

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

JERNEJA BÖHM

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2013

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

JERNEJA BÖHM

**UPORABA SLADKORNIH ESTROV ZA PODALJŠANO SPROŠČANJE
HIDROFILNE ZDRAVILNE UČINKOVINE**

**USAGE OF SUGAR ESTERS FOR SUSTAINED RELEASE OF HYDROPHILIC
DRUG**

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljala v Krki, d.d., Novo mesto, na Oddelku za farmacevtsko tehnologijo pod mentorstvom prof. dr. Franca Vrečerja, mag. farm in delovnim mentorstvom Tamare German, mag. farm.

Merjenje stičnega kota in meritve z inverznim plinskim kromatografom sem izvajala na Fakulteti za farmacijo na Katedri za farmacevtsko tehnologijo s somentorjem prof. dr. Odom Planinškom, mag. farm.

Zahvaljujem se mentorju prof. dr. Francu Vrečerju, mag. farm. za vse nasvete pri opravljanju diplomskega dela in za strokoven pregled diplomskega dela.

Hvala somentorju prof. dr. Odonu Planinšku za pomoč pri merjenju stičnega kota in zlasti pri merjenju z IGC-jem.

Hkrati najlepša hvala delovni mentorici Tamari German, mag. farm. za usmerjanje med opravljanjem eksperimentalnega dela kot tudi pri pisanju diplomskega dela.

Hvala tudi vsem na Oddelku za farmacevtsko tehnologijo in na Oddelku za raztapljanje, ki so mi priskočili na pomoč.

Hvala podjetju Krka, d.d., Novo mesto, ki mi je omogočila opravljanje diplomskega dela v njenih laboratorijih in za ves material.

Hvala komisiji za strokoven pregled diplomske naloge.

Najlepša hvala mami, očetu, sestri in še posebej Blažu, ki so me neizmerno podpirali pri vseh mojih odločitvah in bili veseli za vsak korak v mojem življenju.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvom prof. dr. Franca Vrečerja, mag. farm. in somentorstvom prof. dr. Odon Planinška, mag. farm.

Predsednik komisije: prof. dr. Samo Kreft

Mentor: prof. dr. Franc Vrečer

Somentor: prof. dr. Odon Planinšek

Član: doc. dr. Matej Sova

KAZALO

KAZALO.....	I
POVZETEK	III
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VII
1 UVOD.....	1
1.1 Granuliranje	1
1.2 Tehnologije s talinami	2
1.2.1 Aglomeracija s talinami	3
1.2.2 Mehanizem aglomeracije s talinami v hitrem mešalniku.....	4
1.2.3 Pomožne snovi pri postopkih s talinami	8
1.3 Sladkorni estri	11
1.4 Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem	13
1.4.1 Ogradni sistemi	15
2 NAMEN DELA.....	17
3 MATERIALI IN METODE	18
3.1 Materiali.....	18
3.2 Uporabljene naprave	22
3.3 Metode	23
3.3.1 Granuliranje s talinami v hitrem mešalniku	23
3.3.2 Vrednotenje granulata	24
3.3.2.1 Določitev porazdelitve velikosti delcev granulata.....	24
3.3.2.2 Pretočne lastnosti granulotov	25
3.3.3 Merjenje stičnega kota	27
3.3.4 Test raztapljanja	28
3.3.5 Inverzna plinska kromatografija.....	29
3.3.6 Merjenje poroznosti tablet.....	33
3.3.7 Vrščni elektronski mikroskop	35
4 REZULTATI IN RAZPRAVA	38
4.1 Granuliranje s talinami v hitrem mešalniku.....	38
4.2 Porazdelitev velikosti delcev granulata	38
4.3 Pretočne lastnosti granulotov	43

4.3.1 Pretočni čas, nasipni kot.....	43
4.3.2 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje	44
4.4 Sproščanje modelne ZU iz tablet	45
4.5 Merjenje stičnega kota	54
4.6 Inverzna plinska kromatografija	55
4.7 Poroznost tablet.....	57
4.8 Vrstični elektronski mikroskop.....	59
SKLEP	64
LITERATURA	66

POVZETEK

Tehnologije izdelave zdravil s talinami predstavljajo alternativo klasičnim farmacevtskim postopkom zaradi številnih prednosti, med katere sodita tudi odsotnost topil, zlasti organskih, in izvedba celotnega procesa v eni aparaturi. Slabost tehnologij s talinami je povišana temperatura, ki je potrebna za zmehčanje oz. taljenje uporabljenih veziv. Veziva, ki jih uporabljamo pri aglomeracijah s talinami so lahko hidrofilna ali hidrofobna, med katere sodijo tudi sladkorni estri (SE). SE z visoko HLB (hidro-lipofilna) vrednostjo uporabljamo v farmacevtskih oblikah (FO) za doseganje takojšnjega sproščanja zdravilne učinkovine (ZU), SE z nizko HLB vrednostjo pa uporabljamo za doseganje podaljšanega sproščanja ZU.

V diplomski nalogi smo raziskovali uporabnost izbranih SE za doseganje podaljšanega sproščanja izbrane hidrofilne ZU. Uporabili smo SE z različnimi HLB vrednostmi: D-1803 (HLB=3), D-1805 (HLB=5), D-1807 (HLB=7), D-1809 (HLB=9) in v hitrem mešalniku izdelali granulate. Za primerjavo rezultatov sproščanja modelne ZU smo izdelali granulat, ki je kot lipofilno vezivo z nizkim tališčem vseboval gliceril behenat. Iz tablet, ki so vsebovale gliceril behenat, se je ZU sproščala počasneje kot iz tablet, kjer smo kot vezivo uporabili SE. Granulati so vsebovali različna masna razmerja ZU in SE, in sicer 1:1, 1:1,5, 1:2, v primerih vzorcev s SE D-1803, D-1805, D-1807 tudi masno razmerje med ZU in SE 1:0,5. Glede na hidro-lipofilne lastnosti SE smo pričakovali in dokazali, da je sproščanje ZU najpočasnejše iz tablet s SE D-1803 in najhitrejše iz tablet s SE D-1809. Vendar pa je razlika profilov raztapljanja ZU med poskusi s SE s HLB vrednostmi, ki so si med seboj blizu, zelo majhna. Sproščanje ZU iz tablet, ki kot vezivo vsebujejo uporabljene SE, je v vseh primerih počasnejše v primerjavi s sproščanjem modelne hidrofilne ZU iz tablet z gliceril behenatom. Dokazali smo, da večji kot je delež SE v zmesi, počasnejše je sproščanje ZU. Pri vzorcu SE-02, ki vsebuje D-1805, smo izvedli aglomeracijo pri treh različnih temperaturah (70 °C, 75 °C, 80 °C), da bi ugotovili, ali ta procesna spremenljivka vpliva na potek aglomeracije in posledično na sproščanje modelne ZU. Dokazali smo, da se sproščanje ZU iz tablet SE-02, izdelanih pri treh različnih temperaturah, med sabo ne razlikuje, kar pomeni, da s povišano temperaturo bistveno ne vplivamo na sproščanje ZU. Iz granulata SE-02, ki je nastal pri temperaturi 70 °C, smo izdelali tablete s tremi povprečnimi vrednostmi trdnosti tablet, da bi ugotovili, ali trdnost tablet signifikantno

vpliva na sproščanje ZU. Tudi v tem primeru se sproščanje ZU iz tablet med sabo ni bistveno razlikovalo.

Iz rezultatov diplomske naloge lahko potrdimo tezo, da z aglomeracijo s sladkornimi estri dosežemo podaljšano sproščanje hidrofilne ZU.

KLJUČNE BESEDE: *aglomeracija s talinami, sladkorni estri, gliceril behenat, podaljšano sproščanje hidrofilne ZU, inverzna plinska kromatografija*

ABSTRACT

Melt technologies represent alternative to conventional pharmaceutical procedures due to many advantages such as absence of solvents, especially organic, and completion of the entire process in one appliance. Increased product's temperature, which is needed for the softening or melting of binders, is the main disadvantage of melt technologies. Binders, used in melt agglomerations, can be hydrophilic or hydrophobic, where among the latter for example belong also sugar esters (SEs). SEs with high HLB (hydrophilic-lipophilic) value are being used in pharmaceutical forms to achieve an immediate drug release, whereas SEs with low HLB value are being used to achieve sustained drug release.

In the present thesis, we were studying applicability of the selected sugar esters in achieving sustained release of hydrophilic drug. We used sugar esters with different HLB values: D-1803 (HLB=3), D-1805 (HLB=5), D-1807 (HLB=7), D-1809 (HLB=9). Granules were prepared in a high shear mixer. To compare model drug release results, we created granules with glyceryl behenate as a lipophilic binder. Granulates contained the following mass ratios between drugs and sugar esters: 1:1, 1:1.5, 1:2, and the samples SE D-1803, D-1805, D-1807 had the mass ratio of 1:0.5. The slowest drug release was expected from tablets with SE D-1803 and the fastest drug release from tablets with SE D-1809. However, in the dissolution test, the differences among sugar esters with HLB values close to each other were small and insignificant. The drug release from tablets with sugar esters as binder is in all cases slower compared to the release of model hydrophilic drug from tablets with glyceryl behenate. We proved that the greater the proportion of sugar esters in the mixture, the slower will be the drug release. Sample SE-02 containing D-1805 was used to accomplish agglomeration at three different temperatures (70 °C, 75 °C, 80 °C), in order to determine whether this process variable affects the course of agglomeration and, consequently, the release of a model drug. The granulate sample SE-02, which was created at temperature 70 °C, was used to make tablets with three different average values of tablet strength to verify the influence of the tablet strength onto the drug release.

Differences in drug release from tablets made of granulates SE-02 and prepared at three different temperatures were minor, which shows that increased temperature of process does not affect the drug release. Neither does the difference in average strength of tablets.

The results of the thesis confirm the hypothesis that agglomeration involving SEs can be used to achieve a sustained release of a hydrophilic drug.

KEYWORDS: *melt agglomeration, sugar esters, glyceryl behenate, sustained drug release, inverse gas chromatography*

SEZNAM OKRAJŠAV

BU	biološka uporabnost
BSE	povratno sipani primarni elektron
DMF	dimetilformamid
DMSO	dimetilsulfoksid
EHT	napetost elektronskega snopa
FID	» <i>flame ionizator detector</i> «
FO	farmacevtska oblika
HLB	hidrofilna-lipofilna vrednost
HPC	hidroksipropilceluloza
HPMC	hidroksipropilmetilceluloza
IGC	inverzna plinska kromatografija
MEC	minimalna učinkovita koncentracija (angl. minimum effective concentration)
MTC	minimalna toksična koncentracija (angl. minimum toxic concentration)
PEG	polietilenglikol
Ph. Eur.	Evropska farmakopeja
SE	sladkorni ester
SEM	vrstični elektronski mikroskop
Tg	temperatura steklastega prehoda
THF	tetrahidrofuran
USP	Ameriška farmakopeja
WD	razdalja med detektorjem in preiskovano površino
ZU	zdravilna učinkovina

1 UVOD

1.1 Granuliranje

Granuliranje je v farmaciji zelo pomemben postopek pri izdelavi peroralnih farmacevtskih oblik (FO). Je proces združevanja finih delcev, pri čemer nastanejo skupki, granule (zrnca), v katerih je še prepoznavna njihova osnovna oblika. Granule so velikosti med 0,2 in 4,0 mm. V večini primerov je granuliranje vmesna stopnja pri izdelavi kapsul in tablet, v redkejših primerih pa so zrnca samostojna FO (1).

Granuliranje izvajamo z namenom izboljšanja pretočnih lastnosti, preprečevanja segregacije posameznih komponent iz praškaste zmesi, doseganja enakomernosti vsebnosti in izboljšanja kompaktilnosti. Pri granuliranju visoko učinkovitih zdravilnih učinkovin (ZU) zmanjšamo tveganje zaradi izpostavljenosti zaposlenih delcev ZU, dosežemo manjše tveganje za nestabilnost zaradi higroskopsnih snovi pri granulah v primerjavi s prahovi, po granuliranju pa zrnca zavzemajo manjši volumen, posledično manjši nasipni volumen ter izboljšamo kemijsko-fizikalno stabilnost ZU zaradi zmanjšane površine, ki je v stiku z zunanjim okoljem (1).

Granulacijske metode v osnovi delimo na *suho* in *vlažno* granuliranje.

Suho granuliranje poteka brez prisotnosti tekočin, kjer povezavo med delci dosežemo z direktnim stiskanjem. Potrebujemo vsaj dve napravi – napravo za tvorbo kompakdatov ali briketov ter mline za drobljenje oziroma sita za pridobivanje ustreznega velikostnega granulata. Postopek suhega granuliranja je zaradi odsotnosti tekočine in visokih temperatur primeren za termolabilne in na vlago občutljive ZU, ni pa primeren za ZU, ki jih uporabljamo v visokih odmerkih in ki vsebujejo fine praškaste delce (1).

Vlažno granuliranje se za razliko od suhega granuliranja uporablja pogosteje. Pri vlažnem granuliranju potrebujemo tekočino za aglomeriranje in vezivo. Tekočina za vlažno granuliranje mora biti hlapna, da jo pri sušenju odstranimo, in netoksična, hkrati pa je zaželeno, da ne vpliva na stabilnost ZU in/ali ostalih pomožnih snovi. Najpogosteje se kot tekočina za aglomeriranje uporabljajo voda, etanol in izopropanol, posamično ali v kombinacijah. Vezivo pri vlažnem granuliranju je običajno raztopljeno v vodi ali organskem topilu in zagotavlja adhezijo med praškastimi delci, ko se zrnca posušijo.

Ločimo tri podvrste vlažnega granuliranja (2):

- *Granuliranje pod vplivom strižnih sil* je način vlažnega granuliranja, pri katerem praškasto zmes najprej navlažimo v strižnem mešalniku (nizke sile striga, angl. low shear mixers/granulators), nastalo vlažno zmes pa potiskamo skozi sita ustrezne velikosti in jih nato posušimo;
- *granuliranje v hitro vrtečih mešalnikih* (angl. high shear mixers/granulators), kjer na začetku procesa mešamo suhe praške, ki jim nato dodamo granulacijsko tekočino. Ko nastanejo zrnca, proces ustavimo in običajno vlažno zmes sejemo z namenom razbitja večjih aglomeratov, sledi sušenje zrnec;
- *granuliranje v zvrtničenih plasteh* - tehnologija zvrtničenih plasti omogoča, da se praški obnašajo kot tekočina. Tok zraka, usmerjen navzgor skozi plast trdnih delcev, delce dvigne, jih suspendira in povzroči njihovo hitro gibanje, da ostanejo ločeni drug od drugega. Na začetku granuliranja v zvrtničenih plasteh poteka mešanje in segrevanje suhih prahov, nato sledi dodajanje granulacijske tekočine skozi šobo. V trenutku, ko delci dosežejo željeno velikost, proces granulacije ustavimo. Sledi sušenje, ki povzroči pretvorbo tekočinskih mostov v trdne.

Tako kot vsi procesi v farmacevtski industriji, se je tudi proces granuliranja skozi čas spreminjal in izboljševal. Razvile so se novejšje metode granuliranja, kot so npr. granuliranje s pomočjo par, aglomeracija s talinami, granuliranje s pomočjo penastih veziv, granuliranje z zamrzovanjem (1, 2).

V svojem diplomskem delu sem se podrobneje ukvarjala s postopkom *aglomeracije s talinami*, ki predstavlja novejši pristop granuliranja, kjer kot vezivo uporabljamo taline pomožnih snovi z nizkim tališčem, ponavadi iz skupine veziv. Pri aglomeraciji s talinami se praškasti delci povežejo v granule ob dodatku raztaljenega ali trdnega veziva, ki se med procesom raztali.

1.2 Tehnologije s talinami

Tehnologije s talinami so novejša veja farmacevtske tehnologije, ki temelji na uporabi talin polimerov oz. drugih snovi z nizko temperaturo tališča, uporabljenih namesto raztopin pomožnih snovi v različnih topilih ali samih topilih. Taline veziv se uporabljajo pri izdelavi zrnec, pelet, tablet in pri oblaganju delcev (1).

Tehnologije s talinami zaradi svojih prednosti predstavljajo alternativo klasičnim farmacevtskim postopkom. Največja prednost tehnologij s talinami je odsotnost topil, ki omogoča oblikovanje FO z ZU, ki so občutljive na vlago, zaradi odsotnosti topil pa hkrati ni potreben postopek sušenja, kar predstavlja prihranek časa in denarja. Ker pri tehnologijah s talinami ne uporabljamo organskih topil, ki so zelo draga in ki so pogosto toksična, ne onesnažujemo okolja, na kar opozarja tudi zakonodaja s tega področja, hkrati pa ni težav z njihovimi zaostanki v končnih FO (1-4). Celoten postopek tehnologije s talinami lahko izvedemo v eni aparaturi (angl. single pot), kar predstavlja dodatno prednost, hkrati pa se zmanjša število potrebnih korakov do končnega proizvoda, kar predstavlja poenostavitev in časovno optimizacijo celotnega postopka (5). S pomočjo hidrofilnih veziv lahko pripravimo FO s takojšnjim sproščanjem, z uporabo hidrofobnih veziv pa lahko izdelamo FO s podaljšanim sproščanjem (6). S termoplastičnim postopkom lahko izboljšamo topnost ZU, saj lahko izdelamo trdne disperzije, s katerimi izboljšamo biološko uporabnost (BU) slabo topnih zdravilnih učinkovin. Največja omejitev postopkov s talinami je povišana temperatura procesa, ki je potrebna za nastanek taline, zaradi česar lahko pride do kemijsko-fizikalne nestabilnosti termolabilnih ZU in pomožnih snovi (5, 7). Oprema, ki jo uporabljamo, mora biti termično izolirana, da preprečimo strjevanje taline (4), posebej v primeru, ko proces aglomeracije izvajamo z razprševanjem taline veziva («*spray on*» postopek).

Tehnologije s talinami, ki jih danes uporabljajo v farmacevtski industriji so (3):

- iztiskanje talin («*melt extrusion*»),
- aglomeracija s talinami («*melt agglomeration*»),
- oblaganje s talinami («*melt coating*»),
- dispergiranje talin («*melt dispersion*»),
- vezava trdnih disperzij, izdelanih s pomočjo talin, na adsorbente.

1.2.1 Aglomeracija s talinami

Aglomeracija s talinami je postopek, ki bi ga lahko uvrstili tako med postopke suhega granuliranja (odsotnost topil) kot tudi vlažnega, saj talina v tem primeru predstavlja tekočino za granuliranje. Aglomerate lahko klasificiramo kot granulate ali pelete, odvisno od fizikalnih lastnosti. Granulati so aglomerati nepravilnih oblik, ki imajo široko distribucijo velikosti, od 0,2 do 4,0 mm, medtem ko so pelete sferični aglomerati z ožjo

distribucijo velikosti delcev, od 0,5 do 2,0 mm (8, 11). Delci, izdelani iz talin, imajo višjo gostoto kot tisti izdelani z dodatkom vodnih raztopin veziv in so bolj enakomernih velikosti (9).

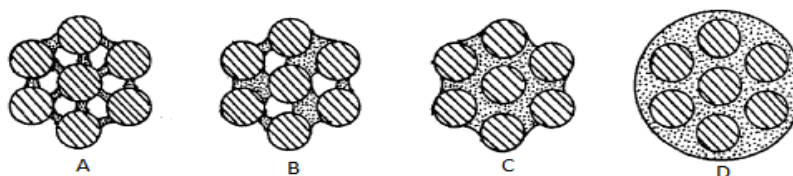
Pri aglomeraciji s talinami podobno kot pri vlažni aglomeraciji oziroma granulaciji, pretvorimo fine praške v večje skupke ob prisotnosti veziva, ki je v trdni ali raztaljeni obliki, z mešanjem v zvrtničenih plasteh ali v hitro vrtečih mešalnikih. Dodano vezivo se med procesom zaradi povišane temperature zmehča ali raztali. Energijo za segrevanje in taljenje ene ali več komponent v zmesi dovedemo z ogrevanjem granulacijske posode, ki ima dvojni plašč mešalnika, oz. s trenjem med delci, ki jih mešamo. Ponavadi k segrevanju zmesi v hitrem mešalniku pripomoreta oba procesa. Raztaljeno vezivo najprej tvori tekočinske mostove, ki povezujejo delce med sabo, po ohladitvi taline pa nastanejo trdni mostovi, zato mora biti temperatura produkta ves čas poteka aglomeracije nad temperaturo tališča veziva, ki ga uporabljamo. Vezivo, primerno za aglomeracijo s talinami, mora imeti temperaturo tališča med 50 °C in 100 °C. Pri vezivih z nižjo temperaturo tališča, t.j. pod 50 °C, je težava zaradi mehčanja pri rokovanju in shranjevanju aglomeratov, medtem ko temperatura tališča višja od 100 °C lahko povzroči kemijsko-fizikalno nestabilnost na temperaturno občutljivih snovi. Veziva, ki jih uporabljamo pri tehnologijah s talinami so najpogosteje mono-, di-, trigliceridi, polietilen glikoli, polimetakrilati in stearinska kislina (8).

Aglomeracijo s talinami lahko izvajamo v planetarnih mešalnikih, v granulatorjih z zvrtničenim zrakom, hitrih mešalnikih ali v rotorskih sistemih. Prednost vrtničnoslojnih granulatorjev je enostavno nadzorovanje temperature, vendar je pomanjkanje strižnih sil v procesu glavni razlog, da se te naprave ne uporabljajo v aglomeraciji s talinami. Za tehnologije s talinami se najpogosteje uporabljajo hitro vrteči mešalniki, saj ustvarja rotacija mešala dovolj velike strižne sile (3, 8, 10).

1.2.2 Mehanizem aglomeracije s talinami v hitrem mešalniku

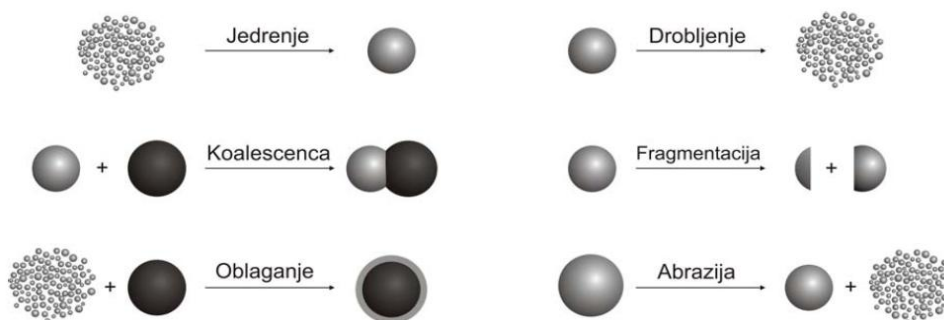
Mehanizem aglomeracije s talinami je enak vlažnemu granuliranju z izjemo odstranjevanja tekočega veziva, ki ga pri aglomeraciji s talinami ni. Rast aglomeratov je posledica kohezivnih sil, ki nastanejo zaradi tekočinskih mostov oz. mostov, ki so posledica staljene taline med trdnimi delci, pomembne pa so tudi van der Waalsove, elektrostatske in privlačne sile med delci (2). Pri tvorbi kohezijskih sil med omočenimi delci, poznamo štiri stanja – pendularno, funikularno, kapilarno in kapljično stanje.

Kapilarne sile na omočenih površinah (slika 1) so sile, ki povzročijo nastanek tekočinskih mostov/mostov staljene taline. *Fluktuacijska ali pendularna faza* nastopi na začetku, ko je tekočine/taline za aglomeriranje malo (tekočinsko nasičenje $< 0,2$) in le delno zapolni nekatere prazne prostore med delci. Ko je tekočine oz. taline več, nastopi *vlaknasta ali funikularna faza*, ki je prehodno stanje, ko se pričnejo mostovi združevati in je zrak ujet le še v nekaterih žepkih (tekočinsko nasičenje $0,2-0,8$). *Kapilno fazo* dosežemo, ko je ves interpartikulani prostor zapolnjen s tekočino oz. talino, ki sega vse do robov na površini. V tej fazi nastanejo najtrše granule. Kapilane sile v tej fazi vlečejo tekočino/talino s površja v notranjost, kar povzroči, da so delci znotraj granul popolnoma omočeni (tekočinsko nasičenje $> 0,8$). Zadnja faza kapilarnih sil je *kapljična faza*, ki nastane po dodatku prevelike količine tekočine oz. taline in je nezaželjena, saj vodi v nenadzorovano aglomeracijo. Aglomerat je na površini popolnoma obdan s tekočino/talino, ki tvori konveksno površino tekočinske kapljice (12).



