

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TJAŠA BORŠNAK

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2016

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TJAŠA BORŠNAK

**VREDNOTENJE LASTNOSTI FILMSKE OBLOGE TABLET S
KOPOLIMEROM METAKRILNE KISLINE IN ETILAKRILATA**

**THE EVALUATION OF METHACRYLIC ACID AND ETHYL
ACRYLATE COPOLYMER TABLET COATING PROPERTIES**

Ljubljana, 2016

Magistrsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča, mag. farm. Del meritev je bil opravljen na Naravoslovnotehniški fakulteti Univerze v Ljubljani, na Oddelku za materiale in metalurgijo.

Zahvala

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Stanku Srčiču, mag. farm. za strokovno pomoč in nasvete. Prav tako se za pomoč in usmerjanje pri izdelavi magistrske naloge zahvaljujem Sonji Jurša Kšela, univ. dipl. inž. kem. tehnol. Hvala asist. dr. Mateji Egart, mag. farm. za pomoč pri eksperimentalnem delu.

Velika zahvala in hvaležnost je namenjena mojim staršem, ki so verjeli vame, mi nudili podporo in me spodbujali v času celotnega študija. Hvala Jure tudi tebi, ker mi stojiš ob strani in me spodbujaš pri doseganju mojih ciljev.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Stanka Srčiča, mag. farm.

Tjaša Boršnak

Predsednik komisije: prof. dr. Samo Kreft, mag. farm

Član komisije: izr. prof. dr. Robert Roškar, mag. farm

KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE	I
KAZALO SLIK	III
KAZALO PREGLEDNIC	IV
POVZETEK	V
ABSTRACT	VI
KLJUČNE BESEDE	VII
1. UVOD	1
1.1 OBLAGANJE TABLET	1
1.1.1 Tablete	1
1.1.2 Namen oblaganja	1
1.1.3 Načini oblaganja tablet	2
1.1.4 Disperzije za filmsko oblaganje	2
1.1.5 Oprema	4
1.1.6 Procesni parametri in težave pri oblaganju	5
1.2 POLIMERI IN FILMSKO OBLAGANJE	6
1.2.1 Vrste filmskih oblog	6
1.2.2 Polimeri za dosego gastrozestence	7
1.2.3 Poli(met)akrilati	9
1.3 VREDNOTENJE POLIMERNIH FILMSKIH OBLOG	12
1.3.1 Nanoindentacija	14
2. NAČRT DELA	16
3. MATERIALI IN OPREMA	17
3.1 Tabletna jedra	17
3.2 Material za pripravo disperzije za oblaganje	17
3.3 Laboratorijska oprema	19
4. METODE	20
4.1 OBLAGANJE TABLET	20
4.1.1 Priprava disperzije za oblaganje	21
4.1.2 Procesni parametri oblaganja	22
4.1.3 Sušenje v ventilacijskem sušilniku	22
4.1.4 Temperiranje	22
4.2 VREDNOTENJE REZULTATOV	23
4.2.1 Mikroskopija	23

4.2.2	Nanoindentacija	23
4.2.3	Diferenčna dinamična kalorimetrija	27
4.2.4	Termogravimetrična analiza	28
4.2.5	Merjenje trdnosti tablet	28
5.	REZULTATI IN RAZPRAVA	29
5.1	VREDNOTENJE POVRŠINE TABLET	29
5.2	VREDNOTENJE VPLIVA TIPA IN KOLIČINE PLASTIFIKATORJA NA MEHANSKE LASTNOSTI POLIMERA EUDRAGIT® L 30 D-55	33
5.2.1	Vrednotenje mehanskih lastnosti filmske obloge na tabletnih jedrih	33
5.2.2	Vrednotenje mehanskih lastnosti filmov na nosilcu	40
5.3	VPLIV TEMPERIRANJA NA MEHANSKE LASTNOSTI OBLOGE POLIMERA EUDRAGIT® L 30 D-55	43
5.4	VPLIV VMESNE ZAŠČITNE OBLOGE NA MEHANSKE LASTNOSTI OBLOGE	48
5.5	VPLIV PLASTIFIKATORJA NA TEMPERATURO STEKLASTEGA PREHODA POLIMERA EUDRAGIT® L 30 D-55	49
6.	SKLEP	53
7.	LITERATURA	54

KAZALO SLIK

Slika 1: Celulozni derivati	8
Slika 2: (Met)akrilati	9
Slika 3: Kopolimeri metakrilne kisline	9
Slika 4: Kopolimeri estrov metakrilne kisline	10
Slika 5: Prikaz elastične in plastične deformacije v odvisnosti od natezne napetosti	14
Slika 6: Prikaz obremenitve (sila vtiskovanja) v odvisnosti od globine vtisa	15
Slika 7: Strukturna formula polimera Eudragit® L 30 D-55	18
Slika 8: Strukturna formula TEC	19
Slika 9: Prikaz oblagalnega sistema	20
Slika 10: Ročica s šobo	21
Slika 11: Nanoindenter, nosilec s tableto, nosilec s tableto na pomični mizici	23
Slika 12: Shematski prikaz nanoindenterja	24
Slika 13: TGA, DSC	27
Slika 14: Termogram, prikaz steklastega prehoda	28
Slika 15: Tabletna jedra	29
Slika 16: Tabletna jedra	29
Slika 17: Prečni prerez obložene tablete	30
Slika 18: Površina filmskih oblog z različnim deležem smukca	31
Slika 19: Vpliv temperiranja na izgled filmske obloge	32
Slika 20: Površina obloge na tabletnem jedru	33
Slika 21: Kvartilni diagram za vrednosti E	34
Slika 22: Kvartilni diagram za vrednosti H	34
Slika 23: Graf odvisnosti E od globine vtisa za posamezen vzorec	35
Slika 24: Graf odvisnosti H od globine vtisa za posamezen vzorec	35
Slika 25: Odvisnost E od deleža TEC v filmski oblogi tablet	36
Slika 26: Odvisnost H od deleža TEC v filmski oblogi tablet	37
Slika 27: Odvisnost E od deleža PEG 6000 v filmski oblogi tablet	38
Slika 28: Odvisnost H od deleža PEG 6000 v filmski oblogi tablet	38
Slika 29: Primerjava odvisnosti E od vrste plastifikatorja v oblogi	39
Slika 30: Primerjava odvisnosti H od vrste plastifikatorja v oblogi	39
Slika 31: Površina polimernega filma na nosilcu po meritvi z nanoindenterjem	40
Slika 32: Odvisnost sile obremenitve od globine vtisa pri vzorcu filma	41
Slika 33: Primerjava E glede na tip in količino plastifikatorja v polimernem filmu	42
Slika 34: Primerjava H glede na tip in količino plastifikatorja v polimernem filmu	42
Slika 35: Prikaz vpliva temperiranja na E pri oblogi s plastifikatorjem TEC	44
Slika 36: Prikaz vpliva temperiranja na E pri oblogi s plastifikatorjem PEG 6000	44
Slika 37: Prikaz vpliva temperiranja na H pri oblogi s plastifikatorjem TEC	44
Slika 38: Prikaz vpliva temperiranja na H pri oblogi s plastifikatorjem PEG 6000	45
Slika 39: Prikaz odvisnosti sile obremenitve od globine vtisa	45
Slika 40: Prikaz odvisnosti sile obremenitve od globine vtisa	46

Slika 41: Prikaz odvisnosti sile obremenitve od globine vtisa	46
Slika 42: Določitev vlage v vzorcu	49
Slika 43: Termogram, posnet s TOPEM [®] programom za Eudragit [®] L 30 D-55	50
Slika 44: Vpliv količine TEC na spremembo T_g	51
Slika 45: Vpliv količine PEG na spremembo T_g	51
Slika 46: Primerjava vpliva tipa in količine plastifikatorja na spremembo T_g	52

KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Seznam polimerov Eudragit [®]	10
Preglednica II: Gastrorezistentni polimeri Eudragit [®]	11
Preglednica III: Sestave disperzij za oblaganje	22
Preglednica IV: Procesni parametri oblaganja	22
Preglednica V: Parametri meritev z metodo instrumentalne nanoindentacije	25
Preglednica VI: Vrednosti E pri filmski oblogi tablet s TEC	36
Preglednica VII: Vrednosti H pri filmski oblogi tablet s TEC	37
Preglednica VIII: Vrednosti E pri filmski oblogi tablet s PEG 6000	37
Preglednica IX: Vrednosti H pri filmski oblogi tablet s PEG 6000	38
Preglednica X: Vrednosti mehanskih parametrov polimernih filmov s plastifikatorjem TEC in PEG 6000	41
Preglednica XI: Vrednosti E in H za vzorce po temperiranju	43
Preglednica XII: Trdnost tablet	47
Preglednica XIII: Vrednosti E in H za obložene tablete z in brez vmesne zaščitne obloge	48
Preglednica XIV: Primerjava trdnosti tablet z vmesno zaščitno oblogo in brez nje	48
Preglednica XV: T_g vzorcev oblog s TEC	52
Preglednica XVI: T_g vzorcev oblog s PEG 6000	52

POVZETEK

Filmsko oblaganje tablet je tehnološki proces, pri katerem na tableto nanašamo polimerno disperzijo. Za doseg ustreznih lastnosti tako obloženih tablet je potreben optimalen proces oblaganja, prav tako pa je pomembna tudi ustrezna sestava disperzije za oblaganje.

V sklopu opravljene naloge smo proučevali mehanske in termične lastnosti filmskih oblog kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata, znanim pod zaščitenim lastniškim imenom Eudragit[®] L 30 D-55.

Z namenom ugotoviti in pojasniti vpliv sestave obloge s polimerom Eudragit[®] L 30 D-55 smo tabletna jedra obložili v perforiranem bobnu. Pri konstantnih procesnih parametrih oblaganja smo na tabletna jedra nanegli kopolimerne disperzije z različnim deležem in tipom plastifikatorja ter smukca. Kot plastifikator smo uporabili trietil citrat (TEC) in polietilen glikol (PEG 6000). Pri oblaganju smo uporabili tabletna jedra, ki so bila predhodno obložena z zaščitno vmesno oblogo. Alternativno smo oblagali tudi jedra brez zaščitne obloge. Določene serije obloženih tablet smo po procesu oblaganja izpostavili procesu temperiranja. Mehanske lastnosti obloženih tablet smo ovrednotili s pomočjo instrumentalne nanoindentacije s tehniko kontinuiranega merjenja togosti (CSM), termične lastnosti pa z DSC in TGA.

Ugotovili smo, da sestava disperzije za oblaganje pomembno vpliva na lastnosti končne funkcionalne obloge. Meritve so pokazale, da dodatek plastifikatorja poveča elastičnost in zmanjša vtisno trdnost obloge. Izkazalo se je, da ima TEC večji vpliv kot PEG 6000. Z DSC smo potrdili, da dodatek plastifikatorja zniža temperaturo steklastega prehoda kopolimernega filma (T_g). Po pričakovanju je proces temperiranja vplival na mehanske lastnosti obloge. Zmanjšala se je elastičnost in povečala vtisna trdnost. Razlika je bila vidna že po 2 urah temperiranja, po nadaljnjih 22 urah pa bistvenih sprememb ni bilo več zaznati. Dodani smukec v disperziji je zagotovil nastanek bolj gladke obloge. Vmesna zaščitna obloga je imela znaten vpliv le na povečanje elastičnosti, medtem ko vpliva na vtisno trdnost nismo potrdili.

ABSTRACT

Film coating of tablets is a technological process in which the polymer dispersion is applied to the tablet. In order to achieve appropriate characteristics of film coated tablets the optimal coating process parameters and proper coating formulation are required.

The goal of this research was to evaluate the mechanical and thermal properties of methacrylic acid and ethyl acrylate copolymer tablet coating. Used copolymer is known under the protected trade name Eudragit[®] L 30 D-55.

The tablets were coated in a perforated drum at constant process parameters and with various dispersions composition, different proportions and types of plasticizer and talc. As plasticizers were used triethyl citrate (TEC) and polyethylene glycol (PEG 6000). Some tablets used in the process were pre-coated with protective film. After coating the tablets were cured for 24 hours. Mechanical properties of tablets film were evaluated by instrumented nanoindentation experiments under continuous stiffness measurement mode (CSM). Thermal properties were evaluated by DSC and TGA.

It was concluded that the functionality of copolymer coat was significantly affected by the composition of the dispersion. Measurements have revealed that addition of plasticizer increases elasticity and reduces indentation hardness. It was confirmed that decreasing glass transition temperature (T_g) of the copolymer coat was more significant by TEC. Curing process decreased elasticity and increased the indentation hardness. The effects have been established after first 2 hours, however, additional curing term until 24 hours did not show any additional impact on mechanical properties. The addition of talc had a smoothing effect on the coat. Protective intermediate coating layer increased significantly the elasticity. There was no effect on the coat indentation hardness.

KLJUČNE BESEDE

Oblaganje tablet, filmska obloga, Eudragit® L 30 D-55, TEC, PEG 6000, mehanske lastnosti, nanoindentacija

KEYWORDS

Tablet coating, film coating, Eudragit® L 30 D-55, TEC, PEG 6000, mechanical properties, nanoindentation

SEZNAM OKRAJŠAV

- A-A *tlak zraka za razprševanje*
CSM *tehnika kontinuiranega merjenja togosti*
DSC *diferenčna dinamična kalorimetrija*
E *Young-ov modul*
H *vtisna trdnost*
P-A *tlak zraka za oblikovanje razpršine*
PEG *polietilen glikol*
TEC *trietil citrat*
 T_g *temperatura steklastega prehoda*
TGA *termogravimetrična analiza*

1. UVOD

1.1 OBLAGANJE TABLET

Oblaganje je nanašanje sloja materiala na površino. Proces oblaganja se na različnih področjih uporablja že stoletja. Sprva je bila to predvsem živilska industrija, danes pa je oblaganje med drugim še posebno pomembno tudi v farmacevtski industriji pri izdelavi farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem. Prvi zapisi o oblaganju farmacevtskih oblik segajo v obdobje med 9. in 11. stoletjem. Iz tega časa so ohranjeni viri o oblaganju tablet s sluzjo trpotca, za višje sloje prebivalstva pa se je oblogam dodajalo srebro in zlato. V tem obdobju so bili prvič zabeleženi tudi postopki oblaganja z medom in sladkorjem. Prekrivanje okusa s sladkorno oblogo je bil glavni namen oblaganja vse do sredine prejšnjega stoletja, ko so se pojavile prve naprave, ki so omogočale nanos tanjših polimernih oblog in s tem razvoj filmskega oblaganja (1). V farmacevtski industriji so najprej oblagali tablete, z razvojem tehnologij pa se je področje razširilo tudi na oblaganje manjših delcev, kot so pelete, mini tablete in zrnca oziroma granulati (2).

1.1.1 TABLETE

Tablete so trdna farmacevtska oblika, ki vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin. Izdelava običajno poteka s stiskanjem enotne količine delcev v tableto, z vlivanjem ali liofilizacijo. Poleg učinkovin vsebujejo tablete tudi pomožne snovi, kot so polnila, veziva, drsila, razgrajevala, maziva, barvila, korigensi okusa in vonja, ter snovi, ki omogočajo izdelavo tablet in vplivajo na njihovo fizikalno, kemijsko in mikrobiološko stabilnost. Določene pomožne snovi vplivajo tudi na sproščanje vgrajenih učinkovin (3). Tablete so danes zaradi svojih številnih prednosti najpogostejša farmacevtska oblika in so namenjene za doseganje tako lokalnih kot tudi sistemskih učinkov (4).

1.1.2 NAMEN OBLAGANJA

Z oblaganjem lahko dosežemo več ciljev:

- prekritje neprijetnega vonja, okusa in barve,
- vplivamo na izgled farmacevtske oblike,
- olajšamo požiranje, zaščitimo bolnika pred agresivnim delovanjem zdravilne učinkovine,

- zaščitimo zdravilno učinkovino pred vplivi okolja (npr. pred prebavnimi sokovi),
- povečamo mehansko odpornost farmacevtske oblike
- ter dosežemo prirejeno sproščanje učinkovine (angl. modified release) (2).

1.1.3 NAČINI OBLAGANJA TABLET

Tablete lahko oblagamo z različnimi materiali glede na to, kaj želimo z oblaganjem doseči:

- oblaganje s sladkorjem,
- oblaganje z vodnimi disperzijami,
- oblaganje z disperzijami v organskih topilih,
- oblaganje z vročimi talinami
- in oblaganje s stiskanjem (2).

Oblaganje s sladkorjem (angl. sugar coating) je tradicionalna metoda nanašanja sladkorne obloge na tablete z namenom prekrivanja okusa in poveča maso tablete za 30 do 50% (2). Zaradi velike debeline obloge, okrnjene možnosti uporabe takšnih oblog, velikih stroškov izdelave in dolgotrajnega večstopenjskega procesa je to vrsto oblaganja nadomestilo filmsko oblaganje (5, 6). Filmsko oblaganje (angl. film coating) je oblaganje s polimernimi oblogami v obliki disperzij, pri čemer je debelina nastale obloge med 5 in 200 μm , kar maso tablete poveča zgolj za 2 do 3% (2). Z razvojem filmskega oblaganja se je povečala možnost uporabe oblog za številne nove namene, med katerimi je najpomembnejši doseganje prirejenega sproščanja vgrajene učinkovine (7). Oblaganje z učinkovino (angl. layering) pa je proces oblaganja peletnih ali tabletnih jeder z disperzijo učinkovine, pri čemer nastaja obloga, ki je praviloma debelejša od 200 μm (2).

1.1.4 DISPERZIJE ZA FILMSKO OBLAGANJE

Disperzijo za filmsko oblaganje v glavnem sestavljajo funkcionalni polimeri, topilo in plastifikator, za procesibilnost oblaganja in karakteristiko nastalega filma pa so dodani še antiadhezivi, protipenilci, površinsko aktivne snovi, barvila/pigmenti, dodatki za okus, antioksidanti in po potrebi še protimikrobna sredstva (8).

Polimer

Polimer je glavna sestavina disperzije, ki glede na svoje lastnosti določa funkcijo obloge. Sproščanje učinkovine iz obložene farmacevtske oblike je pogojeno z lastnostmi polimera, kot so topnost, viskoznost ter mehanske lastnosti. Topnost polimera opredeljuje obnašanje farmacevtske oblike v gastrointestinalnem traktu. Dobro vodotopni polimeri tvorijo t.i. nefunkcionalno oblogo za takojšnje sproščanje. Prirejeno sproščanje pa običajno dosegajo nevodotopni polimeri, kjer učinkovina prehaja skozi pore obloge oziroma preko gelskih plasti, če polimeri v vodi nabrekajo. Za acidorezistentno oblogo je potrebno izbrati polimer, ki ni topen v kislem, je pa dobro topen v alkalnem mediju. Drugi omejitveni dejavnik pri izbiri polimera je viskoznost, ki vpliva na nanos obloge ter na njeno porazdelitev po farmacevtski obliki. Visoka viskoznost ne omogoča zadostne dispergiraniosti disperzije ter otežuje razprševanje disperzije. Zato so za oblaganje primernejši polimeri z nizko viskoznostjo. Struktura oziroma narava polimera pomembno prispeva k doseganju prekritja okusa učinkovine, zaščiti farmacevtske oblike pred vplivi okolja ter doseganju prirejenega sproščanja. Za funkcionalnost obloge je z izbiro polimera potrebno zagotoviti tudi ustrezne mehanske lastnosti filma, kot so elastičnost, adhezivnost filma ter čvrstost, kar omogoča rokovanje s farmacevtsko obliko (2, 9).

Topilo

Topila se uporabljajo za raztapljanje oziroma suspendiranje funkcionalnega polimera in ostalih sestavin obloge. Včasih so se uporabljala organska topila, a jih zaradi njihovih številnih slabosti (nevarnost za okolje, toksičnost, vnetljivost, eksplozivnost, rezidualna topila, visoka cena) danes nadomeščajo vodne disperzije (10).

Plastifikator

Plastifikator oziroma mehčalo je snov, ki izboljša mehanske lastnosti polimera. Običajno je to snov z nizko molekulsko maso, ki je po kemizmu podobna polimeru. Molekule plastifikatorja se vrinejo med polimerne molekule in oslabijo vezi med njimi. Plastifikator tako zmanjša natezno trdnost, zmanjša krhkost in poveča elastičnost filma. Dodatek plastifikatorja k polimeru je zato nujen pri krhkih in lomljivih polimerih. Potrebno pa je upoštevati, da dodatek plastifikatorja lahko vpliva tudi na kinetiko sproščanja učinkovine in lahko v presežku povzroči lepljivost ter aglomeracijo. Kot plastifikator se najpogosteje uporabljajo polietilen glikol, propilen glikol in organski estri (npr. TEC) (11).

Ostale sestavine v polimernih disperzijah

Poleg funkcionalnega polimera, topila in plastifikatorja se disperziji zaradi procesibilnosti oblaganja in za izboljšanje videza farmacevtske oblike dodajajo še druge snovi. Antiadhezivi (npr. smukec) preprečujejo lepljivost ter aglomeracijo, protipenilci pa preprečujejo penjenje in olajšajo pripravo disperzije ter samo oblaganje. Površinsko aktivne snovi se dodajo za lažje raztapljanje oziroma dispergiranje običajno slabo ali tudi netopnih sestavin ter omogočajo še enostavnejše in enakomernejše porazdeljevanje obloge po površini jeder. Za izboljšanje videza farmacevtske oblike in lažjo identifikacijo se disperziji dodajajo še vodotopna barvila ali pigmenti. Pigmenti so pogosteje uporabljeni, saj so v primerjavi z barvili kemijsko stabilnejše snovi, boljše prekrivajo jedra ter optimirajo permeabilnost obloge. Za prikritje neprijetnega okusa učinkovine in ostalih sestavin se v oblogo dodajo sladila in različni korigensi. Za doseganje večje stabilnosti farmacevtske oblike v času shranjevanja pa se dodajajo antioksidanti in protimikrobna sredstva (8).

1.1.5 OPREMA

Sistemi, ki omogočajo oblaganje, temeljijo na tehnologijah z vrtinčenjem zraka in rotiranjem v oblagalnih bobnih. Bobne za oblaganje delimo na neperforirane in perforirane. Sprva so se predvsem v živilski industriji in pri oblaganju s sladkorjem uporabljali neperforirani bobni. Z razvojem novih polimerov in s tem nastalo potrebo po napravah za nanašanje tanjših oblog pa so se uveljavili bobni s perforirano steno, skozi katero je zagotovljeno uvajanje zraka za učinkovitejše sušenje. Danes se oblaganje tablet tako večinoma izvaja v perforiranih bobnih, pri katerih se toplota za evaporacijo dovaja s tokom ogretega zraka, gibanje tabletnih jeder pa zagotavlja rotirajoč boben (8). Bobne hkrati delimo tudi glede na os, okoli katere se vrtijo. Ta je lahko nameščena pod kotom, vodoravno ali navpično. Prvotno so bili v uporabi bobni z osjo vrtenja pod kotom, ki pa so imeli dve poglavitni slabosti. Nehomogeno mešanje je povzročalo nastanek t.i. mrtvih con in neustrezen pretok zraka je z nezadostnim sušenjem vodil v aglomeracijo oblaganih delcev. S postavitvijo bobnov v vodoraven položaj je bil izboljššan stik zraka s površino oblaganih delcev in s tem povečan izkoristek ter skrajšan čas oblaganja. Intenziteto in homogenost mešanja je dodatno izboljšala vgraditev mešalnih delov (npr. lopatic), dodatno uvajanje zraka pa je prispevalo k boljšemu sušenju (12).

1.1.6 PROCESNI PARAMETRI IN TEŽAVE PRI OBLAGANJU

Procesni parametri oblaganja pomembno vplivajo na kakovost obloge in posledično na videz ter funkcionalnost končne obložene farmacevtske oblike. Optimalno oblaganje je mogoče doseči le z optimalnimi procesnimi parametri, ki so vezani na boben (polnjenost, hitrost vrtenja bobna), lastnosti vstopnega zraka za sušenje (temperatura, volumski pretok, vlažnost) in razprševanje disperzije (hitrost dodajanja disperzije, tlak razprševanja, velikost kapljic). Prav tako pomembne pa so tudi snovne karakteristike vstopnih materialov (npr. primerne mehanske lastnosti tabletnih jeder) (13).

