Apr. 9, 1940.
43. Ozturk SS, Palsson BO, Donohoe B et al: Kinetics of release from enteric coated tablets. *Pharm Res* 1988; 5: 550–65.
44. Hayashi M, Nagal T, Jogami H: Factors affecting dissolution rate of cellulose acetate phthalate in aqueous solution. *Chem Pharm Bull* 1970; 18: 2350.
45. Davis M, Ichikawa I, Williams EJ et al: Comparison and evaluation of enteric polymer properties in aqueous solutions. *Int J Pharm* 1986; 28: 157–66.
46. Spitael J, Kingel R: Preparation and evaluation of free films: Influence of plasticizers and filler upon the permeability. *Pharm Acta Helv* 1977; 52: 106–8.
47. Lachman L, Drubulis A: Factors influencing the properties of films used for tablet coating 1: Effect of plasticizers on the water vapor transmission of cellulose acetate phthalate films. *J Pharm Sci* 1964; 53: 639–43.

48. European Pharmacopoeia, 8th edition. Dissolution test for solid dosage forms. EDQM, Strasbourg, 2013; 288–95.
49. Dressman JB, Krämer J: Pharmaceutical dissolution testing. Taylor & Francis Group, Florida, 2005; 1: 15–20.
50. US Pharmacopeial Convention. Disintegration. Revision Bulletin 2008. Elektronski vir: http://www.usp.org/sites/default/files/usp_pdf/EN/USPNF/generalChapter701.pdf (dostopno 12. 4. 2016)
51. US Pharmacopeia, 29th edition. Test solutions. Elektronski vir: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_ris1s126.html#usp29nf24s0_ris1s237 (dostopno 12. 4. 2016)
52. Goorley JT, Lee CO: A study of enteric coating. J Am Pharm Assoc 1938; 27: 379.
53. Hodge HC, Forsyth HH, Ramsey GH: Clinical tests of cellulose acetate phthalate as an enteric coating. J Pharmacol Exp Ther 1944; 80: 241.
54. Davis SS: The use of scintigraphic methods for the evaluation of novel drug delivery systems. In Borchardt RT, Repta AJ, Stella VJ: Directed drug delivery, Humana press, Clifton, N. J., 1984, 319.
55. Lappas LC, McKeenham W: Polymeric pharmaceutical coating materials. II. In vitro evaluation of enteric coatings. J Pharm Sci 1967; 56: 1257–61.
56. Dressman JB, Amidon GL: Radiotelemetric method for evaluating enteric coatings, in vivo. J Pharm Sci 1984; 73: 935–38.
57. Christmann V, Rosenberg J, Seega J et al: Simultaneous in vivo visualization and localization of solid oral dosage forms in the rat gastrointestinal tract by magnetic resonance imaging (MRI). Pharm Res 1997; 8: 1066–72.
58. Faas H, Steingoetter A, Feinle C et al: Effects of meal consistency and ingested fluid volume on the intragastric distribution of a drug model in humans - a magnetic resonance imaging study. Aliment Pharmacol Ther 2002; 2: 217–24.
59. Hypromellose phthalate HP55 description. Harke Group. Elektronski vir: http://www.harke.com/index.php?id=0&L=1&bc=131;130;317;490;419;548;520;608&tx_hkcatalog_pi1%5Bproductid%5D=608&tx_hkcatalog_pi1%5Bcountry%5D=9999&tx_hkcatalog_pi1%5Blegal%5D=294 (dostopno 2. 7. 2016)
60. Hypromellose phthalate brochure. Shin-Etsu Chemical Co. Elektronski vir: <http://www.metolose.ru/files/hpmcp.pdf> (dostopno 2. 7. 2016)

61. AnyCoat-P (hypromellose phthalate) product details. Samsung Fine Chemicals Co. Elektronski vir: http://sfcsamsung.en.ec21.com/AnyCoat_P--3892804_3893740.html (dostopno 2. 7. 2016)
62. Eudragit® pharmaceutical excipient information. Evonik Industries. Elektronski vir: <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/enteric-formulations/l-100-55/pages/default.aspx> (dostopno 2. 7. 2016)
63. Cellulose acetate phthalate product description. Eastman. Elektronski vir: <http://www.eastman.com/Products/Pages/ProductHome.aspx?product=71012683> (dostopno 2. 4. 2017)
64. AQOAT® (hypromellose acetate succinate) product information. Shin-Etsu Chemical Co. Elektronski vir: <http://www.metolose.jp/e/pharmaceutical/aqoat.shtml> (dostopno 2. 7. 2016)
65. Hypromellose acetate succinate product description. Ashland. Elektronski vir: http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/PC_12624_AquaSolve_AS_Handbook.pdf (dostopno 2. 7. 2016)
66. Sureteric® aqueous enteric coating system information. Colorcon. Elektronski vir: <http://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/film-coatings/enteric-release/sureteric> (dostopno 2. 7. 2016)
67. Masahiro N, Yasuhiro H, Katsuhide T: Evaluation of coating properties of enteric-coated tablets using terahertz pulsed imaging. *Pharm Res* 2014; 31(8): 2140-51.
68. Mistry S: Solubility enhancement of poorly soluble active pharmaceutical ingredients using cellulose derivatives. Elektronski vir: http://www.apsgb.co.uk/events/pastevents/20140428/downloads/monday/1020_shilpa_mistry.pdf (dostopno 7. 7. 2016)
69. Kadian SS, Harikumar SL: Eudragit and its pharmaceutical significance. Elektronski vir: <https://farmavita.net/documents/Eudragit-Review.pdf> (dostopno 2. 4. 2017)
70. Cellulose acetate phthalate product information. Eastman. Elektronski vir: http://www.eastman.com/literature_center/p/pci104.pdf (dostopno 8. 7. 2016)
71. Repka MA, Langley N, DiNunzio J: Melt extrusion : Materials, technology and drug product design. New York, Springer New York. 2013; 112.
72. Marvola M, Nykänen P, Rautio S et al: Enteric polymers as binders and coating materials in multiple-unit site-specific drug delivery systems. *Eur J Pharm Sci* 1999; 7(3): 259–67.