Slika 1: Kapilarne sile na omočenih površinah: A) pendularna faza, B) funikularna faza, C) kapilarna faza, D) kapljična faza (povzeto po 12).

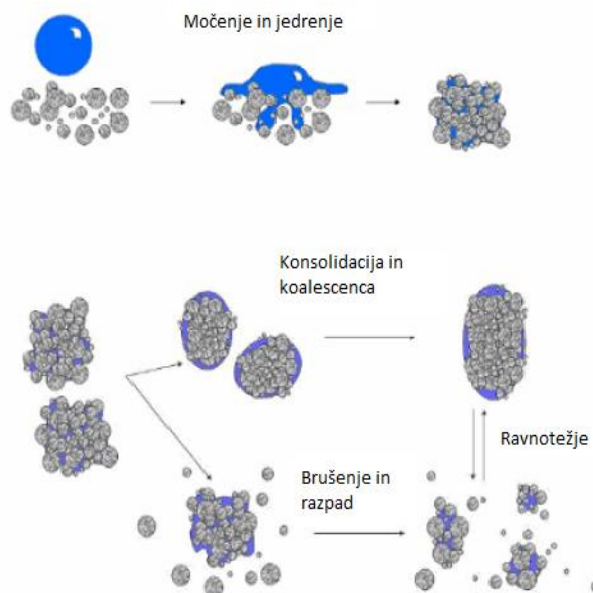
Nastanek aglomeratov s talinami je posledica različnih mehanizmov, kot so jedrenje, oblaganje, drobljenje, fragmentacija, koalescenca, abrazija (9).



Slika 2: Mehanizem rasti in razpada granul -tradicionalni pristop (povzeto po 12).

Zgornji mehanizmi rasti in razpada granul so nenatančno definirani, saj lahko jedrenje definiramo tudi kot simultano koalescenca majhnih granul, oblaganje pa kot koalescenca majhnih granul z eno veliko, zato sta Ennis in Litster (14) predlagala tri glavne mehanizme (slika 3):

- močenje in jedrenje (*»wetting and nucleation«*),
- konsolidacija in koalescenca (*»consolidation and coalescence«*),
- lomljenje in krušenje (*»attrition and breakage«*).



Slika 3: Mehanizem rasti in razpada granul-novejši pristop (14).

Močenje in jedrenje

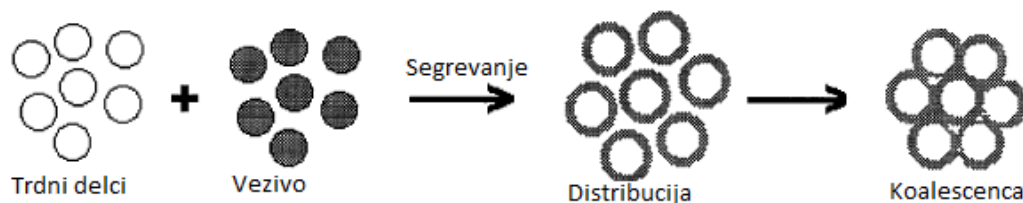
Jedrenje (nukleacija) je začetna faza aglomeracije, pri kateri nastanejo jedra ali manjši porozni aglomerati, ki so posledica močenja primarnih delcev z vezivom. Primarni delci so med seboj povezani s tekočimi mostovi v fluktuacijski oz. pendularni fazi. Pendularna faza nastopi na začetku, ko je tekočine za aglomeriranje malo in le delno zapolni prazne prostore med delci. Schæfer in Mathiesen (15) sta opisala dva mehanizma jedrenja - ***imerzijo*** in ***distribucijo***.

Z ***imerzijo*** se delci odlagajo na kapljice staljenega veziva. Mehanizem imerzije je verjetnejši, če so kapljice veziva velike, če je vezivo bolj viskozno in pri nižjih silah mešanja. Višja viskoznost in manjše sile mešanja namreč zmanjšajo verjetnost, da se bodo kapljice staljenega veziva razbile na manjše delce. Pri granulaciji v zvrtničenih plasteh so sile veliko manjše kot pri hitro vrtečem mešalniku, zato tu prevladuje imerzija (Slika 4) (12).



Slika 4: Nastanek aglomeratov z imerzijskim mehanizmom (povzeto po 12).

Pri jedrenju z *distribucijsko metodo* (slika 5) se staljeno vezivo razporedi po površini majhnih trdih delcev, iz katerih nastanejo jedra, ki se formirajo ob trkih mokrih primarnih delcev. Nastala jedra imajo rahlo porozno strukturo z ujetim zrakom, kar pri metodi z imerzijo ne zaznamo. Z manjšimi kapljicami veziva, z nizko viskoznostjo in visokimi strižnimi silami povečamo verjetnost, da se bodo jedra formirala z distribucijsko metodo. V hitrih mešalnikih so prisotne zelo velike strižne sile zato prevladuje mehanizem distribucije nastanka jeter.



Slika 5: Nastanek aglomeratov z distribucijskim mehanizmom (povzeto po 12).

Koalescenca in konsolidacija

V fazi nukleacije oz. jedrenja se število primarnih jeter zmanjšuje na račun koalescence in posledično povečevanja velikosti aglomeratov. Tendenca koalescence med delci prahov ali med delci prahov in jedri prevladuje nad tendenco koalescence med dvema jedroma, saj je potencial rasti obratno sorazmeren velikosti delcev prahov in aglomeratov (15). Glavno vlogo v fazi koalescence imajo jedra z rezidualnim topilom oz. talino na površini jeter. Talina na površini delca omogoča deformacijo površine jedra in s tem koalescenco, hkrati pa spodbuja oblikovanje aglomeratov (1). Rast aglomeratov s koalescenco je ponavadi v kapilarnem stanju, kjer je nasičenje s tekočino od 80 do manj kot 100 %. V kapljičnem stanju, kjer je nasičenje 100 % pa je nevarnost prevelikega omočenja in posledično nekontrolirane rasti aglomeratov (12).

Lomljene in krušenje

Lomljenje in krušenje (abrazija) aglomeratov je odvisno od kinetične energije, ki jo vnesemo v sistem npr. z mešanjem, in od trdnosti aglomeratov. Rast aglomeratov je tako posledica dinamičnega ravnotežja med koalescenco in lomljenjem oz. razpadom (12).

1.2.3 Pomožne snovi pri postopkih s talinami

Granule izdelane z aglomeracijo s talinami vsebujejo ZU in talino, ki ima vlogo veziva. Pri aglomeraciji s talinami uporabljamo enake pomožne snovi kot pri ostalih tehnoloških procesih, kot so polnila, razgrajevala, stabilizatorji, antioksidanti, tvorniki ogrodja. Pri aglomeraciji s talinami, kjer je zmes izpostavljena zelo visokim temperaturam, je priporočljiv dodatek antioksidantov, kot so npr. askorbinska kislina, vitamin E. Takšne pomožne snovi povečajo stabilnost ZU in ostalih snovi med procesom in v fazi shranjevanja končnih FO (3).

Veziva, ki jih uporabljamo pri tehnologijah s talinami, morajo ustrezati naslednjim kriterijem:

- temperatura tališča veziv, ki jih uporabljamo pri aglomeraciji, mora biti med 50 °C in 100 °C. Veziva s temperaturo tališča nižje od 50 °C so neprimerna, saj se lahko že pri rokovanju z njimi in pri shranjevanju zmečajo, staliyo in postanejo lepljiva. Veziva s temperaturo tališča višje od 100 °C pa predstavljajo večje tveganje za sprožitev kemijskih razpadnih reakcij oz. fizikalnih sprememb pri termolabilnih ZU in/ali pomožnih snoveh (12),
- vezivo mora biti fizikalno in kemijsko stabilno,
- viskoznost talin mora biti med 100 in 200 mPas, saj pri prenizki viskoznosti ne pride do aglomeracije, medtem ko pri visoki viskoznosti lahko pride do prekomerne in neobvladljive aglomeracije (17),
- hidrofilno-lipofilno ravnotežje (angl. hydrophilic-lipophilic balance/HLB) veziva mora zagotavljati ustrezno sproščanje ZU. Snovi s nizko HLB vrednostjo se uporabljajo z namenom podaljšane sproščanja, medtem ko se snovi z visoko HLB vrednostjo uporabljajo s ciljem povečevanja topnosti (18).

Veziva, ki jih uporabljamo pri aglomeraciji s talinami, delimo glede na afiniteto do vode na *hidrofilna* (Preglednica I) in *hidrofobna* (Preglednica II).

Mednje sodijo tudi *sladkorni estri*. Prednosti slednjih sta zlasti nizka temperatura tališča oz. zmeščanja in temperatura razpada nad 220 °C (19). Hidrofilni sladkorni estri se uporabljajo z namenom doseganja takojšnjega sproščanja ZU, medtem ko se hidrofobni sladkorni estri uporabljajo za podaljšano sproščanje ZU.

Poleg lastnosti veziv na hitrost sproščanja zdravilnih učinkovin iz sistemov izdelanih s tehnologijami taljenja vplivajo tudi lastnosti drugih v formulaciji uporabljenih pomožnih snovi. To pomeni, da lahko z uporabo primernih pomožnih snovi še bistveno vplivamo na kinetiko in tudi mehanizem sproščanja iz takšnih farmacevtskih oblik. Spremembo hitrosti ali obsega sproščanja lahko tako dosežemo z dodatki, ki povečajo poroznost farmacevtskih oblik, mednje sodijo celulozni derivati, polimetakrilati ali polivinilpirolidon (20).

Z namenom zniževanja delovne temperature procesa, preprečevanja krhkosti in neprožnosti končnih oblik, pogosto dodajamo mehčala (npr. PEG-i nizkih molekulskih mas, citratni estri). Dodatek mehčal je primeren, ko imamo opravka s termoplastičnimi vezivi, ki so v amorfni obliki (npri. nekateri polimeri, ko so HPMC, HPC, nekateri derivati polimetakrilne kisline (21).

Pri aglomeraciji s talinami, kjer je zmes izpostavljena zelo visokim temperaturam, je priporočljiv dodatek antioksidantov, kot so npr. askorbinska kislina, vitamin E, butilhidroksi anizol. Takšne pomožne snovi povečajo stabilnost zdravilne učinkovine in ostalih snovi med procesom in v fazi shranjevanja končnih FO (3).

Kot polnila pri tehnologijah s talinami uporabljamo snovi, ki se uporabljajo tudi v ostalih procesih farmacevtske tehnologije. Najpogosteje se uporablja laktoza, glukoza, saharoza, brezvodni kalcijev hidrogenfosfat in mikrokristalna celuloza (22).

Preglednica I: Hidrofilna veziva, ki jih uporabljamo pri tehnologijah s talinami (23).

VEZIVO	SINONIM	TALILNI INTERVAL [°C]
Makrogol (PEG) 1500	-	40-53
Makrogol (PEG) 3000	-	48-63
Makrogol (PEG) 6000	-	49-63
Makrogol (PEG) 8000	-	54-63
Makrogol (PEG) 10000	-	57-64
Makrogol (PEG) 20000	-	53-66
Estri, diestri, triestri glicerola in diestri PEG-a s stearinsko kislino	Gelucire® 50/13	44-50
Estri, diestri, triestri glicerola in diestri PEG-a z laurinsko kislino	Gelucire® 44/14	28-47
Poloksamer – kopolimer polietilen-polipropilen glikola	Lutrol® F68	49-53

Preglednica II: Hidrofobna veziva, ki jih uporabljamo pri tehnologijah s talinami (23).

VEZIVO	SINONIM	TALILNI INTERVAL [°C]
Gliceril monostearat	Myvaplex® 600P	47-63
Gliceril stearat	Precirol® WL2155	47-63
Gliceril palmitostearat	Precirol® ATO 5	48-57
Gliceril behenat	Compritrol® 888	67-75
Gliceril lavrat	Rylo™ MG 12	52-61
Estri PEG-a in stearinske kisline	Stearat® 6000 WL 1644	46-58
Cetil palmitat	Precifac®	47-50
Hidrogenirano ricinusovo olje	Cutina® HR	62-86
Hidrogenirano bombažno olje	Sterotex® NF	61-66
Stearinska kislina	-	46-69
Stearilni alkohol	-	56-60
Tekoči/trdni parafin	-	47-65
Čebelji vosek	-	56-60
Karnauba vosek	-	75-83

1.3 Sladkorni estri

Pri aglomeraciji s talinami kot vezivo uporabljamo tudi sladkorne estre (SE). SE, zlasti monolavrat, se že od šestdesetih let prejšnjega stoletja pogosto uporabljajo v živilski tehnologiji (saharozni monolavrat je znan kot aditiv pod oznako E473), saj med drugimi inhibirajo rast *Escherichia coli* in drugih bakterij, v farmacevtski industriji pa je njihova uporaba relativna novost. Zaradi svojih lastnosti, so brez vonja, okusa in so netoksični, se zelo pogosto dodajajo v hrano kot emulgatorji, najdemo jih pa tudi v farmacevtskih in kozmetičnih izdelkih, saj ne iritirajo oči in kože (24). So biološko razgradljivi, s pomočjo encimov se razgradijo v saharozo in proste maščobne kisline. SE pridobivamo s transesterifikacijo trigliceridov iz olj ali maščob s saharozo ob prisotnosti bazičnega katalizatorja (kalijev karbonat) pri 90 °C v dimetilformamidu (DMF) oz. dimetilsulfoksidu (DMSO) (25).

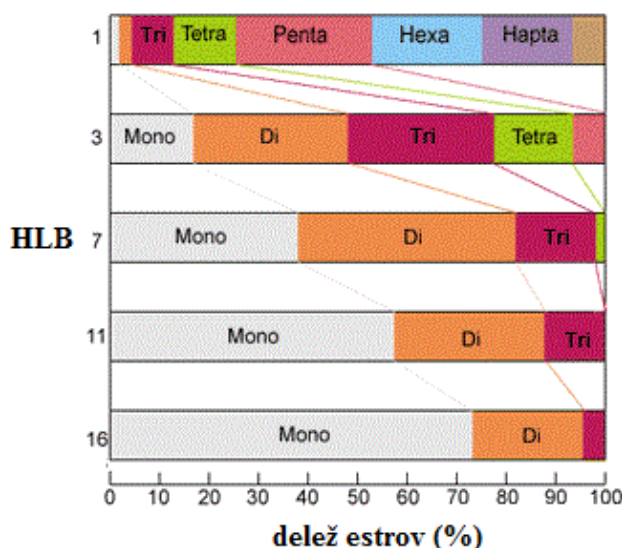
V farmacevtski industriji SE uporabljajo kot emulgatorje, solubilizatorje, pospeševalce absorpcije in kot maziva. Uporabljajo se tudi pri aglomeraciji s talinami z namenom povečanja BU v vodi slabo topnih ZU ali za doseganje podaljšanega sproščanja (26).

SE so neionske površinsko aktivne snovi, ki so sestavljene iz saharoze kot hidrofilne komponente in maščobnih kislin kot lipofilne komponente. Saharosa vsebuje 8 prostih hidroksilnih skupin, 3 primarne in 5 sekundarnih, kar omogoča nastanek različnih SE z različnimi HLB vrednosti (26). SE, ki jih uporabljajo v farmacevtski industriji so estri stearinske (C18), palmitinske (C16) in lavrinske (C12) kisline in izkazujejo HLB vrednost med 0 in 16. Večji kot je delež monoestrov v SE, višjo HLB vrednost ima SE (slika 6). SE z visokim in srednjim HLB (16-7) se uporabljajo v FO za doseganje takojšnjega sproščanja, medtem ko se SE z nizkim HLB (3-6) uporabljajo v FO s podaljšanim sproščanjem (18). Tališča sladkornih estrov, za razliko od tališč sladkorjev, ki so zelo visoka, se gibljejo med 40 in 79 °C in razpadejo šele nad 220 °C, zato so SE primerni za uporabo pri aglomeraciji s talinami (26, 27). V preglednici III so zbrani SE, ki se uporabljajo v farmaciji.

Preglednica III: Sladkorni estri, ki se uporabljajo v farmacevtski industriji (27, 28).

TIP SLADKORNEGA ESTRA		HLB VREDNOST	TALILNI INTERVAL, *T _g [°C]		TEMPERATURA RAZPADA
			Začetna točka	Vrh	
Saharoza stearat	D-1803	3	51	59, 69	238
	D-1805	5	50	57, 65	231
	D-1807	7	49	60	233
	D-1809	9	49	56	234
	D-1811	11	*49	*55	234
	D-1815	15	*49	*55	234
	D-1816	16	*49	*56	237
Saharoza palmitat	D-1615	15	*47	*54	237
	D-1616	16	*40	*48	235
Saharoza laurat	D-1216	16	*35	*47	235

Slika 6 predstavlja vpliv stopnje esterifikacije posameznih SE na vrednost HLB. Večji kot je delež monoestrov (na sliki 6 označeno s sivo barvo) v SE, večja je vrednost HLB SE. SE z HLB vrednostjo 1 poleg mono-, di- in triestrov vsebujejo še tetra-, penta-, hekso-, hepta- in oktaestre, medtem ko SE z HLB vrednostjo 3 ne vsebujejo hekso-, hepta- in oktaestre, kar pomeni, da je SE z vrednostjo HLB=3 bolj hidrofilen kot SE z HLB vrednostjo 1.



Slika 6: Vpliv stopnje esterifikacije SE na vrednost HLB (29).

Glavni proizvajalec SE je Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation, ki prodaja SE za prehrabeno (Ryoto Sugar Ester), kozmetično (Surfhope SE Cosme) in za farmacevtsko industrijo (Surfhope SE Pharma). Poimenovanje sladkornih estrov je opisano v preglednici IV.

Preglednica IV: Različno poimenovanje SE v prehrabeni, kozmetični in farmacevtski industriji.

	SE V PREHRANI	SE V KOZMETIČNIH PRIPRAVKIH	SE V FARMACIJI
ZAČETNA ČRKA	inicialka maščobne kisline	C	D
ZAČETNI ŠTEVILKI	HLB	dolžina maščobne kisline	dolžina maščobne kisline
ZADNJI ŠTEVILKI	% maščobne kisline	HLB	HLB

Poimenovanje SE na različnih področjih uporabe je predstavljeno v Preglednici IV.

V svojem diplomskem delu sem se srečala s sladkornimi estri z oznakami D-1803, D-1805, D-1807 in D-1809. Črka *D* je začetna oznaka za SE, ki se uporabljajo v farmaciji. Začetni dve številki, v našem primeru *18*, predstavljajo število C atomov v maščobni kislini, torej SE, ki smo jih uporabili v diplomskem delu, so estri stearinske kisline in saharoze. Zadnji dve številki oznake uporabljenih SE pa predstavljajo HLB vrednost, npr. v primeru D-1803 je HLB vrednost 3.

1.4 Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem

Farmacevtske oblike (FO) s prirejenim sproščanjem (*»modified-release«*) so tiste oblike, pri katerih je nadzorovano sproščanje (*»controlled release«*) doseženo zaradi spremembe hitrosti ali mesta sproščanja ZU. To omogoča posebna sestava, posebna FO ali postopek izdelave. Neustrezna kinetika sproščanja ZU iz zdravila lahko povzroči neustrezno koncentracijo ZU v plazmi, kar posledično vodi do pojava neželenih učinkov. To je zlasti pomembno pri zdravilnih učinkovinah, kjer nihanja koncentracije v plazmi niso zaželena (ZU z nizkim terapevtskim indeksom, pri terapiji z antibiotiki, močnimi analgetiki, antihipertenzivi, ...). Konstantno koncentracijo ZU v plazmi najlažje dosežemo z

infundiranjem njene raztopime, vendar je takšna dostava ZU zapletena in s strani pacienta neželena, zato oblikujemo tablete in druge peroralne FO, ki zagotavljajo podaljšano sproščanje ZU. Najbolj pogosta vrsta tablet, ki omogoča podaljšano sproščanje ZU so ogrodne tablete, saj jih lahko izdelamo s pomočjo standarnih tehnoloških procesov (31).

Cilji izdelave FO s prirejenim sproščanjem so (30, 31):

- zmanjšanje pogostosti odmerjanja in tako povečanje compliance s strani bolnikov,
- povečanje učinkovitosti ZU z lokalizacijo na mestu delovanja,
- zmanjšanje števila odmerkov in hkrati vzdrževanje optimalne koncentracije ZU, ki leži med minimalno učinkovito koncentracijo (angl. minimum effective concentration-MEC) in minimalno toksično koncentracijo (angl. minimum toxic concentration-MTC),
- zmanjšati lokalne in sistemske neželene učinke, ki so povezani z nihanjem plazemskih koncentracij,
- omogočiti napovedljivo in ponovljivo kinetiko sproščanja in
- zmanjšati akumulacijo ZU pri kroničnem zdravljenju.

Poleg številnih prednosti FO s prirejenim sproščanjem, imajo tudi slabosti, med katerimi so najpomembnejši (31):

- »*dose dumping*« v primeru filmsko obloženih FO, kjer ima obloga funkcijo nadzоровanja sproščanja ZU,
- obstrukcija črevesja zaradi nerazpadle osmozne oblike,
- pogosto slaba *in vitro-in vivo* korelacija in
- večji stroški izdelave.

Med FO s prirejenim sproščanjem uvrščamo (32):

- *FO s podaljšanim sproščanjem* (angl. prolonged, sustained release, extended release, slow release), pri katerih je sproščanje ZU oz. zdravilnih učinkovin počasnejše kot pri FO s takojšnjim sproščanjem,
- *FO z zakasnelim sproščanjem* (angl. delayed-release) so FO, ki imajo časovno zamaknjeno sproščanje ZU oz. zdravilnih učinkovin,
- *FO s pulzirajočim sproščanjem* (angl. pulsatile-release) imajo prirejeno sproščanje ZU oz. zdravilnih učinkovin v časovnih presledkih.

Zdravilne učinkovine, ki so v vodnem mediju težko topne, imajo zaradi tega že lastnosti podaljšanega sproščanja, saj je njihova hitrost raztapljanja pogosto počasnejša od hitrosti absorpcije preko bioloških membran. Zdravilne učinkovine, ki so v vodi dobro topne, pretvorimo v težje topne soli, lahko pa jih obdamo s slabo topno oblogo ali pa jih vgradimo v farmacevtske oblike, ki omogočajo prirejeno sproščanje (33).

Mehanizmi sproščanja ZU iz FO z namenom podaljšanega sproščanja (34):

- difuzijsko nadzorovano sproščanje,
- erozijsko nadzorovano sproščanje,
- sproščanje nadzorovano z raztapljanjem,
- sproščanje, ki ga nadzira osmozni tlak,
- sproščanje nadzorovano z ionsko izmenjavo,
- kombinacija zgoraj naštetih mehanizmov.

1.4.1 Ogrodni sistemi

Ogrodni sistemi so najpogostejši sistemi v skupini peroralnih FO s prirejenim sproščanjem, zlasti zaradi njihove enostavne izdelave s pomočjo konvencionalnih naprav. Sproščanje ZU iz ogrodja omogočata dva osnovna mehanizma, difuzija in raztapljanje. ZU je v ogrodnih sistemih dispergirana ali raztopljena enakomerno po celotnem volumnu nosilca. Hitrost sproščanja ZU iz ogrodnega sistema je nadzorovana s penetracijo topila v ogrodje, ki mu sledi difuzija ZU v medij ali erozija ogrodja, lahko pa je kombinacija obeh.

Slabost enostavnega monolitskega ogrodnega sistema je sprememba kinetike sproščanja, ki je na začetku 0. reda, nato pa preide v kinetiko 1. reda, saj se skozi čas spreminja dolžina difuzijske poti (35, 36).

Ogrodni sistemi so lahko *hidrofobni* in *hidrofilni*.

Hidrofobni ogrodni sistemi - snov, ki nadzira sproščanje ZU, je netopna v vodi. ZU postane razpoložljiva, ko topilo vstopi v ogrodje in jo raztopi, ravno zato je hitrost sproščanja ZU nadzorovana z njenim raztapljanjem in difuzijo skozi pore v vodi netopnega ogrodja. Pomembna lastnost ogrodnih tablet je njihova poroznost, saj vpliva na sposobnost prodiranja medija za raztapljanje v ogrodje FO. Medij lažje prodira v ogrodje in raztaplja ZU, če so pore večje. Hidrofoben ogrodni sistem vsebuje voske, gliceride, maščobne

kislina in polimere, kot je npr. etilceluloza. Hidrofobne ogrodne sisteme lahko izdelamo z direktnim stiskanjem, valjčnim granuliranjem in granuliranjem s talinami (36).