Ustrezna polnjenost in primerna hitrost vrtenja bobna zagotavljata homogeno mešanje. To je pogoj za enak čas izpostavljenosti vseh tablet coni razprševanja in posledično enakomerno oblaganje ter enotnost nastalih oblog. Pri nastavitvi hitrosti vrtenja bobna je potrebno upoštevati, da prevelika hitrost povzroči lomljenje in poškodbe tablet (14). Lastnosti vhodnega zraka pa ključno vplivajo na proces sušenja. Primerno visoka temperatura in pretok povečata učinkovitost sušenja, preprečita aglomeracijo in lepljenje delcev ter hkrati zmanjšata penetracijo topila v tabletno jedro. S tem se zmanjšajo poroznost obloge, natezna trdnost tablete ter vsebnost vlage v tabletnih jedrih. Pri previsoki temperaturi zraka pa lahko pride do zmanjšanja izkoristka oblaganja, saj se kapljice disperzije posušijo, še preden dosežejo površino tablet (15, 16, 17). Tudi hitrost dovajanja disperzije pomembno vpliva na kakovost filma. Počasno dovajanje disperzije povzroča nezadostno vlaženje in krhkost filma, prehitro pa lepljenje tablet ter njihovo trganje (18). Velikost razpršenih kapljic disperzije je določena s tlakom zraka za razprševanje (angl. Atomizing Air pressure, A-A). Večji A-A tvori manjše kapljice, kar zmanjšuje hrapavost obloge in omogoča tvorbo tanjšega, gostejšega filma. Pri previsokem A-A pa se lahko kapljice preveč zmanjšajo in posušijo, še preden dosežejo površino tablet. Vzorec razprševanja določa močenje in porazdelitev kapljic in zato vpliva na poroznost, gostoto ter enakomernost debeline obloge. Določen je z izbiro šobe ter s količino uvajanega zraka direktno ob šobi oziroma s tlakom zraka za oblikovanje površine razpršene disperzije (angl. Pattern Air pressure, P-A). S povišanjem P-A pride do zmanjšanja velikosti kapljic in zmanjšanja gostote disperzije v središču cone razprševanja glede na zunanji rob (19, 20, 21).

Procesne parametre je potrebno optimizirati v izogib težavam pri oblaganju ter nastajanju estetskih in/ali funkcionalnih napak obloge. Pretirano razprševanje disperzije ali pomanjkljivo sušenje vodi do lepljenja tablet med seboj (angl. *twinning*) in trganja filma (angl. *picking*). Pretirano sušenje in pregrevanje med ali po procesu razprševanja pa povzroča gubanje filma (angl. *wrinkling*) in nastanek mehurčkov (angl. *blistering*). Pri temperaturi vhodnega zraka nad temperaturo tališča sestavin disperzije se lahko na površini pojavijo drobne luknjice (angl. *pitting*) in meglica na filmu (angl. *blushing*). Neustrezno razprševanje povzroči nastanek neenakomerne hrapave obloge (angl. *orange peel*). Velike notranje napetosti v oblogi pa lahko vodijo v pikanje (angl. *cracking*), razdeljevanje (angl. *splitting*) in luščenje (angl. *peeling*) (22).

1.2 POLIMERI IN FILMSKO OBLAGANJE

1.2.1 VRSTE FILMSKIH OBLOG

Polimeri s svojimi specifičnimi lastnostmi omogočajo pripravo filmskih oblog za različne namene uporabe (23). Za doseganje zaščite zdravilne učinkovine pred vplivi okolja je potrebna izbira polimera, ki zagotavlja zaščito in hkrati ne vpliva na potek sproščanja učinkovine. Ker je hidroliza najpogostejši način razgradnje učinkovine, je še posebej pomembna zaščita pred vlago. Dobro zaščito pred vlago brez vpliva na sproščanje omogočajo metakrilatni kopolimeri Eudragit[®] E 100, Eudragit[®] E PO ter Eudragit[®] 12.5. Prikrivanje in modifikacija okusa se tradicionalno dosega s pomočjo nevodotopnih in vodotopnih polimerov ali mešanico obojih. Kot nevodotopni polimer se uporablja etil celuloza (EC), vodotopni pa so celulozni acetat butirata (CAB), hidroksietil celuloza (HEC) in polivinil pirolidon. Danes se za modifikacijo okusa pogosteje uporabljajo polimeri, ki v ustih nabrekajo in se raztopijo v želodčnem mediju, kot so kopolimeri metakrilne kisline Eudragit[®] E. Za optimizacijo procesa oblaganja se direktno na tabletno jedro pred funkcionalno oblogo pogosto nanašajo t.i. zaščitne (pred)obloge, ki omogočajo lažjo adhezijo sekundarnega filma in zaščito tabletnih jeder pred vplivi topila disperzije za oblaganje (24, 25, 26).

Izbira ustreznega polimera je pomembna tudi pri doseganju prirejenega sproščanja aktivne substance. Pri oblaganju *farmacevtskih oblik s takojšnjim sproščanjem* se uporabljajo celulozni derivati, kot so metil celuloza, hidroksipropil celuloza (HPC), hidroksietil celuloza (HEC), natrijeva karboksimetil celuloza, široko uporabljena pa je predvsem

hidroksipropil metil celuloza (HPMC), ki je stabilna pred oksidacijo, svetlobo, temperaturo ter vlago in zagotavlja trdnost, fleksibilnost ter dobro adhezijo filma na površino tablete. Ustrezen je tudi polivinil pirolidon (PVP), vendar se zaradi lepljivosti in težav pri procesu oblaganja primarno uporabljajo kopolimeri vinil pirolidona in vinil acetata, primerni pa so tudi poliakrilatni polimeri (27).

Zakasnjeno sproščanje omogočajo polimeri, ki so v sokovih prebavil netopni oziroma v njih nabrekajo in s tem zagotovijo kontrolirano difuzijo učinkovine skozi polimerni film. Za doseganje *mestno specifičnega sproščanja* se v primeru dostave v kolon pogosto uporablja Eudragit® S, za dostavo v tanko črevo pa različni *gastrorezistentni polimeri*, pri čemer prevladujejo celulozni derivati, kopolimeri metakrilne kisline ter ftalatni estri (27).

1.2.2 POLIMERI ZA DOSEGO GASTROREZISTENCE

Ločimo več vrst prirejenega sproščanja: zakasnelo, podaljšano in pulzirajoče. Zakasnelo sproščanje omogoča sproščanje zdravilne učinkovine s časovnim zamikom glede na čas aplikacije farmacevtske oblike. Posebna vrsta farmacevtskih oblik z zakasnelim sproščanjem so gastrorezistentne farmacevtske oblike, ki s prehodom skozi želodec ostanejo nespremenjene in se učinkovina sprosti šele v tankem črevesu (28).

Glavni nameni uporabe gastrorezistentnih oblog so:

- zaščita učinkovine pred kislim okoljem želodca,
- preprečitev draženja in poškodb želodca v primeru "agresivnih" učinkovin
- in dostava učinkovine na mesto delovanja (tanko črevo) v čim večji meri (28).

Mehanizem delovanja gastrorezistentnih polimerov temelji na razlikah v obnašanju pri različnih vrednostih pH. Ti polimeri vsebujejo ionizirajoče kisle skupine, ki so običajno proste karboksilne kisline. Pri nižjem pH ostaja polimer neioniziran in netopen, pri višjem pH pa pride do ionizacije kislinskih funkcionalnih skupin in posledično do raztapljanja oziroma nabrekanja polimera ter do sprostitve učinkovine (29). Ker je sproščanje učinkovine pri farmacevtskih oblikah z gastrorezistentno oblogo odvisno od pH medija, se pojavljajo težave pri ljudeh z aklorhidrijo, t.j. z višjim pH želodčnega medija, saj lahko pride do prezgodnjega razpada farmacevtske oblike in sproščanja učinkovine že v želodcu (27).

Eden prvih uporabljenih gastrorezistentnih polimerov je bil naravni polimer šelak. Naravne polimere so kmalu začeli nadomeščati polysintetični in sintetični polimeri, med katerimi so danes najbolj razširjeni celulozni derivati (slika 1), derivati polivinila ter poli(met)akrilati (30, 31). Komercialno so dostopni v obliki praškov, vodnih disperzij in organskih raztopin. Med derivati celuloze prevladujejo celulozni acetat ftalat (CAP), celulozni acetat sukcinat (CAS), hidroksipropil metil celulozni ftalat (HPMCP) ter hidroksipropil metil celulozni acetat sukcinat (HPMCAS) (32). Polivinil acetat ftalat (PVAP) je najpogosteje uporabljen derivat polivinila, med poli(met)akrilati pa so razširjeni kopolimeri metakrilne kisline in etilkrilata ter kopolimeri metakrilne kisline in metilmetakrilata v različnih razmerjih (30).

CELULOZNI DERIVAT	SUBSTITUENT - R
Metil celuloza (MC)	- H - CH ₃
Etil celuloza (EC)	- H - CH ₂ CH ₃
Hidroksietil celuloza (HEC)	- H - CH ₂ CH ₂ OH
Hidroksipropil celuloza (HPC)	- H - CH ₂ CH (OH) CH ₃
Hidroksipropil metil celuloza (HPMC)	- H - CH ₃ - CH ₂ CH (OH) CH ₃
Celulozni acetat ftalat (CAP)	- H - COCH ₃ - CO - C ₆ H ₄ - COOH
Celulozni acetat sukcinat (CAS)	- H - COCH ₃ - CO CH ₂ CH ₂ COOH
Hidroksipropil metil celulozni ftalat (HPMCP)	- CH ₃ - CH ₂ CH (OH) CH ₃ - CO C ₆ H ₄ COOH
Hidroksipropil metil celulozni acetat sukcinat (HPMCAS)	- H - CH ₃ - COCH ₃ - CO CH ₂ CH ₂ COOH - CH ₂ CH (OH) CH ₃ - CH ₂ CH (CH ₃) OCO CH ₃ - CH ₂ CH (CH ₃) OCO CH ₂ CH ₂ COOH

Slika 1: Celulozni derivati (prirejeno po 32, 33)

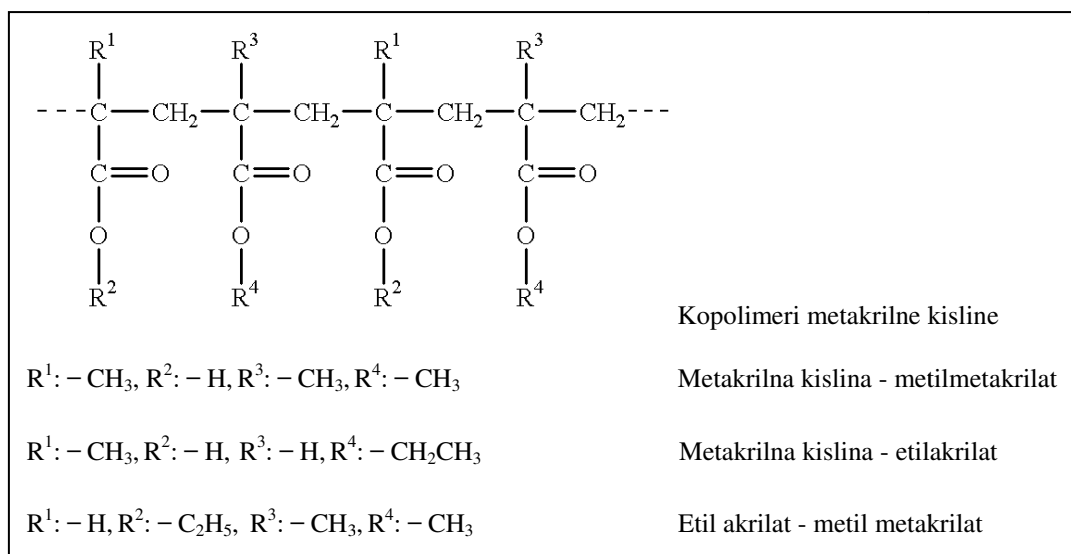
1.2.3 POLI(MET)AKRILATI

Poli(met)akrilati so pomembna skupina sintetičnih (ko)polimerov, ki se uporabljajo za oblaganje farmacevtskih oblik (slike 2, 3, 4). Uporabljajo se od leta 1955, ko sta bili lansirani prvi obliki Eudragit® L in Eudragit® S. Z uvajanjem različnih monomernih enot so se sčasoma razvile nove oblike s specifičnimi lastnostmi in možnostmi uporabe, pri čemer je najpomembnejše nadzorovano sproščanje učinkovin v različnih delih prebavnega trakta. Pomembne skupine poli(met)akrilatnih polimerov so tudi zaščitni polimeri pred vlago, polimeri za maskiranje okusa, vonja, barve in polimeri, ki vplivajo na izgled obloge (34).

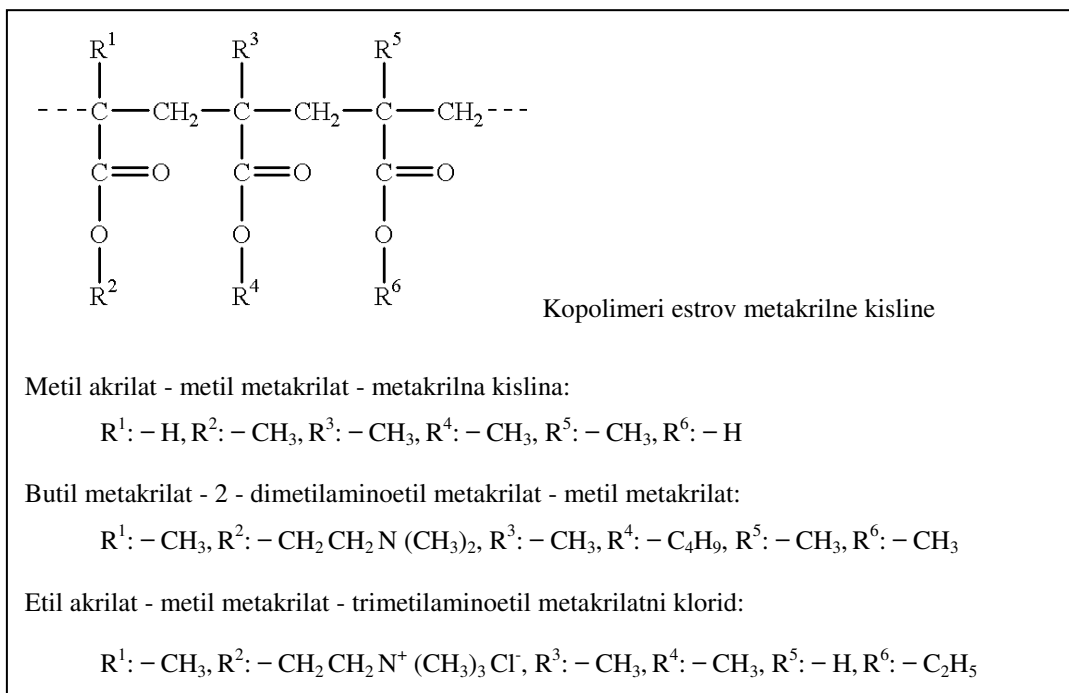
Poli(met)akrilati se sintetizirajo v reakciji radikalske polimerizacije. Lastnosti nastalih polimerov so odvisne od vrste izbranih monomerov. T.i. ne-funkcionalni monomeri služijo kot ogrodje, funkcionalni pa vplivajo na profil raztapljanja polimera ter posledično na profil sproščanja učinkovine iz farmacevtske oblike (35).

$\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{COOH}$	Metakrilna kislina
$\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{COO} - \text{CH}_3$	Metilni ester metakrilne kisline
$\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_3) - \text{COO} - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	Butilni ester metakrilne kisline
$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{COOH}$	Akrilna kislina
$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{COO} - \text{CH}_2\text{CH}_3$	Etilni ester akrilne kisline

Slika 2: (Met)akrilati (36)



Slika 3: Kopolimeri metakrilne kisline (prirejeno po 36, 37)



Slika 4: Kopolimeri estrov metakrilne kisline (prirejeno po 36, 37)

Na tržišču je dostopnih več vrst poli(met)akrilatov pod zaščitnim lastniškim imenom Eudragit® v obliki vodnih disperzij, organskih raztopin, granul in praškov (preglednica I).

Preglednica I: Seznam polimerov Eudragit® (38)

EUDRAGIT®	KEMIJSKA SESTAVA	OBLIKA	pH razt.
L 30 D-55	metakrilna kislina - etil akrilat (1:1)	30% vod. disp.	pH 5,5
L 100-55	metakrilna kislina - etil akrilat (1:1)	prašek	pH 5,5
L 100	metakrilna kislina - metil metakrilat (1:1)	prašek	pH 6,0
L 12,5	metakrilna kislina - metil metakrilat (1:1)	12,5% org. razt.	pH 6,0
S 100	metakrilna kislina - metil metakrilat (1:2)	prašek	pH 7,0
S 12,5	metakrilna kislina - metil metakrilat (1:2)	12% org. razt.	pH 7,0
FS 30 D	metil akrilat - metil metakrilat – metakrilna kislina (7:3:1)	30 % vod. disp.	pH 7,0
E 100	butil metakrilat - 2-dimetilaminoetil metakrilat - metil metakrilat (1:2:1)	granule	pH 5,0
E 12,5	butil metakrilat - 2-dimetilaminoetil metakrilat - metil metakrilat (1:2:1)	12% org. razt.	pH 5,0
E PO	butil metakrilat - 2-dimetilaminoetil metakrilat - metil metakrilat (1:2:1)	prašek	pH 5,0
RL 100	etil akrilat - metil metakrilat - trimetilaminoetil metakrilatni klorid (1:2:0.2)	granule	pH neodv.
RL PO	etil akrilat - metil metakrilat - trimetilaminoetil metakrilatni klorid (1:2:0.2)	prašek	pH neodv.
RL 30 D	etil akrilat - metil metakrilat - trimetilaminoetil metakrilatni klorid (1:2:0.2)	30% vod. disp.	pH neodv.

RL 12,5	etil akrilat - metil metakrilat - trimetilaminoetil metakrilatni klorid (1:2:0.2)	12,5% org. razt.	pH neodv.
RS 100	etil akrilat - metil metakrilat - trimetilaminoetil metakrilatni klorid (1:2:0.1)	granule	pH neodv.
RS PO	etil akrilat - metil metakrilat - trimetilaminoetil metakrilatni klorid (1:2:0.1)	prašek	pH neodv.
RS 30 D	etil akrilat - metil metakrilat - trimetilaminoetil metakrilatni klorid (1:2:0.1)	30% vod. disp.	pH neodv.
RS 12,5	etil akrilat - metil metakrilat - trimetilaminoetil metakrilatni klorid (1:2:0.1)	12% org. razt.	pH neodv.
NE 30 D	etil akrilat - metil metakrilat (2:1)	30% vod. disp.	pH neodv.
NE 40 D	etil akrilat - metil metakrilat (2:1)	40% vod. disp.	pH neodv.
NM 30 D	etil akrilat - metil metakrilat (2:1)	30% vod. disp.	pH neodv.

*pH razt.-pH raztapljanja, neodv.-neodvisno, vod. disp.-vodna disperzija, org. razt.-organska raztopina

Za doseganje gastrozistence se uporabljajo oblike polimerov z različno stopnjo substitucije s prostimi karboksilnimi funkcionalnimi skupinami kopolimerov metakrilne kisline in metil metakrilata. Ko je dosežen primerno visok pH, pride do tvorbe soli in raztapljanja. Za razpad filmske obloge farmacevtske oblike v duodenumu pri pH 5,5 se za oblaganje uporabljata vodna disperzija Eudragit® L 30 D-55 in praškasta oblika istega polimera Eudragit® L 100-55. Za raztapljanje v nižjih predelih tankega črevesja so primerne oblike Eudragit® L in S v kombinaciji, za dostavo v kolon pa oblike Eudragit® s pH raztapljanja pri pH 7. Oblike Eudragit® S so namenjene filmskemu oblaganju tablet, medtem kot je t.i. fleksibilna oblika Eudragit® FS 30 D namenjena oblaganju manjših delcev (npr. pelet ali granul) z namenom raztapljanja v kolonu. Oblike za doseg gastrozistence so prikazane v preglednici II (39).

Preglednica II: Gastrozistentni polimeri Eudragit® (39)

EUDRAGIT®	pH RAZTAPLJANJA	MESTO RAZTAPLJANJA
Eudragit® L 30 D-55	5,5	duodenum
Eudragit® L 100-55	5,5	duodenum
Eudragit® L 100	6,0	jejunum
Eudragit® L 12,5	6,0	jejunum
Eudragit® S 100	7,0	kolon
Eudragit® S 12,5	7,0	kolon
Eudragit® FS 30 D	7,0	kolon

Za zaščito pred vlago in svetlobo ter za maskiranje okusa in vonja se najpogosteje uporabljajo polimeri Eudragit[®] E (E 100, E PO, E 12,5), za doseganje podaljšanega sproščanja pa so primernejši v prebavnih sokovih netopni Eudragit[®] RL in RS posamezno ali v kombinaciji ter Eudragit[®] NE in NM (38).

1.3 VREDNOTENJE POLIMERNIH FILMSKIH OBLOG

Lastnosti polimera pomembno vplivajo na formulacijo ter lastnosti končne filmske obloge, zato je vedenje o termičnih, mehanskih in reoloških lastnostih uporabljenega polimera ključnega pomena za izdelavo kakovostnih in funkcionalnih oblog.

Temperatura steklastega prehoda (angl. glass transition temperature, T_g) je temperatura, pri kateri preide snov ob segrevanju v t.i. razmehčano stanje, ko zaradi minimalnega premikanja polimerne verige postane manj krhka ter manj lomljiva. Lomljivost in stopnja krhkosti sta odvisni predvsem od strukturne kompleksnosti materiala in stopnje ohladitve pod T_g . Nad T_g so molekule polimera bolj plastične in elastične, pri čemer je stopnja elastičnosti odvisna od molekulske mase ter od vrednosti temperature nad T_g . Steklast prehod snovi je značilen za amorfne ter delno amorfne snovi in pomembno vpliva na spremembo lastnosti polimerov, kot so elastičnost, stisljivost, lomni količnik, dielektrična konstanta, specifični volumen, specifična toplota, viskoznost itd. Temperaturo steklastega prehoda določajo lastnosti same snovi, kot so gostota, molekulska masa snovi, simetrija in razvejanost molekul, premreževanje, kopolimerizacija, dipol interakcije ter vodikove vezi. Z dodatkom plastifikatorja pomembno vplivamo na znižanje vrednosti T_g . T_g se običajno določa s pomočjo diferenčne dinamične kalorimetrije DSC (40, 41).

Minimalna temperatura nastanka filma (angl. minimum film formation temperature, *MFT*) je najnižja temperatura, nad katero polimer ali trdni del polimerne disperzije tvori kontinuiran, transparenten in mehansko stabilen film. *MFT* je definirana tudi kot znižana temperatura steklastega prehoda zaradi vpliva vlage ali dodanega plastifikatorja. Vrednosti *MFT* so zelo odvisne od sestave polimerov. Polimerom, ki se uporabljajo pri oblaganju farmacevtskih oblik, se pogosto dodajajo mehčala, ki znižajo vrednost temperature nastanka filma in s tem pospešijo nastanek koherentnega filma ter izboljšajo njegove lastnosti (42, 43).

Pomembni lastnosti, ki opredeljujeta obnašanje polimernega filma pod vplivom obremenitve, sta tudi *elastičnost* ter *plastičnost*. Pri obremenitvi pride do deformacije materiala. V primeru, da se material po razbremenitvi povrne v prvotno stanje, gre za elastično oziroma prožno deformacijo, če pa deformacija po razbremenitvi ostane, je deformacija plastična.

Elastičnost materialov opisuje Hookov zakon, ki podaja raztezek oziroma skrček prožnega materiala ($\frac{\Delta l}{l}$) pri deformaciji z določeno obremenitvijo oziroma natezno napetostjo ($\frac{F}{S}$), pri čemer je natezna napetost opredeljena kot koeficient sile (F) in ploskve (S), na katero deluje sila (enačba 1).

$$\frac{F}{S} = E \times \frac{\Delta l}{l} \quad \text{Enačba 1}$$

Natezna napetost je premosorazmerna z relativnim raztezkom, sorazmernostni koeficient med natezno napetostjo in relativnim raztezkom materiala pa predstavlja *Young-ov modul* (E) oziroma *modul elastičnosti*, imenovan tudi *prožnostni modul*. Young-ov modul je najpomembnejši parameter za opredelitev mehanskih lastnosti ter togosti filma. Pri raztezanju in stiskanju materiala je določen kot razmerje med uporabljenimi silo in ustvarjeno napetostjo v področju skorajšnje linearne elastične deformacije. Young-ov modul je obratno sorazmeren z elastičnostjo; visok E izraža majhno elastičnost in obratno. Hookov zakon velja zgolj za manjše relativne raztezke, pri večjih pa zveza med natezno napetostjo ter relativnim raztezkom ni več linearna (44).

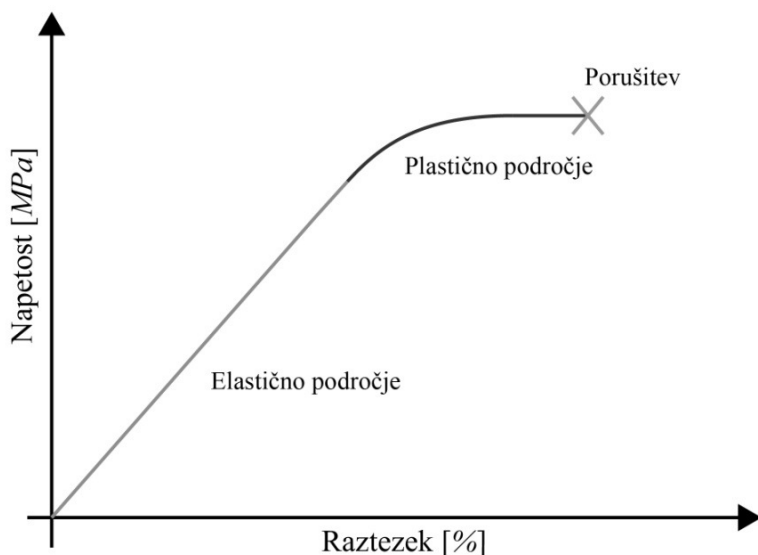
Pomembno merilo elastičnosti materiala je tudi *Poissonovo število* (μ), ki je pri dani natezni obremenitvi določeno kot razmerje med relativnim skrčkom v prečni smeri ter relativnim raztezkom v smeri sile, ki povzroči deformacijo (enačba 2). Poissonovo število je konstantna fizikalna količina materialov. Za trdne snovi je 0,3 in polimere 0,5 (44, 45).

$$\mu = \left| \frac{\frac{\Delta d}{d}}{\frac{\Delta l}{l}} \right| \quad \text{Enačba 2}$$

$\frac{\Delta d}{d}$ - relativni skrček v prečni smeri

$\frac{\Delta l}{l}$ - relativni raztezek v vzdolžni smeri

Hookov zakon opisuje elastično obnašanje materialov, ki je na grafu (slika 5) prikazano kot področje elastičnega raztezka. S postopnim povečevanjem obremenitve materiala je dosežena *meja plastičnosti* (P_y) in s tem nastopi plastična deformacija, ki je ireverzibilna, kar pomeni, da po razbremenitvi ne pride do povrnitve materiala v prvotno stanje. Odpornost materiala proti plastični deformaciji opredeljuje trdnost (44, 45).