73. Bruce LD, Petereitb HU, Beckertb T et al: Properties of enteric coated sodium valproate pellets. Int J Pharm 2003; 264(1-2): 85–96.

7 PRILOGE

Vizualno vrednotenje filmov–dodatek

HPMCP 55 Harke

Filmi iz hidroksipropilmetil celuloznega ftalata so si bili po izgledu enaki. Vsi so bili prosojni, homogeni in brez zračnih mehurčkov (slika 32 in slika 33). Vrsta in delež mehčala na te lastnosti ne vplivata.



Slika 32: Film iz HPMCP-ja 55, mehčalo je 10 % TEC.



Slika 33: Film iz HPMCP-ja 55, mehčalo je 10 % PEG.

Eudragit® L100-55

Vsi filmi izdelani iz Eudragita® so bili prosojni in homogeni, brez zračnih mehurčkov (slika 34 in slika 35). Neodvisno od sestave so se močno prijeli na steklo petrijevke in niso omogočali pridobitve večjih koščkov za optično analizo.



Slika 34: Film iz Eudragita® z 20 % TEC-em.



Slika 35: Film iz Eudragita® z 20 % PEG-om.

Celulozni acetat ftalat

Vsi filmi iz celuloznega acetata ftalata so si bili med seboj na videz zelo podobni. Neodvisno od vrste in deleža mehčala smo v vseh primerih dobili zelo prosojne in čvrste filme (slika 36 in slika 37). To kaže na ustrezno raztapljanje polimera v izbranem topilu in ustreznost obeh mehčal. Prav tako nismo v nobenem primeru opazili prisotnosti zračnih mehurčkov.



Slika 36: Prosojen in čvrst film iz CAP-a z 20 % TEC-em kot mehčalom.



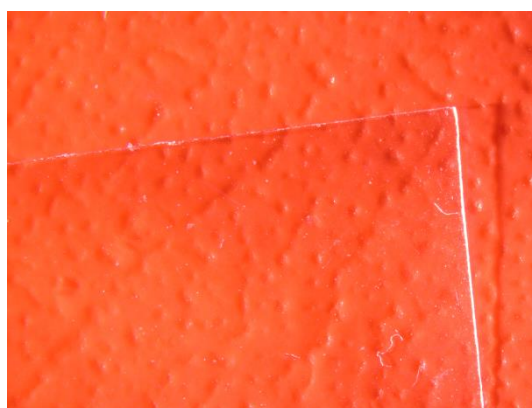
Slika 37: Prosojen in čvrst film iz CAP-a z 20 % PEG-om kot mehčalom.

HPMCP 55s

Gre za kemijsko enak polimer hidroksipropilmetil celuloznemu ftalatu 55, tako da so si tudi vsi izdelani filmi na videz enaki. Tudi v tem primeru smo dobili homogene in prosojne filme brez zračnih mehurčkov (slika 38 in slika 39). Vrsta in količina mehčala ne vplivata na proučevane lastnosti filmov.



Slika 38: Homogen in prosojen film, brez zračnih mehurčkov, izdelan iz HPMCP-ja 55s in 10 % TEC-em.



Slika 39: Homogen in prosojen film, brez zračnih mehurčkov, izdelan iz HPMCP-ja 55s in 10 % PEG-om.

HPMCP 55 Samsung

Dodatno smo naredili še filme HPMCP 55 od drugega proizvajalca. Po pričakovanjih smo tudi tukaj dobili homogene in prosojne filme, brez zračnih mehurčkov (slika 40 in slika 41).



Slika 40: Film iz HPMCP-ja 55 proizvajalca Samsung in 10 % TEC-a.



Slika 41: Film iz HPMCP-ja 55 proizvajalca Samsung in 10 % PEG-a.