Hidrofilni ogrodni sistemi – imenujemo jih tudi nabrekajoči ogrodni sistemi. Hidrofilne ogrodne tablete so sestavljene iz ZU in polimera, ki v vodi nabreka. V stiku z medijem se okoli jedra tablete tvori gelska plast, ki nadzira sproščanje ZU. Najpogosteje uporabljen hidrofilni polimer je hidroksipropilmetilceluloza (HPMC). Uporabljajo se tudi hidroksipropilceluloza (HPC), hidroksietilceluloza, ksantani, natrijev alginat in poliakrilna kislina (Carbopol) (36).

Sproščanje ZU iz ogrodnega sistema lahko najpogosteje kinetično opredelimo z Higuchi-jevo enačbo (enačba 1). Higuchi-jeva enačba upošteva, da je raztapljanje ZU hitrejše od njene difuzije, sproščanje ZU iz ogrodja je linearno s \sqrt{t} . Takšno sproščanje ZU imenujemo Fickovo oz. difuzijsko nadzorovano sproščanje (37).

$$Q = \sqrt{D(2A - C_s)C_s t} \quad (1)$$

Q = količina ZU, sproščene ob času t

D = difuzijski koeficient ZU v topilu

A = celotna količina ZU v ogrodju

C_s = topnost ZU v hidratiranem ogrodju

2 NAMEN DELA

V diplomskem delu Maje Barbo (38) z naslovom Študij solubilizacije nitrendipina s termoplastičnim postopkom granulacije so raziskovali možnosti solubilizacije slabo topne ZU z njenim termoplastičnim aglomeriranjem z izbranimi hidrofilnimi vezivi z nizkim tališčem z namenom doseganja hitrega in popolnejšega sproščanja ZU. Uporabili so veziva iz skupine SE z visoko HLB vrednostjo, saharozni stearat D-1816 in saharozna palmitata D-1616 ter D-1615, makrogol 6000, makrogolglicerol lavrat Gelucire[®] 44/14 in poloksamer Lutrol[®] F68. Rezultati sproščanja ZU iz granulata so pokazali, da so pri vseh granulatih dosegli hitrejše raztapljanje kot pri sami ZU ali fizikalni zmesi. Najboljše rezultate so dobili z vezivom Lutrol[®] F68, dokazali so tudi, da je boljše raztapljanje ZU pri uporabi SE z višjo HLB vrednostjo.

Naše delo predstavlja nadaljevanje omenjene naloge v smislu študija uporabnosti hidrofobnih SE pri izdelavi granulotov in tablet s podaljšanim sproščanjem v vodi dobro topne ZU. Pri izdelavi granulotov bomo kot veziva uporabili SE D-1803, D-1805, D-1807 in D-1809 ter za primerjavo še gliceril behenat kot lipofilni tvorilec ogrodja, ki se pogosto uporablja za izdelavo hidrofobnih ogrodnih sistemov. Uporabo slednjega je med drugimi raziskoval tudi Li s sodelavci (39), ki je dokazal, da z uporabo gliceril behenata (Compritol 888 ATO) v ogrodnih tabletah lahko dosežemo podaljšano sproščanje hidrofilne ZU. V svojem diplomskem delu bomo preučili vpliv različnih hidro-lipofilnih lastnosti (HLB vrednost) sladkornih estrov (HLB=3, 5, 7, 9) na podaljšanje sproščanja modelne ZU. Pri granularanju smo uporabili različna masna razmerja med ZU in SE in sicer 1:1, 1:1,5 in 1:2, v primerih z vezivi D-1803, D-1805 in D-1807 smo izdelali tudi granulate z masnim razmerjem ZU in SE 2:1. S tem bomo želeli preveriti vpliv deleža hidrofobnega veziva na lastnosti granulata in tablet ter predvsem na hitrost sproščanja ZU iz FO.

Izdelanim granulatom bomo določili pretočne lastnosti, zbito in nasipno gostoto, izračunali bomo Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje ter določili porazdelitev velikosti delcev granulata s sejalno analizo. Izbrane vzorce bomo ovrednotili tudi glede na porazdelitev veziva po granulah in njihove površinske lastnosti s pomočjo inverzne plinske kromatografije, vrstičnim elektronskim mikroskopom, granulam bomo določili močljivost, s helijevim piknometrom pa bomo določili poroznost izbranim tabletam. Vpliv različnih veziv in njihovih deležev v granulatih oz. tabletah bomo preučili s testom sproščanja ZU iz tablet.

3 MATERIALI IN METODE

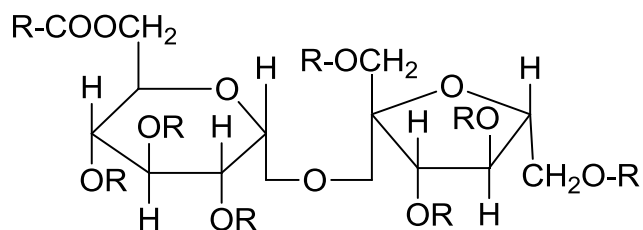
3.1 Materiali

ZU1726121	Krka, d.d., Novo mesto, Slovenija
standard ZU1726121	Krka, d.d., Novo mesto, Slovenija
Laktoza mikrokristalna 200 MESH	Krka, d.d., Novo mesto, Slovenija
Sladkorni ester D-1803	Surfhope® SE Pharma, Japonska
Sladkorni ester D-1805	Surfhope® SE Pharma, Japonska
Sladkorni ester D-1807	Surfhope® SE Pharma, Japonska
Sladkorni ester D-1809	Surfhope® SE Pharma, Japonska
Gliceril behenat »Speziol® GDB Pharma«	Cognis GmbH, Nemčija
Magnezijev stearat	Krka, d.d., Novo mesto, Slovenija
Prečiščena voda	Krka, d.d., Novo mesto, Slovenija
Metan	Messer, Slovenija
n-heksan	Kemika, Hrvaška
n-heptan	Kemika, Hrvaška
n-oktan	Ridel de Haen AG, Nemčija
n-nonan	Ridel de Haen AG, Nemčija
n-dekan	Ridel de Haen AG, Nemčija
Aceton	Merck, Nemčija
Triklorometan	Kemika, Hrvaška
Etilacetat	Kemika, Hrvaška
Tetrahidrofuran (THF)	Kemika, Hrvaška
2-propanol	Krka, d.d., Novo mesto, Slovenija
Tekoči parafin	Krka, d.d., Novo mesto, Slovenija
Silikonsko olje	Krka, d.d., Novo mesto, Slovenija

Sladkorni estri

Sladkorni estri (SE) so neionske površinsko aktivne snovi, ki so sestavljene iz saharoze kot hidrofilne skupine in maščobnih kislin kot lipofilne skupine. Saharoza vsebuje 8 prostih hidroksilnih skupin, kar omogoča izdelavo različnih sladkornih estrov s širokim intervalom HLB indeksa oz. hidro/lipofilnostjo. Sladkorni estri se med seboj razlikujejo v maščobnih

kislinah (stearinska, laurinska, palmitinska) in stopnji esterifikacije. Uporabili smo sladkorne estre z različnimi HLB vrednostmi (3, 5, 7, 9), kar je posledica različne vsebnosti monoestrov (Slika 7) (27).



Slika 7: Strukturna formula sladkornih estrov (slika povzeta po 29).

➤ **SE D-1803:**

- HLB vrednost: 3
- Maščobna kislina: stearinska kislina (C18), palmitinska kislina (C16)
- Delež estrov: distearat 21-23 %, tristearat 19-21 %, monostearat 12-14 %, dipalmitat 8-9 %
- Temperatura tališča: 51-59 °C

➤ **SE D-1805:**

- HLB vrednost: 5
- Maščobna kislina: stearinska kislina (C18), palmitinska kislina (C16)
- Delež estrov: distearat 23-25 %, monostearat 18-20 %, tristearat 15-17 %, dipalmitat 8-9 %
- Temperatura tališča: 50-58 °C

➤ **SE D-1807:**

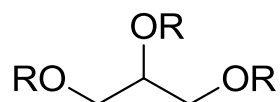
- HLB vrednost: 7
- Maščobna kislina: stearinska kislina (C18), palmitinska kislina (C16)
- Delež estrov: monostearat 25-26 %, distearat 22-23 %, tristearat 12-13%, monopalmitat 9-10 %
- Temperatura tališča: 49-60 °C

➤ **SE D-1809:**

- HLB vrednost: 9
- Maščobna kislina: stearinska kislina (C18), palmitinska kislina (C16)
- Delež estrov: monostearat 31-33 %, distearat 20-22 %, monopalmitat 11-13 %, tristearat 9-10 %
- Temperatura zmečanja: 49-56 °C

Gliceril behenat

Gliceril behenat je zmes monogliceridov (15-23 %), digliceridov (40-60 %) in trigliceridov (21-35 %) behenojske kisline (dokozanojska kislina, kemijska formula: $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{20}\text{COOH}$). Je trdna, voskasta, mastna, bela snov oz. prašek, ki je netopna v vodi, delno topna v vročem etanolu (96 %) in dobro topna v metilen kloridu. Temperatura tališča je 65-77 °C (41). Gliceril behenat je komercialno dostopen kot Compritol 888 ATO. Uporablja se v prehrambeni, kozmetični in farmacevtski industriji. V slednji se uporablja kot mazivo in vezivo. Gliceril behenat se uporablja za pripravo tablet s podaljšanim sproščanjem v vodi dobro topne ZU, saj tvori lipidni matriks, ki podaljša sproščanje ZU (42). Gliceril behenat lahko uporabljamo tudi v primeru nabrekajočih polimerov, kjer prikrijemo neprijeten okus. Uporabljamo ga v procesih aglomeracije, kjer ga razpršujemo po zmesi ali ga predhodno zmeljemo.

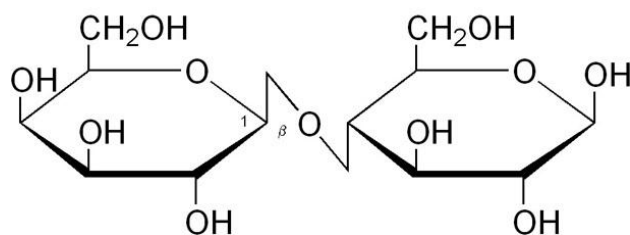


Slika 8: Strukturna formula gliceril behenata (povzeto po 43).

Laktoza

Laktoza je bel prašek, ki je dobro topen v vodi in netopen v 96 % etanolu. Spada v skupino disaharidov, sestavljena je iz D-glukoze in D-galaktoze, ki ju povezuje β -1→4 glikozidna vez. Ima dve kristalni obliki α in β , odvisno od pogojev precipitacije. Nahaja se v mleku in mlečnih izdelkih, v telesu pa se razgradi v prebavnem traktu s pomočjo encima laktaze. Empirična formula laktoze je $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$, molekulska masa 360,3 g/mol. V farmacevtski

industriji se najpogosteje uporablja kot polnilo saj je topna v vodi, je dobrega okusa, nehigroskopna, relativno inertna in biološko kompatibilna (Slika 9) (42).



Slika 9: Strukturna formula laktoze (povzeto po 42).

Magnezijev stearat

Magnezijev stearat je zmes magnezijevih soli različnih maščobnih kislin, predvsem stearinske kisline (IUPAC: oktadekanojska kislina, $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}\text{COOH}]$) in palmitinske kisline (IUPAC: heksadekanojska kislina, $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}]$). Je bel, fin, masten prašek, je netopen v vodi in etanolu (42). Magnezijev stearat se uporablja kot mazivo in antiadheziv. Zaradi svojih hidrofobnih lastnosti lahko upočasnijo sproščanje ZU iz FO.

Maziva znižajo trenje med delci in steno tabletirke med stiskanjem in izmetom tablete, saj se med steno matrične vdolbine in maso za tabletiranje naredi tanek film. Maziva lahko znižajo trdnost tablet, upočasnijo razpadnost in raztapljanje. Antiadhezivi pa znižujejo adhezijo med praškom in pečati tabletirke in tako preprečujejo lepljenje. Običajno so to iste snovi kot maziva (Mg stearat, smukec) (40).

3.2 Uporabljene naprave

Tehtnica	Mettler Toledo PD2002-S, Švica
Hitri mešalnik s stekleno posodo z ogrevalnim plaščem z volumnom 1,9 L	Pro-C-epT Mi-Pro, Belgija
Sejalnik	Hosokawa ALPINE 200LS-N, Nemčija
Naprava za določanje pretočnosti	Pharma Test PTG-S3, Sartorius, Nemčija
Naprava za določanje zbitega volumna	Jet Stampfvolumeter STAV 2003, Nemčija
Tabletirka	Wilhelm Fette, Nemčija
Analitska tehtnica	Mettler Toledo AX205, Švica
UV Spektrofotometer	Agilent 8453
Naprava za preskus raztapljanja	Erweka DT 800
Naprava za stiskanje ploščic	Specac, Anglija
Naprava za merjenje stičnega kota	KRÜSS DSA 100, Drop Shape Analyzer, Nemčija
Inverzni plinski kromatograf	Plinski kromatograf Agilent Technologies 6890N Network GC System, ZDA
Elektronski vrstični mikroskop	Vrstični elektronski mikroskop Ultra Plus Carl ZEISS, model Ultra Plus 4051, Nemčija
Helijev piknometer	Micrometrics AccuPyc II 1340, Gas Pycnometer, ZDA

3.3 Metode

3.3.1 Granuliranje s talinami v hitrem mešalniku

Granulat smo pripravili s tehnologijo s talinami z namenom izdelave FO (tablet) s podaljšanim sproščanjem hidrofilne ZU. Izdelali smo ga v ProCept Mi-Pro hitrem mešalniku s steklenim plaščem z možnostjo segrevanja ali hlajenja in z mešalom s tremi rezili ter mešalno posodo s prostornino 1,9 L, kjer lahko granuliramo 200-300 g prahov.

Vse praškaste komponente (ZU, vezivo, polnilo) smo najprej po pravilu rastočih mas natehtali v plastično vrečko. Zmes smo ročno premešali in jo prenesli v mešalno posodo hitrega mešalnika, ki smo ga (ogrevalni plašč) predhodno ogreli na zahtevano temperaturo. Pri vseh sladkornih estrih smo granuliranje izvedli pri temperaturi ogrevalnega plašča 70 °C, pri gliceril behenatu pa pri 75 °C, saj ima slednji temperaturo tališča višjo kot sladkorni estri in sicer med 65 °C in 77 °C. Dodatno pa smo izvedli granulacijo s SE D-1805 pri temperaturah 75 °C in 80 °C, da bi ugotovili ali in kako povišana temperatura procesa vpliva na potek granulacije in posledično na sproščanje ZU iz tablet. Ker je gliceril behenat na voljo kot trdi voskasti kosmiči, smo najprej potrebno količino natehtali v pateno in ga s pestilom zdrobili v prah, ter ga nato dodali v praškasto zmes v hitrovrteči mešalnik. Na kontrolni plošči smo nastavili hitrost mešala na 1000 min⁻¹ in hitrost sekala na 4000 min⁻¹. Sekalo smo vklopili proti koncu granulacije, da smo razbili večje aglomerate. Končno točko granulacije smo določili glede na navor motorja mešala. Ko se je le-ta začel povečevati in je dosegel mejo 400 mNm, smo proces za kratek čas ustavili in se tudi vizuelno prepričali ali smo dobili ustrezen produkt. V primeru, da je bila velikost aglomeratov neprimerna, smo podaljšali čas aglomeracije. Po končani fazi aglomeracije (granulacije) smo granulatu izmerili tudi temperaturo, ga prenesli na pladenj, kjer smo pustili, da se ohladi na sobno temperaturo. Nato smo ohlajeni granulat presejali skozi sito št. 18 z velikostjo odprtin 1 mm.

Naredili smo 20 različnih granulatov s štirimi različnimi sladkornimi estri, in sicer z D-1803, D-1805, D-1807 in D-1809, in gliceril behenatom (Preglednica V). Granulate smo izdelali z različnimi razmerji mase ZU in veziva, 1:1, 1:1,5 ter 1:2, v primeru D-1803, D-1805 in D-1807 pa smo poleg naštetih razmerij, izdelali tudi granulat z razmerjem ZU in SE 1:0,5. Granulate smo stabletirali s tabletirko na ekcenter Wilhelm Fette, Nemčija.

Preglednica V: Oznaka izdelanim granulatom, uporabljena veziva, razmerje med ZU in vezivom ter procesni parametri.

VEZIVO	OZNAKA	RAZMERJE	T _{heater} [°C]	ČAS MEŠANJA [min]	T _{zmesi} [°C]
D-1803	SE-01	1:1	70	28	52
	SE-06	1:2	70	7,1	51
	SE-11	1:1,5	70	8,0	52
	SE-18	1:0,5	70	47	53
D-1805	SE-02	1:1	70	17	58
	SE-07	1:2	70	4,3	55
	SE-12	1:1,5	70	5,0	56
	SE-16	1:1	80	8,5	72
	SE-17	1:1	75	15	69
	SE-19	1:0,5	70	127	57
D-1807	SE-03	1:1	70	9,9	59
	SE-08	1:2	70	2,7	50
	SE-13	1:1,5	70	3,5	55
	SE-20	1:0,5	70	120	56
D-1809	SE-04	1:1	70	7,8	55
	SE-09	1:2	70	6,9	52
	SE-14	1:1,5	70	5,8	50
gliceril behenat	SE-05	1:1	75	40	70
	SE-10	1:2	75	11	65
	SE-15	1:1,5	75	17	69

3.3.2 Vrednotenje granulata

3.3.2.1 Določitev porazdelitve velikosti delcev granulata

Porazdelitev velikosti delcev izdelanih granulatom smo določili s sejnalno analizo z napravo Hosokawa ALPINE 200LS-N, pri tem pa smo uporabili sita velikosti 71, 125, 250, 500 in 710 μm . Na sito 71 μm smo natehtali 20,0 g granulata in vse skupaj postavili v sejalnik, pokrili s pokrovom in 180 sekund odsesavali s podtlakom 1500-2000 Pa. Po končanem odsesavanju smo sito, z velikostjo odprtini 71 μm , skupaj z granulatom, ki je ostal na situ, stehali. Naslednje sito, z velikostjo odprtini 125 μm , smo stehali in nanj dali granulat, ki je ostal na prejšnjem situ. Ko smo granulat presejali skozi vsa sita, smo na podlagi rezultatov z enačbo 3 izračunali porazdelitev velikosti granulata.

$$Fn(\%) = \frac{m_v - m_n}{m_v} * 100 \quad (2)$$

m_v = masa vzorca na začetku (20,0 g)

m_n = masa vzorca, ki ostane po odsesavanju na situ n

n = sito, katerega uporabljamo

3.3.2.2 Pretočne lastnosti granulotov

Pretočne lastnosti granulotov pomembno vplivajo na izdelavo FO, saj vplivajo na enakomernost vsebnosti ZU in enakomernosti mase tablet. Metode s katerimi lahko določamo pretočne lastnosti so pretočni čas, nasipni kot, Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje ter dinamični nasipni kot. V diplomskem delu smo določili pretočne lastnosti z Carrovim in Hausnerjevim razmerjem, pretočnim časom ter nasipnim kotom.

Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje

Nasipni in zbiti volumen smo določili po farmakopejskem testu 2.9.15. Apparent volume, Ph. Eur. 7th Ed. V 250 mL merilni valj smo nasipali 100 g granulata, odčitali nasipni volumen in po enačbi 3 izračunali nasipno gostoto. Valj z granulatom smo postavili v Jet Stampfvolumeter STAV 2003 stresalnik in ga stresali s 1250 udarci. Po končanem stresanju smo odčitali zbit volumen in po enačbi 4 izračunali zbito gostoto. Carrov indeks (C.I., enačba 5) in Hausnerjevo razmerje (HR, enačba 6) smo izračunali s pomočjo nasipnih in zbitih volumnov.

$$\rho_n = \frac{m_v}{V_n} \quad (3)$$

m_v = masa granulata, ki smo ga nasipali v valj

V_n = nasipni volumen

ρ_n = nasipna gostota

$$\rho_z = \frac{m_v}{V_z} \quad (4)$$

m_v = masa granulata, ki smo ga nasipali v valj

V_z = zbiti volumen

ρ_z = zbita gostota

$$C.I. (\%) = \frac{\rho_z - \rho_n}{\rho_z} * 100 = \frac{V_n - V_z}{V_n} * 100 \quad (5)$$

$$HR = \frac{\rho_z}{\rho_n} = \frac{V_n}{V_z} \quad (6)$$

ρ_z = zbita gostota

ρ_n = nasipna gostota

V_n = nasipni volumen

V_z = zbiti volumen

Večja kot je sprememba volumna po stresanju, večji je Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje, slabše so pretočne lastnosti. Razdelitev pretočnosti granulata glede na Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje prikazuje preglednica VI.

Preglednica VI: Opredelitev pretočnih lastnosti granulotov glede na Hausnerjevo razmerje in Carrov indeks po Ph. Eur. 7th Ed.

PRETOČNE LASTNOSTI	HAUSNERJEVO RAZMERJE	CARROV INDEKS (%)
Odlične	1,00-1,11	1-10
Dobre	1,12-1,18	11-15
Zmerne	1,19-1,25	16-20
Sprejemljive	1,26-1,34	21-25
Slabe	1,35-1,45	26-31
Zelo slabe	1,46-1,59	32-37
Zelo, zelo slabe	>1,60	>38

Pretočni čas in nasipni kot

Pretočnost snovi je sposobnost pretakanja snovi in je odvisna od lastnosti delcev, t. j. njihove velikosti in porazdelitve velikosti, oblike, površinskih lastnosti, vlažnosti. Pri manjših delcih (< 100 μm) imajo privlačne sile med njimi zelo pomembno vlogo, medtem ko je pri večjih delcih (> 100 μm) pomembnejša gravitacija. Pri manjših delcih je pretočnost, zaradi prevlade kohezijskih sil nad gravitacijskimi, slabša (44).

Pretočni čas smo določali po farmakopejskem testu – 2.9.16. Flowability, Ph. Eur. 7th Ed. Pretočnost granulata smo izvedli z napravo Pharma Test PTG S-3, kjer smo 100 g granulata stresli v lij. Odprtina v lijaku je imela premer 10 mm ± 0,01 mm, hitrost mešala je bila 15 min⁻¹. Na koncu meritev smo iz naprave odčitali pretočni čas in nasipni kot. Prahovi oz. granulat, ki ga spustimo skozi lij, na ravni površini pod lijem tvori stožec. Kot plašča stožca imenujemo nasipni kot. Pretočne lastnosti določene glede na nasipni kot predstavlja preglednica VII.

Preglednica VII: Pretočne lastnosti v odvisnosti od izmerjenega nasipnega kota po Ph. Eur. 7th Ed.

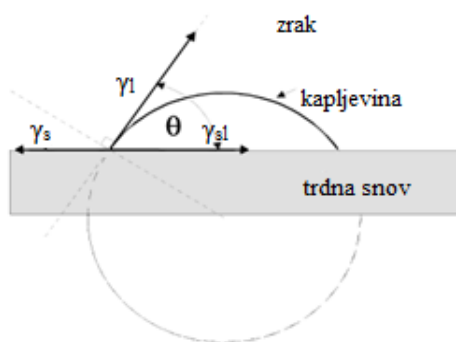
PRETOČNE LASTNOSTI	NASIPNI KOT (°)
Odlične	25-30
Dobre	31-35
Zmerne	36-40
Sprejemljive	41-45
Slabe	46-55
Zelo slabe	56-65
Zelo, zelo slabe	>66

3.3.3 Merjenje stičnega kota

Ko na trdo površino kapnemo kapljevino in se kapljevina na vodoravni ploskvi trdnine umiri, oklepa tangenta na gladino kapljevine ob stiku s trdnino kot θ (*theta*) – kot močenja oz. stični kot (slika 9). Kot močenja je odvisen od medfazne napetosti med kapljevino in zrakom (γ_l), med kapljevino in trdnino (γ_{sl}) ter med trdnino in zrakom (γ_s). Ko se rob kapljevine ne premika v vodoravni smeri, je vsota vseh površinskih sil, ki delujejo nanj, enaka nič, takrat velja (44):

$$\gamma_s - \gamma_{sl} = \gamma_l \cos \theta \quad (7)$$

Kapljevina moči trdnino, če je kot močenja $< 90^\circ$ oz. $\cos \theta > 0$. Mejna primera sta $\theta=0^\circ$, ko kapljevina absolutno moči trdnino, in $\theta=180^\circ$, ko kapljevina ne moči trdnine. Takrat se med kapljevino in trdnino vrine zrak, kapljevina se ne dotika trdnine (44).