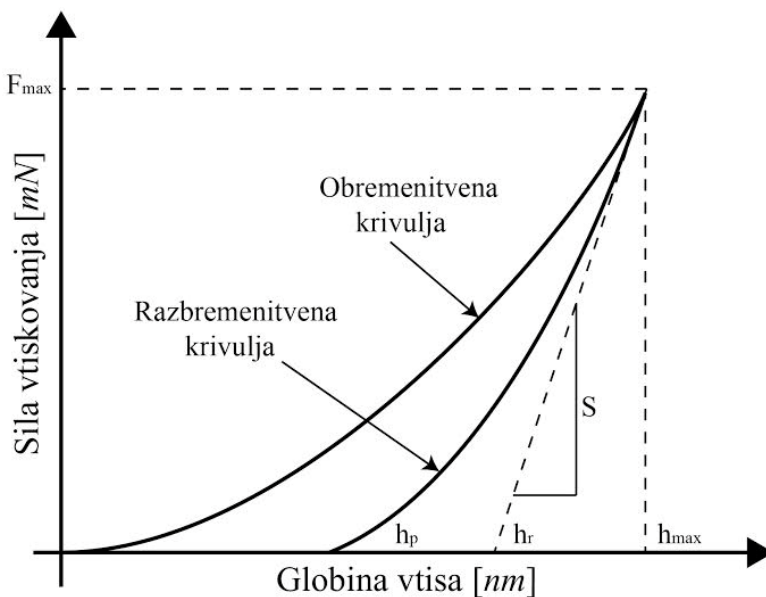
Slika 5: Prikaz elastične in plastične deformacije v odvisnosti od natezne napetosti (prirejeno po 46)

1.3.1 NANOINDENTACIJA

Nanoindentacija je metoda, ki omogoča kvantitativno določitev mehanskih lastnosti materiala na majhni količini vzorca. Je relativno hitra, enostavna metoda in zahteva minimalno pripravo vzorca. Pri tej metodi obstaja več različnih modelov izračuna deformacijskih lastnosti materiala, med katerimi je največkrat uporabljen model po Oliver-Pharr-u. Enačbe Oliver-Pharr-ove teorije so opisane v poglavju Metode (47).

Osnovni princip merjenja temelji na vtiskovanju konice indenterja v vzorec v območju μN - mN sil in spremljanju sile vtiskovanja ter globine vtisa. Rezultat meritve je grafični prikaz sile vtiskovanja v odvisnosti od globine vtisa. Na grafu obremenitve v odvisnosti od globine vtisa (slika 6) sta prikazani obremenitvena in razbremenitvena krivulja, pri čemer obremenitveni del predstavlja odpornost materiala ob prodiranju konice v vzorec in vsebuje podatke tako o elastični kot tudi plastični deformaciji. Razbremenitveni del pa izraža elastične lastnosti materiala. Pridobljeni krivulji omogočata ob poznavanju

geometrije konice določitev vrednosti maksimalne obremenitve (F_{\max}), maksimalnega odmika (h_{\max}) in togosti (S), pri čemer je togost izračunana iz naklona začetnega dela razbremenitvene krivulje, kjer prevladuje elastična deformacija. Od osnovnih mehanskih parametrov je z meritvijo na nanoindenterju možno določiti osnovna mehanska parametra, kot sta Young-ov modul (E) ter vtisna trdnost (H) in preko njiju ovrednotiti deformacijske mehanizme posameznega materiala (47, 48).



Slika 6: Prikaz obremenitve (sila vtiskovanja) v odvisnosti od globine vtisa (prirejeno po 44)

Izboljšavo klasične metode nanoindentacije predstavlja kontinuirano merjenje togosti (angl. Continuous Stiffness Measurement, CSM), katere glavna prednost je v določanju vrednosti E ter H kot funkcijo globine indentacije v zelo kratkem času in z natančnejšo določitvijo stične točke konice indenterja s površino preiskovanega materiala (48).

2. NAČRT DELA

Filmsko oblaganje tablet je kompleksen proces tako z vidika postopka oblaganja (procesni parametri) kot tudi z vidika sestave disperzije za oblaganje (snovni parametri). Ustrezna formulacija filmske obloge je ključna za doseg funkcionalnosti obloženih farmacevtskih oblik.

Namen naloge bo ugotoviti in pojasniti vpliv sestave obloge s polimerom Eudragit® L 30 D-55 na mehanske lastnosti obloge. Ovrednotili bomo vpliv različnega tipa in količine dodatka plastifikatorja, vpliv količine smukca ter vpliv procesa temperiranja na mehanske lastnosti nastale obloge. Kot plastifikator bomo uporabili TEC in PEG 6000.

V prvem delu naloge bomo v perforiranem bobnu obložili tabletna jedra z različnimi filmi s polimerom Eudragit® L 30 D-55, pri čemer bomo uporabili jedra s predhodno nanešeno vmesno zaščitno oblogo in jedra brez zaščitne obloge (sestava zaščitne obloge je navedena v poglavju Materiali). Pri konstantnih procesnih parametrih oblaganja bomo na tabletna jedra nanegli obloge z različnim tipom in deležem dodanega plastifikatorja ter z različnim dodatkom smukca. Poleg vzorcev oblog na tabletnih jedrih bomo za meritve z metodo instrumentalne nanoindentacije pripravili tudi polimerne filme na trdnem nosilcu z dodanim različnim deležem plastifikatorja (TEC in PEG 6000).

Mehanske lastnosti obloženih tablet bomo ovrednotili s pomočjo instrumentalne nanoindentacije s tehniko kontinuiranega merjenja togosti (CSM). Metoda nam bo omogočila meritve Young-ovega modula in vtisne trdnosti. Ugotovitve bomo dodatno podprli s termično analitsko metodo DSC, s katero bomo opredelili vpliv tipa in količine plastifikatorja na znižanje temperature steklastega prehoda. Z metodo TGA bomo izmerili vlago v oblogi tablet in vrednotili vpliv prisotnosti vlage na lastnosti obloge.

V sklopu naloge bomo ovrednotili tudi vpliv temperiranja na lastnosti končne filmske obloge s pomočjo instrumentalne nanoindentacije, hkrati pa bomo površino obloge po temperiranju ovrednotili s pomočjo stereomikroskopa. S pomočjo stereomikroskopa bomo opredelili vpliv količine dodatka smukca na površino obloge. Ovrednotili bomo tudi vpliv vmesne zaščitne obloge na lastnosti končne gastrorezistentne obloge.

3. MATERIALI IN OPREMA

3.1 Tabletna jedra

Pri procesu oblaganja smo uporabili okrogla tabletna jedra s povprečno maso 520 mg, premerom 12 mm in debelino 5,6 mm z naslednjo sestavo:

MATERIAL	KOMERCIALNO IME	PROIZVAJALEC	VRSTA MATERIALA
Laktoza	Flowlac 100	Molkerei Meggle Wasserburg, Nemčija	Polnilo za direktno tabletiranje
Mikrokristalinična celuloza*	Avicel PH 200LM	FMC International, Belgija	Polnilo za direktno tabletiranje, vezivo
Mikrokristalinična celuloza*	Avicel PH 102	FMC International, Belgija	Polnilo za direktno tabletiranje, vezivo
Mikrokristalinična celuloza*	Avicel PH 101	FMC International, Belgija	Polnilo za direktno tabletiranje, vezivo
Magnezijev stearat	Magnezijev stearat	FACI SPA Carasco, Italija	Drсило

*Na tržišču je dostopna mikrokristalinična celuloza z različnimi lastnostmi (velikost delcev, vsebnost vlage...)

Pred oblaganjem s funkcionalno gastrozistentno oblogo je bila na določena tabletna jedra nanešena vmesna zaščitna obloga z naslednjo sestavo:

MATERIAL	KOMERCIALNO IME	PROIZVAJALEC	VRSTA MATERIALA
HPMC 3 cP	Pharmacoat 603	Shin-Etsu Chemical, Japonska	Polimer
Povidon K25	Plasdone K-25	Ashland, ZDA	Vezivo
Propilenglikol	Kollisol PG	BASF, Nemčija	Plastifikator
Titanov dioksid	Titanium dioxide	Tioxide Europe, Italija	Barvilo
Prečiščena voda	/	/	Topilo

3.2 Material za pripravo disperzije za oblaganje

MATERIAL	KOMERCIALNO IME	PROIZVAJALEC	VRSTA MATERIALA
Eudragit L30 D-55	Eudragit L30 D-55	Evonic Industries, Nemčija	Polimer
Smukec	Talc Luzenac Pharma	Imerys Talc Italia, Italija	Antiadheziv
Trietil citrat	Eudraflex	BASF, Švica	Plastifikator
Makrogol 6000	Polyglygool 6000P	Clariant Vertrieb, Nemčija	Plastifikator
Prečiščena voda	/	/	Topilo

- EUDRAGIT® L 30 D-55

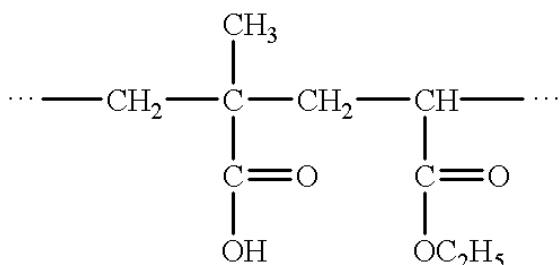
Eudragit® L 30 D-55 je kopolimer metakrilne kisline in etil akrilata v razmerju 1:1. Je v obliki 30% vodne disperzije mlečno bele barve šibkega značilnega vonja z nizko viskoznostjo (49). Polimer tvori stabilno in učinkovito gastrorezistentno oblogo ter z raztapljanjem pri pH 5,5 omogoča sprostitvev zdravilne učinkovine v dvanajstniku (50).

IUPAC ime: poli (metakrilna kislina-ko-etil akrilat) 1:1

Molekulska masa: cca. 320 000 g/mol

T_g : $96^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$

MFT : 27°C



Slika 7: Strukturna formula polimera Eudragit® L 30 D-55 (prirejeno po 51)

- SMUKEC

Smukec je prečiščen, hidratiran magnezijev silikat, ki lahko v sledih vsebuje aluminijeve silikate in železo. Je fin, bel do sivkasto bel kristaliničen prah brez vonja, masten na otip. V filmski oblogi ima vlogo antiadheziva (49).

Molekulska formula: $\text{Mg}_6(\text{Si}_2\text{O}_5)_4(\text{OH})_4$

Molekulska masa: 379,3 g/mol

- PEG 6000

Polietilenglikol je bel do skoraj bel prašek z voskastim ali parafinskim videzom. Ima vlogo plastifikatorja (49).

Molekulska formula: $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{OH}$

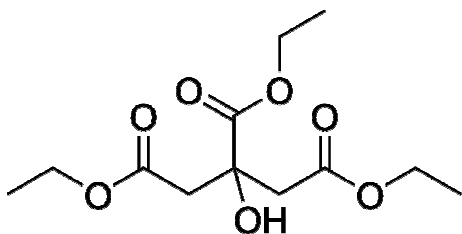
Molekulska masa: 5000-7000 g/mol

- TRIETIL CITRAT

Trietil citrat je čista oljna tekočina brez barve in vonja. Ima vlogo plastifikatorja (49).

Molekulska formula: $C_{12}H_{20}O_7$

Molekulska masa: 276,29 g/mol



Slika 8: Strukturna formula TEC (prirejeno po 52)

- PREČIŠČENA VODA/ AQUA PURIFICATA, Ph. Eur.

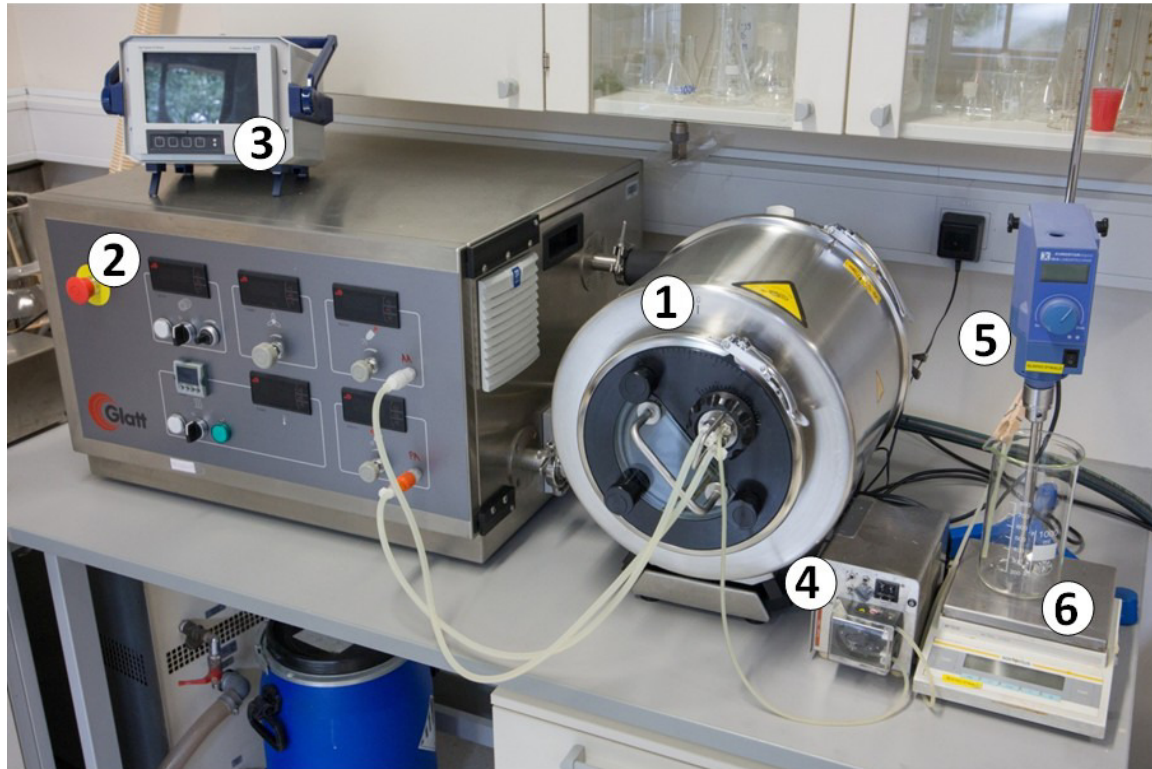
3.3 Laboratorijska oprema

- Analitska tehtnica Sartorius AX224 (220 g, 0,1 mg), Nemčija
- Tehtnica Sartorius BP1200 (1200 g, 0,01 g), Nemčija
- Analitska tehtnica Mettler Toledo Excellence XP4002S, Švica
- Homogenizator IKAT25 digital ULTRA-TURRAX, Nemčija
- Mešalo RW16 basic IKA-WERKE, Nemčija
- Naprava za oblaganje GMPC I Mini-Coater, Glatt, Nemčija
- Laboratorijski sušilnik SP-45, Kambič laboratorijska oprema, Slovenija
- Nanoindenter G200, Agilent Technologies, ZDA
- Diferenčni dinamični kalorimeter DSC1, Mettler Toledo, Švica
- Termogravimetrični analizator TGA, Mettler Toledo, Švica
- Stereomikroskop, SZX 12 Olympus, Japonska
- Naprava za merjenje trdnosti tablet Vanderkamp, VK 200 Tablet hardness tester, Varian, ZDA

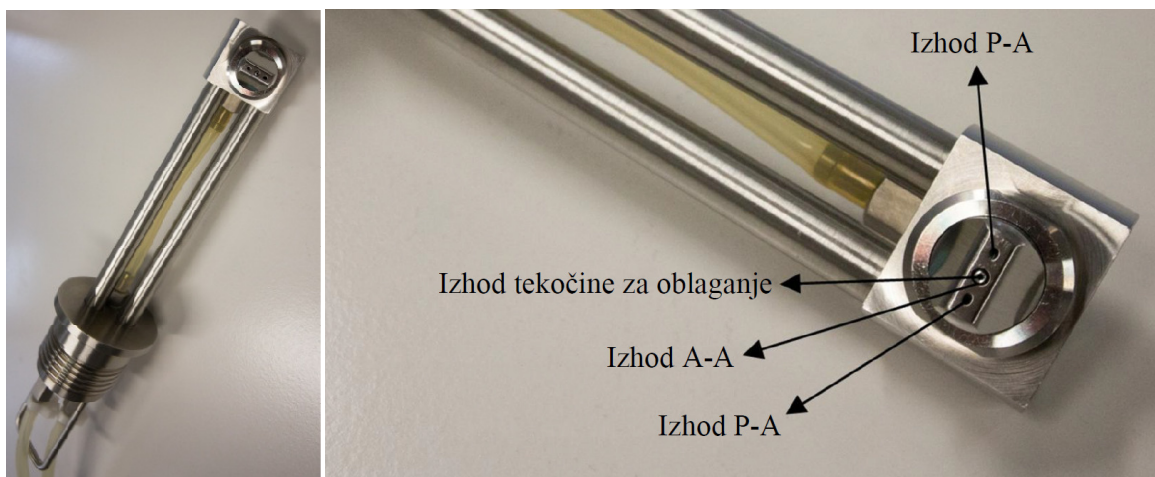
4. METODE

4.1 OBLAGANJE TABLET

Tabletna jedra smo oblagali v perforiranem bobnu za oblaganje (GMPC I Mini-Coater, Glatt GmbH, Nemčija). To je naprava, ki je namenjena oblaganju manjših serij na laboratorijskem oziroma pilotnem nivoju. Sestavljajo jo boben za oblaganje, peristaltična črpalka, tehnična enota ter enota za registriranje procesnih parametrov. Naprava omogoča nastavitve in spremljanje različnih parametrov, med katerimi so ključnega pomena temperatura vhodnega zraka, pretok zraka, temperatura izhodnega zraka, hitrost vrtenja bobna ter tlak zraka za razprševanje in tlak zraka za oblikovanje površine razpršene disperzije (slika 9). Pomemben sestavni del naprave je ročica s šobo za razprševanje disperzije (slika 10). V našem eksperimentalnem delu smo uporabili trokanalno šobo, ki je sestavljena iz izhoda za tekočino za oblaganje ter dveh izhodov za komprimiran zrak, s katerima uravnavamo velikost razpršenih kapljic (A-A, tlak zraka za razprševanje) ter obliko razpršene disperzije (P-A, tlak zraka za oblikovanje razpršine). Hitrost dovajanja disperzije uravnavamo s pomočjo peristaltične črpalke (53).



Slika 9: Prikaz oblagalnega sistema (1- boben za oblaganje, 2- tehnična enota, 3- registrirna enota, 4- peristaltična črpalka, 5- mešalo, 6- tehtnica s čašo)



Slika 10: Ročica s šobo

4.1.1 PRIPRAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE

V nalogi smo izdelali in preizkušali različne sestave filmske obloge. Vse so vsebovale polimer Eudragit® L 30 D-55, pri čemer je nanos polimera glede na maso tabletnih jeder variiral med 7,0 in 9,0%. Kot pomožne snovi smo dodali plastifikator (TEC ali PEG 6000), smukec ter prečiščeno vodo.

Disperzije, ki smo jih pripravili, lahko v grobem razdelimo na štiri sklope: A, B, C in D (preglednica III). Disperzija A je bila sestavljena iz polimera in 30% smukca glede na polimer. Disperzija B je vsebovala polimer, 30% smukca glede na polimer ter variabilni delež TEC (5%, 10% in 20% glede na polimer). Disperzija C je vsebovala polimer, 30% smukca glede na polimer ter variabilni delež PEG 6000 (5%, 10% in 20% glede na polimer). Disperzija D pa je vsebovala polimer, 10% TEC ter variabilni del smukca (5%, 15%, 30% in 50% glede na polimer). Procentni delež določene substance glede na polimer je izražen kot masni delež substance glede na maso suhega polimera Eudragit® L 30 D-55.

Disperzije smo pripravili postopno. Najprej smo pripravili suspenzijo smukca, plastifikatorja (TEC ali PEG 6000) ter vode in jo homogenizirali 10 minut s hitrostjo 1000 obr/min. Nato smo pripravljeno suspenzijo postopno dodali polimerni disperziji med mešanjem na 800 obr/min ter mešali 5 minut s pomočjo propellerskega mešala. Pripravljeno disperzijo smo prefiltrirali preko sita z velikostjo por 0,5 mm.

Zaradi izgub pri procesu oblaganja (ostanki disperzije v čaši, na mešalu, v oblagalnem sistemu) smo pri pripravi disperzije za oblaganje upoštevali 25% pribitek.

Preglednica III: Sestave disperzij za oblaganje

Formulacija	Oznaka formulacije	Nanos polimera glede na maso jedra [%]	Masni delež smukca glede na polimer [%]	Masni delež TEC glede na polimer [%]	Masni delež PEG 6000 glede na polimer [%]
A	30%Talc	8,6	30	0	0
B	30%Talc, 5%TEC	8,2	30	5	0
	30%Talc, 10%TEC	8,0	30	10	0
	30%Talc, 20%TEC	7,6	30	20	0
C	30%Talc, 5%PEG	8,2	30	0	5
	30%Talc, 10%PEG	8,0	30	0	10
	30%Talc, 20%PEG	7,6	30	0	20
D	5%Talc, 10%TEC	9,0	5	10	0
	15%Talc, 10%TEC	8,9	15	10	0
	30%Talc, 10%TEC	8,0	30	10	0
	50%Talc, 10%TEC	7,0	50	10	0

4.1.2 PROCESNI PARAMETRI OBLAGANJA

Preglednica IV: Procesni parametri oblaganja

Faza	Hitrost vrtenja bobna [obr/min]	Pretok zraka skozi komoro [m ³ /h]	A-A [bar]	P-A [bar]	Temperatura vhodnega zraka [°C]	Temperatura izhodnega zraka [°C]
Temperiranje	18	36,0-38,0	1,1	1,5	50	24-32*
Oblaganje	18	36,0-38,0	1,1	1,5	55	32
Sušenje	18	36,0-38,0	0,0	0,0	60	32-45*
Ohlajanje	9	36,0-38,0	0,0	0,0	25	45-25*

*Proces temperiranja smo izvajali pri temperaturi vhodnega zraka 50°C, dokler ni temperatura izhodnega zraka dosegla 32°C. V fazi sušenja smo temperaturo vhodnega zraka povečali na 60°C do temperature izhodnega zraka 45°C. Proces ohlajanja je trajal, dokler se temperatura izhodnega zraka ni spustila na 25°C.

Disperzijo za oblaganje smo ves čas procesa oblaganja mešali s propellerskim mešalom s hitrostjo 500 obr/min.

4.1.3 SUŠENJE V VENTILACIJSKEM SUŠILNIKU

Tablete smo po oblaganju dodatno sušili 2 uri pri 40°C v laboratorijskem ventilacijskem sušilniku SP-45, Kambič.