Slika 9: Ravnovesje sil, katerim je izpostavljena kapljevina po nanosu na trdno površino (45).

S pomočjo stiskalnice Specac smo s silo 500 N izdelali iz vzorcev fizikalnih zmesi in granulatov SE-01, SE-02, SE-03, SE-04, SE-05, SE-07, SE-12, SE-16, SE-17, SE-19 ploščice z maso 250 mg. Ploščice smo postavili v napravo KRÜSS DSA 100 in na njih kanili 0,5 µL demineralizirane vode.

3.3.4 Test raztapljanja

Sproščanje ZU iz tablet s podaljšanim sproščanjem smo testirali z aparaturo ERWEKA DT 800 s košaricami velikosti 100 Mesh (aparatura 1 – Ph. Eur. in USP). Medij za raztapljanje je bila prečiščena voda, segreta na 37 °C ± 0,5 °C. Posode za raztapljanje smo napolnili z 900 ml medija, ga segreti do zahtevane temperature, v košarice smo dali tablete, ki so vsebovale 75 mg ZU. Hitrost mešanja smo nastavili na 100 rpm. Raztopine vzorcev so bile odvzete avtomatično po 1., 2., 3., 4., 6., 8., 10., 12., 14., 16., 18., 20., 22. in 24. uri. Uporabili smo 10 µm filtre za avtomatično vzorčenje.

Koncentracijo raztopljene ZU smo določili UV spektrofotometrično s spektrofotometrom Agilent 8453. Po končanem merjenju smo določili koeficient izhlapevanja (enačba 8) in ga upoštevali pri izračunu koncentracije sproščene ZU (enačba 9). Metodo kvantifikacije smo izvajali pri valovni dolžini 274 nm.

$$k_{izhl} = \frac{V_m - V_k}{\text{zadnji čas vzorčenja}} \quad (8)$$

k_{izhl} = koeficinet izhlapevanja (mL/h)

V_m = začetni volumen medija za raztapljanje (mL)

V_k = volumen medija v posodi na koncu analize (mL)

$$\%razt_{izhl} = \%razt_n \frac{V_m - k_{izhl} * t_n}{V_m} \quad (9)$$

$\% razt_{izhl}$ = % raztopljene ZU ob času n z upoštevanjem izhlapevanja medija

$\% razt_n$ = % raztopljene ZU ob času n

V_m = začetni volumen medija za raztapljanje (mL)

k_{izhl} = koeficient izhlapevanja

t_n = čas vzorčenja

Da bi ugotovili ali se posamezni profili sproščanja med sabo razlikujejo oz. ali so podobni, smo izračunali tudi faktor f_2 po enačbi 10. Posamezna profila sproščanja ZU sta med sabo podobna, če je faktor f_2 med 50 in 100.

$$f_2 = 100 - \frac{25}{\ln 10} * \ln \left(1 + \frac{w}{n} \right) \quad (10)$$

w = vsota kvadratov razlik med % sproščene ZU med referenčno in testno paralelko v vseh časovnih točkah

n = število časovnih točk

3.3.5 Inverzna plinska kromatografija

Vzorci SE-01, SE-02, SE-04, SE-05, sladkorne estre D-1803, D-1805, D-1807, D-1809, gliceril behenat in modelno ZU smo natehtali v suho stekleno kolono, ki smo jo na obeh koncih zatesnili s silanizirano stekleno volno. Stekleno kolono z dolžino 20 cm in premerom 3 mm smo prepihovali s helijem. Pri merjenju smo kot standardna nepolarna topila uporabili heksan, heptan, oktan, nonan, dekan. Tetrahidrofuran, etilacetat, aceton in kloroform pa smo uporabili kot standardna polarna topila. Merili smo pri neskončnem razredčenju standardov, ki ustreza meji detekcije aparata in nam omogoča proučevanje interakcij med molekulami plinske in trdne faze. Z računalniškim programom Chemstation smo določili čas, potreben za elucijo injiciranih parnih faz od injektorja do FID (*»Flame Ionization Detector«*) detektorja. Retencijski čas standardov nam pove, kolikšna je interakcija s stacionarno fazo, na podlagi tega podatka pa določimo polarni in nepolarni del površinske energije. Meritve smo izvajali pri temperaturi 30 °C. Na kromatogramu smo iz položaja simetričnih vrhov določili retencijski čas injiciranih par. Iz izmerjenih retencijskih časov smo izračunali retencijski volumen nosilnega plina za posamezen standard. Retencijski volumen V_n (enačba 11) predstavlja razliko med volumnom mobilne faze

(nosilnega plina), ki je potreben za elucijo standarda iz kolone in ničelnim volumnom, t.j. volumnom nosilnega plina, ki je potreben za elucijo standarda, ki ne vstopa v interakcije z vzorcem (običajno metan) (46).

$$V_n = jF(t_r - t_0) \quad (11)$$

V_n = retencijski volumen

j = korekcijski parameter, ki upošteva stisljivost nosilnega plina

F = volumski pretok nosilnega plina

t_r = retencijski čas injicirane parne faze standarda

t_0 = retencijski čas plina, ki ne vstopa v interakcije z vzorcem

Zaradi stisljivosti nosilnega plina upoštevamo korekcijski faktor j (enačba 12). Izračunamo ga s pomočjo poznavanja tlaka na vhodu plina v kolono, pri čemer sklepamo, da je tlak na izhodu kolone enak atmosferskemu.

$$j = \frac{3\left(\frac{P_{in}}{P_{out}}\right)^2 - 1}{2\left(\frac{P_{in}}{P_{out}}\right)^3 - 1} \quad (12)$$

j = korekcijski faktor, ki upošteva stisljivost nosilnega plina

P_{in} = tlak na vhodu plina v kolono

P_{out} = tlak na izhodu kolone, ki je enak atmosferskemu tlaku (101,30 kPa)

Izračun nepolarnih lastnosti trdne površine

Izračun nepolarnih lastnosti temelji na Fowkesovi predpostavki, da je nepolarni prispevek k adhezijskemu delu med dvema površinama geometrijska sredina nepolarnih sil posameznih površin (enačba 13).

$$W_a = 2\sqrt{\gamma_s^d \gamma_l^d} \quad (13)$$

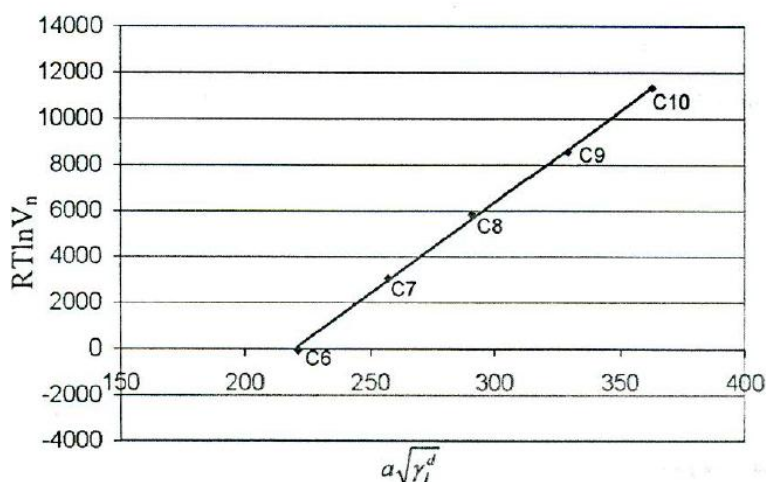
γ_s^d = nepolarni prispevek k površinski energiji trdne snovi

γ_l^d = nepolarni prispevek k površinski napetosti tekočine

Nepolarni prispevek k prosti površinski energiji trdne snovi določimo z uporabo alkanov, ki vstopajo v interakcije s trdno površino le z Londonovimi disperzijskimi silami. Nepolarni del površinske energije izračunamo s pomočjo enačbe 14:

$$RT\ln V_n = 2N_a \sqrt{\gamma_s^d} a \sqrt{\gamma_l^d} + C \quad (14)$$

Merimo retencijski čas alkanov z različno dolžino verige (heksan, heptan, oktan, nonan, dekan). V diagramu odvisnosti $RT\ln V_n$ od produkta med površino molekule standarda in kvadratnim korenem nepolarnega prispevka k površinski napetosti tekočine ($a\sqrt{\gamma_l^d}$) narišemo premico. Iz njenega naklona ($2N_a a\sqrt{\gamma_l^d}$) izračunamo vrednost nepolarnega dela površinske proste energije trdne snovi (γ_s^d) (slika 10).

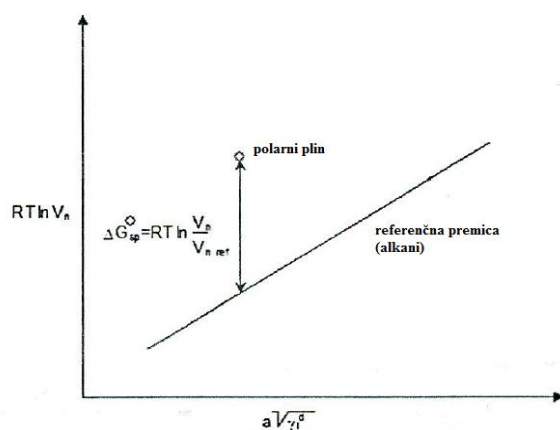


Slika 10: Diagram linearne odvisnosti $RT\ln V_n$ od $a\sqrt{\gamma_l^d}$ pri uporabi alkanov z različno dolžino verige (44).

Izračun polarnih lastnosti trdne površine

Polarne interakcije imenujemo specifične, opredeljujemo jih kot Lewisove kisló-bazične ali kot elektron donor-elektron akceptor interakcije.

Eksperimentalne točke v diagramu $RT\ln V_n = f(a\sqrt{\gamma_l^d})$ (slika 11), ki ustrezajo polarnemu standardu, ležijo na referenčno premico, ki ustreza n-alkanom, saj potekajo med njimi in stacionarno fazo tudi specifične (polarne) interakcije. Pri določeni vrednosti $a\sqrt{\gamma_l^d}$ predstavlja razlika med točko, ki ustreza polarnemu standardu in referenčno premico specifični del spremembe standardne proste energije desorpcije, ΔG_{sp}^0 . Ta je v sorazmerju s specifičnimi kisló-bazičnimi interakcijami (enačba 15).



Slika 11: Prikaz določitve polarne komponente proste površinske energije (46).

$$\frac{-G_{sp}^0}{AN^*} = K_A \frac{DN}{AN^*} + K_D \quad (15)$$

ΔG_{sp}^0 = sprememba standarne proste energije desorpcije

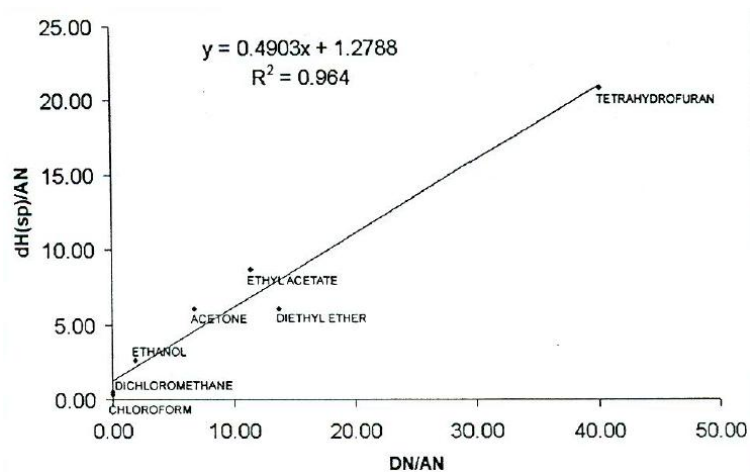
AN^* = korigirana vrednost elektron akceptorskega števila

DN = elektron donorsko število

K_A = kislinski parameter (naklon premice)

K_D = bazičen parameter (odsek na ordinati)

Korigirane AN vrednosti (AN^*) se ujemajo z entalpijo tvorbe produktov med $(C_2H_5)_3PO$ in proučevano kislino. Kisle in bazične komponente površinske energije lahko določimo grafično (slika 12). Naklon premice predstavlja vrednost K_A , odsek na ordinati pa vrednost K_D .



Slika 12: Določitev kisle in bazične komponente površinske energije vzorca s pomočjo diagrama (46).

3.3.6 Merjenje poroznosti tablet

Navidezno gostoto tablet smo določili s piknometrom po Hubardu. Merjenje trdnih snovi s piknometri je možno le, če snov s tekočino ne reagira, se v njej ne raztaplja in če tekočina popolnoma moči trdno snov. V štiri čase smo nalili silikonsko olje, tekoči parafin, navadno jedilno olje in 2-propanol, ter v njih potopili tablete. Ugotovili smo, da iz čaše kjer je bila tableta potopljena v tekoči parafin, uhaja najmanj mehurčkov, zato smo poroznost tablet določali s slednjim. Najprej smo izvedli kalibracijo piknometra z destilirano vodo z znano gostoto ($\rho_{25\text{ }^\circ\text{C}}$). Termostatiran piknometer na 25 °C smo tehtali (m_1), nato smo dodali medij in termostatirali 1 uro ter ponovno tehtali (m_2). Volumen piknometra smo izračunali po enačbi 16.

$$V_{pikn} = \frac{m_2 - m_1}{\rho_{25\text{ }^\circ\text{C}}} \quad (16)$$

m_1 = masa praznega piknometra

m_2 = masa piknometra in destilirane vode

$\rho_{25\text{ }^\circ\text{C}}$ = gostota destilirane vode pri 25 °C

Ko smo določili volumen piknometra pri delovni temperaturi, natočimo medij (m_2) (tekoči parafin) in ga termostatiramo 1 uro. S pomočjo znanega volumna piknometra izračunamo gostoto medija z enačbo 17.

$$\rho_{medija} = \frac{m_2 - m_1}{V_{pikn}} \quad (17)$$

m_1 = masa praznega piknometra

m_2 = masa piknometra in medija

V_{pikn} = volumen piknometra termostariranega pri delovni temperaturi

Ko smo določili volumen piknometra in gostoto medija, smo termostarirali očiščen piknometer na delovno temperaturo, tehtali prazen piknometer in maso označili z m_1 . V piknometer smo vstavili tablete in vse skupaj termostatirali 1 uro, maso smo označili z m_2 . V piknometer s tabletami smo vlili medij, ga zaprli in pustili stati toliko časa, da se vse skupaj termostatira 1 uro. V mediju ne smemo zaznati nobenih mehurčkov ali razbarvanj. Po končanem termostatiranju času smo piknometer s tabletami in medijem tehtali (m_3).

Izračun navidezne gostote tablet:

Masa tablet:

$$m_{tbl} = m_2 - m_1 \quad (18)$$

m_1 = masa praznega piknometra

m_2 = masa piknometra in tablet

Celotna masa:

$$m_{celotna} = m_3 - m_1 \quad (19)$$

m_1 = masa praznega piknometra

m_3 = masa piknometra, tablet in olja

Masa olja:

$$m_{olja} = m_{celotna} - m_{tbl} = m_3 - m_2 \quad (20)$$

m_2 = masa piknometra in tablet

m_3 = masa piknometra, tablet in olja

Volumen olja:

$$V_{olja} = \frac{m_{olja}}{\rho_{olja}} \quad (21)$$

m_{olja} = masa olja v piknometru

ρ_{olja} = gostota olja

Volumen tablet:

$$V_{tbl} = V_{pikn} - V_{olja} \quad (22)$$

V_{pikn} = volumen piknometra

V_{olja} = volumen olja izračunan po enačbi 21

Navidezna gostota tablet:

$$\rho_{tbl} = \frac{m_{tbl}}{V_{tbl}} \quad (23)$$

m_{tbl} = masa tablet

V_{tbl} = volumen tablet

S helijevim piknometrom določamo skeletno gostoto (gostoto ogrodja) tablet. V celico za vzorec vložimo stehtan trden vzorec neznanega volumna. Zapremo ventile in v celico za vzorec spustimo znano množino helija. Helijev piknometer deluje na osnovi plinskega zakona in nam poda skeletni volumen merjenega vzorca v cm^3 . Skeletno gostoto tablete naprava izračuna tako, da deli zatehto vzorca s skeletnim volumnom. Helij se pri določanju skeletne gostote uporablja zaradi velikosti atoma ($r=0,318\text{\AA}$), ki omogoča prodiranje tudi v majhne pore in zaradi njegove inertnosti, ki izključuje adsorpcijo na trdne površine (44). Uporabljali smo helijev piknometer *micromeritics AccuPyC II 1340, Gas Pycnometer* z naslednjimi nastavitvami:

Equilib. Rate = 0,020 psig/min

Expansion Volume = 9,1496 cm^3

Cell Volume = 11,7000 cm^3

purge fill pressure = 19,500 psig

Number of Purges = 10

Poroznost tablet ε [%] izračunamo po enačbi 24:

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\rho_{tbl}}{\rho_{skel}}\right) \times 100 \quad (24)$$

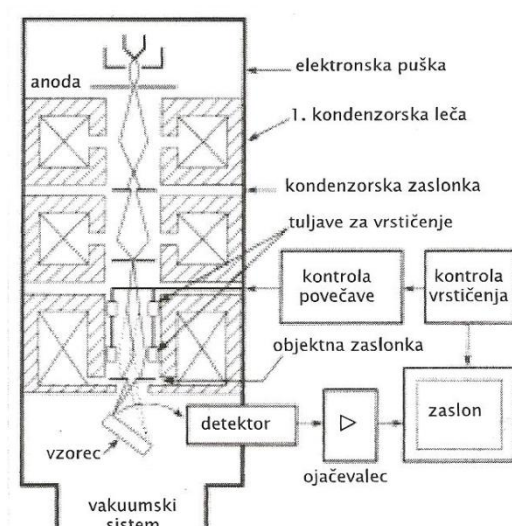
ρ_{tbl} = navidezna gostota tablet

ρ_{skel} = skeletna gostota tablet

3.3.7 Vrstični elektronski mikroskop

Delovanje SEM:

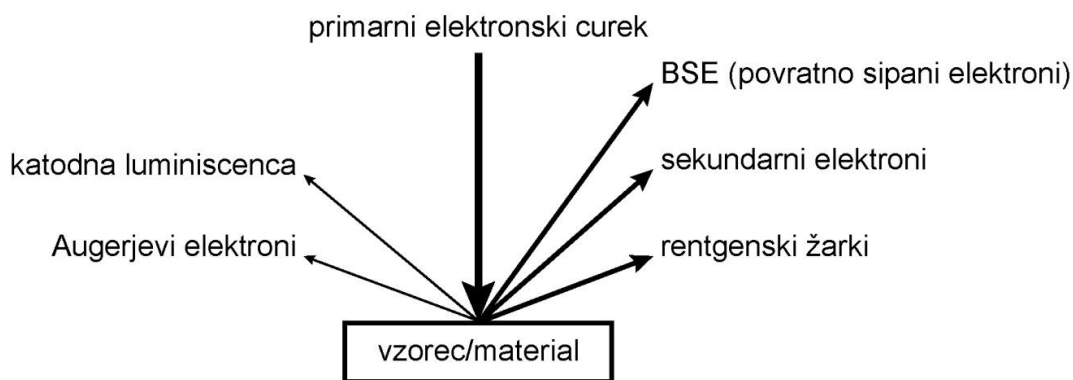
Z vrstični elektronskim mikroskopom (angl. Scanning Electron Microscope-SEM) opazujemo topografijo in površino vzorcev. Omogoča velik razpon povečave od 20-kratne do 300000-kratne, zanj je značilna zelo dobra ločljivost, izrazita globinska ostrina. S SEM lahko opazujemo različne materiale, kot so npr. kovine, zlitine, steklo, polimeri, organski material. Princip delovanja SEM prikazuje slika 16. Vir elektronov je elektronska puška, v kateri je katoda, sestavljena iz volframa. Pri segrevanju katode nastane emisija elektronov. Primarne elektrone pospešujemo z napetostjo na anodi. Sistem elektromagnetnih leč in zaslonk usmerja elektronski curek na vzorec. Curek premikamo (»vrstičenje«) s pomočjo tuljav, ki so v spodnjem delu kolone mikroskopa. Z objektno lečo fokusiramo curek elektronov v zelo tanko konico. Signal elektronov iz vzorca zbere detektor, ojačan signal pa se prenese na katodni zaslon (47).



Slika 16: Delovanje vrstičnega elektronskega mikroskopa (48).

Interakcija elektronov z materialom:

Signali so posledica trka elektronov v trdno snov in so posledica elastičnega in neelastičnega sipanja primarnih elektronov atomih snovi (slika 17). Neelastično sipanje se dogaja na elektronskem oblaku atoma, nastanejo sekundarni elektroni, karakteristični rentgenski žarki, Augerjevi elektroni, katodna luminiscenca. Elastično sipanje pa je posledica interakcije z atomskim jedrom, kjer nastanejo povratno sipani primarni elektroni (BSE) (47).



Slika 17: Interakcija elektronskega snopa s trdno površino vzorca (47).

Priprava vzorca:

Vzorec smo dali na aluminijast nosilec, na katerega smo predhodno nalepili karbonsko folijo. Vzorec smo enakomerno in v tanki plasti nanесли na površino karbonske folije. Tako pripravljene vzorce smo vstavili v komoro in jo vakumirali. Vzorec smo analizirali pod ustrezno povečavo s spodaj navedenimi nastavitvami:

WD (razdalja med detektorjem in preiskovano površino) = 3,3 - 3,7 mm

EHT (napetost elektronske puške/elektronskega snopa) = 1,00 kV

Aperture size (odprtost zaslonke, ki detektira SE elektrone) = 30,00 μ m

Mag (povečava) = 200x, 500x, 5000x

Detektor = SE2

4 REZULTATI IN RAZPRAVA

4.1 Granuliranje s talinami v hitrem mešalniku

Granuliranje s SE smo izvajali pri temperaturi 70 °C, pri gliceril behenatu pa pri 75 °C, saj ima slednji temperaturo tališča višjo kot SE. Merili smo čas granuliranja, po končanem granuliranju pa smo granulat dali na pladenj in mu izmerili temperaturo zmesi. Iz preglednice V je razvidno, da je čas granuliranja v vseh primerih obratnosorazmeren deležu veziva v zmesi. Najkrajši čas granuliranja je v vzorcih, kjer je masno razmerje ZU in veziva 1:2, saj je v tem primeru na voljo največ veziva za nastanek aglomeratov, kar pomeni, da aglomerati nastanejo hitreje kot v primeru, kjer je na voljo manj veziva. Najdaljši čas granuliranja pa je v primeru masnega razmerja ZU in veziva 2:1. Čas granuliranja je odvisen tudi od hidrofobnosti SE, saj granuliranje v primeru SE-01, ki vsebuje SE D-1803 in je med izbranimi SE najbolj hidrofoben, poteka najdlje med vzorci, kjer je masno razmerje ZU in SE 1:1, v primeru SE-04, ki pa vsebuje D-1809, pa je granuliranje poteklo najhitreje in sicer v 7,8 minutah.

Temperaturo zmesi smo izmerili takoj po končanem granuliranju s talinami, vendar le-ta ko zmes damo na pladenj, hitro pade, zato je bila v vseh primerih nižja od tiste temperatura, pri kateri je proces potekal (preglednica V).