4.1.4 TEMPERIRANJE

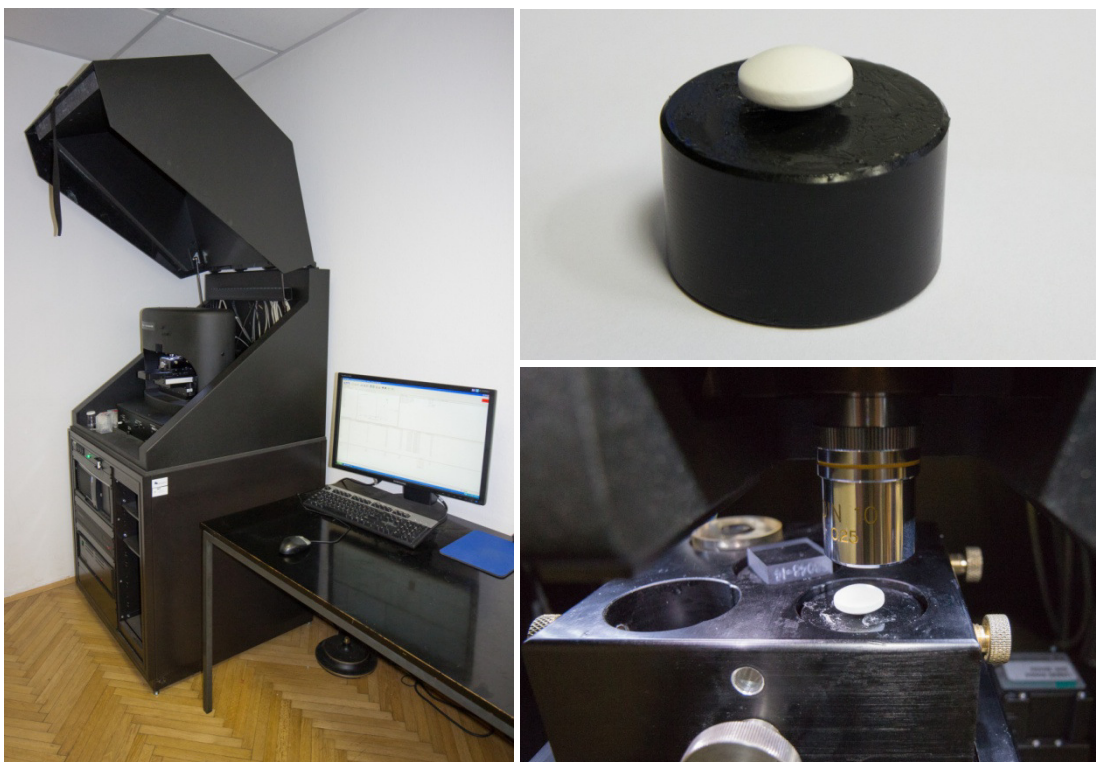
Del tablet smo naknadno izpostavili temperiranju ("curing") 2 uri ali 24 ur. Proces smo izvajali pri temperaturi 45°C v laboratorijskem ventilacijskem sušilniku SP-45, Kambič.

4.2 VREDNOTENJE REZULTATOV

4.2.1 MIKROSKOPIJA

S stereomikroskopom Olympus SZX 12 smo z različnimi povečavami pregledali vzorce tablet. Ovrednotili smo njihovo velikost, površino ter razlike v oblogi. Pred začetkom vrednotenja smo kalibrirali x, y in globinsko os z. To smo storili tako, da smo v petrijevko položili milimetrski papir in jo vstavili v mikroskop. Glede na milimetrski papir smo izostrili spodnjo ravnino in to vrednost uporabili kot spodnjo mejo meritev tablet. Po izvedeni kalibraciji smo iz vsakega vzorca tablet naključno izbrali eno tableto in jo s pomočjo obojestranskega lepilnega traku pritrdili na petrijevko. Mikroskopske slike tablet smo posneli s pomočjo programa CellSens Dimension. Za posamezno tableto smo posneli od 8 do 12 slik na različnih globinskih nivojih in jih s programom Quick Photo Camera 3.1 združili v eno sliko. S tem smo dobili sliko z globinsko ostrino preko celotne velikosti opazovane tablete, na kateri je bila tableta izostrena na vseh nivojih globine.

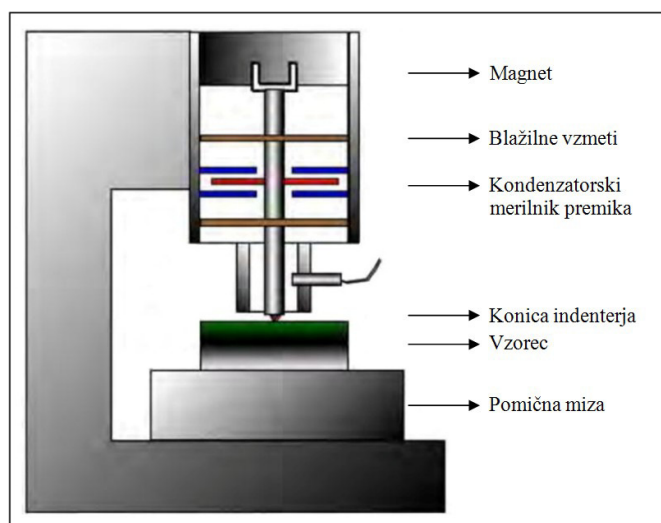
4.2.2 NANOINDENTACIJA



Slika 11: Nanoindenter (levo), nosilec s tableto (desno zgoraj), nosilec s tableto na pomični mizici (desno spodaj)

Mehanske lastnosti funkcionalnih oblog z Eudragit® L 30 D-55 z različno sestavo smo vrednotili z instrumentalno nanoindentacijo s tehniko kontinuiranega merjenja togosti (CSM).

Meritve smo izvajali z napravo instrumentalni nanoindenter (Nanoindenter G200, Agilent Technologies, ZDA). Bistveni sestavni deli naprave so visokoločljivostni generator sile, ki kontrolirano vtiskuje konico indenterja v vzorec, konica indenterja ter visokoločljivostni senzor, ki meri globino vtisa v vzorec (slika 12).



Slika 12: Shematski prikaz nanoindenterja (prirejeno po 44)

Z instrumentalnim nanoindenterjem smo mehansko ovrednotili filmsko oblogo na obloženi tableti. Mehansko smo ovrednotili tudi filme, pripravljene iz polimera in ustrezne količine plastifikatorja na nosilcu.

a) Instrumentalna nanoindentacija na obloženih tabletah

Obložene tablete smo pritrdili na krovno stekelce z dvostranskim lepilnim trakom (slika 11), pri čemer so bile vzorčne tablete dobro pritrjene na nosilec, saj je dobra fiksacija vzorca predpogoj za natančno izvajanje meritev. Objektno stekelce z vzorčno tableto smo nato vstavili v kovinski nastavek na nosilec pomične mizice nanoindenterja.

b) Instrumentalna nanoindentacija polimernih filmov

Pripravljene disperzije polimera z različnim dodatkom plastifikatorja smo v tankem sloju nanесли na objektno stekelce in jih sušili na 40°C 48 ur v laboratorijskem ventilacijskem

sušilniku SP-45, Kambič. Filme na objektnem stekelcu smo po enakem postopku kot tablete vstavili v nosilec in izvedli meritve.

Za izvedbo instrumentalne nanoindentacije smo uporabili Berkovichov tip konice, ki ima obliko tristrane piramide iz diamanta. Mikroskop je bil pri meritvah na tabletah nastavljen na 10-kratno povečavo, v primeru filmov pa na 40-kratno. Z računalniškim programom NanoSuite smo nastavili parametre meritev, ki so se razlikovali med meritvami tablet in filmov. Pri meritvah na tabletah smo uporabili XP glavo, s katero dosežemo večje globine oziroma sile vtiskovanja. Pri meritvah na filmih pa smo uporabili DCM glavo, ki je primernejša, kadar vtiskujemo na manjši globini oziroma pri manjših silah vtiskovanja. Območje globine vtisa je bilo določeno v skladu z Oliver-Pharrovno teorijo, po kateri je za minimalno globino vzorčenja potrebna globina, ki je vsaj dvakrat večja od velikosti konice indenterja (48). Pred izvedbo meritev smo preverili debelino filmske obloge tablet s pomočjo mikroskopske slike prečnega prereza obložene tablete, kjer smo izmerili debelino filmske obloge 225 μm (slika 17).

Parametri meritev z metodo instrumentalne nanoindentacije so navedeni v preglednici V.

Preglednica V: Parametri meritev z metodo instrumentalne nanoindentacije

Parameter	Obložene tablete	Polimerni filmi
Povečava	10-kratna	40-kratna
Glava	XP glava	DCM glava
Metoda	G-series XP CSM Standard Hardness, Modulus, and Tip cal	G-series DCM CSM Standard Hardness, Modulus, and Tip cal
Minimalna globina vtisa	200 nm	200 nm
Maksimalna globina vtisa	2000 nm	700 nm
Amplituda nihanja	2 nm	2 nm
Frekvenca nihanja	45 Hz	45 Hz
Poissonovo razmerje	0,5	0,5

Za vsako formulacijo filmske obloge smo izvedli meritve na 3 tabletah, pri čemer je število meritev variiralo med 23 in 28 na posamezni tableti, na polimernih filmih na nosilcu pa je bilo izvedenih 20 meritev na vzorec.

Mehanske lastnosti filmskih oblog smo vrednotili glede na izmerjen Young-ov modul (E) in vtisno trdnost (H).

Za določitev E ter H je potrebno poznati togost vzorca (S). Ta se pridobi pomočjo enačbe 3, pri čemer vrednost K predstavlja togost kontakta konice in vzorca, K_f togost ogrodja nanoindenterja, K_s pa je togost blažilnih vzmeti.

$$K = (S^{-1} + K_f^{-1}) + K_s \quad \text{Enačba 3}$$

Young-ov modul vzorca se izračuna z upoštevanjem vrednosti Young-ovega modula konice (E_i) in Poisson-ovega števila konice (ν_i), pri čemer Young-ov modul diamantne konice indenterja E_i znaša 1141 GPa in Poissonovo število ν_i 0,07 (enačba 4).

$$\frac{1}{E_r} = \frac{1-\nu_i^2}{E_i} + \frac{1-\nu^2}{E} \quad \text{Enačba 4}$$

E_r je reducirajoči elastični modul in je določen z enačbo 5.

$$E_r = \frac{\sqrt{\pi}}{2\beta} \times \frac{S}{\sqrt{A_p}} \quad \text{Enačba 5}$$

A_p je opredeljena kot funkcija oblike konice. Odvisna je od geometrije konice oziroma od globine kontakta konice in vzorca pri maksimalni sili h_c . Za uporabljen Berkovichov tip konice je A_p konstanta z vrednostjo $23,96 h_c$.

$$A = f(h_c) \quad \text{Enačba 6}$$

ε_k je geometrična konstanta Berkovichovega tipa konice, h_{\max} je maksimalna globina vtisa, h_r pa globina vtisa, ki na grafičnem prikazu odvisnosti globine vtisa od sile odgovarja tangenti strmine razbremenitvene krivulje.

$$h_c = h_{\max} - \varepsilon_k (h_{\max} - h_r) \quad \text{Enačba 7}$$

Vtisna trdnost (H) je določena iz razmerja med maksimalno silo stiskanja (F_{\max}) in projecirano površino kontakta konice in vzorca pri maksimalni sili (A_p) (44, 47, 48).

$$H = \frac{F_{\max}}{A_p} \quad \text{Enačba 8}$$

4.2.3 DIFERENČNA DINAMIČNA KALORIMetriJA

Diferenčna dinamična kalorimetrija (DSC) sodi v skupino termoanaliznih metod, za katere je značilno merjenje fizikalnih lastnosti snovi kot funkcijo temperature ob kontroliranem temperaturnem režimu. Omogoča zaznavanje toplotnih sprememb pri kemijskih reakcijah in faznih spremembah, med katerimi so najpomembnejše temperatura tališča, temperatura kristalizacije in temperatura steklastega prehoda (54).

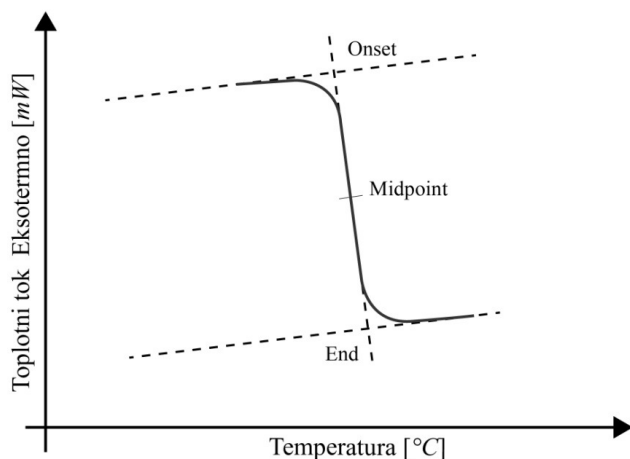


Slika 13: TGA (levo), DSC (desno)

DSC metoda deluje po principu primerjalnega merjenja. Vzorec materiala se primerja z njegovo referenco, ki v določenem temperaturnem območju ne kaže sprememb. Vzorec in referenca imata skozi celoten čas segrevanja enako temperaturo in pri tem poteka meritev potrebnega toplotnega toka oziroma toplotne energije, da med vzorcem in referenco ne pride do temperaturnih razlik. Izmerjena toplotna energija je enaka toploti, ki se porablja (endotermna reakcija) oziroma sprošča (eksotermna reakcija) pri faznih prehodih v vzorcu materiala (54).

Rezultat DSC meritve je termogram, ki prikazuje odvisnost toplotnega toka od temperature in omogoča kvantitativno določitev temperature steklastega prehoda (T_g), tališča ter kristalizacije (slika 14). Z integracijo površine pod dobljeno krivuljo toplotnega toka v odvisnosti od temperature se določi sprememba entalpije (ΔH) (54).

Z DSC metodo smo vrednotili vpliv tipa in količine plastifikatorja (TEC in PEG 6000) na spremembo T_g polimera Eudragit[®] L 30 D-55.



Slika 14: Termogram, prikaz steklastega prehoda (prirejeno po 55)

Vzorci za meritve z DSC metodo smo pripravili tako, da smo v aluminijaste posodice na 0,01 mg natančno natehtali nastrgane filme obloženih tablet. Vzorci smo v dušikovi atmosferi s pretokom 50 ml/min segrevali od 0°C do 90°C s hitrostjo 20°C/min. Dobljene termograme smo analizirali s programsko opremo STARe Software v9.30 in določili T_g posameznega vzorca.

Analizirali smo tudi polimer Eudragit[®] L 30 D-55 brez dodatkov in mu s programom TOPEM[®] določili T_g . TOPEM[®] je novejša izvedba DSC z modulacijo temperature, ki omogoča ločitev dobljenega signala na reverzibilno in ireverzibilno komponento, kar omogoča veliko občutljivost in visoko ločljivost metode. Vzorec polimera smo natehtali v aluminijasto posodico na 0,01 mg natančno in v dušikovi atmosferi s pretokom 50 ml/min segrevali od 40°C do 150°C s hitrostjo 1°C/min ($\pm 0,25^\circ\text{C}$).

4.2.4 TERMOGRAVIMETRIČNA ANALIZA

Za lažje vrednotenje rezultatov z DSC metodo smo izvedli termogravimetrično analizo (TGA). Meritve smo izvedli z aparaturo TGA Mettler Toledo, opremljeno s programsko opremo STARe Software v9.30. Z metodo TGA smo izmerili vsebnost vlage v končni oblogi tablete, saj voda deluje kot plastifikator in vpliva na znižanje T_g . Vzorci smo natehtali v lonček iz aluminijevega oksida in jih segreli z 20°C/min od 25°C do 140°C.

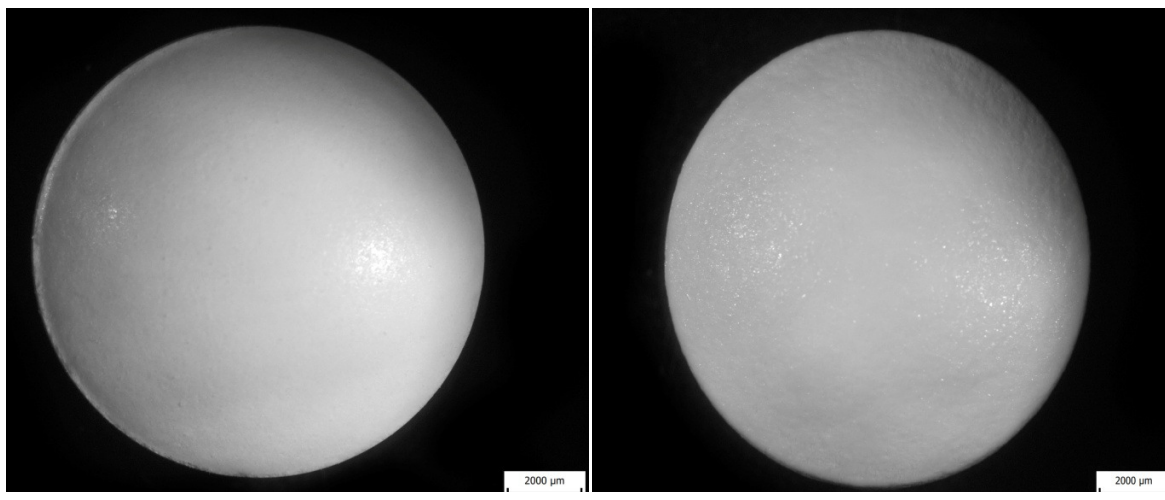
4.2.5 MERJENJE TRDNOSTI TABLET

Trdnost tablet smo spremljali z aparaturo za merjenje trdnosti tablet Vanderkamp VK 200. Meritve smo izvajali v skladu s Ph. Eur. 7th.

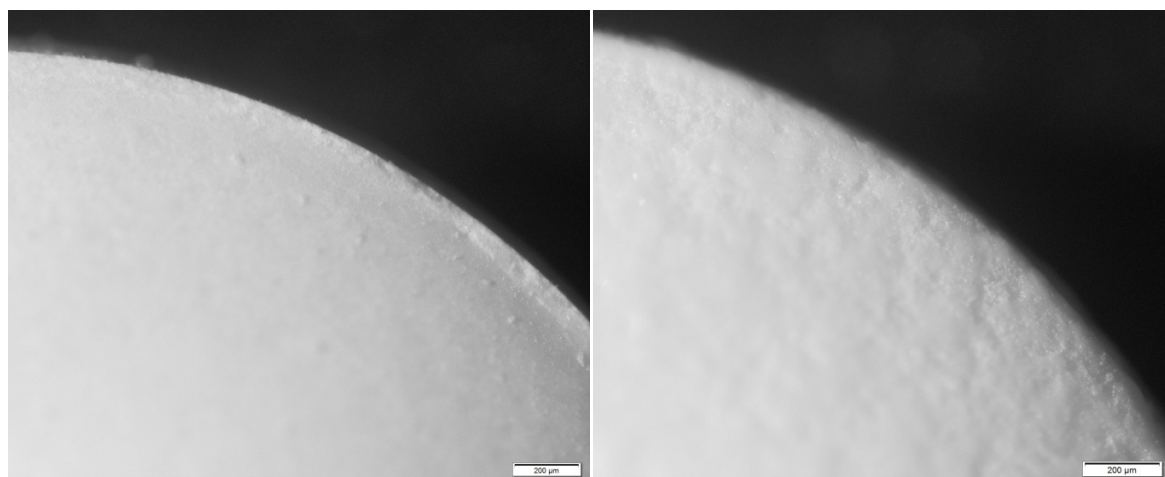
5. REZULTATI IN RAZPRAVA

5.1 VREDNOTENJE POVRŠINE TABLET

S stereomikroskopom smo pregledali vzorce tablet pod različnimi povečavami. Sliki 15 in 16 prikazujeta razliko med tabletnimi jedri brez prvotne zaščitne obloge in jedri z zaščitno oblogo. Tabletna jedra brez zaščitne obloge so bila snežno bele barve z ostrimi robovi, medtem ko so bila jedra z zaščitno oblogo umazano bele barve, z zaobljenimi robovi ter z bolj gladko površino v primerjavi z jedri brez zaščitne obloge.

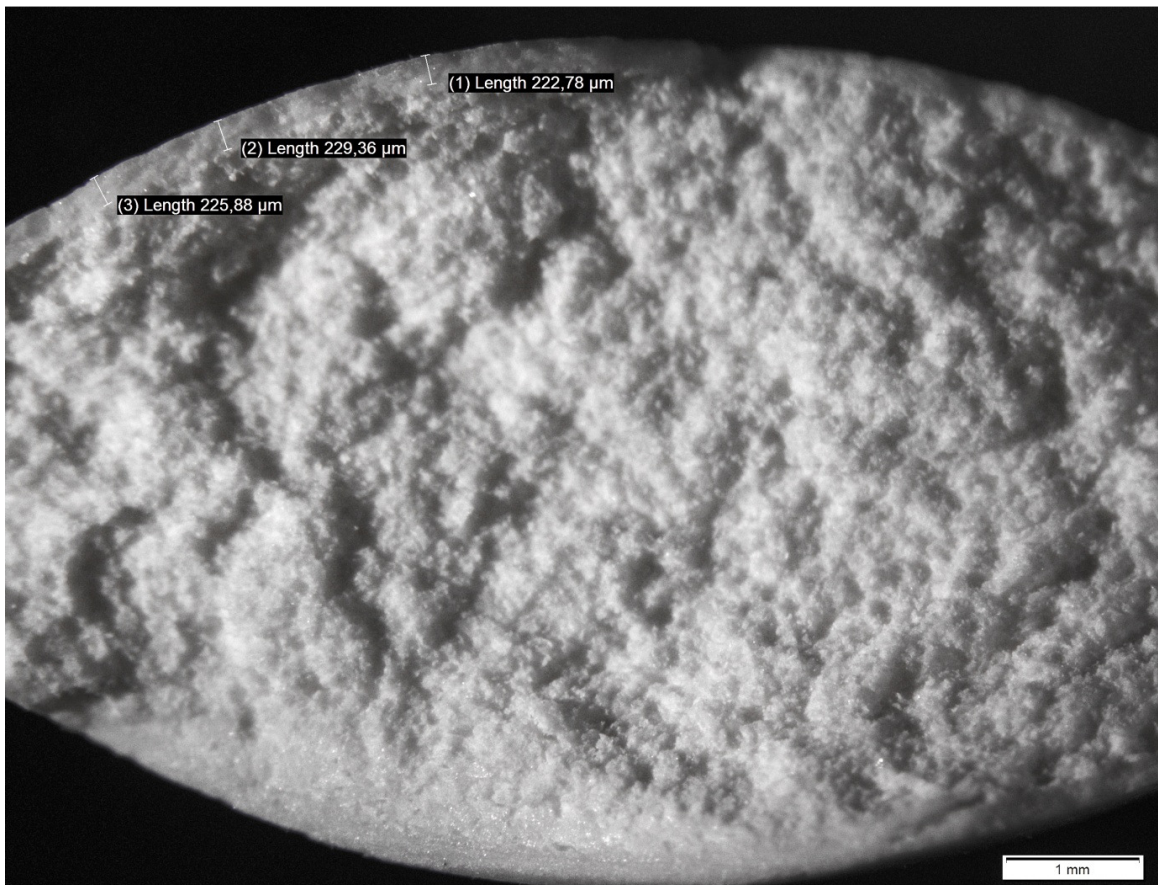


Slika 15: Tabletna jedra (levo brez, desno z zaščitno oblogo), stereomikroskop



Slika 16: Tabletna jedra (levo brez, desno z zaščitno oblogo), stereomikroskop

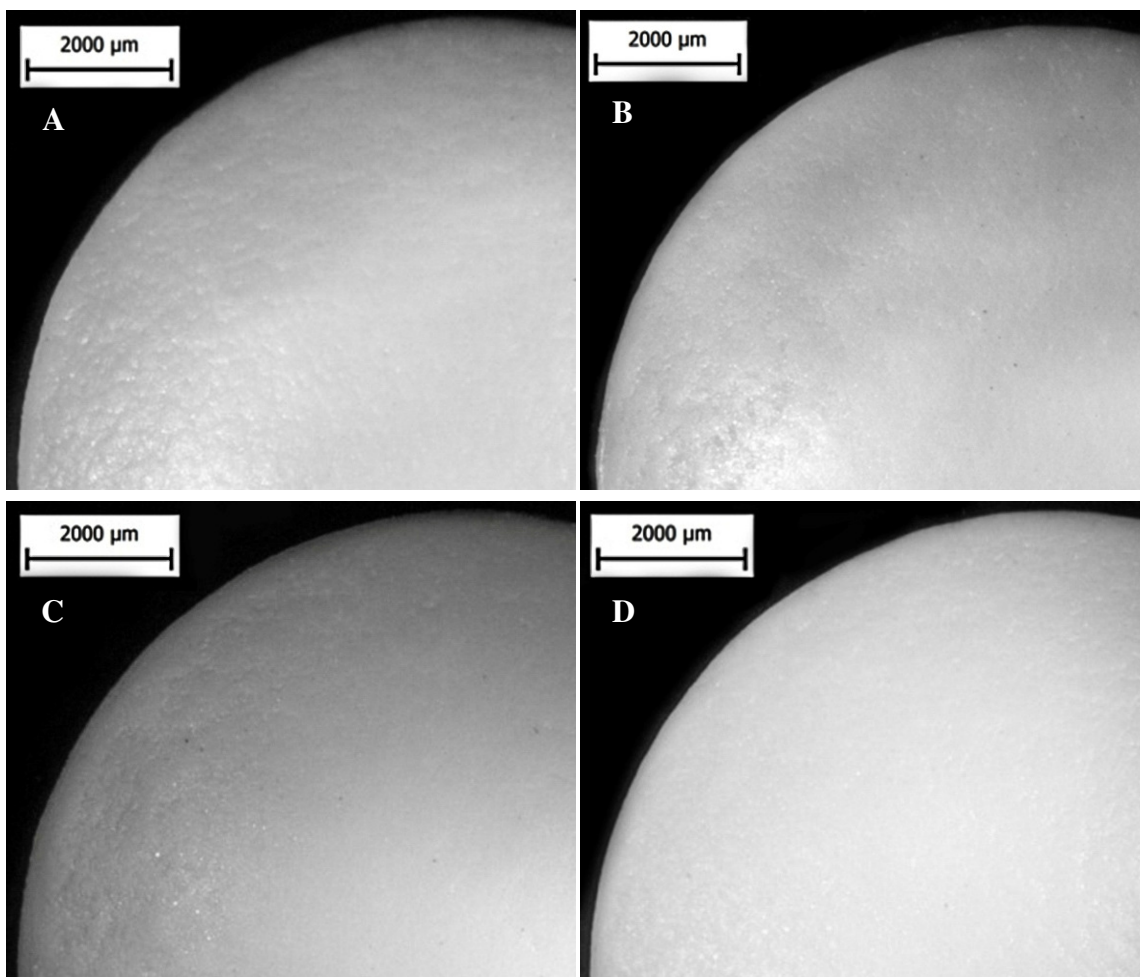
Izmerili smo povprečno debelino obloge, ki je bila med različnimi serijami tablet podobna ter znašala okoli 225 μm (slika 17). Ta podatek smo upoštevali pri vrednotenju oblog z metodo instrumentalne nanoindentacije pri določitvi območja merjenja.