4.2 Porazdelitev velikosti delcev granulata

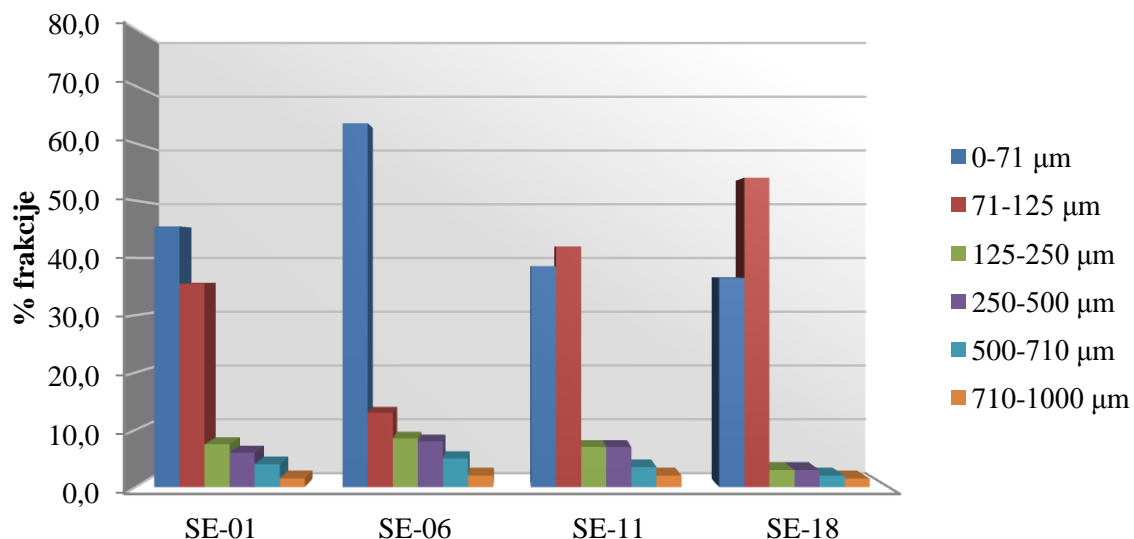
Porazdelitev velikosti delcev granulata naj bi bila čim ožja, saj to vpliva na nadaljnje procese, v našem primeru tabletiranje s tabletirko Hanseaten, Wilhelm Fette in kasneje tudi na sproščanje ZU. V preglednici VIII so predstavljeni deleži frakcij velikosti delcev izdelanih granulotov. Porazdelitev velikosti delcev granulata smo določili s sejalno analizo s sejalnikom Hosokawa ALPINE 200LS-N.

Preglednica VIII: Deleži posameznih frakcij izdelanih granulatov.

VEZIVO	POSKUS	0-71 μm [%]	71-125 μm [%]	125-250 μm [%]	250-500 μm [%]	500-710 μm [%]	710-1000 μm [%]
D-1803	SE-01	45,5	35,5	7,5	6,0	4,0	1,5
	SE-06	63,5	13,0	8,5	8,0	5,0	2,0
	SE-11	38,5	42,0	7,0	7,0	3,5	2,0
	SE-18	36,5	54,0	3,0	3,0	2,0	1,5
D-1805	SE-02	15,0	40,0	24,5	11,5	5,5	3,5
	SE-07	33,5	20,5	15,0	13,5	11,5	6,0
	SE-12	35,5	20,5	16,0	12,0	8,5	7,5
	SE-16	8,0	17,0	34,5	19,0	9,0	12,5
	SE-17	10,0	32,0	32,5	13,5	6,5	5,5
	SE-19	68,0	28,0	3,0	1,0	0,0	0,0
D-1807	SE-03	18,5	31,5	24,0	13,0	5,5	7,5
	SE-08	33,0	17,5	15,5	14,0	9,5	10,5
	SE-13	29,5	21,5	18,5	12,5	10,0	8,0
	SE-20	73,5	24,5	1,0	0,5	0,5	0,0
D-1809	SE-04	21,5	26,0	23,5	11,5	8,5	9,0
	SE-09	25,5	12,5	11,0	17,0	13,0	21,0
	SE-14	18,0	10,5	13,5	16,5	16,5	25,0
gliceril behenat	SE-05	3,5	5,0	12,0	24,5	20,5	34,5
	SE-10	5,5	3,5	10,0	24,5	21,0	35,5
	SE-15	2,5	3,0	5,5	22,0	23,5	43,5

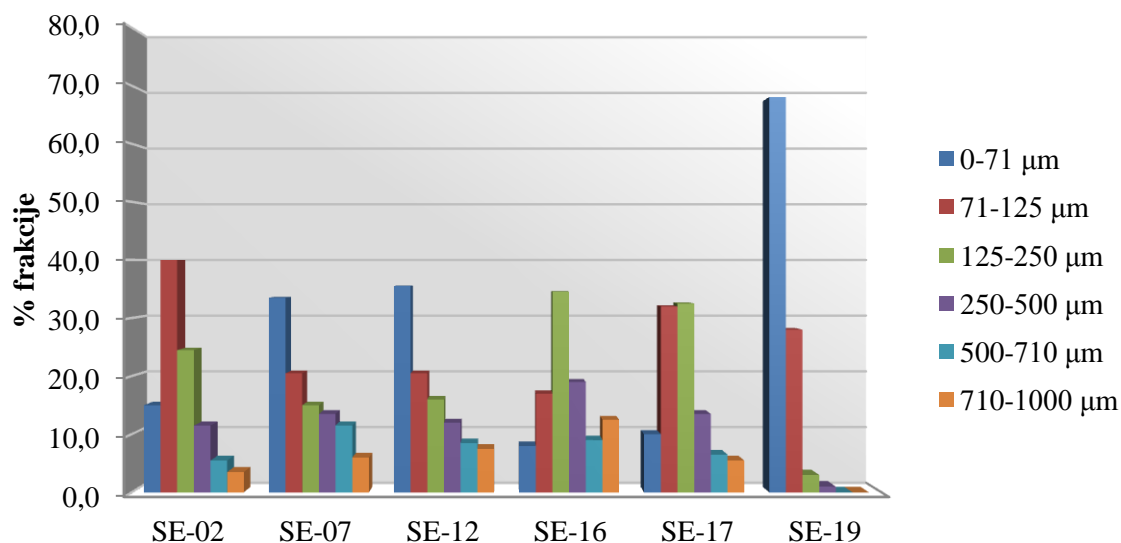
Porazdelitev velikosti delcev granulata se med posameznimi vzorci razlikuje, saj je le-ta odvisna od veziva, količino veziva v zmesi, časa aglomeriranja, določitve končne točke aglomeracije, temperature grelnega plašča hitrega mešalnika in posledično tudi temperature zmesi.

Pri vzorcih z vezivom D-1803 (slika 18) opazimo, da je največji delež aglomeratov z velikostjo delcev med 0 in 71 μm , kar kaže na velik delež nezaglomeriranih izhodnih delcev prahov. Iz tega podatka lahko sklepamo, da pri vzorcih z vezivom D-1803 aglomeracija ni potekla v celoti, čeprav je proces aglomeracije, kot je razvidno iz preglednice V, potekal dlje kot aglomeracija pri vzorcih, ki vsebujejo ostale SE. Vzrok slabega povezovanja delcev pri granuliranju pripisujemo slabemu razprostiranju D-1803 po površini delcev prahov. Predvidevamo, da bi lahko večji delci pri aglomeraciji s SE D-1803 nastali, če bi dodali površinsko aktivne snovi. Lahko pa bi tudi poskusili SE D-1803 drugega proizvajalca in bi mogoče dobili ugodnejši rezultat aglomeracije.



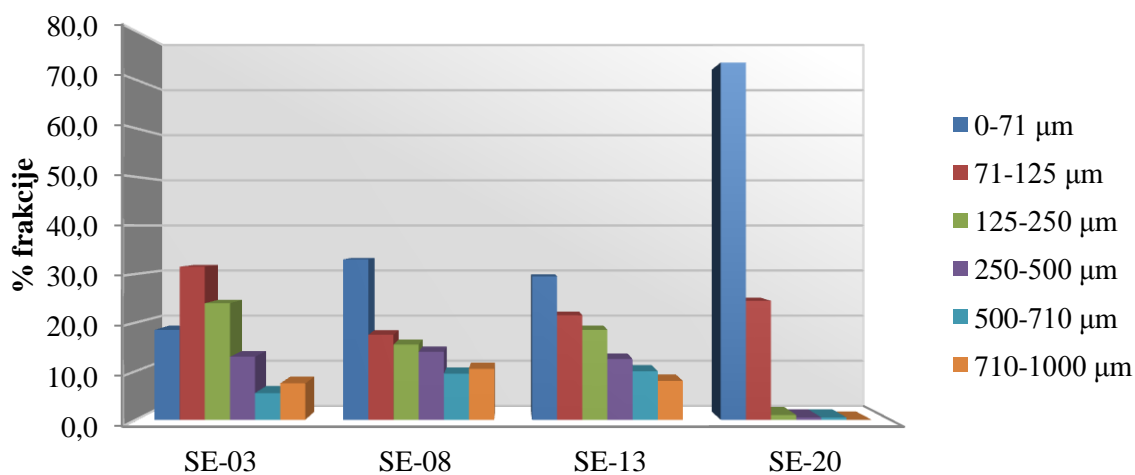
Slika 18: Porazdelitev velikosti delcev pri granulatih z vezivom SE D-1803. Pri vzorcu SE-01 je razmerje med ZU in vezivom 1:1, pri SE-06 1:2, pri SE-11 1:1,5 in pri SE-18 2:1.

Pri granulatih, kjer smo kot vezivo uporabili SE D-1805 v razmerju ZU in SE 1:1, smo izvedli granularanje pri treh različnih temperaturah grelnega plašča, in sicer pri 70 °C, 75 °C ter 80 °C, z namenom da bi ugotovili kako povišana temperatura procesa vpliva na aglomeracijo zmesi in posledično tudi na sproščanje ZU (slika 19). Pri vzorcu SE-02 predstavlja največji delež aglomerata frakcija 71-125 µm, v primeru SE-07 in SE-12, kjer je razmerje med ZU in SE 1:2 oz. 1:1,5, opazimo velik delež aglomeratov v frakciji 0-71 µm, kar je posledica nepopolne aglomeracije. V vzorcu SE-19, kjer je najmanjša vsebnost veziva D-1805, opazimo zelo velik delež delcev v frakciji 0-71 µm, saj je bilo na razpolago premalo veziva za nastanek aglomeratov. Iz slike 19 je razvidno, da je aglomeracija v primerih SE-16 in SE-17 potekla v večji meri kot v primeru SE-02, kjer smo imeli enako sestavo fizikalne zmesi. Predvidevamo, da se pri nižji temperaturi ne raztali celotna količina SE. Največji delež delcev pri vzorcih SE-16 in SE-17 je v frakciji 125-250 µm.



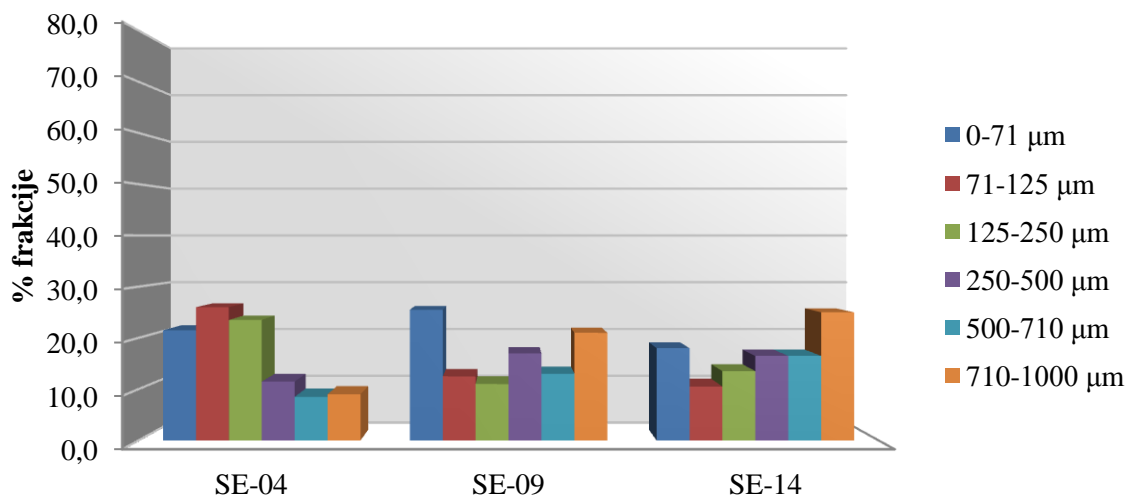
Slika 19: Porazdelitev velikosti delcev, kjer smo kot vezivo uporabili sladkorni ester D-1805. Pri SE-02 je razmerje ZU in vezivom 1:1, pri SE-07 1:2, pri SE-12 1:1,5, pri SE-16 1:1 (T=80 °C), pri SE-17 1:1 (T=75 °C), pri SE-19 2:1.

Porazdelitev velikosti delcev aglomeratov, kjer smo kot vezivo uporabili SE D-1807 je zelo podobna porazdelitvi vzorcev, kjer smo uporabili D-1805. Vzorec SE-20 vsebuje v frakciji z najmanjšo velikostjo delcev kar 73,5 % celotne zmesi, kar je posledica nezadostne količine veziva, ki je potrebna za nastanek in rast aglomeratov (slika 20).



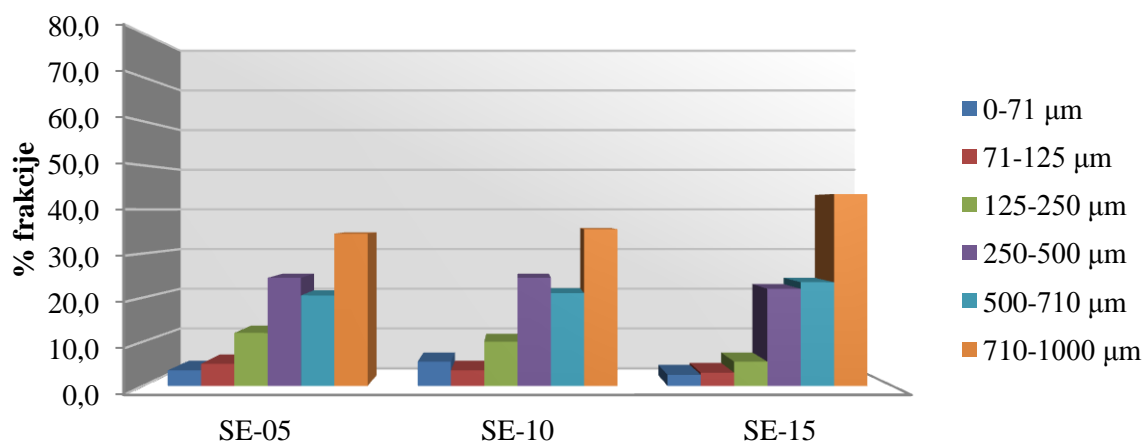
Slika 20: Porazdelitev velikosti delcev granulatov z vezivom D-1807. Pri SE-03 je razmerje med ZU in vezivom 1:1, pri SE-08 je razmerje 1:2, pri SE-13 1:1,5, pri SE-20 je razmerje 2:1.

Pri granuliranju z D-1809 smo dobili večje delce granulata, kot pri granulaciji z ostalimi sladkornimi estri, kar je razvidno iz podatka deleža frakcije 710-1000 μm , ki je pri SE-09 21 % celotne zmesi in pri SE-14 25 %. Opazimo tudi enakomernejšo porazdelitev velikosti delcev granulata kot v primerih s SE D-1803, D-1805 in D-1807 (slika 21).



Slika 21: Porazdelitev velikosti delcev pri vzorcih z vezivom D-1809. Pri SE-04 je razmerje med ZU in vezivom D-1809 1:1, pri SE-09 1:2, pri SE-14 1:1,5.

V vseh vzorcih, kjer smo uporabili gliceril behenat smo dobili zelo velik delež granulata v frakciji 710-1000 μm . Iz preglednice V je razvidno, da je čas granuliranja v primeru gliceril behenata daljši kot pri granuliranju z ostalimi vezivi, kar je lahko posledica tega, da so bili delci gliceril behenata, ki smo ga morali najprej zdrobiti v pateni, večji kot so bili delci SE in so potrebovali več časa, da so se popolnoma stali. Takšna porazdelitev velikosti delcev granulata je lahko tudi posledica prepozne vizuelne določitve končne točke ali pa je posledica večjih delcev samega gliceril behenata.



Slika 22: Porazdelitev velikosti delcev pri vzorcih z gliceril behenatom. Pri SE-05 je razmerje med ZU in vezivom 1:1, pri SE-10 je 1:2, pri SE-15 je 1:1,5.

4.3 Pretočne lastnosti granulatov

4.3.1 Pretočni čas, nasipni kot

V preglednici VIII so zbrani podatki o pretočnem času, nasipnem kotu, nasipnem in zbitem volumnu ter nasipni in zbiti gostoti.

Preglednica VIII: Pretočni čas, nasipni kot, nasipni volumen in gostota, zbiti volumen in zbita gostota.

POSKUS	PRETOČNI ČAS [s]	NASIPNI KOT [°]	NASIPNI VOLUMEN (V _n) [mL/g]	ZBITI VOLUMEN (V _s) [mL/g]	NASIPNA GOSTOTA (ρ _n) [g/mL]	ZBITA GOSTOTA (ρ _s) [g/mL]
SE-01	43,5	39,6	1,72	1,40	0,58	0,71
SE-06	74,0	37,7	1,77	1,44	0,56	0,70
SE-11	71,7	40,6	1,70	1,36	0,59	0,74
SE-18	26,1	30,2	1,54	1,36	0,65	0,74
SE-02	19,7	32,3	1,48	1,32	0,68	0,76
SE-07	37,3	31,9	1,70	1,40	0,59	0,71
SE-12	37,9	34,7	1,71	1,45	0,58	0,69
SE-16	21,4	31,5	1,56	1,36	0,64	0,74
SE-17	21,3	31,5	1,52	1,32	0,66	0,76
SE-19	17,3	34,4	1,50	1,26	0,67	0,79
SE-03	27,8	32,1	1,55	1,35	0,65	0,74
SE-08	38,8	38,2	1,75	1,43	0,57	0,70
SE-13	45,2	33,3	1,76	1,52	0,57	0,66
SE-20	22,3	33,3	1,44	1,22	0,69	0,82
SE-04	40,5	35,2	1,69	1,41	0,59	0,71
SE-09	26,1	38,0	1,79	1,51	0,56	0,66
SE-14	52,8	37,0	1,89	1,51	0,53	0,66
SE-05	22,5	31,0	1,80	1,56	0,56	0,64
SE-10	15,6	33,4	1,76	1,52	0,57	0,66
SE-15	21,1	31,3	1,76	1,56	0,57	0,64

Iz preglednice VIII je razvidno, da manjši kot so delci, daljši je pretočni čas in hkrati tudi večji nasipni kot. Če primerjamo rezultate z vezivom D-1803, kjer so najmanjši delci, opazimo, da sta pretočni čas in nasipni kot bistveno večja kot pri ostalih granulatih. Granulat z gliceril behenatom, ki ima največji delež frakcije 710-1000 μm, ima najkrajši pretočni čas in najmanjši nasipni kot, saj je pri večjih delcih večji vpliv gravitacijska sila,

medtem ko pri manjših nadvladujejo kohezijske sile. Nasipna in zbita gostota sta odvisni od porazdelitve velikosti delcev. Pri vseh poskusih je zbita gostota večja od nasipne, kar kaže na delce s široko porazdelitvijo velikosti.

4.3.2 Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje

V preglednici IX je predstavljena pretočnost granulata glede na izračunan Carrov indeks in Hausnerjevo razmerje.

Preglednica IX: Določitev pretočnih lastnosti vzorcev s pomočjo Carrovega indeksa in Hausnerjevega razmerja.

POSKUS	CARROV INDEKS [%]	HAUSNERJEVO RAZMERJE	PRETOČNOST GRANULATA
SE-01	18,3	1,22	zmerna
SE-06	20,0	1,25	zmerna
SE-11	20,3	1,25	zmerna
SE-18	11,7	1,13	dobra
SE-02	10,5	1,11	odlična
SE-07	16,9	1,20	zmerna
SE-12	15,9	1,19	zmerna
SE-16	13,5	1,15	dobra
SE-17	13,2	1,15	dobra
SE-19	16,0	1,19	zmerna
SE-03	12,4	1,14	dobra
SE-08	18,4	1,23	zmerna
SE-13	13,6	1,16	dobra
SE-20	15,3	1,18	dobra
SE-04	16,9	1,20	zmerna
SE-09	15,6	1,18	dobra
SE-14	19,7	1,25	zmerna
SE-05	12,7	1,14	dobra
SE-10	13,5	1,16	dobra
SE-15	11,3	1,12	dobra

S pomočjo izračunanega Hausnerjevega razmerja oz. Carrovega indeksa in s predpisi iz Evropske farmakopeje, vidimo, da imajo vsi granulati s SE D-1803 zmerne pretočne lastnosti, v primeru SE-18 so pretočne lastnosti dobre. Granulati s SE D-1805 v razmerju z

maso ZU 1:1 imajo odlične pretočne lastnosti (pri temperaturi granuliranja 70 °C), oz. dobre pretočne lastnosti (pri temperaturama granuliranja 75 °C in 80 °C). SE-07, SE-12 in SE-19, ki prav tako vsebujejo vezivo D-1805, vendar v razmerjih 1:2, 1:1,5 in 2:1, imajo zmerne pretočne lastnosti. SE-03, SE-13 in SE-20 imajo glede na farmakopejski predpis dobre pretočne lastnosti, medtem ko ima SE-08 zmerne (vsi trije vsebujejo D-1809). Granulat z gliceril behenatom ima v vseh treh vzorcih dobre pretočne lastnosti.

4.4 Sproščanje modelne ZU iz tablet

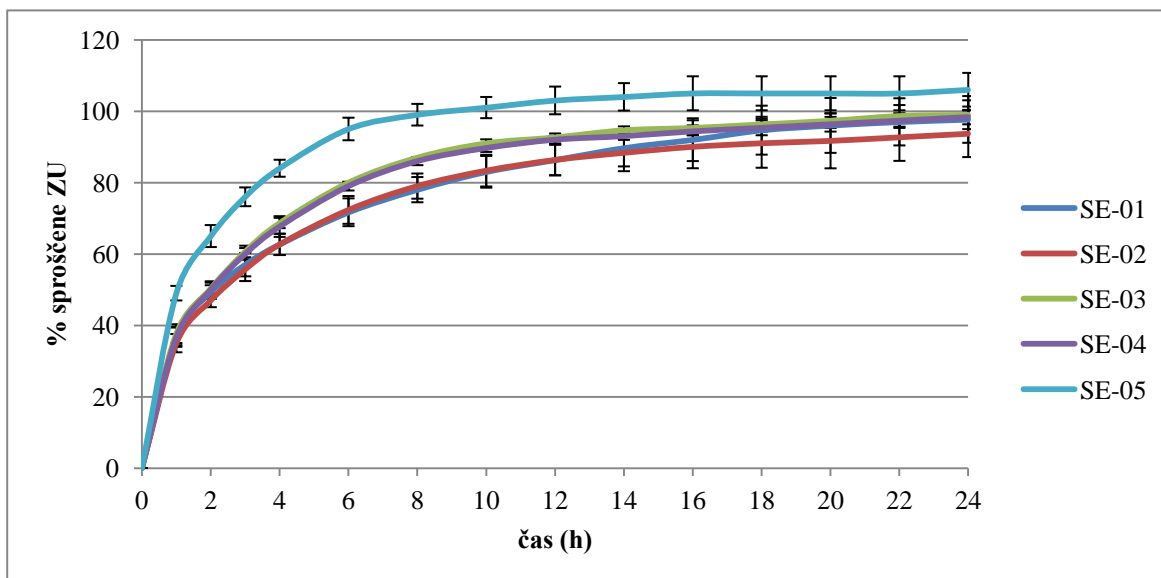
Modelna ZU je hidrofilna in se skoraj v celoti absorbira v sistemski krvni obtok po peroralni aplikaciji. Če jo vgradimo v sistem, ki omogoča podaljšano sproščanje, se pojavi manjša verjetnost pojava neželenih učinkov, zaradi katerih veliko pacientov prekine terapijo s preiskovano ZU. V diplomskem delu smo želeli preveriti, ali z granulacijo s talinami, s sladkornimi estri, lahko dosežemo podaljšano sproščanje hidrofilne ZU. Sproščanje ZU iz tablet, kjer smo uporabili sladkorne estre z različnimi HLB vrednostmi, smo primerjali s sproščanjem ZU iz tablet, ki vsebujejo gliceril behenat z HLB vrednostjo 2. Pri testu raztapljanja ZU smo tudi raziskovali vpliv deleža SE v tabletah. Izdelali smo tablete z različnimi razmerji ZU in SE, in sicer 1:1, 1:1,5, 1:2 in 2:1. Iz aglomeratov vzorca SE-02, smo izdelali tablete z različno trdnostjo (35 N, 55 N, 82 N) in preverili ali trdnost tablet vpliva na sproščanje ZU. V vseh navedenih primerih smo opravili test raztapljanja s košaricami (aparatura 1 – Ph. Eur. in USP) v prečiščeni vodi, predhodno segreti na $37 \pm 0,5$ °C.