Slika 17: Prečni prerez obložene tablete, stereomikroskop

Meje med vmesno zaščitno oblogo ter nanešeno funkcionalno oblogo s stereomikroskopom ni bilo mogoče določiti ne glede na uporabljeno povečavo mikroskopa. Prav tako ni bilo opaznih razlik med površinami obloženih tablet z različnim tipom in deležem dodanega plastifikatorja.

Stereomikroskop je omogočil ovrednotenje površine vzorcev z različnim deležem smukca v oblogi, kjer se je z višanjem dodatka smukca glede na polimer zmanjševala hrapavost filmske obloge (slika 18). Manjša hrapavost obloge z večjim deležem dodanega smukca je bila pričakovana, saj dodatek smukca poleg tega, da zmanjša lepljivost polimerne disperzije med procesom oblaganja in s tem optimizira proces oblaganja, povzroči tudi tvorbo bolj gladke obloge (8).

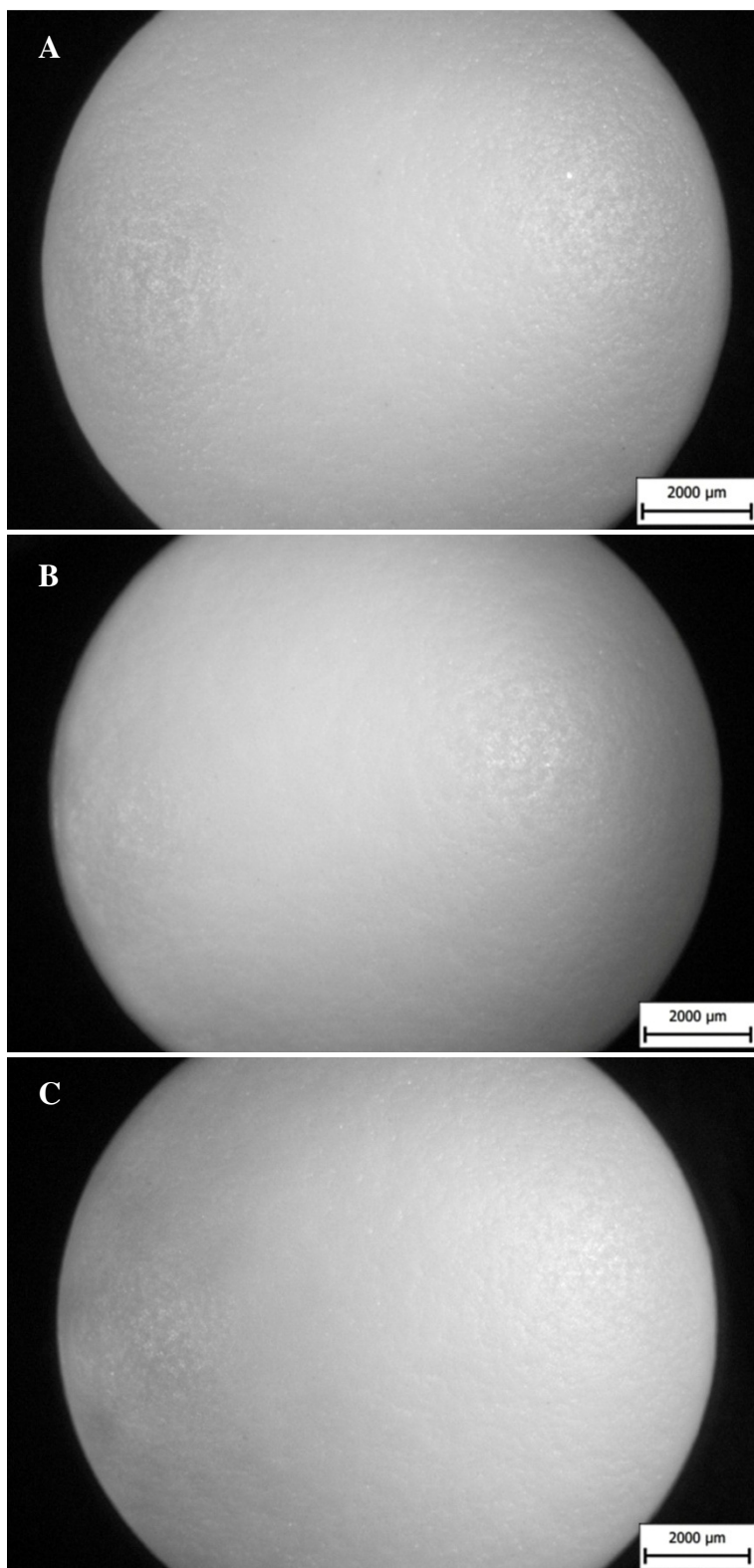


Slika 18: Površina filmskih oblog z različnim deležem smukca, stereomikroskop

A (5%Talc,10%TEC), B (15%Talc,10%TEC), C (30%Talc,10%TEC),
D (50%Talc,10%TEC)

Vpliv na videz površine obloženih tablet je opazen tudi pri tabletah, ki smo jih po procesu oblaganja izpostavili temperiranju. V primerjavi s tabletami z enako formulacijo funkcionalne obloge brez temperiranja je površina po 2 urah procesa vidno bolj gladka, medtem ko vidnih sprememb med 2 in 24 urah temperiranja ni opaznih (slika 19).

Razlog za bolj gladko površino obloženih tablet, ki so bile podvržene temperiranju pripisujemo dejstvu, da pride med procesom do preureditve polimernih molekul v oblogi in izboljšane koalescence polimernih delcev (35). Posledično je površina nastale obloge bolj gladka kot pri obloženih tabletah, kjer temperiranje po oblaganju ni bilo izvedeno.



Slika 19: Vpliv temperiranja na izgled filmske obloge, stereomikroskop
A (brez temperiranja), B (2 uri), C (24 ur)

5.2 VREDNOTENJE VPLIVA TIPA IN KOLIČINE PLASTIFIKATORJA NA MEHANSKE LASTNOSTI POLIMERA EUDRAGIT® L 30 D-55

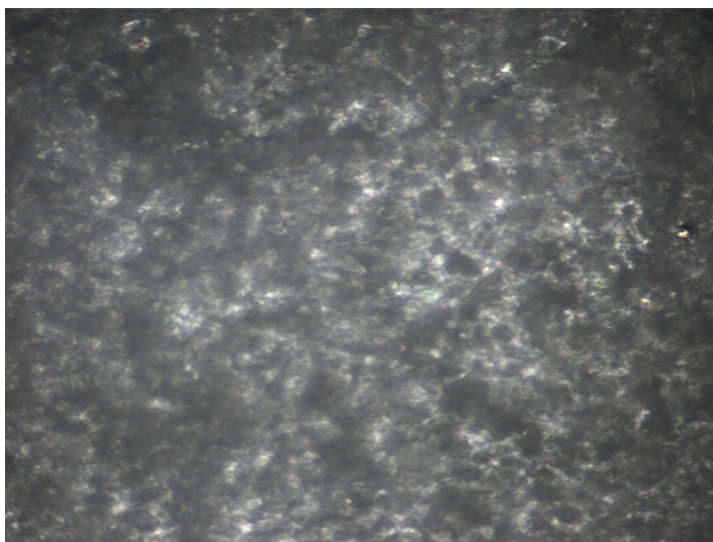
5.2.1 VREDNOTENJE MEHANSKIH LASTNOSTI FILMSKE OBLOGE NA TABLETNIH JEDRIH

RAZPRŠENOST PODATKOV

Z metodo instrumentalne nanoindentacije smo vzorcem filmskih oblog na tabletnih jedrih izmerili vrednosti E in H ter jih ovrednotili.

S pomočjo programa Microsoft Excel smo preverili način porazdelitve izmerjenih vrednosti E in H ter ugotovili, da vrednosti niso normalno porazdeljene. Rezultate meritev smo zato podali kot mediane E in H , saj so le-te zaradi nenormalne porazdelitve podatkov primernejše za interpretacijo rezultatov.

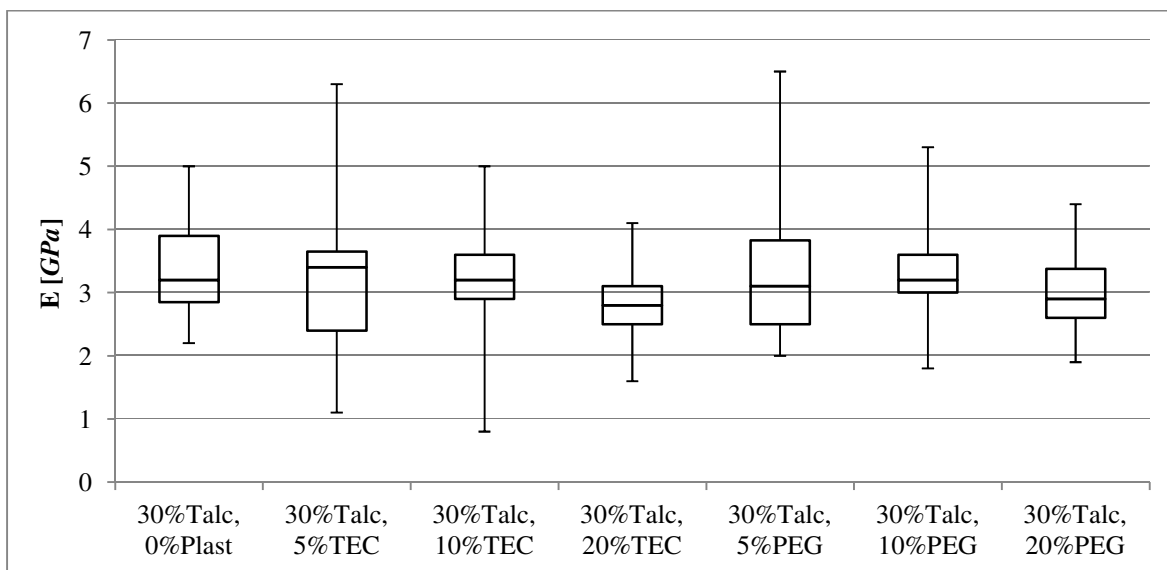
Relativno veliko razpršenost podatkov lahko razlagamo z visoko občutljivostjo metode. Konica nanoindenterja je namreč majhna in zaradi vsebovanega smukca v formulaciji filmske obloge konica pri določenih meritvah pritisne tudi na površino smukca (slika 20).



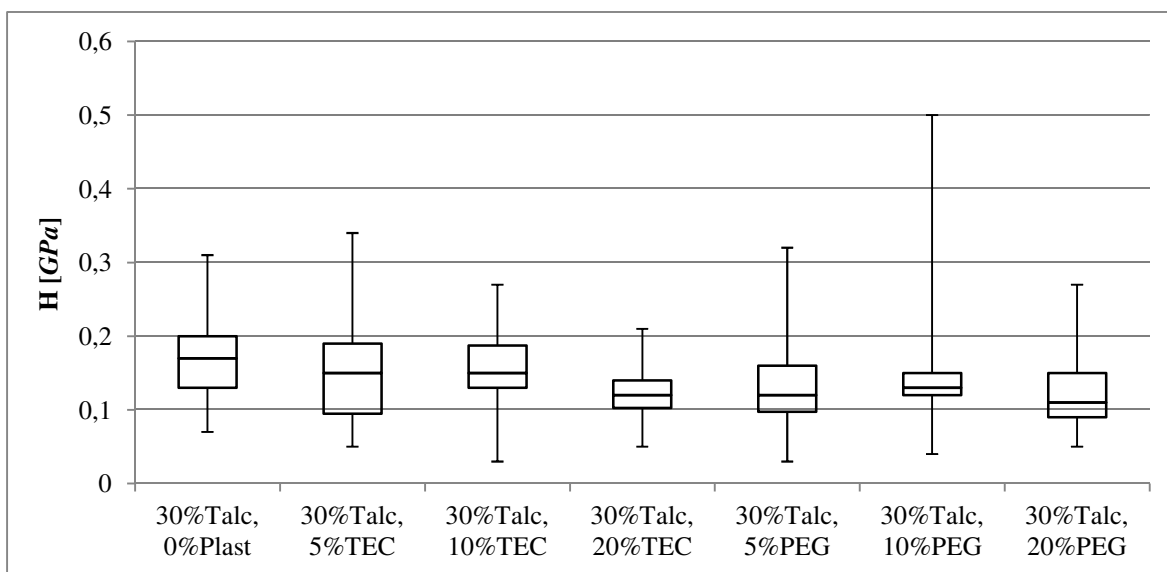
Slika 20: Površina obloge na tabletnem jedru (stereomikroskop, 10-kratna povečava)

Pridobljeni rezultati meritev za določene vzorce so grafično prikazani s kvartilnimi diagrami (angl. box plot) na sliki 21 in sliki 22, kjer so poleg mediane označene tudi minimalne in maksimalne vrednosti meritev, vidna pa je tudi porazdelitev podatkov znotraj posameznih vzorcev glede na kvartile.

Pri vrednotenju dobljenih rezultatov pri posamezni formulaciji filmske obloge ne smemo upoštevati zgolj vrednosti mediane, ampak tudi minimalne in maksimalne odklone ter porazdelitev podatkov glede na kvartile.

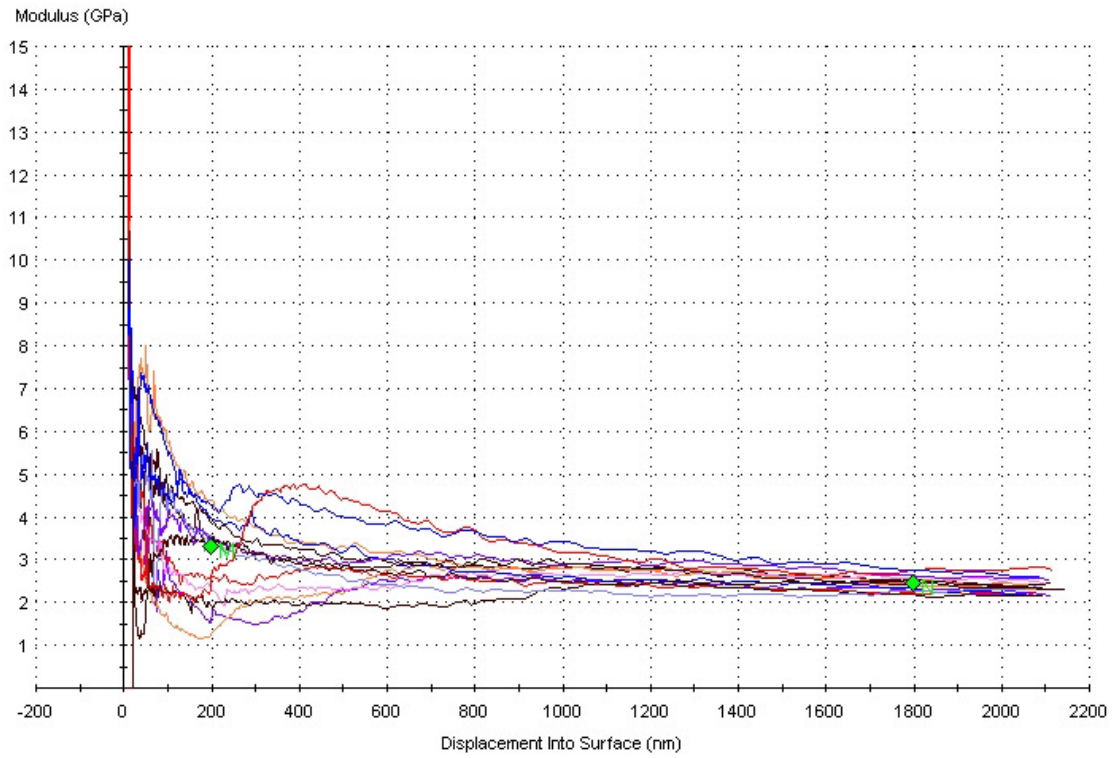
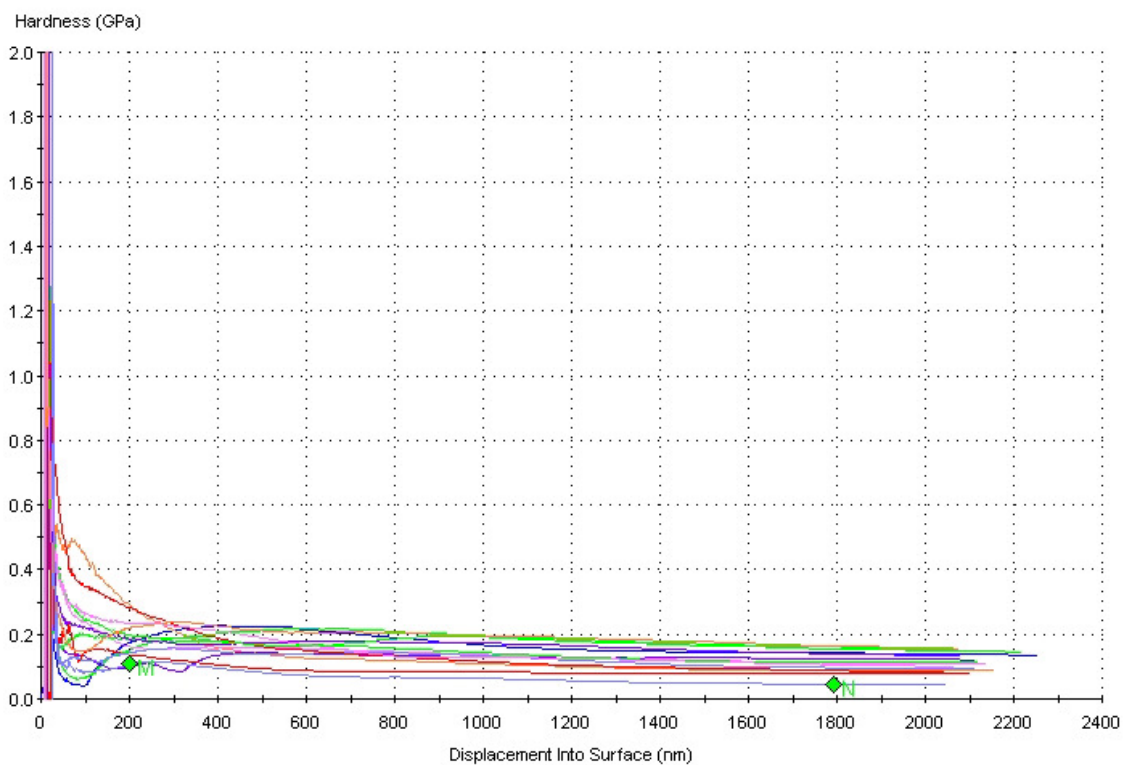


Slika 21: Kvartilni diagram za vrednosti E



Slika 22: Kvartilni diagram za vrednosti H

Ustreznost merilnih parametrov in meritev na instrumentalnem nanoindenterju smo potrdili z grafičnim prikazom odvisnosti E in H od globine vtisa, pri čemer se za posamezen vzorec vrednosti E oziroma H približujejo konstantni vrednosti (sliki 23, 24).

Slika 23: Graf odvisnosti E od globine vtisa za posamezen vzorecSlika 24: Graf odvisnosti H od globine vtisa za posamezen vzorec

VPLIV PLASTIFIKATORJA NA MEHANSKE LASTNOSTI OBLOGE

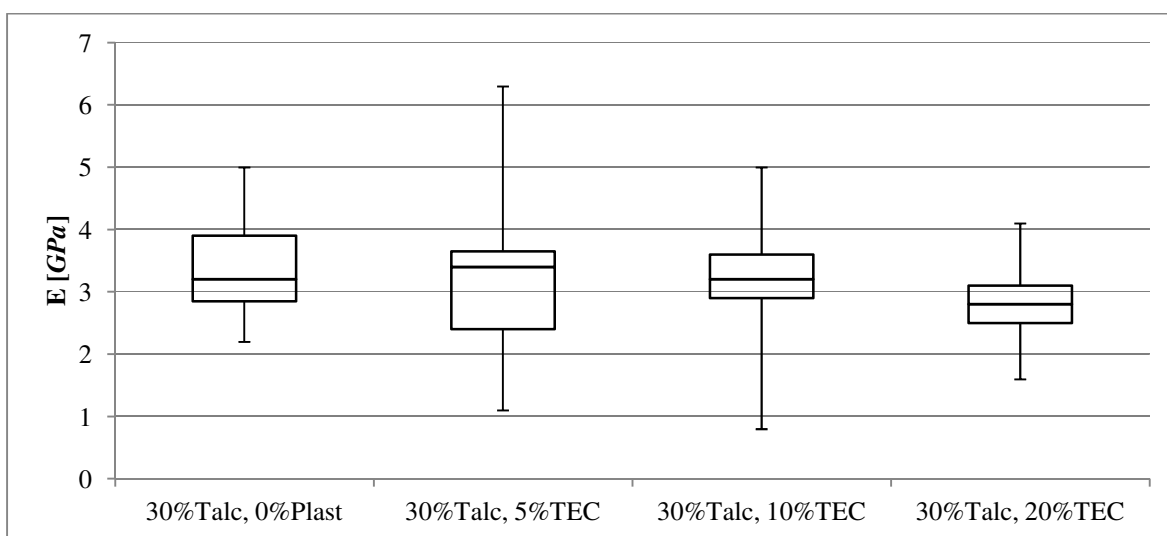
Pri vzorcih filmskih oblog s plastifikatorjema TEC in PEG 6000 je nakazan trend padanja vrednosti E in H z večanjem količine plastifikatorja v formulaciji, kar je v skladu s teoretično predpostavko (11). To pomeni, da se z dodajanjem plastifikatorja povečuje elastičnost in zmanjšuje vtisna trdnost filmske obloge. Kjub temu da vrednosti E in H padajo z večanjem količine plastifikatorja v formulaciji, je potrebno upoštevati veliko razpršenost izmerjenih vrednosti E in H . Velike razpršenosti in nenormalno porazdelitev vrednosti E in H lahko pojasnimo z dejstvom, da konica nanoindenterja pritiska tako na polimer in plastifikator, kot tudi na delce smukca, ki jih vsebuje filmska obloga. Zato lahko trdimo le, da je viden trend padanja vrednosti E in H z večanjem količine plastifikatorja v formulaciji, vendar korelacija ni linearna zaradi vpliva smukca v oblogi.

VPLIV TEC NA MEHANSKE LASTNOSTI FILMSKE OBLOGE

Grafični prikaz podatkov kaže na trend padanja vrednosti E z višanjem deleža plastifikatorja TEC v filmski oblogi tablet (preglednica VI, slika 25).

Preglednica VI: Vrednosti E pri filmski oblogi tablet s TEC

E [GPa]	30%Talc, 0%Plast	30%Talc, 5%TEC	30%Talc, 10%TEC	30%Talc, 20%TEC
Minimum	2,2	1,1	0,8	1,6
Mediana	3,2	3,4	3,2	2,8
Maximum	5	6,3	5	4,1



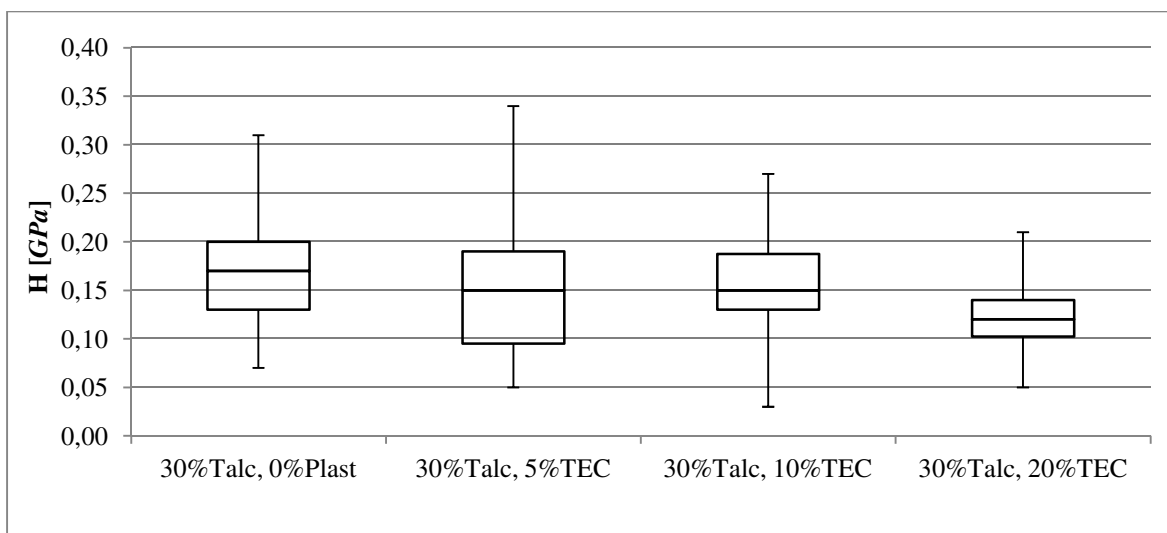
Slika 25: Odvisnost E od deleža TEC v filmski oblogi tablet

Mediane vrednosti E z naraščanjem deleža plastifikatorja TEC v oblogi padajo z izjemo vrednosti pri 0% TEC. Če poleg mediane v kvartilnih diagramih upoštevamo drugi in tretji kvartil, ki vsebujeta 50% vseh podatkov, lahko trdimo, da E vrednosti z višanjem deleža TEC v oblogi padajo in se elastičnost obloge povečuje.