Najprej smo izvedli test sproščanja ZU iz tablet z različnimi sladkornimi estri ter za primerjavo tudi z gliceril behenatom (slika 23). Razmerje med maso ZU in vezivom je bilo v navedenih poskusih 1:1.

Profili sproščanja ZU iz tablet, ki kot vezivo vsebujejo SE v razmerju 1:1, a z različno HLB vrednostjo, so zelo podobni. Pričakovali smo, da bo sproščanje iz tablet z D-1803 (SE-01) najpočasnejše, saj ima le-ta SE najnižjo HLB vrednost med uporabljenimi sladkornimi estri. Najpočasnejše sproščanje modelne ZU pa smo dejansko ugotovili pri vzorcu SE-02, ki kot vezivo vsebuje D-1805. Takšen rezultat sproščanja ZU je lahko posledica nepopolne aglomeracije s SE D-1803, kar je razvidno tudi iz rezultatov sejalne analize. Tudi sproščanje iz tablet SE-03 (D-1807) in SE-04 (D-1809) je med sabo podobno

($f_2=95,0$) kljub temu, da ima SE D-1807 nižjo HLB vrednost kot SE D-1809. To je lahko tudi posledica popolnejše aglomeracije v primeru SE-04, kjer smo dobili večje aglomerate kot v primeru D-1807. Po končanem testu sproščanja ZU je na dnu košaric, kjer smo prejeli tablete s SE D-1803 in SE D-1805, ostala nabrekla tableta, v primeru SE D-1807 in SE D-1809 pa je ostal prozoren, bel gel, v primeru gliceril behenata pa je po končanem testu sproščanja ostala skoraj nespremenjena tableta. To dokazuje, da je Compritol 888 ATO povzročil nastanek inertnega ogrodnega sistema, medtem pa predvidevamo, da SE ne podaljšajo sproščanja samo zaradi svoje lipofilnosti, ampak tudi preko nastanka gela, kar dodatno upočasni sproščanje. Znano je namreč, da lahko sladkorni estri z višjo HLB vrednostjo tvorijo gel, ki nastane zaradi tvorbe vodikovih vezi med prostimi hidroksilnimi skupinami saharoze. Večji kot je delež monoestrov v SE, močnejši gel nastane, zato najmočnejši gel med izbranimi sladkornimi estri nastal pri SE z HLB vrednostjo 9 (49). Predvidevamo, da je podaljšano sproščanje pri naših vzorcih s sladkornimi estri odvisno od dveh lastnosti, in sicer HLB vrednosti (SE z nižjo HLB vrednostjo tvorijo bolj lipofilno ogrodje) in geliranja samih SE (kar je odvisno od deleža monoestrov). Tako imamo pri vzorcu SE-01, ki vsebuje SE D-1803, najnižjo HLB vrednost, hkrati pa tudi najmanjši delež monoestrov (12-14 %) in posledično najšibkejši gel. Pri vzorcih SE-02 (D-1805), SE-03 (D-1807), SE-04 (D-1809) se z višanjem HLB vrednosti hkrati tudi zvišuje delež monoestrov (v SE D-1805 je 18-20 %, v D-1807 25-26 %, v D-1809 pa 31-33%). Vrednosti nad 100 % sproščene ZU pri testu sproščanja modelne ZU iz tablet v primeru SE-05 pripisujemo nehomogenemu vzorcu.

Z uporabo SE smo dosegli podaljšano sproščanje ZU glede na sproščanje ZU iz tablet z gliceril behenatom, vendar so razlike med sproščanjem ZU iz tablet, kjer smo uporabili SE z različnimi HLB vrednostmi, zelo majhne, zlasti med SE-01 in SE-02, ter med SE-03 in SE-04. To je lahko posledica različnih HLB vrednosti, različne možnosti nastanka gela in njihove čvrstosti, hkrati pa lahko na sproščanje ZU vpliva porazdelitev velikosti delcev granulata, ki je odvisna od uspešnosti postopka aglomeracije s talinami.



Slika 23: Sproščanje modelne ZU iz tablet z različnimi vezivi v razmerju 1:1.

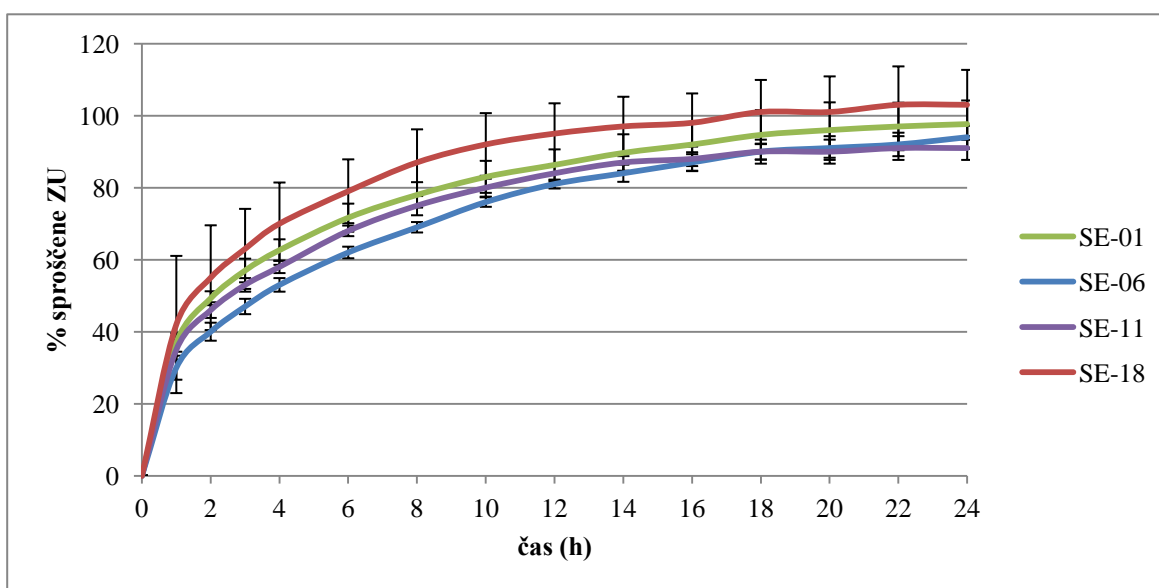
S pomočjo faktorja f_2 (angl. similarity factor) smo ugotovili ali sta posamezna profila sproščanja ZU med sabo podobna (Preglednica X).

Preglednica X: Primerjava podobnosti profilov sproščanja ZU med vzorci s faktorjem f_2 .

REFERENČNA PARALELKA	TESTNA PARALELKA	f_2	UJEMANJE
SE-01	SE-02	84,1	DA
SE-01	SE-03	70,6	DA
SE-01	SE-04	68,4	DA
SE-01	SE-05	45,9	NE
SE-02	SE-05	48,6	NE
SE-04	SE-05	54,2	DA

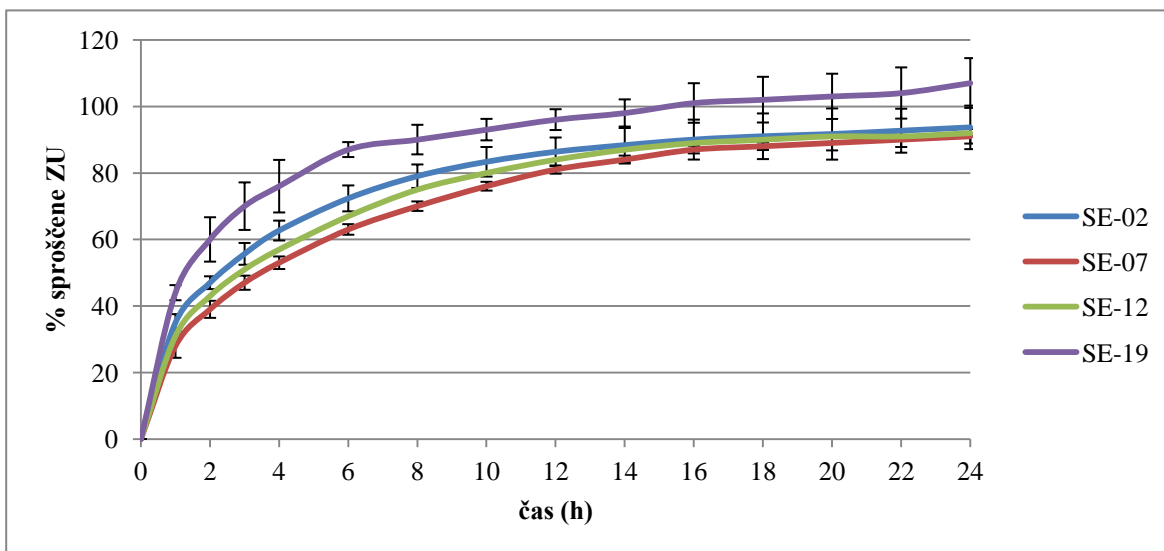
Iz preglednice X je razvidno, da večja kot je razlika v HLB vrednosti in deležu monoestrov, večja je razlika med profili sproščanja. F_2 faktor je manjši od 50 samo med SE D-1803 in gliceril behenatom ter SE D-1805 in gliceril behenatom, kar pomeni, da profili sproščanja v omenjenih primerih med seboj niso podobni.

Z namenom, da bi raziskali vpliv različnih razmerij mas med ZU in SE, smo izvedli tudi teste sproščanja iz tablet z različnimi deleži SE. SE-01, SE-06, SE-11, SE-18 vsebujejo kot vezivo SE D-1803. Razmerje med ZU in SE v primeru SE-18 je 2:1, pri SE-11 je 1:1,5 pri SE-06 1:2 ter pri SE-01 1:1 (slika 24). Rezultati sproščanja so pričakovani, saj je najpočasnejše sproščanje iz SE-06, ki vsebuje največji delež SE D-1803. Najhitrejše sproščanje pa je iz tablet SE-18, kjer je bilo na voljo za aglomeracijo najmanj veziva. Faktor f_2 med vzorcema SE-06 in SE-18 znaša 48,6, kar pomeni, da se profila sproščanja med sabo statistično (bistveno) razlikujeta.



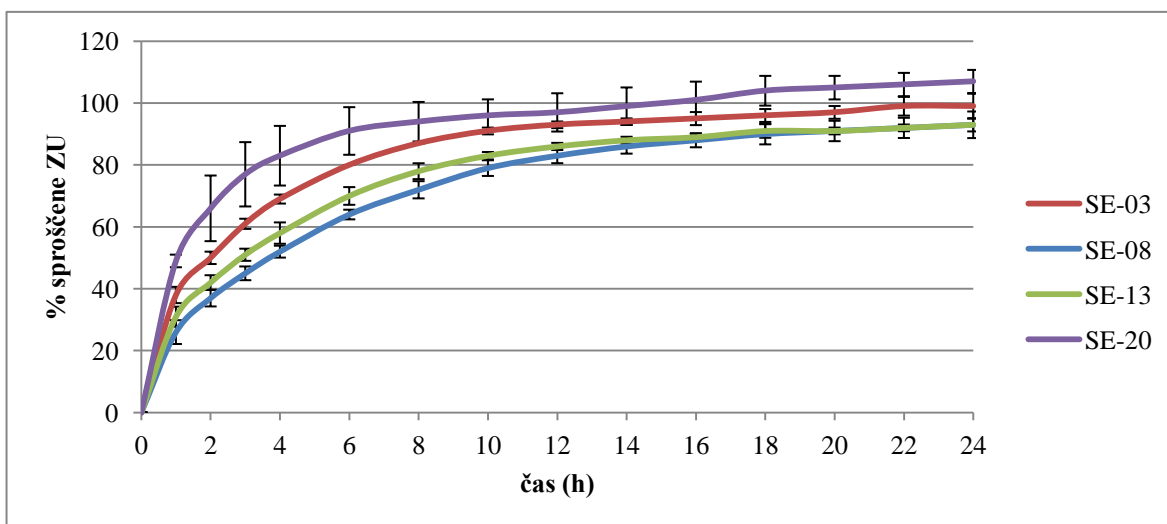
Slika 24: Sproščanje modelne ZU iz tablet, ki kot vezivo vsebujejo SE D-1803.

Slika 25 prikazuje sproščanje modelne ZU iz tablet, izdelanih iz vzorcev SE-02, SE-07, SE-12 in SE-19, kjer smo kot vezivo uporabili SE D-1805. Pri vzorcu SE-07, kjer je največji delež SE, se je ZU iz tablet sproščala najpočasneje, v primeru SE-19 pa se je ZU sprostil najhitreje, saj je bilo v tem primeru najmanj veziva na voljo. V primeru SE-19 se je v 5-ih urah sprostil okoli 80 %, medtem ko se je v primeru SE-07 sprostil 20 % manj ZU. Iz dobljenih rezultatov lahko sklepamo, da na sproščanje ZU vpliva delež SE v zmesi. Faktor podobnosti med vzorcema SE-07, kjer je sproščanje ZU najpočasnejše, in SE-19, kjer je sproščanje ZU najhitrejše, znaša 43,2.



Slika 25: Sproščanje modelne ZU iz z tablet s SE D-1805.

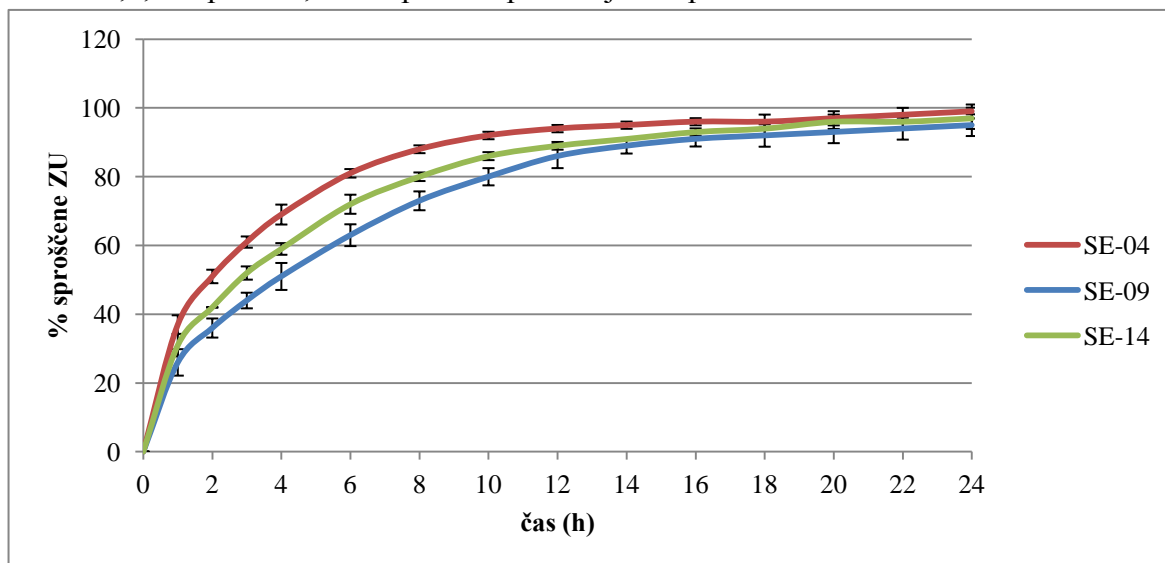
Slika 26 predstavlja sproščanje ZU iz tablet, kjer smo pri granulaciji kot vezivo uporabili D-1807. Tudi v teh primerih se je ZU najpočasneje sproščala iz tablet, kjer je razmerje med maso SE in ZU 2:1, najhitreje pa v primeru SE-20, kjer je masa SE polovico manjša kot je masa ZU. Opazimo, da se profili sproščanja pri SE D-1807 malenkost bolj razlikujejo med sabo kot pri SE D-1803 in SE D-1805, kar dokazuje tudi izračunan faktor f_2 med vzorcema SE-08 in SE-20, ki znaša 39,7 in je nižji od faktorje f_2 pri SE D-1803 in D-1805.



Slika 26: Sproščanje modelne ZU iz tablet, kjer smo uporabili SE D-1807.

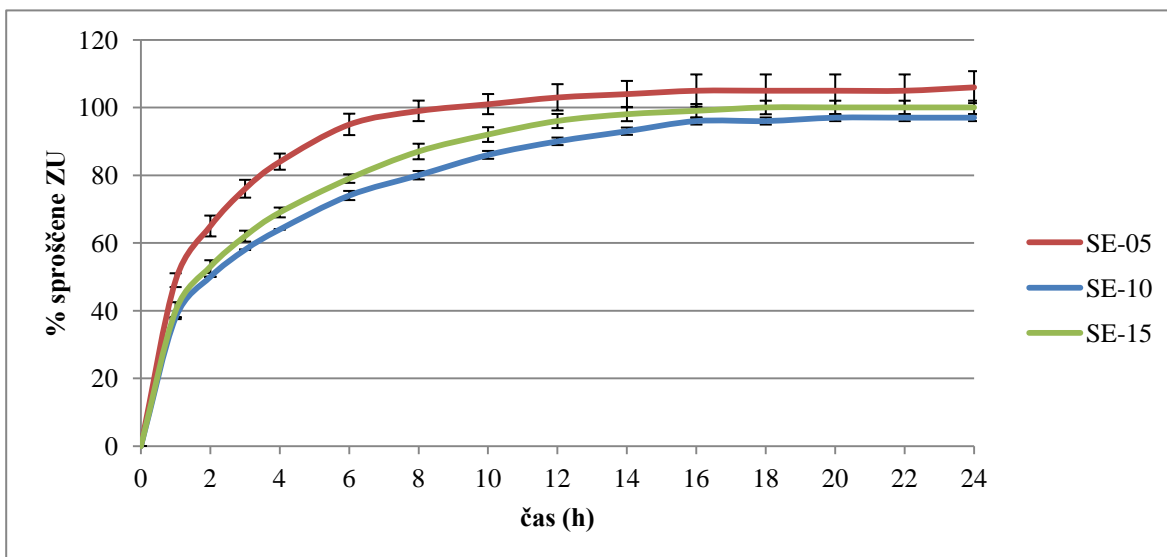
Iz tablet, kjer smo v procesu granulacije uporabili SE D-1809, ki ima med preiskovanimi SE največjo HLB vrednost, in sicer 9, se je iz vzorca SE-04 sprostil največ ZU. V tem primeru je razmerje med SE in ZU najmanjše, in sicer 1:1. Iz vzorca SE-09, kjer imamo

največji delež SE, se je ZU sproščala najpočasneje (slika 27). F2 med SE-04 in SE-14 znaša 65,7, kar pomeni, da sta profila sproščanja ZU podobna.



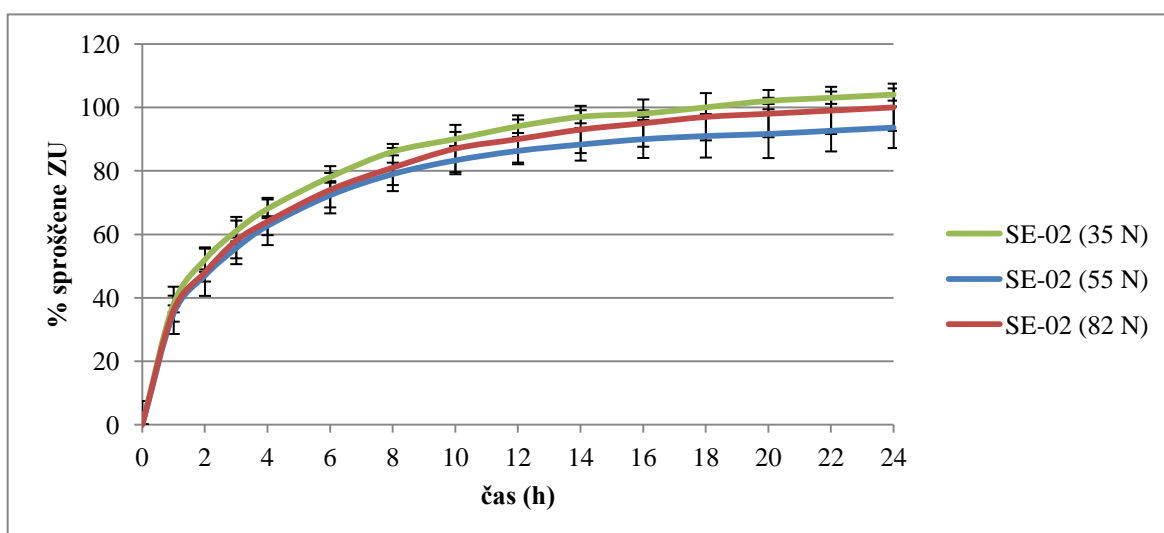
Slika 27: Sproščanje modelne ZU iz tablet, kjer smo uporabili SE D-1809.

Vezivo v primerih SE-05, SE-10, SE-15 je gliceril behenat, ki ima HLB vrednost 2. Granulacija je v teh primerih potekala pri temperaturi 75 °C, saj ima gliceril behenat za razliko od sladkornih estrov višje tališče. Kot je razvidno iz podatkov smo najpočasnejše sproščanje z gliceril behenatom dosegli v primeru SE-10, kjer je tudi največji delež veziva glede na celotno granulacijsko zmes in sicer 45%, kar pomeni da je razmerje med ZU in vezivom 1:2 (slika 28). Profila sproščanja ZU iz SE-05 in SE-15 sta podobna, saj faktor f2 znaša 56,0. Po končanem testu raztapljanja je na dnu košaric pri gliceril behenatu ostala nespremenjena oblika tablete, kar kaže na nastanek inertnega ogrodnega sistema, iz katerega se ZU sprošča z raztapljanjem delcev ZU in sledečo difuzijo raztopljenih molekul preko nastalih por v okolno raztopino.



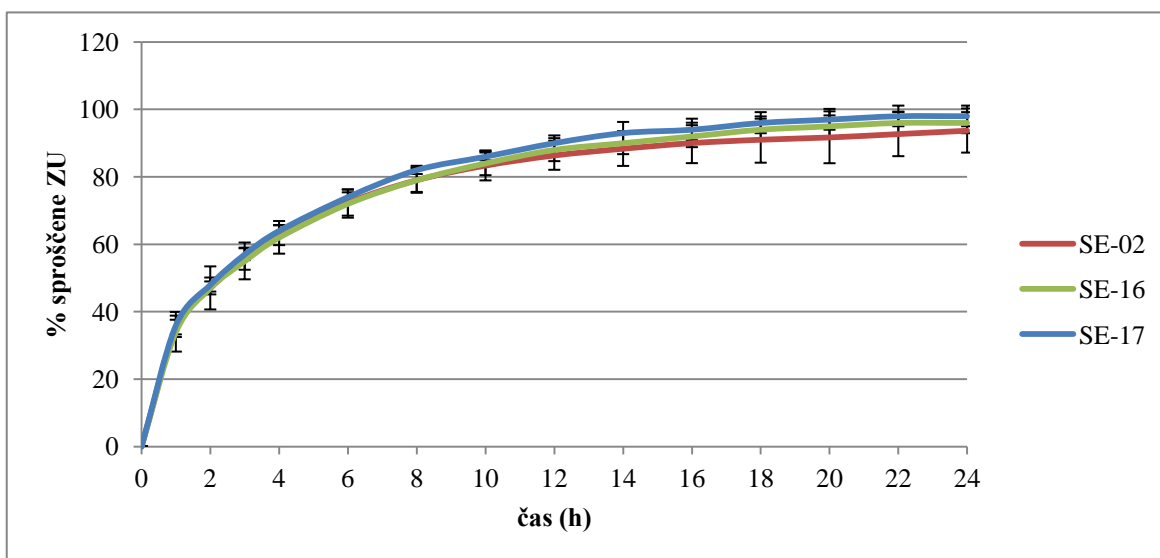
Slika 28: Sproščanje ZU iz tablet z različnimi razmerji gliceril behenata.