Za vrednosti H filmskih oblog je nakazan trend padanja z večanjem deleža TEC v oblogi, kar potrjuje teoretično predpostavko (11) (preglednica VII, slika 26).

Preglednica VII: Vrednosti H pri filmski oblogi tablet s TEC

H [GPa]	30%Talc, 0%Plast	30%Talc, 5%TEC	30%Talc, 10%TEC	30%Talc, 20%TEC
Minimum	0,07	0,05	0,03	0,05
Mediana	0,17	0,15	0,15	0,12
Maximum	0,31	0,34	0,27	0,21



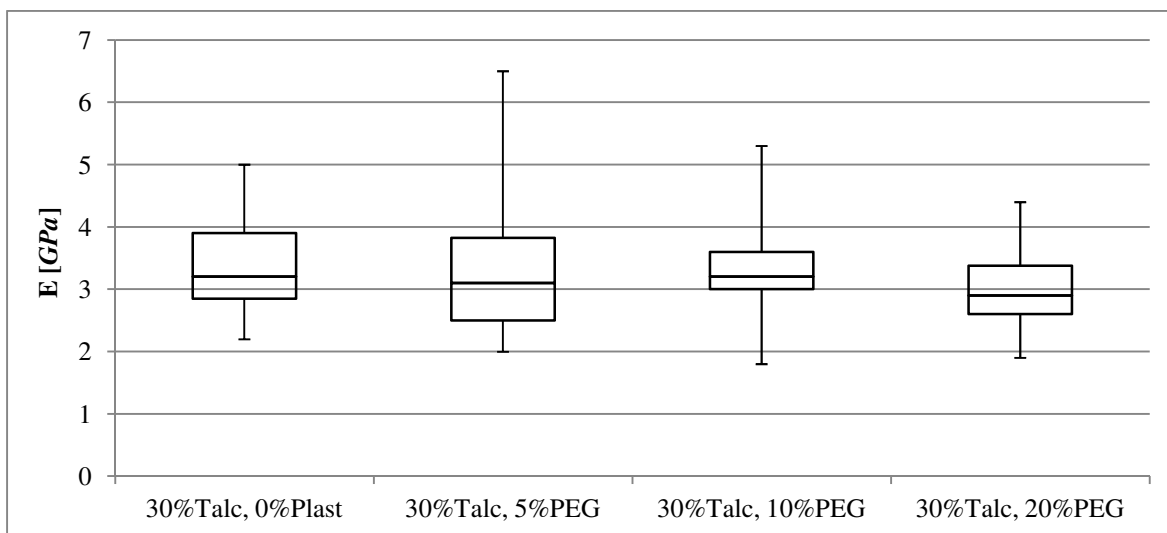
Slika 26: Odvisnost H od deleža TEC v filmski oblogi tablet

VPLIV PEG 6000 NA MEHANSKE LASTNOSTI FILMSKE OBLOGE

Preglednica VIII: Vrednosti E pri filmski oblogi tablet s PEG 6000

E [GPa]	30%Talc, 0%Plast	30%Talc, 5%PEG	30%Talc, 10%PEG	30%Talc, 20%PEG
Minimum	2,2	2	1,8	1,9
Mediana	3,2	3,1	3,2	2,9
Maximum	5	6,5	5,3	4,4

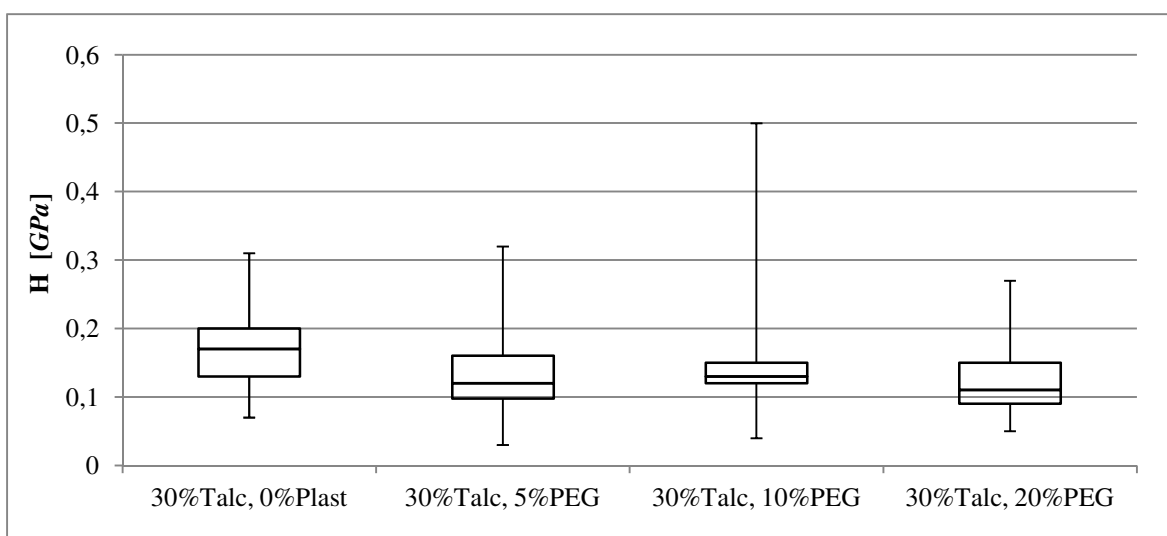
Pri oblogah tablet s PEG so meritve kljub majhnim razlikam med različnimi deleži PEG v oblogi potrdile teoretično predpostavko, da se z višanjem deleža plastifikatorja vrednost E zmanjšuje in s tem povečuje elastičnost obloge (preglednica VIII, slika 27). Nakazan je tudi trend padanja vrednosti H z dodatkom količine PEG (preglednica XI, slika 28)



Slika 27: Odvisnost E od deleža PEG 6000 v filmski oblogi tablet

Preglednica IX: Vrednosti H pri filmski oblogi tablet s PEG 6000

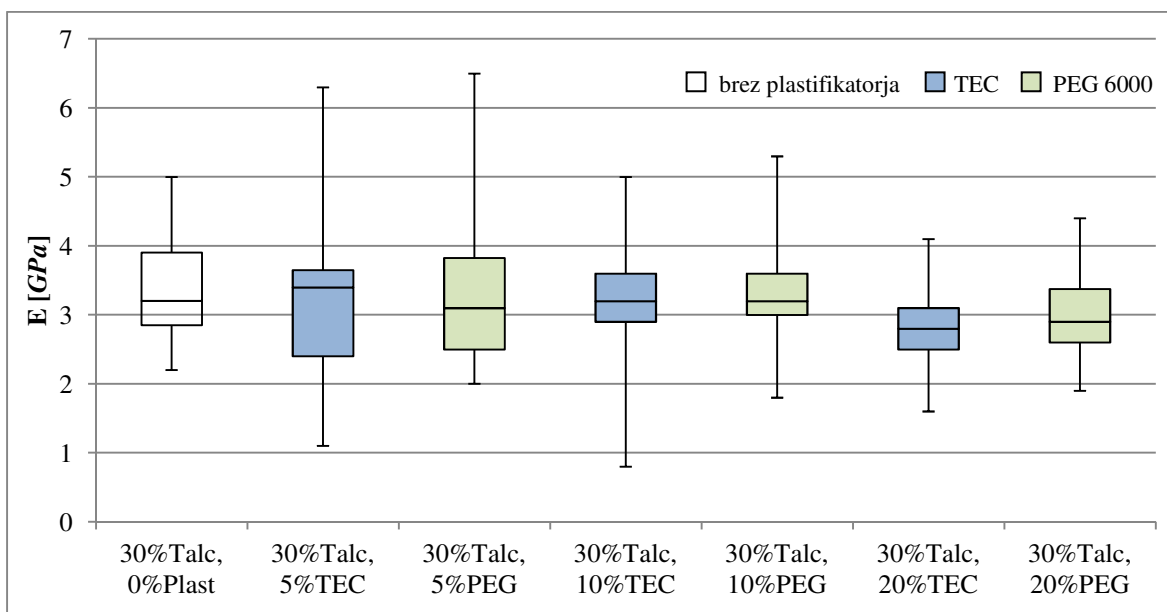
H [GPa]	30%Talc, 0%Plast	30%Talc, 5%PEG	30%Talc, 10%PEG	30%Talc, 20%PEG
Minimum	0,07	0,03	0,04	0,05
Mediana	0,17	0,12	0,13	0,11
Maximum	0,31	0,32	0,5	0,27



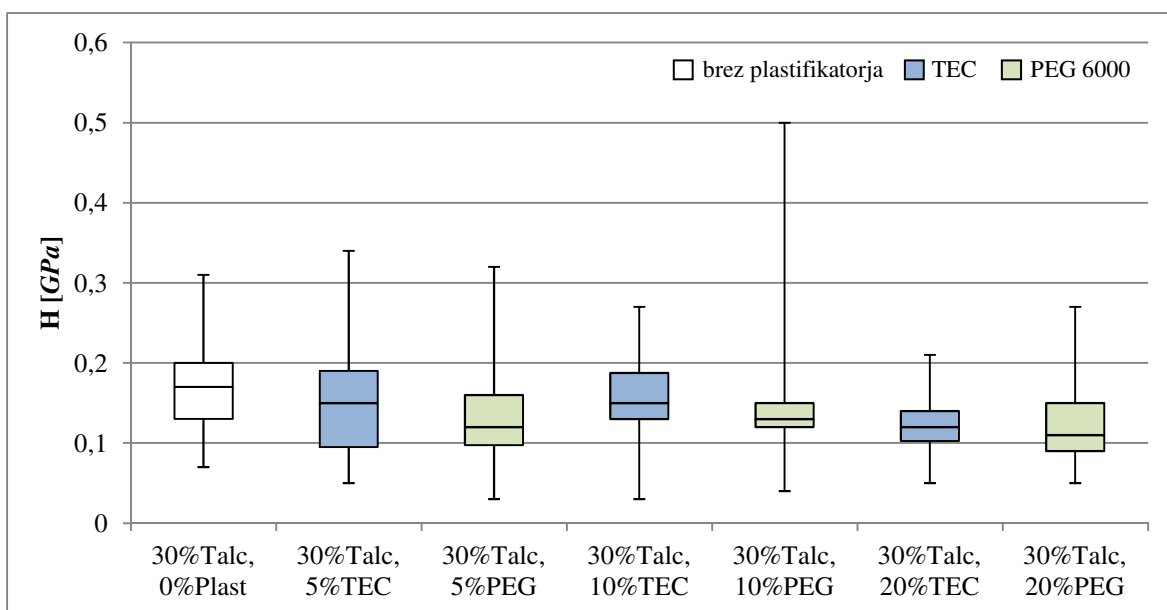
Slika 28: Odvisnost H od deleža PEG 6000 v filmski oblogi tablet

PRIMERJAVA PLASTIFIKATORJEV TEC IN PEG 6000

Meritve E in H so v primeru uporabljenih plastifikatorjev TEC in PEG 6000 potrdile, da se elastičnost obloge povečuje z višanjem deleža plastifikatorja glede na polimer v oblogi (11). Večji vpliv na znižanje E in s tem večji prirastek elastičnosti se je pokazal pri TEC (slika 29). Tudi meritve vtisne trdnosti so potrdile predpostavko, da se z dodatkom plastifikatorja vtisna trdnost obloge zmanjšuje, a so bile razlike v vplivu na zmanjševanje vtisne trdnosti z dodatkom plastifikatorja med TEC in PEG 6000 majhne (slika 30).



Slika 29: Primerjava odvisnosti E od vrste plastifikatorja v oblogi



Slika 30: Primerjava odvisnosti H od vrste plastifikatorja v oblogi

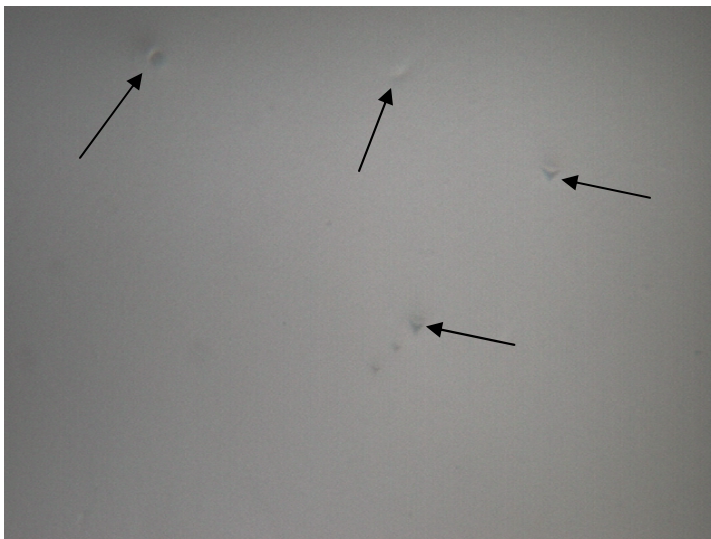
Pri vrednotenju izmerjenih vrednosti je potrebno poudariti, da so bili podatki, pridobljeni z meritvami mehanskih lastnosti filmskih oblog na tabletah, porazdeljeni nenormalno. Pojavljala so se velika odstopanja rezultatov znotraj posameznih sestav polimerne obloge, hkrati pa so bile majhne razlike med primerjavami oblog z različnim tipom in različnimi koncentracijami plastifikatorja.

5.2.2 VREDNOTENJE MEHANSKIH LASTNOSTI FILMOV NA NOSILCU

RAZPRŠENOST PODATKOV

Zaradi nenormalne porazdelitve rezultatov, ki smo jih pridobili v prvem sklopu vrednotenja mehanskih lastnosti filmskih oblog s polimerom Eudragit[®] L 30 D-55, smo želeli teoretično predpostavko (11) potrditi z meritvijo E in H na vzorcih filmov polimera v kombinaciji z različnim tipom in koncentracijo plastifikatorja, ki ne vsebujejo smukca, saj smo predpostavili, da je bila vzrok za velika odstopanja rezultatov prav prisotnost smukca.

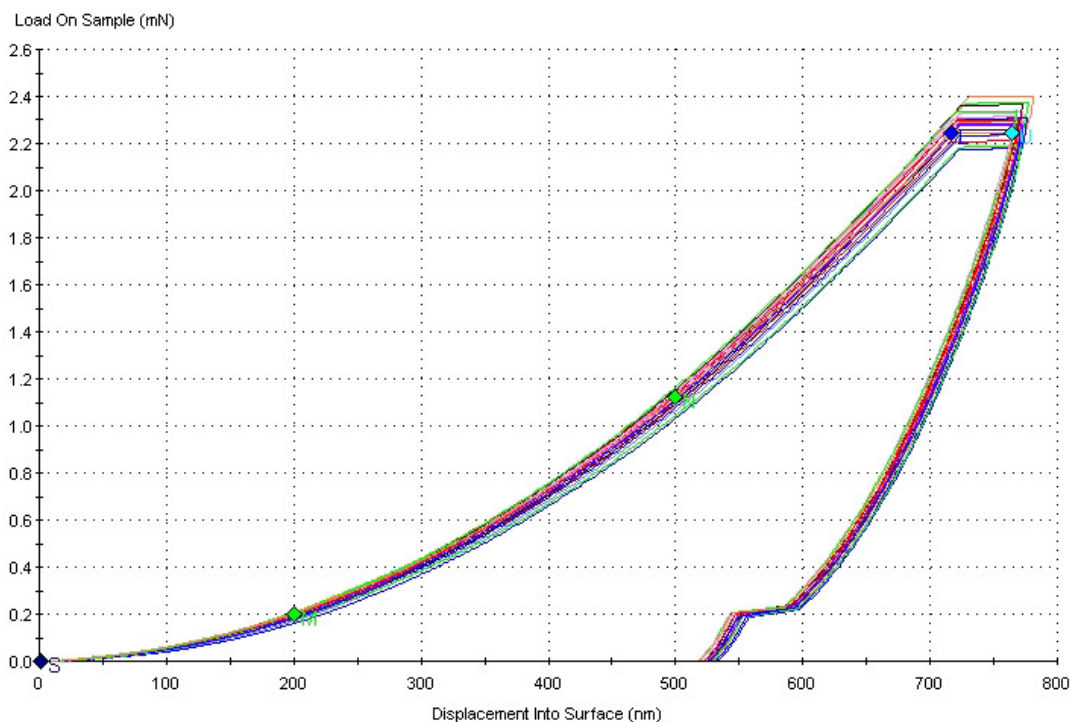
Podatke smo analizirali s programom Microsoft Excel in ugotovili, da so v sklopu meritev lastnosti filmov na nosilcu rezultati porazdeljeni normalno. Zaradi manjše razpršenosti podatkov glede na prvoten sklop meritev, opravljenih na filmskih oblogah polimera na tabletnih jedrih, so ti podatki bolj relevantni in bolj reprezentativni.



Slika 31: Površina polimernega filma na nosilcu po meritvi z nanoindenterjem (40-kratna povečava): vidni so vtisi, ki jih je v filmu pustila Berkovichova konica

Manjšo razpršenost podatkov pripisujemo odsotnosti smukca v vzorcih filmov in posledično dejstvu, da konica nanoindenterja pritiska na površino vzorca filma, v katerem

sta polimer in plastifikator enakomerno porazdeljena (slika 31). Na ponovljivost meritev kaže tudi graf sile obremenitve od globine vtisa (slika 32).



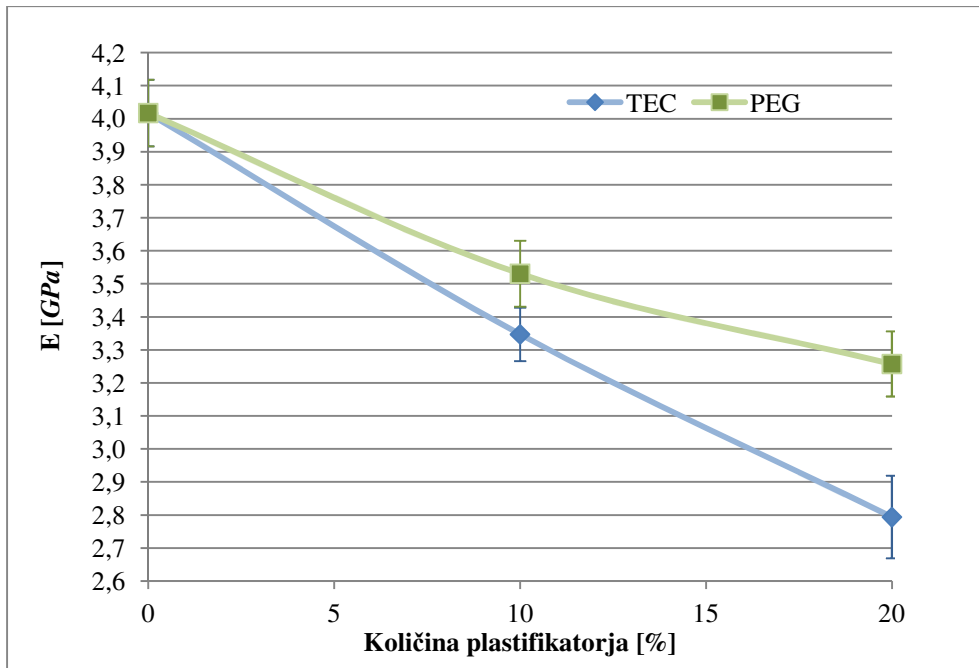
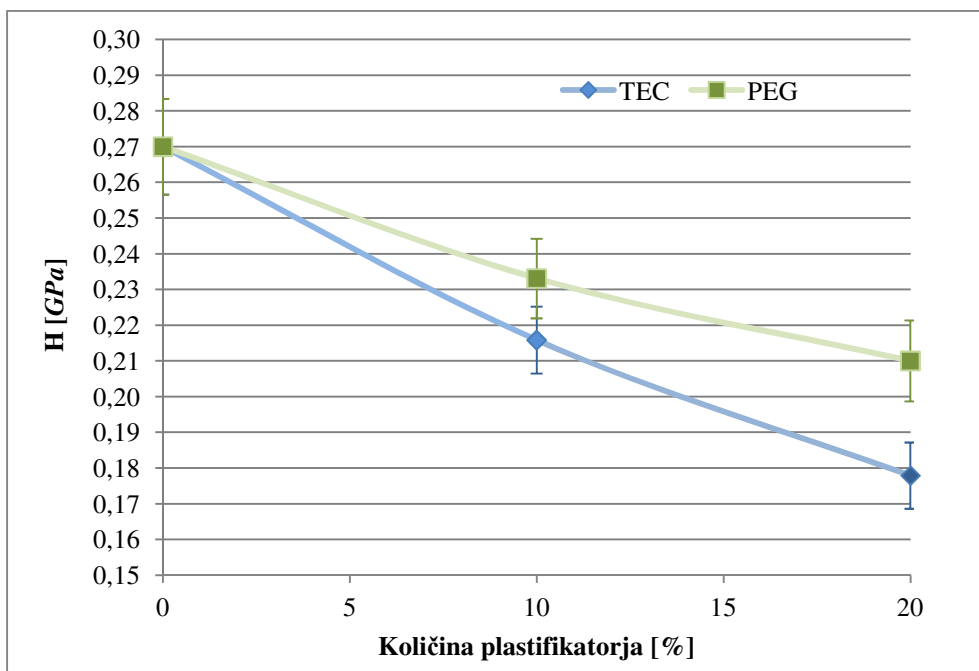
Slika 32: Odvisnost sile obremenitve od globine vtisa pri vzorcu filma

VPLIV TEC IN PEG 6000 NA MEHANSKE LASTNOSTI FILMA NA NOSILCU

Iz podatkov v preglednici X je razvidno, da z višanjem količine plastifikatorja tako TEC kot PEG 6000 vrednosti E in H padata, kar potrjuje rezultate meritev na tabletnih jedrih. PEG 6000 je imel v primeru meritev, izvedenih na filmih polimera in plastifikatorja, manjši vpliv na spremembo mehanskih lastnosti filma kot TEC (slika 33, slika 34). To ni bilo evidentno vidno pri meritvah na tabletnih jedrih, kjer so bile razlike med rezultati meritev vtisne trdnosti relativno majhne in zaradi raztrosa podatkov težko določljive.

Preglednica X: Vrednosti mehanskih parametrov polimernih filmov s plastifikatorjem TEC in PEG 6000

Vzorec	E [GPa]	H [GPa]	Vzorec	E [GPa]	H [GPa]
0%TEC	$4,02 \pm 0,10$	$0,27 \pm 0,01$	0%PEG	$4,02 \pm 0,10$	$0,27 \pm 0,01$
10%TEC	$3,34 \pm 0,08$	$0,22 \pm 0,01$	10%PEG	$3,53 \pm 0,10$	$0,23 \pm 0,01$
20%TEC	$2,79 \pm 0,12$	$0,18 \pm 0,01$	20%PEG	$3,26 \pm 0,10$	$0,21 \pm 0,01$

Slika 33: Primerjava E glede na tip in količino plastifikatorja v polimernem filmuSlika 34: Primerjava H glede na tip in količino plastifikatorja v polimernem filmu

Rezultati meritev filmov na nosilcu so potrdili, da dodatek plastifikatorja poveča elastičnost in zmanjša vtisno trdnost filma. Večji vpliv na povečanje elastičnosti je bil viden pri TEC, vpliv na zmanjšanje vtisne trdnosti pa je bil v primeru obeh uporabljenih plastifikatorjev podoben.

5.3 VPLIV TEMPERIRANJA NA MEHANSKE LASTNOSTI OBLOGE POLIMERA EUDRAGIT[®] L 30 D-55

Temperiranje ("curing") je toplotna obdelava filmske obloge po procesu oblaganja. Pri procesu pride do preureditve filma in povečanja stopnje koalescence delcev v oblogi v primeru, da pri procesu oblaganja ne pride do popolne formulacije filma. To je še posebej pomembno pri funkcionalnih oblogah kot so npr. gastrozistentne. Temperiranje s preureditvijo polimernih verig pomembno vpliva na zmanjšanje poroznosti in permeabilnosti filmske obloge (35). V primeru polimera Eudragit[®] L 30 D-55 smo znotraj naše naloge želeli opredeliti, kako ta proces vpliva na lastnosti obloge, iz česar bi lahko posledično sklepali na gastrozistentnost naše obloge.