Želeli smo preveriti, ali trdnost tablet vpliva na sproščanje ZU, zato smo po končani aglomeraciji iz aglomeratov vzorca SE-02 izdelali tablete s tremi različnimi povprečnimi trdnosti, in sicer s trdnostjo tablet 35 N, 55 N in 82 N, ter nato izvedli test sproščanja. Predvidevali smo, da bo sproščanje ZU iz tablet z višjo trdnostjo počasnejše, saj lahko pri višji trdnosti nastane močnejše ogrodje, pore so manjše, hkrati pa se lahko ob višjih silah stiskanja stali več veziva. Vpliv povprečne trdnosti tablet na sproščanje ZU iz tablet je predstavljen na sliki 29, iz katere je razvidno, da trdnost tablet ne vpliva na sproščanje ZU. Profili sproščanja ZU iz tablet z različno trdnostjo so med sabo zelo podobni (slika 29).



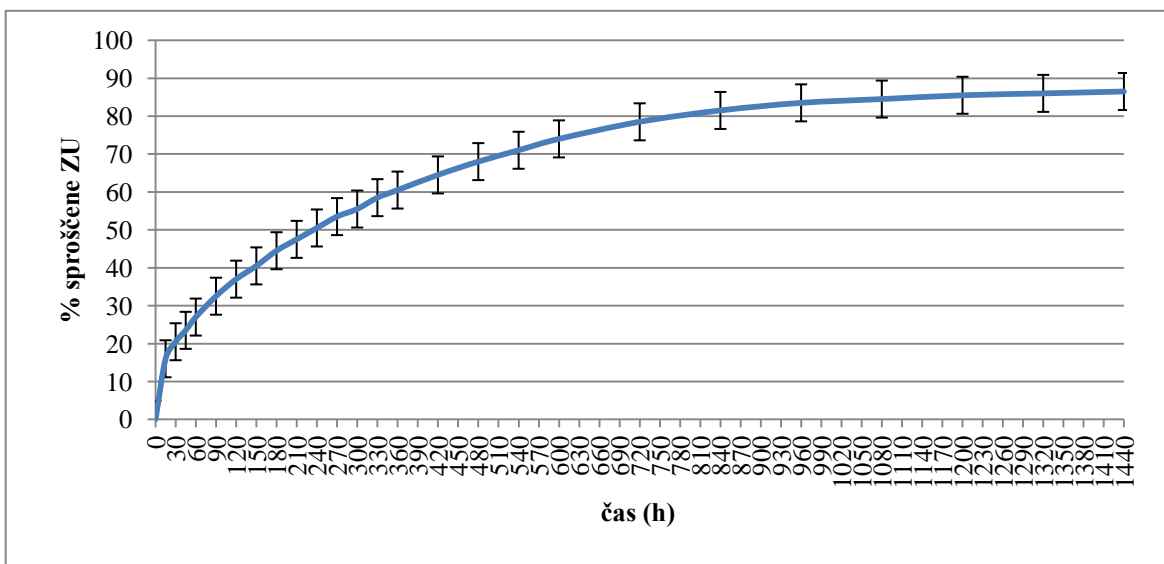
Slika 29: Vpliv trdnosti tablet na sproščanje ZU.

Granulat, ki vsebuje SE D-1805 v razmerju 1:1 glede na maso ZU, smo izdelali pri treh različnih temperaturah, pri temperaturi 70 °C, 75 °C in pri 80 °C, da bi ugotovili, ali temperatura, pri kateri poteka granulacija, vpliva na sproščanje ZU iz tablet. V primeru SE-16, kjer je bila temperatura 80 °C, so nastali granulati z ožjo distribucijo velikosti kot v ostalih primerih, med drugim je bil tudi čas, ki je bil potreben za nastanek aglomeratov, krajši kot v primerih SE-02 in SE-17. Kljub večji velikosti delcev v primeru SE-16 ni počasnejšega sproščanja ZU. Iz rezultatov lahko sklepamo, da zvišana temperatura, pri kateri poteka granulacija, ne vpliva na sproščanje modelne ZU (slika 30).

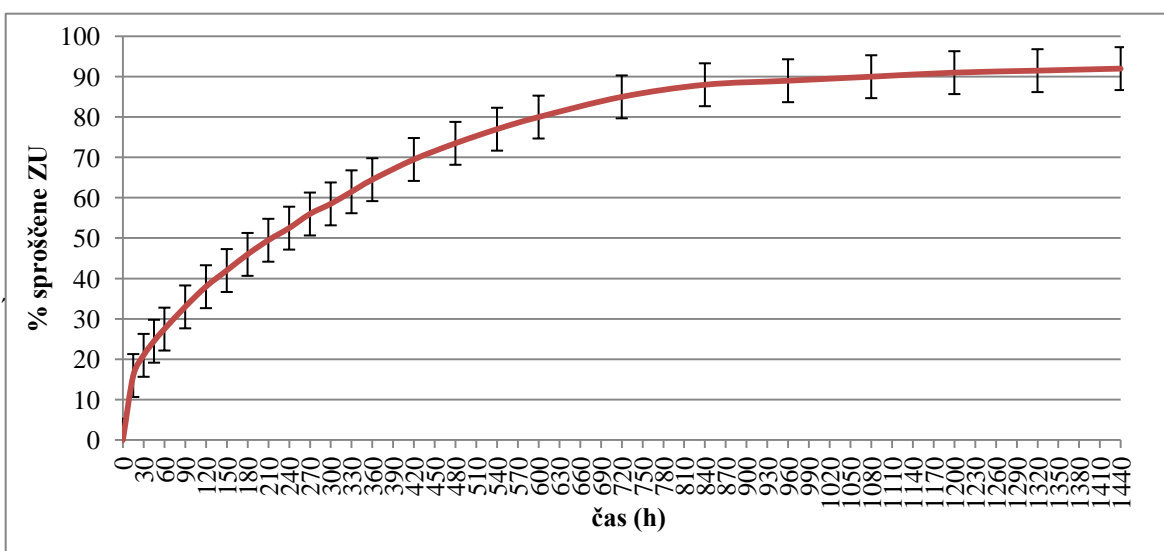


Slika 30: Vpliv temperature, pri kateri poteka granulacija, na sproščanje ZU iz SE-02.

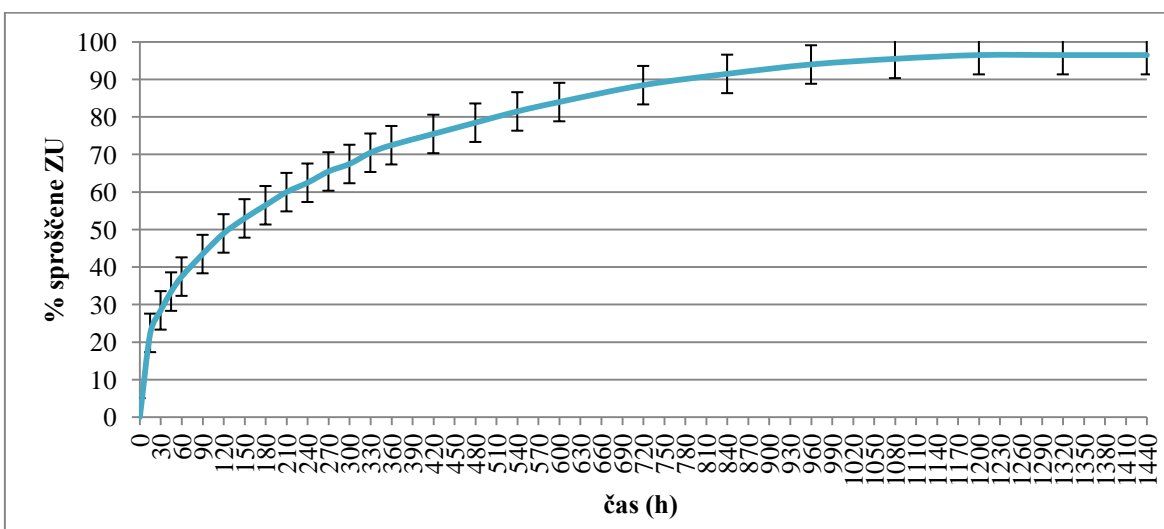
Izvedli smo test sproščanja ZU iz tablet SE-07, SE-08 in SE-10, kjer smo merili % sproščene ZU v časovnih točkah: 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, 420, 480, 540, 600, 720, 840, 960, 1080, 1200, 1320 in 1440 min. Želeli smo podrobneje preveriti sproščanje ZU v prvi uri oz. ali pride do spremembe hitrosti sproščanja v obdobju 10 ur. Rezultati so predstavljeni na sliki 31, 32, 33.



Slika 31: Test sproščanja ZU iz tablet SE-07 v podrobnejših časovnih točkah.



Slika 32: Test sproščanja ZU iz tablet SE-08 v podrobnejših časovnih točkah.

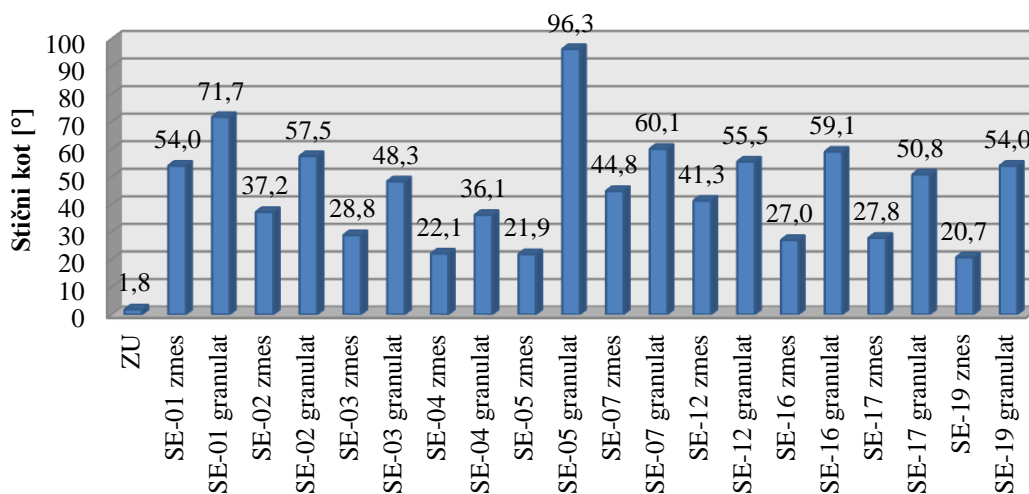


Slika 33: Test sproščanja ZU iz tablet SE-10 v podrobnejših časovnih točkah.

Kot je razvidno iz slike 31, slike 32 in slike 33 je sproščanje ZU iz dobljenih ogrodnih sistemov enakomerno in ne zaznajo spremembe hitrosti sproščanja ZU, kar se pogosto pojavi pri ogrodnih tabletah in predstavlja slabost takšnih FO (36). Opazimo, da se na začetku raztapljanja, v prvih 15-ih minutah, sprosti v primerih SE-07 in SE-08 približno 15 % celotne ZU v FO, pri SE-10 pa okoli 20 % celotne ZU. Ta pojav imenujemo »burst efekt«, ki je v večini primerov nežaželjen, saj je nepredvidljiv, povzroči lokalno ali sistemsko toksičnost, profil sproščanja ZU se zaradi »burst efekta« skrajša. V našem primeru je to posledica delcev zelo lahke topne ZU, ki so prisotni na površini tablet in ki se ob stiku z medijem v trenutku sprostijo iz tablete.

4.5 Merjenje stičnega kota

Da bi ugotovili vpliv granulacije na močenje, smo izdelanim granulatom, fizikalnim zmesem in modelni ZU izmerili stične kote na vzorcih SE-01, SE-02, SE-03, SE-04, SE-05, SE-07, SE-12, SE-16, SE-17, SE-19 (slika 34).



Slika 34: Izmerjen stični kot modelne ZU in vpliv granulacije na močljivost.

Modelna ZU je hidrofilna, kar se kaže tudi z zelo dobro močljivostjo. Fizikalna zmes vseh izmerjenih serij ima manjši stični kot kot ga imajo granulati. Razlog temu je staljeno vezivo, ki v procesu granulacije obda ZU in povzroči večjo hidrofobnost granulato v primerjavi s fizikalnimi zmesi. Vse fizikalne zmesi, ki vsebujejo SE (SE-01, SE-02, SE-03, SE-04) imajo manjšo močljivost kot zmes, ki vsebuje gliceril behenat. Stični kot vode pri granulatu SE-05 je zelo velik in je najverjetneje posledica pronicanja zmehčanega veziva

na površino komprimata med stiskanjem le-tega. Tudi pri opazovanju tablet s SEM so na površini tablet z gliceril behenatom (slika 43) vidne posledice zalitja površine zaradi velikih sil pri stiskanju tablet, ki povzročijo difuzijo raztopljenega gliceril behenata na površino tablete. SE-07 je v primerjavi s SE-02 manj močljiv, saj ima večjo vsebnost SE D-1805, ravno zaradi tega je tudi sproščanje modelne ZU iz tablet SE-07 počasnejše kot iz tablet SE-02. Močljivost fizikalnih zmesi SE-16 in SE-17, ki imata enako razmerje SE D-1805 in ZU, sta zelo podobni, medtem ko se stična kota granulatov istih serij razlikujeta za 8,3°. To je najverjetneje posledica popolnejše granulacije v primeru SE-16, kar se kaže v večjih granulah in malenkost počasnejšem sproščanju ZU iz FO.

4.6 Inverzna plinska kromatografija

Nepolarni del površinske energije

Nepolarni del površinske energije smo določili iz izmerjenih retencijskih časov pri injiciranju heksana, heptana, oktana, nonana, dekana. V preglednici XI so predstavljeni rezultati nepolarnega dela površinske energije samih sladkornih estrov, ZU in granulatov pri temperaturi 30 °C.

Preglednica XI: Disperzijske interakcije z n-alkani.

VZOREC	γ_{sd}	R^2
D-1805	58,02	0,9999
D-1803	54,77	0,9996
gliceril behenat	50,29	1,0000
D-1807	49,05	0,9998
D-1809	47,40	0,9994
ZU	34,04	0,9998
SE-05	37,27	0,9978
SE-01	34,56	0,9999
SE-04	32,36	1,0000
SE-02	31,11	0,9997

Nepolarni del površinske energije je največji pri samem SE D-1805, ki znaša 58,02 mN/m, sledi mu SE D-1803 z 54,77 mN/m. Vrednosti nepolarnega površinskega dela energije so med vezivi SE D-1807, SE D-1809 in gliceril behenatom med sabo zelo malo razlikujejo. Nepolarni del površinske energije je najmanjši pri ZU, kar smo tudi pričakovali, saj je ZU zelo dobro topna v vodi.

Z IGC metodo smo analizirali tudi površinske lastnosti izbranih izdelanih granulatov. Vrednosti nepolarnega dela površinske energije se med granulati, kjer smo kot vezivo uporabili različne SE se bistveno ne razlikujejo, saj so vse vrednosti v območju med 34,56 in 31,11 mN/m. Vrednost nepolarnega dela površinske energije granulata SE-05, kjer smo kot vezivo uporabili gliceril behenat znaša 37,27 mN/m. Iz rezultatov izmerjenega nepolarnega dela površinske energije ZU in granulatov SE-01, SE-02, SE-04, ki se med sabo bistveno ne razlikujejo, bi lahko sklepali, da ne bomo dosegli podaljšanega sproščanja modelne ZU, vendar so rezultati sproščanja ZU dokazali ravno nasprotno. Iz tega lahko predvidevamo, da je vgradnja granulata v tablete pripomogla k upočasnjem sproščanju ZU.

Polarni del površinske energije

V preglednici XII so vrednosti K_A , ki predstavlja kislost površine vzorca, in K_D , ki predstavlja bazičnost.

Preglednica XII: Kislost in bazičnost SE, ZU in granulatov pri 30 °C.

VZOREC	K_A	K_D	R^2
D-1805	0,0584	0,2704	0,9907
D-1803	0,0506	0,2623	0,9862
D-1807	0,0553	0,2568	0,9888
D-1809	0,0461	0,2730	0,9796
gliceril behenat	0,0396	0,1689	0,9922
SE-05	0,1633	0,1523	0,9978
SE-01	0,0380	0,2178	0,9739
SE-04	0,0371	0,1921	0,9742
SE-02	0,0354	0,2060	0,9686
ZU	0,0258	0,3288	0,9233

Z IGC-jem smo izmerili tudi vrednosti polarnega dela površinske energije. Izmerili smo vrednosti K_A (kislost površine) in K_D (bazičnost površine) samih veziv, ZU in izbranih granulotov.

Vrednosti izmerjenih polarnih delov površinske energije izbranih sladkornih estrov se med sabo bistveno ne razlikujejo, medtem ko sta vrednosti K_A in K_D pri gliceril behenatu bistveno manjša kot pri uporabljenih sladkornih estrih. Sladkorni estri so estri saharoze in maščobnih kislin (stearinske, laurinske, palmitinske), medtem ko je gliceril behenat ester glicerola in behenojske kisline, kar je lahko posledica manjšega polarnega dela površinske energije gliceril behenata. Vrednost kislinkega dela površinske energije vzorca SE-05 je 0,1633, kar je bistveno višje od vrednosti kislinkega dela površinske energije ostalih granulotov SE-01, SE-02 in SE-04, ki se med seboj bistveno ne razlikujejo. Bazičnost površin granulotov se med sabo bistveno ne razlikuje. Baumgartner (50) je pri preučevanju vpliva površinskih lastnosti celuloznih etrov na sproščanje hidrofilne ZU dokazali, da višji vrednosti K_A in K_D predvidevata močnejše interakcije z vodo. Tako se rezultati IGC analize relativno dobro ujemajo z rezultati sproščanja ZU iz granulotov, ki vsebujejo SE in granulotov z gliceril behenatom.

4.7 Poroznost tablet

Navidezno gostoto tablet smo določili s pomočjo piknometra. Kot medij smo uporabili tekoči parafin, v primeru SE-01 in SE-03 smo določili navidezno gostoto tudi s silikonskim oljem, vendar je bilo iz rezultatov navideznih gostot, določenih s tekočim parafinom in silikonskim oljem, razvidno, da silikonsko olje bolj prehaja tableto. Skeletno gostoto tablet, ki ne vključuje zaprtih intrapartikularnih prostorov, smo določili z helijevim piknometrom.

V preglednici XIII so predstavljeni navidezna gostota tablet, skeletna gostota tablet in poroznost tablet.

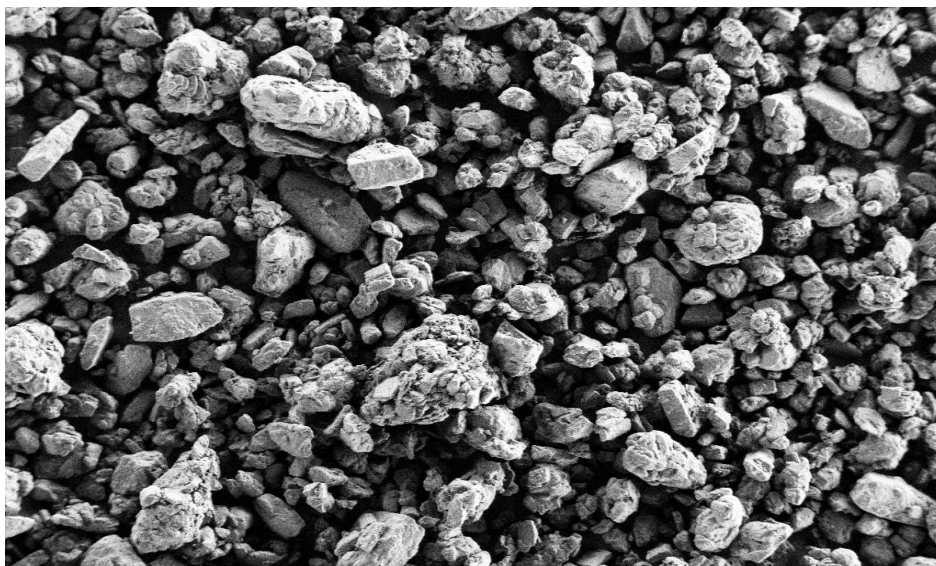
Preglednica XIII: Navidezna gostota, skeletna gostota in poroznost preiskovanih tablet.

VZOREC	NAVIDEZNA GOSTOTA TABLET (ρ_{tbl}) [g/cm³]	SKELETNA GOSTOTA TABLET (ρ_{skel}) (g/cm³)	POROZNOST ε [%]
SE-01	1,2829	1,3329	3,8
SE-02	1,2926	1,3333	3,1
SE-03	1,2975	1,3410	3,2
SE-04	1,2986	1,3447	4,6
SE-05	1,2641	1,2967	2,5
SE-07	1,1824	1,2486	5,3
SE-12	1,2382	1,2902	4,0
SE-16	1,2901	1,3337	3,3
SE-17	1,2972	1,3367	3,0
SE-19	1,3294	1,3852	4,0

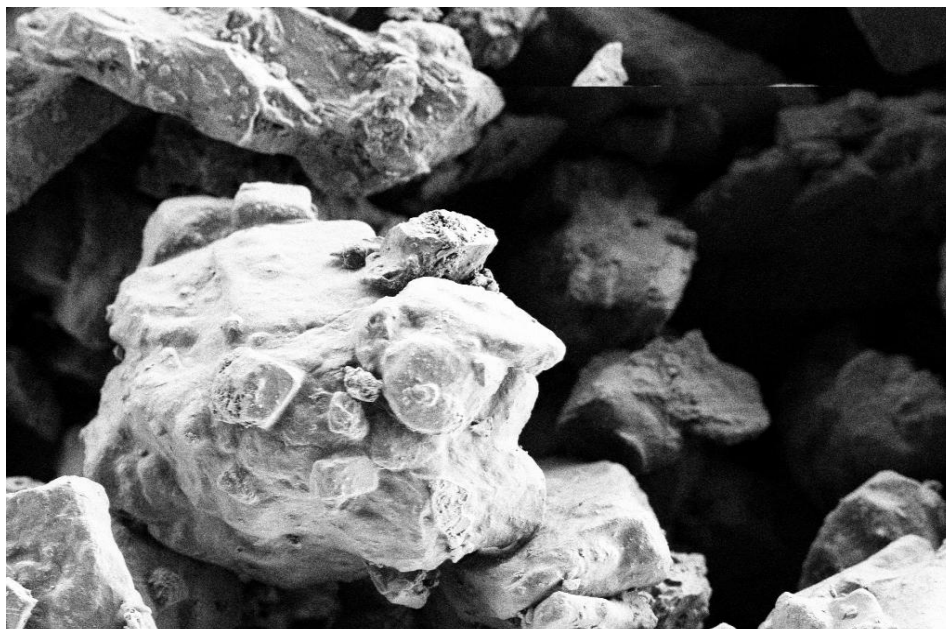
Izmerili smo poroznost tablet vseh vzorcev z razmerjem SE in ZU 1:1, ter vseh vzorcev, ki vsebujejo SE D-1805. Iz podatkov iz preglednice XII je razvidno, da imajo tablete zelo podobno poroznost. Najmanj porozen je vzorec SE-05, kjer je poroznost 2,5%, najbolj pa SE-07, kjer je poroznost 5,3 %. Razlike so zelo majhne, zato sklepamo, da poroznost v našem primeru nima bistvenega vpliva na hitrost sproščanja ZU iz tablet. Prava poroznost tablet, izračunana s pomočjo prave gostote tablet, ki jo določimo z živosrebrnim piknometrom, se lahko bistveno razlikuje od poroznosti tablet, izračunane iz skeletne in navidezne gostote tablet.

4.8 Vrstični elektronski mikroskop

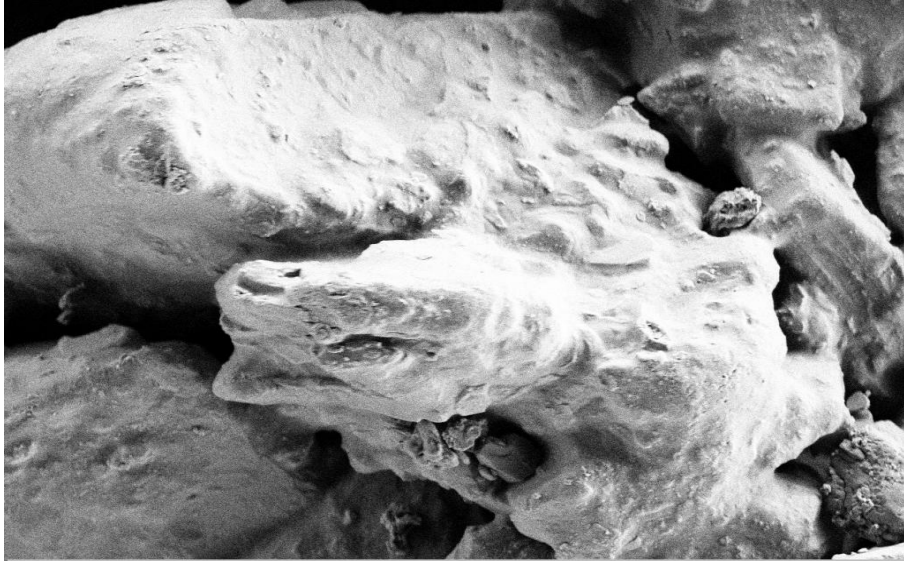
S pomočjo SEM mikroskopa smo primerjali izdelan granulat in posamezne tablete.