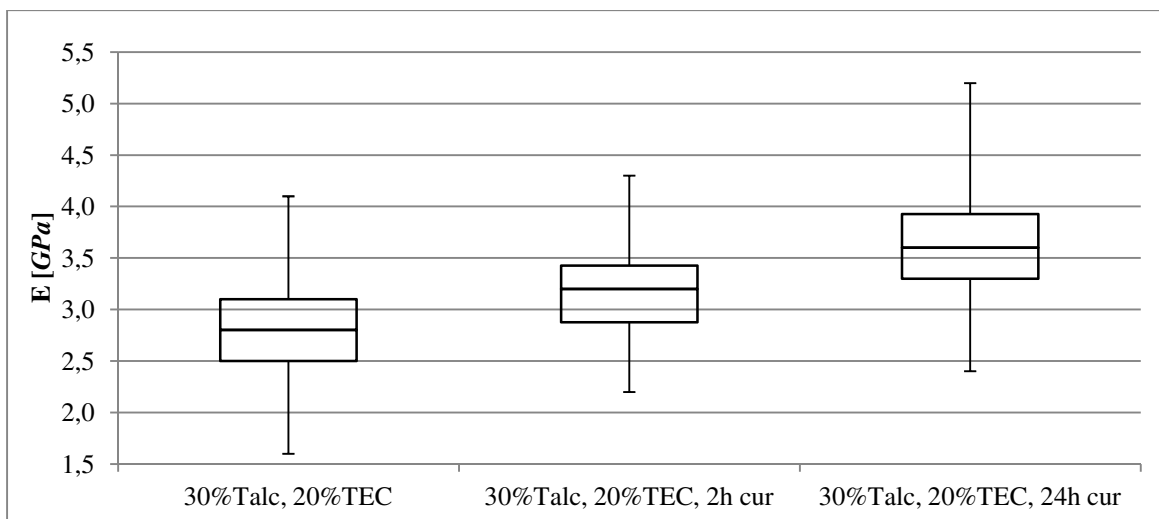
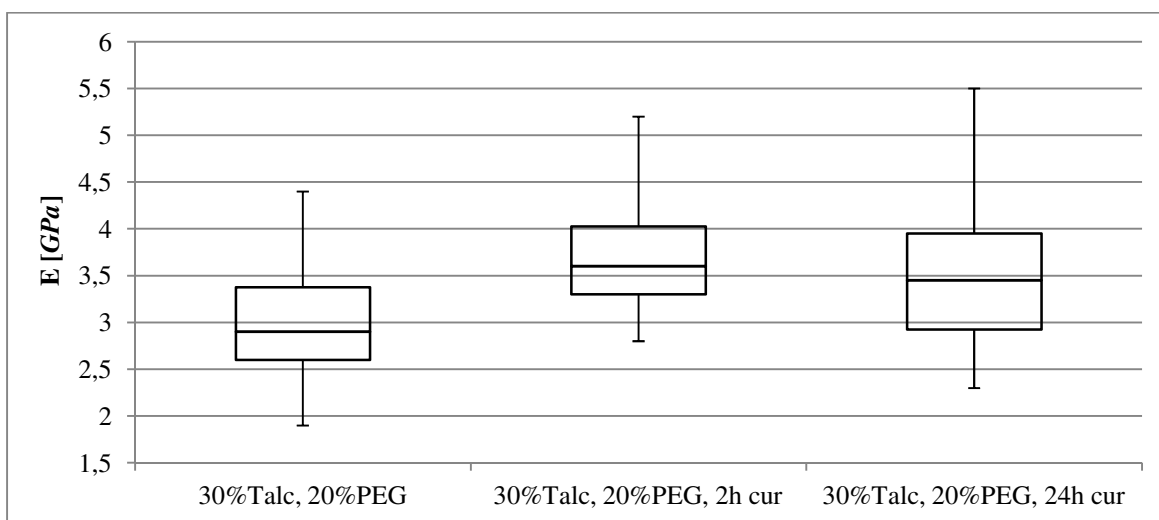
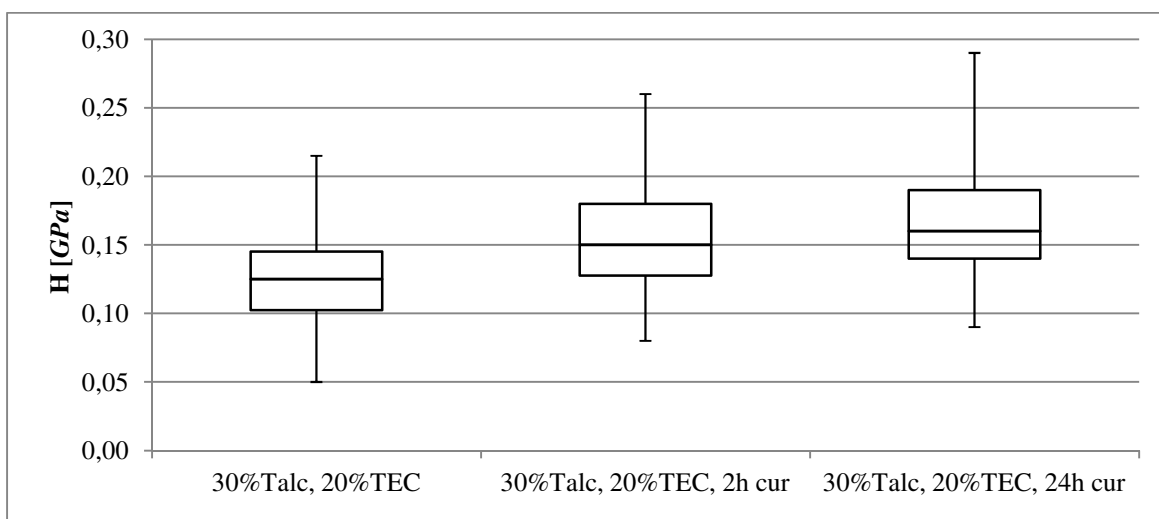
Preglednica XI: Vrednosti E in H za vzorce po temperiranju (vrednosti podane v mediani)

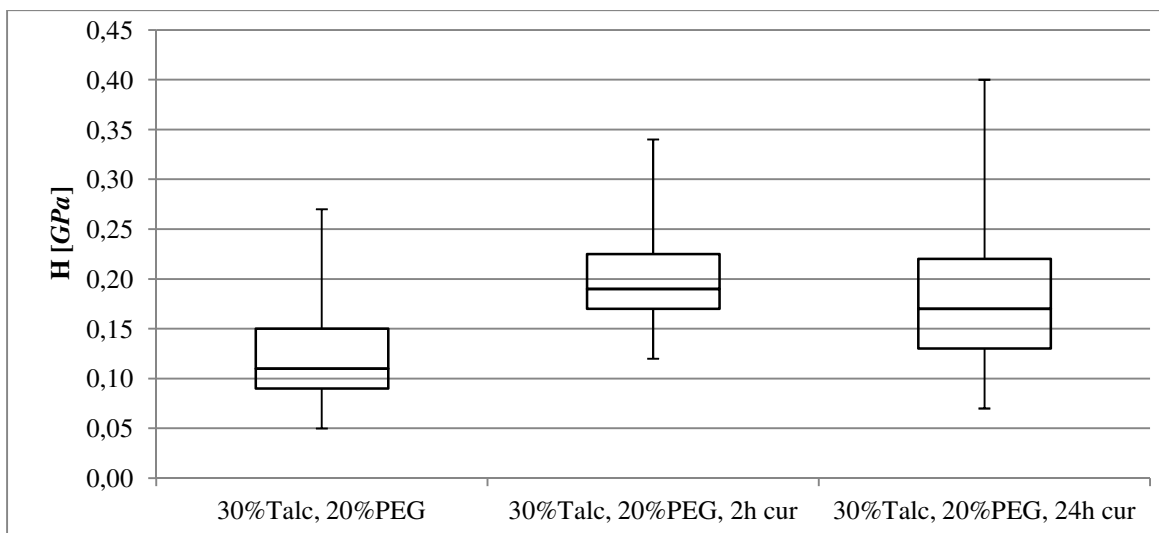
Vzorec	E [GPa]	H [GPa]	Vzorec	E [GPa]	H [GPa]
30%Talc, 20%TEC	2,8	0,12	30%Talc, 20%PEG	2,9	0,11
30%Talc, 20%TEC, 2h cur	3,2	0,15	30%Talc, 20%PEG, 2h cur	3,6	0,19
30%Talc, 20%TEC, 24h cur	3,6	0,16	30%Talc, 20%PEG, 24h cur	3,5	0,17

Pri vzorcih, pri katerih se je po procesu oblaganja izvajalo temperiranje, smo opazili, da se E poveča v primerjavi z vzorci z isto formulacijo obloge brez izvajanega temperiranja (preglednica XI, sliki 35, 36). To pomeni, da se s procesom temperiranja zmanjša elastičnost obloge. Vpliv na spremembo E se opazi že po dveh urah, dodatno pa je vpliv nakazan tudi v naslednjih 22-ih urah.

Temperiranje vpliva tudi na povečanje H (sliki 37, 38). Po 2 urah se H obloge poveča, medtem ko vpliva v nadaljnjih 22-ih urah ni signifikantno zaznati.

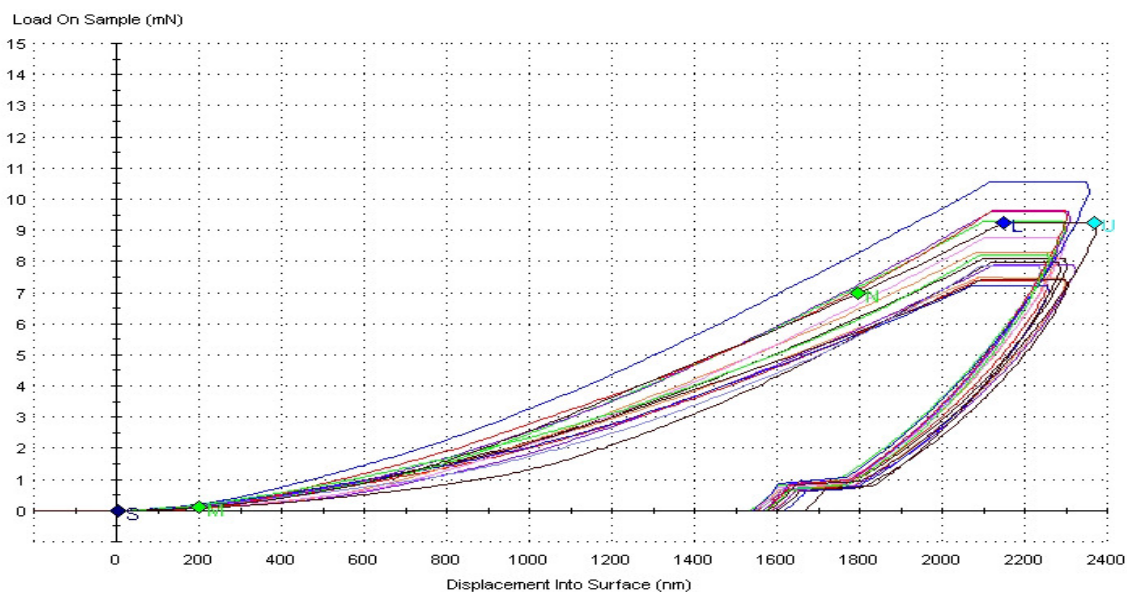
Da je pri procesu temperiranja prišlo do sprememb v oblogi tablet, je moč podpreti tudi s stereomikroskopskimi meritvami. Površina tablet, ki so bile izpostavljene temperiranju, v primerjavi s tabletami z enako formulacijo funkcionalne obloge brez tega procesa je bila manj nagubana. Površina je bila po 2 urah bolj gladka, medtem ko vidnih razlik med 2 in 24 urah temperiranja ni bilo opaznih (slika 19).

Slika 35: Prikaz vpliva temperiranja na E pri oblogi s plastifikatorjem TECSlika 36: Prikaz vpliva temperiranja na E pri oblogi s plastifikatorjem PEG 6000Slika 37: Prikaz vpliva temperiranja na H pri oblogi s plastifikatorjem TEC

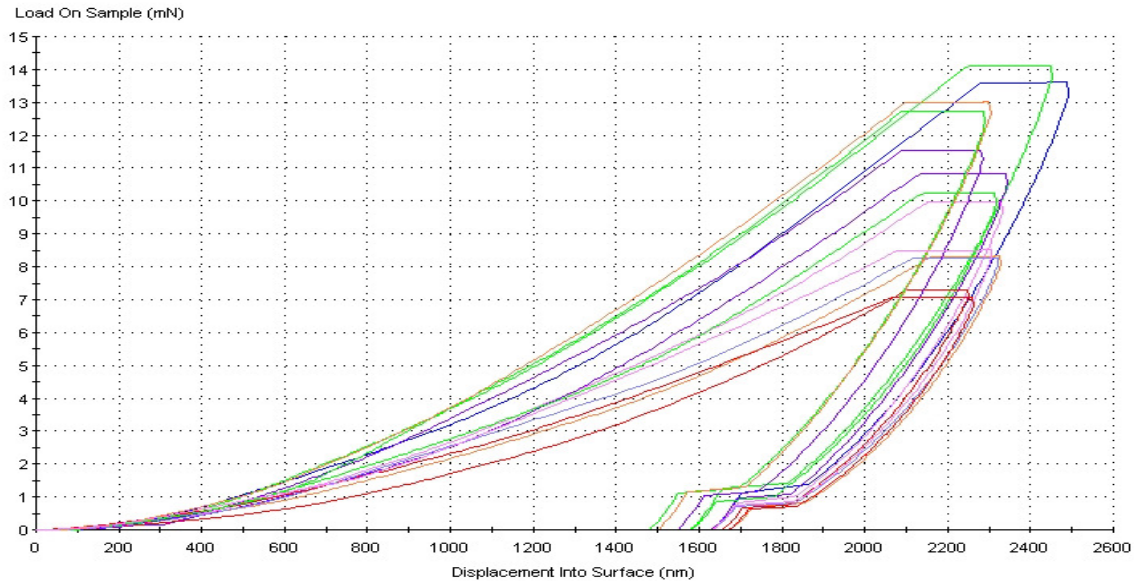


Slika 38: Prikaz vpliva temperiranja na H pri oblogi s plastifikatorjem PEG 6000

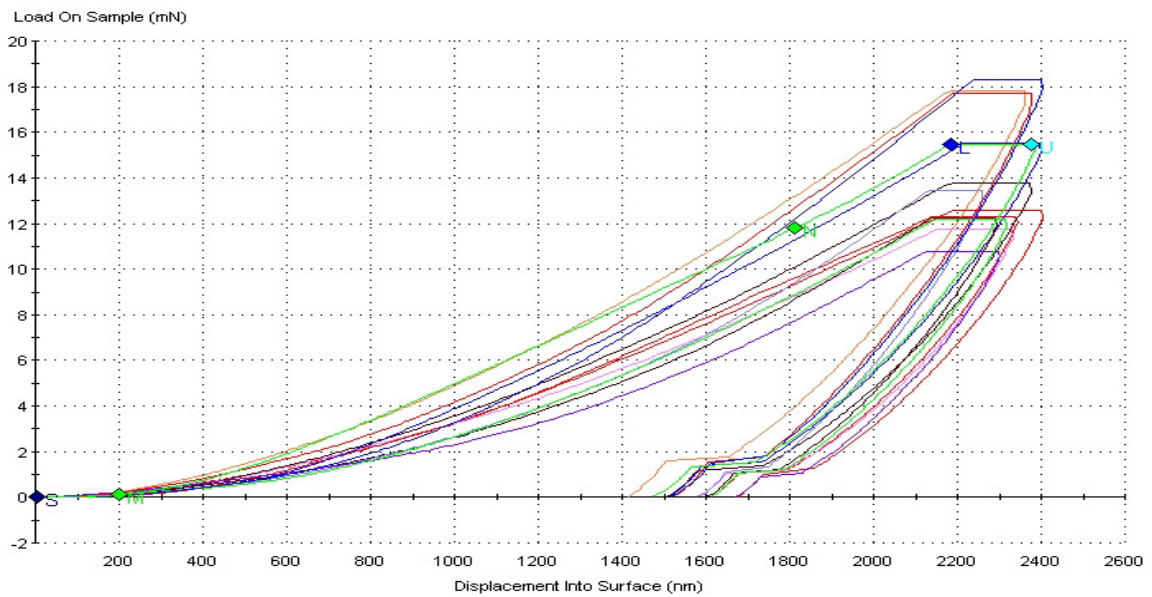
Pri izvajanju meritev smo opazili, da je bila za enako globino indentacije pri vzorcih po temperiranju potrebna večja sila obremenitve konice indenterja kot pri vzorcih brez temperiranja (slike 39, 40, 41). Za meritev vzorca 30%Talc, 20%TEC je bila potrebna sila obremenitve med 7 in 10 mN, medtem ko so bile sile, potrebne za indentacijo pri vzorcu 30%Talc, 20%TEC, 2hcur kljub razpršenosti meritev v povprečju višje, med 7 in 14 mN, za vzorec 30%Talc, 20%TEC, 24hcur pa so bile te vrednosti med 10 in 18 mN. To dodatno podkrepi naše predhodne ugotovitve, da se pri temperiranju zmanjša elastičnost in poveča vtisna trdnost polimerne obloge. Obloga tako postane bolj toga, zaradi česar je bila potrebna sila obremenitve za doseg enake globine vtisa večja.



Slika 39: Prikaz odvisnosti sile obremenitve od globine vtisa (30%Talc, 20%TEC)



Slika 40: Prikaz odvisnosti sile obremenitve od globine vtisa (30%Talc, 20%TEC, 2hcur)



Slika 41: Prikaz odvisnosti sile obremenitve od globine vtisa (30%Talc,20%TEC,24hcur)

Ker smo pri meritvah z metodo instrumentalne nanoindentacije ugotovili, da se po procesu temperiranja elastičnost obloge zmanjša in poveča njena vtisna trdnost, smo želeli ugotoviti vpliv temperiranja na trdnost končne obložene tablete. Izmerili smo trdnost tablet, ki po procesu oblaganja in sušenja niso bile izpostavljene temperiranju, ter tablet, ki smo jih izpostavili temperiranju 2 uri ter 24 ur. Rezultati meritev so sicer pokazali, da se trdnost tablet po temperiranju rahlo poveča, vendar je treba poudariti, da je vpliv temperiranja na trdnost celotne obložene tablete zanemarljiv. Temperiranje vpliva na trdnost same obloge, medtem ko na trdnost končne obložene farmacevtske oblike nima signifikantnega vpliva.

Preglednica XII: Trdnost tablet

Formulacija filmske obloge	Trajanje procesa temperiranja [h]	Trdnost tablet [N]			Standardna deviacija [N]	Relativna stand. deviacija [%]
		najmanjša	povprečna	največja		
30%Talc, 10%TEC	0	194,7	222,9	267,6	23,4	10,5
	2	207,5	233,7	250,5	14,4	6,2
	24	200,3	240,3	284,4	27,5	11,4
30%Talc, 10%PEG	0	218,7	249,8	273,9	15,5	6,2
	2	215,1	251,2	308,1	32,3	12,9
	24	228,1	268,2	315,4	27,1	10,1

5.4 VPLIV VMESNE ZAŠČITNE OBLOGE NA MEHANSKE LASTNOSTI OBLOGE

Preglednica XIII: Vrednosti E in H za obložene tablete z in brez vmesne zaščitne obloge

Vzorec	E [GPa]	H [GPa]
30%Talc 10%TEC	3.20	0.15
30%Talc, 10%TEC*	3.36	0.16
30%Talc, 10%PEG	3.32	0.14
30%Talc, 10%PEG*	3.51	0.15

* tablete brez vmesne zaščitne obloge

Vpliv vmesne zaščitne obloge smo z metodo nanoindentacije preverjali pri tabletah, na katere smo nanесли funkcionalno oblogo z 10% vsebnostjo plastifikatorjev TEC oz. PEG 6000 glede na polimer. Primerjalno smo ovrednotili mehanske lastnosti jeder brez zaščitne obloge (*) in jeder, na katera je bila predhodno nanešena zaščitna obloga. Z metodo nanoindentacije nismo zaznali velikega vpliva zaščitne obloge na mehanske lastnosti funkcionalne obloge. Meritve so sicer nakazale, da je E funkcionalne obloge pri jedrih z zaščitno oblogo malo manjši in s tem elastičnost večja, kot pri tabletah brez vmesne obloge, a so razlike premajhne, da bi jih lahko upoštevali. Razlike v vrednostih H ni bilo.

Preglednica XIV: Primerjava trdnosti tablet z vmesno zaščitno oblogo in brez nje

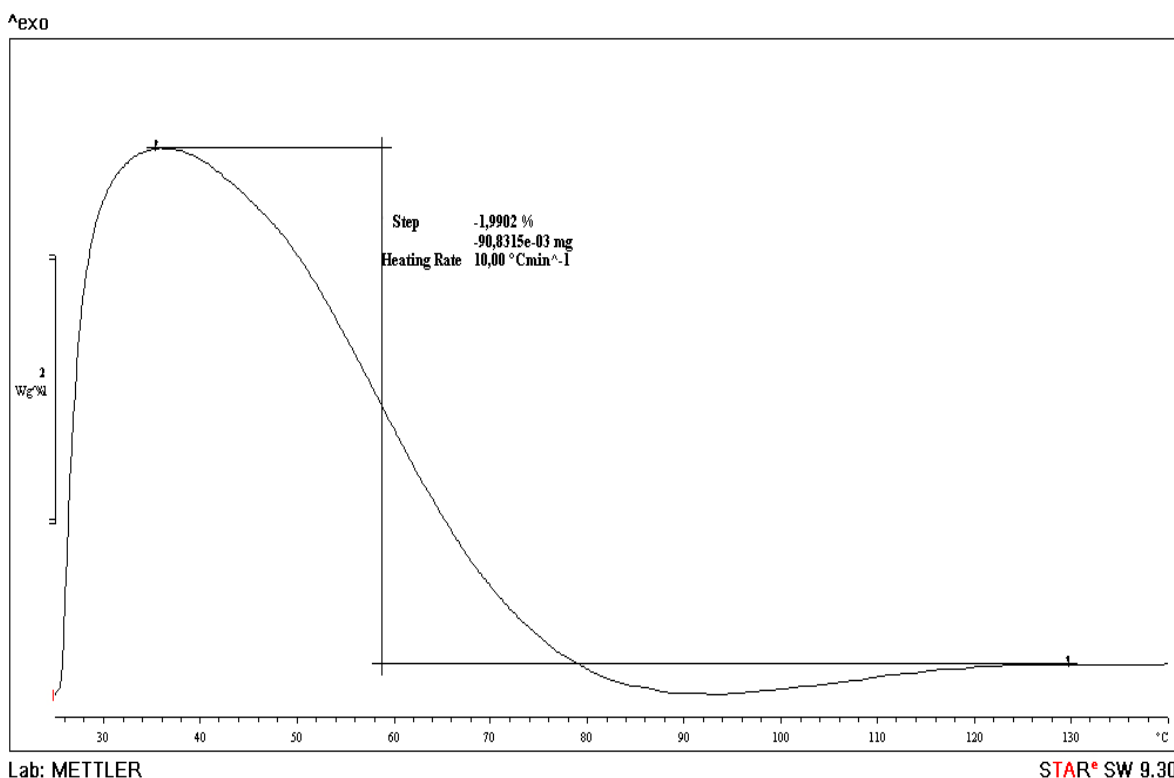
	Formulacija filmske obloge	Trdnost tablet [N]			Standardna deviacija [N]	Relativna stand. deviacija [%]
		najmanjša	povprečna	največja		
Tabletna jedra brez vmesne obloge	/	122,8	148,8	164,6	12,1	8,1
Tabletna jedra z vmesno oblogo	/	216,8	233,7	251,9	13,1	5,6
Obložena tabletna jedra brez vmesne obloge	30%Talc, 10%TEC	171,8	209,8	241,2	22,7	10,8
	30%Talc, 10%PEG	165,5	212,1	249,7	29,0	13,7
Obložena tabletna jedra z vmesno oblogo	30%Talc, 10%TEC	194,7	222,9	267,6	23,4	10,5
	30%Talc, 10%PEG	218,7	252,4	275,3	17,4	6,9

Z meritvami smo želeli ugotoviti vpliv vmesne obloge na trdnost tablet, vendar zaradi majhnih razlik med pridobljenimi rezultati ne moremo trditi, da obstaja pomemben vpliv vmesne obloge na trdnost končne farmacevtske oblike t.j. obložene tablete.

5.5 VPLIV PLASTIFIKATORJA NA TEMPERATURO STEKLASTEGA PREHODA POLIMERA EUDRAGIT® L 30 D-55

Plastifikator ima z vplivom na fizikalne lastnosti pomembno vlogo v funkcionalni oblogi. Nezadosten dodatek plastifikatorja lahko pomeni večjo krhkost in nezadostno elastičnost obloge, kar poveča možnost lomljenja ter pokanja obloge in zato izgubo funkcionalnosti. Dodatek plastifikatorja tudi zniža minimalno temperaturo tvorbe polimernega filma. Hkrati pa prevelik dodatek plastifikatorja negativno vpliva na funkcionalnost in lahko v primeru gastrorezistentnih oblog vodi k izgubi gastrorezistentnosti in nepravilnosti pri sproščanju učinkovine (11, 41). Ker dodatek plastifikatorja zniža T_g , smo ta vpliv določali z DSC metodo. Naš namen je bil ugotoviti, kako na znižanje T_g vpliva količina plastifikatorja in medsebojno primerjali vpliv TEC in PEG 6000.

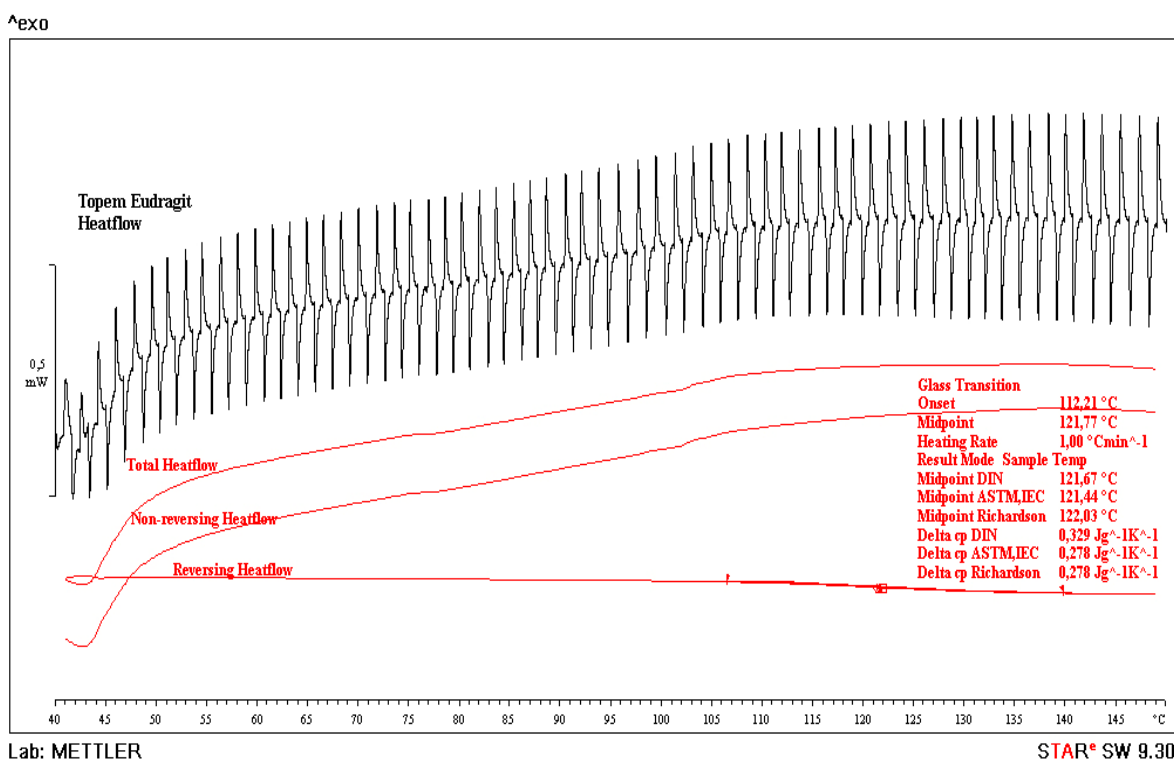
T_g smo najprej poskušali določiti s programom segrevanja od 25°C do 140°C s hitrostjo 20°C/min v dušikovi atmosferi s pretokom 50 ml/min, vendar T_g na ta način ni bilo mogoče določiti. Vzrok za to smo pripisali vplivu vlage v oblogi. Zato smo z metodo TGA določili delež vlage v oblogi, ki je znašala okrog 2%, pri čemer primer ene od meritev predstavlja slika 42.



Slika 42: Določitev vlage v vzorcu

Z DSC metodo in programom TOPEM[®] smo določili T_g samega polimera Eudragit[®] L 30 D-55. Na termogramu polimera Eudragit[®] L 30 D-55 opazimo nakazan T_g pri 121,77°C (slika 43). Izmerjena temperatura je višja od literaturne vrednosti T_g polimera Eudragit[®] L 30 D-55, ki znaša 96°C ± 5°C (50). Višji T_g vzorca razlagamo kot posledico popolne odstranitve vlage iz vzorca, ki smo jo dosegli s programom TOPEM[®] s segrevanjem od 40°C do 150°C s hitrostjo segrevanja 1°C/min (± 0,25°C).

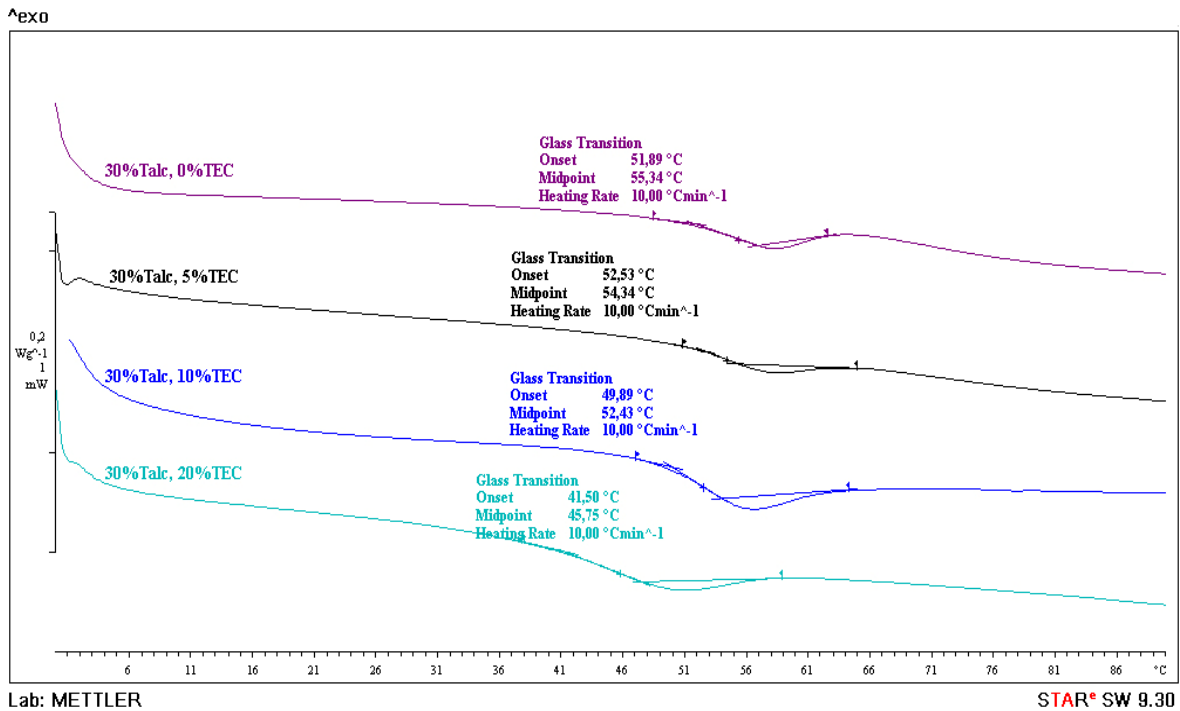
Po določitvi deleža vlage v oblogi in določitvi T_g samega polimera Eudragit[®] L 30 D-55 z metodo TGA smo v nadaljevanju izmerili T_g v oblogi tablet s samim polimerom in oblogah tablet s polimerom in z dodatkom plastifikatorja z metodo DSC. Vzorce smo v zaprtih lončkih v dušikovi atmosferi s pretokom 50 ml/min segrevali od 0°C do 90°C s hitrostjo 20°C/min. S tem smo dobili termograme, na katerih smo določili vrednosti T_g in jih medsebojno primerjali.



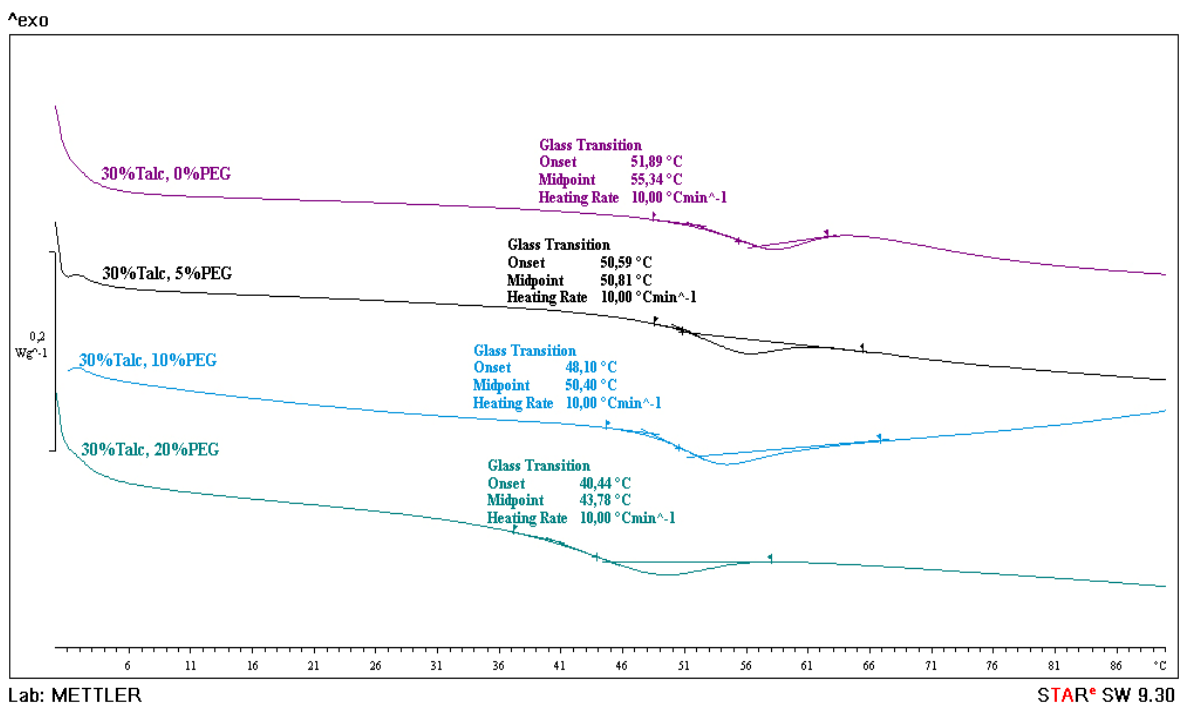
Slika 43: Termogram, posnet s TOPEM[®] programom za Eudragit[®] L 30 D-55

Če primerjamo izmerjeno vrednost T_g vzorca (sliki 44, 45), ki vsebuje poleg polimera le smukec, z literaturno vrednostjo T_g polimera Eudragit[®] L 30 D-55, ugotovimo, da je vrednost vzorca nižja. Znaša 55,43°C (vzorec 30%Talc), medtem ko je literaturna vrednost

T_g polimera $96^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ (50). To razlagamo kot posledico prisotnosti vlage v filmski oblogi. Voda namreč deluje kot plastifikator in že sama po sebi zniža vrednost T_g .



Slika 44: Vpliv količine TEC na spremembo T_g (pri vzorcih polimernega filma, postrganega z obložene tablete)



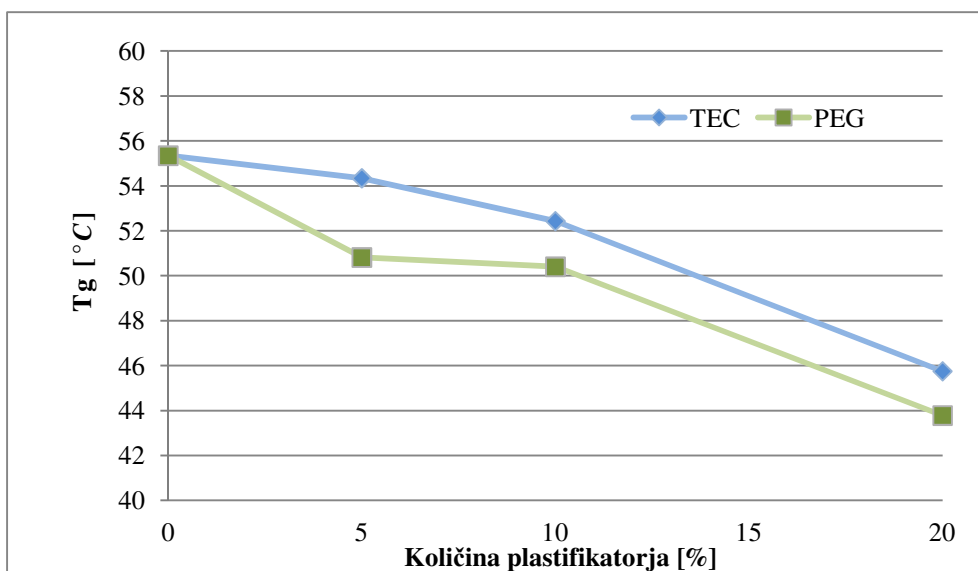
Slika 45: Vpliv količine PEG na spremembo T_g (pri vzorcih polimernega filma, postrganega z obložene tablete)

Meritve, pri katerih smo ugotavljali vpliv dodane količine plastifikatorja na znižanje T_g , so pokazale, da se učinek posameznega plastifikatorja na znižanje T_g povečuje z večanjem količine dodanega plastifikatorja. Večji kot je delež dodanega plastifikatorja glede na polimer, nižja je vrednost T_g . Ker na T_g vpliva tako plastifikator kot tudi voda, prisotna v oblogi, smo vrednotili skupni vpliv na pomik T_g k nižjim temperaturam. Izmerjene T_g lahko primerjamo relativno in ne moremo trditi, da so dobljene vrednosti absolutne vrednosti. So pa dobljeni rezultati potrdili literaturno predpostavko, da večja kot je v formulaciji količina dodanega plastifikatorja, nižja je vrednost T_g (11, 41).

Meritve niso pokazale pomembnih razlik med TEC in PEG 6000 v vplivu na znižanje T_g (preglednica XV, slika 47). Po teoriji sicer velja, da plastifikator z nižjo molekularno maso (TEC) lažje oslabi vezi med polimernimi molekulami in bolj zniža T_g kot plastifikator z večjo molekularno maso (PEG 6000), vendar v našem primeru razlik med plastifikatorjema ni bilo.

Preglednica XV: T_g vzorcev oblog s TEC Preglednica XVI: T_g vzorcev oblog s PEG 6000

Vzorec	T_g [°C]	Vzorec	T_g [°C]
30%Talc	55,34	30%Talc	55,34
30%Talc, 5%TEC	54,34	30%Talc, 5%PEG	50,81
30%Talc, 10%TEC	52,43	30%Talc, 10%PEG	50,4
30%Talc, 20%TEC	45,75	30%Talc, 20%PEG	43,78



Slika 46: Primerjava vpliva tipa in količine plastifikatorja na spremembo T_g

6. SKLEP

V nalogi smo proučevali vpliv različne sestave funkcionalne obloge s polimerom Eudragit[®] L 30 D-55 na njene mehanske lastnosti.

Ugotovili smo, da ima dodatek plastifikatorja pomemben vpliv na mehanske lastnosti obloge. Meritve z metodo instrumentalne nanoindentacije so potrdile, da dodatek plastifikatorja zniža E in H ter pomembno vpliva na povečanje elastičnosti obloge, pri čemer se je izkazalo, da ima TEC večji vpliv kot PEG 6000. To so nakazale meritve vzorcev filmskih oblog na tabletnih jedrih, potrdili pa so jih še rezultati na polimernih filmih.

Metoda DSC je potrdila, da dodatek plastifikatorja zniža T_g polimernega filma, pri čemer je znižanje primerljivo pri obeh plastifikatorjih.

DSC rezultati in rezultati instrumentalne nanoindentacije potrjujejo, da dodatek plastifikatorja v deležih 10% in 20% glede na polimer bistveno vpliva na mehanske lastnosti obloge, medtem ko 5% delež tega vpliva še ne izkazuje.

Proces temperiranja je vplival na zmanjšanje elastičnosti obloge. Povečala se je njena togost, pri čemer je bila razlika vidna že po 2 urah. Ob podaljšanju procesa temperiranja na 24 ur dodatnih sprememb ni bilo zaznati.

Pri formulacijah z različnim deležem dodanega smukca smo potrdili, da večji kot je dodatek smukca k disperziji za oblaganje, bolj gladka je obloga.

Vmesna zaščitna obloga ni pokazala pomembnega vpliva na mehanske lastnosti končne funkcionalne obloge.

Pri vrednotenju mehanskih lastnosti smo ugotovili, da bi bilo smiselno opredeliti tudi vpliv na adhezijo med polimernim filmom in tabletnim jedrom, ki pomembno vpliva na funkcionalnost končne obloge, smiselno pa bi bilo tudi dodatno raziskati vpliv vlage na merjene parametre.

7. LITERATURA

- 1 Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, New York, 1995: 335-383.
- 2 Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier, Edinburg, 2013: 566-582.
- 3 Dosage forms: Tablets. In European Pharmacopoeia 8.0. EDQM, Strasburg, 2013: 809-812.
- 4 Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology. CRC Press, Boca Raton, 2013: 3522-3538.
- 5 Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations. Informa Healthcare, New York, 2009: 407-409.
- 6 Kamble ND , Chaudhari PS, Oswal RJ, Kshirsagar SS, Antre RV: Innovations in tablet coating technology: A review. International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology 2011; 2:214-218.
- 7 Ankit G, Ajay B, Kumar KM, Neetu K: Tablet coating techniques: concepts and recent trends. International Research Journal of Pharmacy 2012; 9: 50-58.
- 8 Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Lea&Febiger, Philadelphia, 1986: 346-373.
- 9 Sharma PH, Kalasare SN, Kamble RA: Review on Polymers Used for Film Coating. Asian Journal of Pharmaceutical Technology & Innovation 2013; 1(2): 1-16.
- 10 Pharmar KD, Bhatt NM, Pathak NL, Patel LD, Kela AN, Nathani HS, Chauhan VV: An Overview: Aqueous Film Coating Technology on Tablets. International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences 2012; 1(3): 994-1001.
- 11 Felton LA, McGinity JW: Influence of plasticizers on the adhesive properties of an acrylic resin copolymer to hydrophilic and hydrophobic tablet compacts. International Journal of Pharmaceutics 1997; 154: 167-178.
- 12 Behzadi SS, Toegel S, Viernstein H: Inovations in Coating Technology. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation 2008; 2: 209-230.
- 13 Wang J, Hemenway J, Chen W, Desai D, Early W, Paruchuri S, Chang sY, Stamato H, Varia S: An evaluation of process parameters to improve coating efficiency of an active tablet film-coating process. International Journal of Pharmaceutics 2012; 163-169.
- 14 Sahni E, Yau R, Chaudhuri B: Understanding granular mixing to enhance coating performance in a pan coater: experiments and simulations. Powder Technology 2011; 231-241.
- 15 Ratnaparakhi MP, Chaudhari SP, Dhage KE, Dhiwar SB, Bhore SS: Optimization of Coating Formula and Critical Process Parameter dor Aqueous Film Coating of Tablet. International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences 2012; 3(4): 1488-1496.

- 16 Obara S, Mc Ginity JW: Influence of processing variables on the properties of free films prepared from aqueous polymeric dispersions by a spray technique. *International Journal of Pharmaceutics* 1995; 126: 1-10.
- 17 Pourkavoos N, Peck GE: Effect of Aqueous Film Coating Conditions on Water Removal Efficiency and Physical Properties of Coated Tablet Cores Containing Superdisintegrants. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 1994; 20: 1535-1554.
- 18 Pawar SM, Chavan SN, Satam MN, Bhuruk MD: Process Parameters and Composition of Film Coating: A Review. *American Journal of PharmTech Research* 2013; 3: 75-90.
- 19 Rege BD, Gawel J, Kou JH: Identification of critical process variables for coating actives onto tablets via statistically designed experiments. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 237: 87-97.
- 20 Mueller R, Kleinebudde P: Comparison study of laboratory and production spray guns in film coating: effect of pattern air and nozzle diameter. *Pharmaceutical Development and Technology* 2006; 11(4): 425-433.
- 21 Dubey A, Hsia R, Saranteas, Brone D, Tuchar M, Muzzio FJ: Effect of speed, loading and spray pattern on coating variability in a pan coater. *Chemical Engineering Science* 2011; 66: 5107-5115.
- 22 McGinity JW. *Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms*. Marcel Dekker, Inc. New York, 1997: 419-440.
- 23 Gandhi JK, Deshmane SV, Biyani KR: Polymers in Pharmaceutical Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research* 2012; 14: 57-66.
- 24 Joshi S, Peterreit HU. Film coatings for taste masking and moisture protection. *International Journal of Pharmaceutics* 2013; 457: 395-406.
- 25 Vummaneni V, Nagpal D. Taste Masking Technologies: An Overview and Recent Updates. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences* 2012; 3: 510-524.
- 26 Sharma D, Kumar D, Singh M, Singh G, Rathore MS. Taste masking Technologies: A novel approach for the improvement of organoleptic property of pharmaceutical active substance. *International Research Journal of Pharmacy* 2012; 3(4): 108-116.
- 27 Reddy BV, Navaneetha K, Reddy BR. Tablet coating industry point view: A comprehensive review. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences* 2013; 3: 248-261.
- 28 Singh DH, Roychowdhury S, Verma P, Bhandari V. A review on recent advances of enteric coating. *IOSR Journal of Pharmacy* 2012; 2: 5-11.
- 29 Patel H, Solanki NS. Gastro Resistant Drug Delivery System: A Review. *International Journal of Drug Development & Research* 2012; 4:1-8.

- 30 Wen H, Park K. Oral Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice. Wiley, New Jersey, 2010: 205-224.
- 31 Ven T, Godbout L. Cellulose-Medical, Pharmaceutical and Electronic Applications. InTech 2013: 47-66.
- 32 <http://www.intechopen.com/books/cellulose-medical-pharmaceutical-and-electronic-applications/cellulose-and-its-derivatives-use-in-the-pharmaceutical-compounding-practice> , html (maj 2016)
- 33 McGinity JW. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Marcel Dekker, Inc. New York, 1997: 389.
- 34 Nollenberger K, Albers J. Poly(meth)acrylate-based coatings. International Journal of Pharmaceutics 2013; 457: 461-469.
- 35 Skalasky B. Application Guidelines. Evonic Industries AG, Darmstadt, 2012:1-16.
- 36 Frisbee SE, Myers GL, Fuisz RC, Blake AS, Yang RK: System for rendering substantially non-dissoluble bio-affecting agents bio-available. United States. Patent, US6391338 B1, Filing date Avg 21, 1998.
- 37 McGinity JW. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Marcel Dekker, Inc. New York, 1997: 110-111.
- 38 <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/pages/default.aspx> , html (maj 2016)
- 39 <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/enteric-formulations/pages/default.aspx> , html (maj 2016)
- 40 Aulton ME, Taylor KMG. Aulton's Pharmaceutics The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier, Edinburg, 2013: 49-61.
- 41 Overney RM, Buenviaje C, Luginbühl R, Dinelli F. Glass and Structural Transitions measured at polymer surfaces on the nanoscale. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry 2000; 59: 205-225.
- 42 Green P. Coming to Terms: M.F.F.T.= Minimum Film Forming Temperature. European Coatings Journal 2003; 3: 112.
- 43 McGinity JW. Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms. Marcel Dekker, Inc. New York, 1997: 517-548.
- 44 Govedarica B: Vrednotenje površinskih in mehanskih lastnosti farmacevtskih surovin in izdelkov na nivoju delcev z uporabo mikroskopije na atomsko silo. Doktorska disertacija, Ljubljana, 2011: 17-35.
- 45 Hearn EJ: Mechanics of Materials 1. 3th Ed. Hong Kong, 1997:1-8.
- 46 https://upload.wikimedia.org/wikipedia/sl/4/4c/Napetost_deformacija.png , html (maj 2016)

- 47 Oliver WC, Pharr GM. Measurement of hardness and elastic modulus by instrumented indentation: Advances in understanding and refinements to methodology. *Journal of Materials Research*. 2004; 19(1): 3-20.
- 48 Egart M. Vrednotenje strukturno-mehanskih lastnosti zdravilnih učinkovin z instrumentalno nanoindentacijo ter njihov pomen pri izdelavi tablet. Doktorska disertacija. Ljubljana, 2014: 7-11.
- 49 Rowe RC, Sheckey PJ, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients. 5th Ed. Pharmaceutical Press, UK, 2006: 545-550, 552-560, 767-769, 796-797.
- 50 <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/enteric-formulations/l-30-d-55/pages/default.aspx> , html (maj 2016)
- 51 Saslawski O, Orlando L: Tablet for instant and prolonged release of one or more active substances. United States. Patent, US6372255 B1, Filing Date Dec 11, 1998.
- 52 <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/w308307?lang=en®ion=SI> , html (maj 2016)
- 53 Priročnik za upravljanje Glatt GMPC I Mini-Coater. Glatt Maschinen und Apparatebau AG, Švica, 2014: 1-111.
- 54 Gill P, Moghadam TT, Ranjbar B. Differential Scanning Calorimetry Techniques: Applications in Biology and Nanoscience. *Journal of Biomolecular Techniques* 2012; 21: 167-193.
- 55 https://www.uab.edu/engineering/home/images/downloads/DSC_UAB_TA_May_2014_Compatibility_Mode.pdf , (maj 2016)