Slika 35: Granulat SE-02 posnet z vrstičnim elektronskim mikroskopom, 200-kratna povečava.

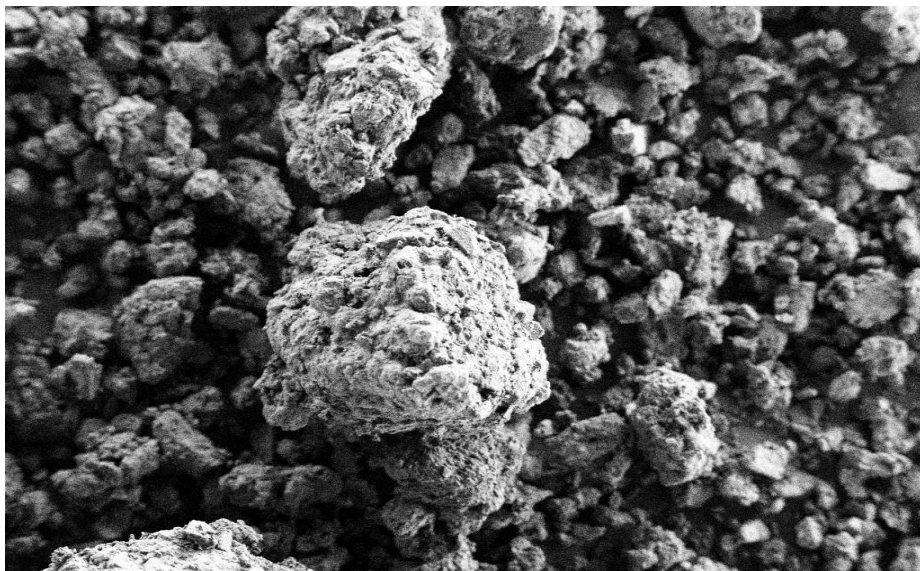


Slika 36: Granulat SE-02 slikan z vrstičnim elektronskim mikroskopom, 2000-kratna povečava.

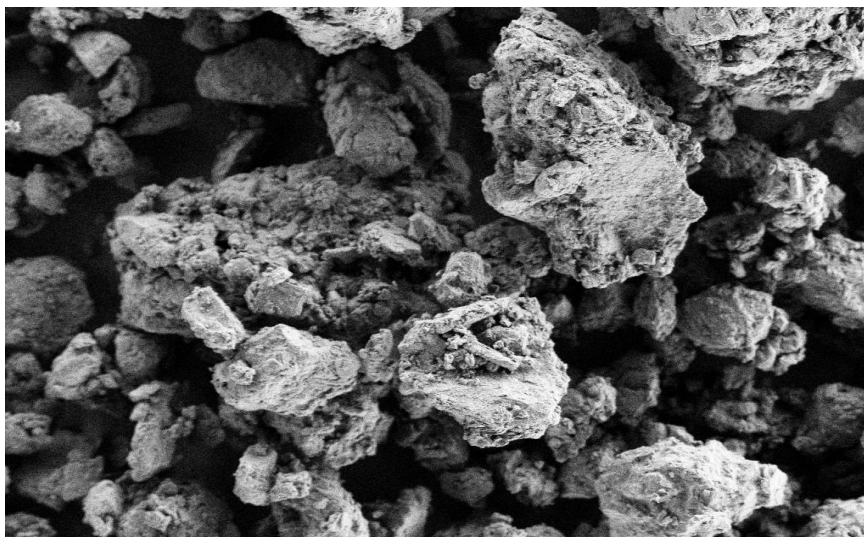


Slika 37: Granulat SE-02 slikan z vrstičnim elektronskim mikroskopom, 5000-kratna povečava.

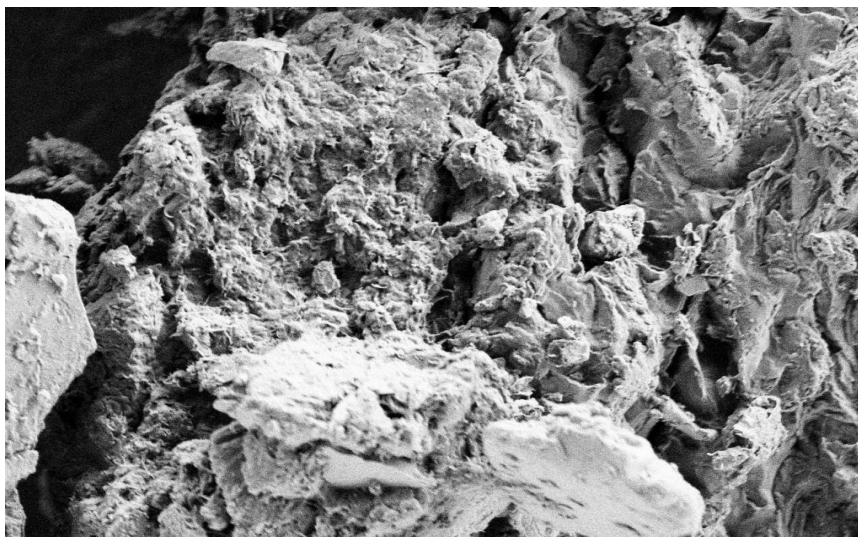
Iz slik 35-37, ki prikazujejo granulat SE-02, ki vsebuje D-1805, pod 200, 2000 in 5000-kratno povečavo, je lepo razvidna gladkost površine delcev. SE se je po dovajanju toplote med granulacijo stalil, vase ujel ZU in polnilo, po ohladitvi pa je nastal granulat.



Slika 38: Granulat vzorca SE-15 posnet z vrstičnim elektronskim mikroskopom, 200-kratna povečava.

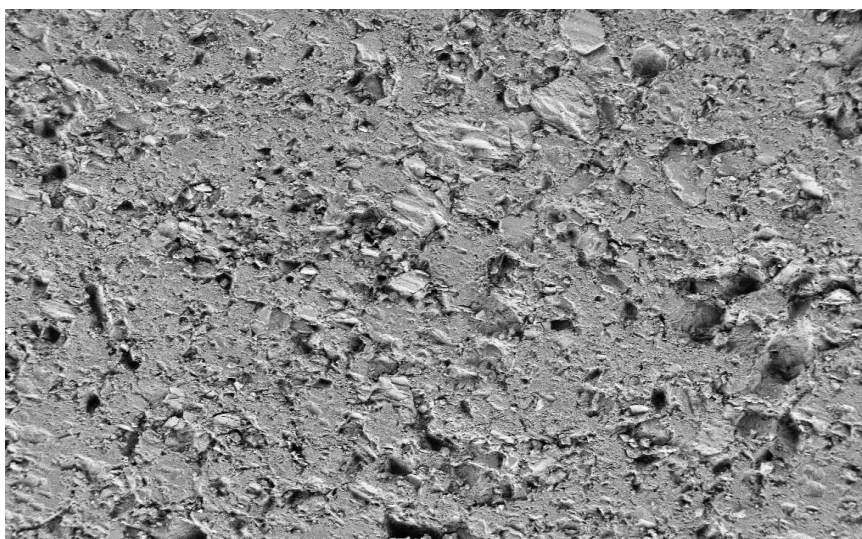


Slika 39: Granulat SE-15 posnet z vrstičnim elektronskim mikroskopom pod 500-kratno povečavo.

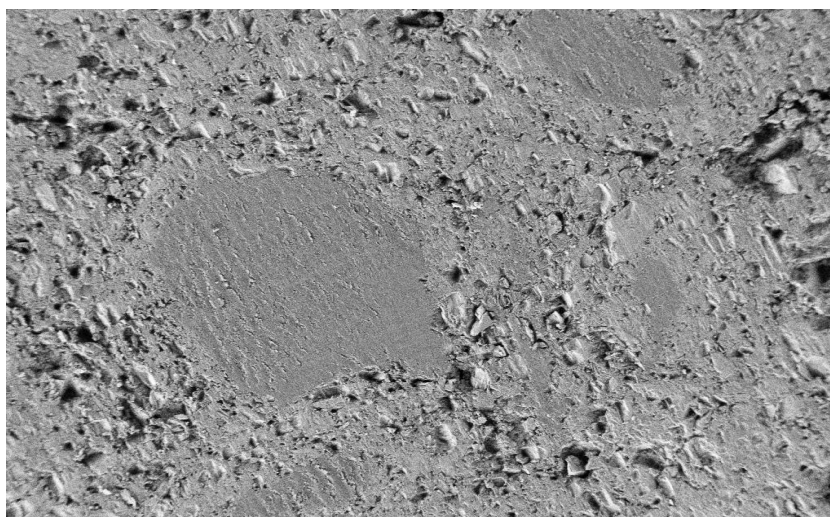


Slika 40: Granulat SE-15 posnet z vrstičnim elektronskim mikroskopom pod 5000-kratno povečavo.

Na slikah 38-40 je predstavljen granulat SE-15, kjer je kot vezivo gliceril behenat, posnet z različnimi povečavami. Če primerjamo sliki 35 in 38, opazimo da so delci pri granulatu SE-15 bistveno večji kot SE-02. Pri aglomeraciji s SE imajo aglomerati lepo zglajeno površino, medtem ko imajo delci po aglomeraciji z gliceril behenatom bolj hrapavo strukturo. Opisano razliko zelo dobro opazimo pri SEM slikah pod 5000-kratno povečavo. Boljša zalitost površine prahov z vezivom pri SE-02 je najverjetneje razlog počasnejšega sproščanja ZU iz tablet kot pri SE-15.



Slika 41: Površina tablete SE-02 slikana z vrstičnim elektronskim mikroskopom pod 200-kratno povečavo.



Slika 42: Površina tablete SE-15 slikana z vrstičnim elektronskim mikroskopom pod 200-kratno povečavo.

Na slikah 41 in 42 sta predstavljeni površini tableti vzorcev SE-02 in SE-15. Obe površini vsebujeta veliko por, vendar ne moremo sklepati kako globoke so pore oz. kateri vzorec je bolj porozen. Površina tablete SE-02 vsebuje več por glede na površino tablet SE-15. To dokazuje tudi rezultati merjenja poroznosti, kjer je razvidno, da so tablete, ki vsebujejo vezivo gliceril behenat manj porozne, kot tablete, ki kot vezivo vsebujejo SE. Pore v na površini SE-02 so premera od približno 30 μm do 180 μm , medtem ko so pri vzorcu SE-15 premera od 40 μm do 120 μm . Na sliki 42 so na površini tablete z gliceril behenatom gladka polja samega gliceril behenata, v velikosti premera tudi do 0,5 cm. Najverjetneje je

zaradi velikih sil pri tabletiranju zmečkani oz. staljeni gliceril behenat pronical na površino tablet, kar je posledično povzročilo zalitje površine. Ta pojav je lahko posledično vplival tudi na zelo nizko močljivost granulata z gliceril behenatom in deloma nižjo poroznostjo, saj je površina tablet z gliceril behenatom deloma zalita s samim vezivom.

Tudi premer in število por na površini vpliva na sproščanje ZU iz tablet, vendar iz merjenja skeletne gostote s helijem in analize površine tablet s SEM ne moremo sklepati, kako globoke so posamezne pore in kolikšna je dejanska poroznost tablet.

SKLEP

V diplomski nalogi smo dokazali, da lahko z aglomeracijo zelo dobro vodotopne ZU s talinami sladkornih estrov z nizkimi HLB vrednostmi dosežemo njeno nadzorovano sproščanje. Izdelali in ovrednotili smo granulate in tablete, kjer smo kot vezivo uporabili sladkorne estre: D-1803, D-1805, D-1807 in D-1809. Proučili smo vpliv različnih HLB vrednosti uporabljenih SE na sproščanje ZU in vpliv različnih razmerij mas med ZU in SE na sproščanje ZU. Za primerjavo smo izdelali in ovrednotili granulate in tablete z vezivom gliceril behenatom (Compritol 888 ATO), ki tvori inerten ogrodni sistem.

Sejalna analiza izdelanih granulatov je pokazala, da je porazdelitev velikosti delcev granulata v vseh primerih široka.

Iz meritev stičnega kota in sproščanje ZU iz ogrodnih tablet lahko potrdimo:

- Izdelava aglomeratov z aglomeracijo s talinami s SE in izdelava ogrodnih tablet podaljša sproščanje hidrofilne ZU glede na sproščanje ZU iz tablet, kjer smo kot vezivo uporabili gliceril behenat.
- Predvidevamo, da na sproščanje ZU iz tablet, ki kot vezivo vsebujejo SE ne vpliva samo njihova HLB vrednost ampak tudi nastanek gela, ki je čvrstejši pri SE z večjim deležem monoestrov. Večji kot je delež monoestrov, več vodikovih vezi nastane med prostimi hidroksilnimi skupinami.
- Sproščanje iz tablet z večjim deležem SE je počasnejše kot iz tablet, kjer je veziva manj. Najpočasnejše sproščanje ZU smo dosegli v formulaciji z razmerjem mase ZU in SE 1:2, najhitrejšo sproščanje med preiskovanimi vzorci pa je bilo iz formulacij z razmerjem 2:1, kjer smo dobili velik delež delcev v frakciji 0-71 μm , saj je bilo na voljo premalo veziva za uspešno aglomeracijo.
- ZU se iz tablet, ki kot vezivo vsebujejo izbrane sladkorne estre, sprošča počasneje kot ZU iz tablet, ki vsebujejo gliceril behenat.
- Po izdelavi tablet z enako sestavo a s tremi različnimi povprečnimi trdnosti tablet, smo izvedli tudi test sproščanja iz katerega je razvidno, da povprečna trdnost tablet ne vpliva na sproščanje ZU.
- Z izdelavo aglomeratov pri različnih temperaturah procesa (70 °C, 75 °C, 80 °C) smo dobili v primeru višje temperature procesa enakomernjšo porazdelitev velikosti delcev granulata, aglomeracija je potekla hitreje, vendar to ni signifikantno vplivalo na sproščanje ZU.

- Pri določanju stičnega kota smo v vseh primerih določili nižjo močljivost granulata napram fizikalnim zmesem, s čimer smo dokazali, da smo z aglomeracijo s talinami dosegli večjo hidrofobnost zmesi. Izstopa vrednost stičnega kota aglomerata z gliceril behenatom, ki znaša 96,3 °, kar je najverjetneje posledica taljenja gliceril behenata pod vplivom sile stiskanja oz. trenja med delci pri stiskanju, ki pri visokih silah stiskanja pronica na površino in jo prekrije, kar smo dokazali tudi s SEM analizo.
- Iz SEM slik je razvidno, da imajo aglomerati s SE lepo zaobljeno in zalito površino, medtem ko imajo delci po aglomeraciji z gliceril behenatom zelo porozno strukturo, kar predvidevamo da tudi vpliva na hitrejše sproščanje ZU iz tablet, ki vsebujejo gliceril behenat.
- Poroznost izdelanim tablet je bila v vseh primerih zelo nizka (okoli 5 %), najnižja je bila v primeru SE-05, kjer smo kot vezivo uporabili gliceril behenat.

Iz rezultatov diplomske naloge lahko potrdimo, da z izdelavo aglomeratov in nato tudi tablet z aglomeracijo s talinami s sladkornimi estri D-1803, D-1805, D-1807 in D-1809 lahko dosežemo podaljšano sproščanje hidrofilne ZU. Določanje stičnega kota fizikalnim zmesem in granulatom je pokazal, da smo z aglomeracijo s talinami povečali hidrofobnost zmesi, SEM analize so nazorno pokazale, kako so delci po postopku aglomeracije s SE zaobljeni, saj raztaljeni SE obdajo ZU in ostale pomožne snovi. S testom sproščanja modelne ZU smo pokazali, da se ZU iz tablet, ki kot vezivo vsebujejo izbrane SE, sprošča počasneje kot ZU iz tablet, ki vsebujejo gliceril behenat.

LITERATURA

1. Solanki HK, Basuri T, Thakkar JH, Patel CA: Recent advances in granulation technology. *Int J Pharm Science Review and Research* 2010; 5(3): 48-54.
2. Agrawal R, Naveen Y: Pharmaceutical Processing – A Review on Wet Granulation Technology. *Int J Pharm Frontier Research* 2011; 1(1): 65-83.
3. Homar M, Gašperlin M, Kerč J: Tehnologije s talinami. *Farm Vestn* 2003; 54: 697-703.
4. Kennedy JP, Niebergall PJ. Development and optimization of a solid dispersion hot-melt fluid bed coating method. *Pharm Dev Tech* 1996; 1(1): 51-62.
5. Schæfer T, Holm P, Kristensen HG. Melt granulation in high shear mixer. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16: 1249-1277.
6. McGinity JW, Koleng JJ, repka MA, Zhang F. Hot-melt extrusion technology. In: *Encyclopedia of pharmaceutical technology Vol 19*. New York: Marcel Dekker, 2000: 203-226.
7. Thomsen LJ, Schæfer T, Kristensen HG. Prolonged release matrix pellets prepared by melt pelletization II. Hydrophobic substances as meltable binders. *Drug Dev Ind Pharm* 1994; 20(7): 1179-1197.
8. Wong TW, Cheongs WS, Heng PWS: Melt granulation and pelletization. *Handbook of pharmaceutical granulation technology* 2005; 13: 385-403.
9. Schæfer T, Holm P, Kristensen HG. Melt granulation in a laboratory scale high shear mixer. *Drug Dev Ind Pharm* 1990; 16(8): 1249-1277.
10. Schæfer T, Hom P, Kristensen HG: Melt pelletization in a high shear mixer, I. Effects of process variables and binder. *Acta Pharm Nord* 1992; 4(3): 133-140.
11. Gašperlin M: Zrnca in granuliranje. Predavanje pri predmetu Farmacevtska tehnologija I, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2010.
12. Schaefer T. Growth mechanisms in melt agglomeraton in high shear mixers. *Powder Technol* 2001; 117: 68-92.
13. Sastry KVS, Fuestenau DW. Mechanisms of agglomerate growth in green peletization. *Powder Technol* 2001; 117: 163-172.
14. Ennis BJ, Litster JD. Particle size enlargement. Perry R, Green D, eds. *Perry's chemical Engineers' Handbook*. 7th ed. Chapter 20. New York: McGraw-Hill, 1997: 56-73.

15. Schæfer T, Mathiesen C: Melt pelletization in a high shear mixer IX. Effect of binder particle size. *Int J Pharm* 1996; 139: 125-38.
16. Tardos GI, Khan MI, Mort PR. Critical Parameters and limiting conditions in binder granulation of fine powders. *Powder Technol* 1997; 94: 245-258.
17. Eliassen H, Schæfer T, Gjelstrup Kristensen H: Effects of binder rheology on melt agglomeration in a high shear mixer. *Int J Pharm* 1988; 176 (1): 73-83.
18. Aulton ME. *Pharmaceutics, The Science of Dosage form Design*, 2nd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St. Louis, Sydney, Toronto; 2002: 96.
19. Szűts A, Pallagi E, Regdon G Jr, Aigner Z, Szabó-Révész P: Study of thermal behaviour of sugar esters. *Int J Pharm* 2007; 336 (2): 199-207.
20. Follonier N, Doelker E, Cole ET. Various ways of modulating the release of diltiazem hydrochloride from hot-melt extruded sustained release pellets prepared using polymeric materials. *J Controll Rel* 1995; 36: 243-250.
21. Kristensen HG, Schæfer T. Granulations. *Encyclopedia of pharmaceutical technology Vol 7*. New York: Marcel Dekker; 1993: 121-160.
22. Forster A, Hempenstall J, Tucker I, Rades T. Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis. *Int J Pharm* 2001; 226 : 147-161.
23. Chaudhari PD, Chaudhari PS, Yeola GS, Barhate NS. Melt granulation technique: A Review. *Pharminfo.net*; Jan 2006.
24. Szűts A, Pallagi E, Regdon G, Aigner Z, Szabó-Révész P: Study of thermal behaviour of sugar esters. *Int J Pharm* 2007; 336: 199-207.
25. Polat T, Linhardt JR: Syntheses and Applications of Sucrose-Based Esters. *Journal of Surfactants and Detergents*, Vol 4, No. 4; 2001.
26. Szűts A, Makai Z, Rajkó R, Szabó-Révész: Study of the effect of drugs on the structures of sucrose esters and the effects of solid-state interactions on drug release. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*; 2008.
27. Surfhope SE Pharma: Applications for pharmaceuticals; Mitsubishi-Kagaku Foods Corp.
28. Mitsubishi-Kagaku Foods Corp. <http://www.mfc.co.jp/english/physical.htm>

29. Szűts A: Study of the applicability of sucrose esters in hot-melt technology. PhD. Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology. University of Szeged, 2003.
30. Chien W.Y, Lin S: Drug Delivery: Controlled Release. In Encyclopedia of Pharmaceutical Tehnology 3rd edition, Vol 1; 2006: 1083-1103.
31. Klančar U, Baumgartner S: Izzivi in možni tehnološki pristopi za doseganje kinetike 0. reda sproščanja učinkovin iz ogrodnih tablet. Farmaceutvski vestnik; 2009 (60): 257-264.
32. Farmaceutvske oblike Ph. Eur. In: Formularium Slovenicum, Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 2.2, drugo dopolnilo k drugi izdaji. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Javna Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, 2007: 628-630.
33. Kincl M: Hitrost sproščanja diklofenak natrijeve soli iz tablet z lipofilnim ogrodnim sistemom. Doktorsko delo. Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo. Univerza v Ljubljani, 2003.
34. Baumgartner S: Tablete s prirejenim sproščanjem. Predavanje pri predmetu Farmaceutvske oblike s prirejenim sproščanjem, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2012.
35. Streubel A, Siepmann J, Dashevsky A, Bodmeier R: pH-independent release of weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets. Int J Controlled Release 2000; 67: 101-110.
36. Liu P, Ju T, Qio Y: Diffusion-Controlled Drug Delivery System. In: Design of Controlled Release Drug Delivery Systems; 2006: 107-137.
37. Klančar U, Baumgartner S: Izzivi in možni tehnološki pristopi za doseganje kinetike 0. reda sproščanja učinkovin iz ogrodnih tablet. Farm Vest 2009; 60: 257-264.
38. Barbo M: Študij solubilizacije nitrendipina s termoplastičnim postopkom granulacije. Diplomaska naloga. Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, 2011.
39. Li FQ, Hu JH, Deng JX, Su H, Xu S, Liu JY: In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. Int J of Pharm, 2006; 324: 152-157.
40. Baumgartner S: Eksipienti. Predavanje pri predmetu Farmaceutvska tehnologija I, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2008.
41. European Pharmacopeia 7th Edition, EDQM Strasbourg 2011.

42. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME: Handbook of Pharmaceutical Excipients 6th edition; 2009.
43. http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glyceryl_behenate.svg
44. Planinšek O, Srčič S: Navodila za vaje pri predmeti fizikalna farmacija, Fakulteta za farmacijo, 2008.
45. Planinšek O: Površine in medfaze, površinska in medfazna energija: http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/FT/Fizikalna_farmacija/Povr%C5%A1inska_energija_2009.pdf.
46. Trojak A, Planinšek O, Srčič S. Uporabnost parametra površinske energije v farmacevtsko tehnoloških procesih. Farm Vest 2000; 51: 277-88.
47. Samardžija Z: Osnove metod SEM in AFM za preiskave površin. Vakuumist 2004.
48. Goldstein JI, Newbury DE, Echlin P, Joy DC, Romig AD, Lyman CE, Fiori C, Lifshin E: Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis. Plenum Press, New York, 1992.
49. Chansanroj K, Betz G: Sucrose esters with various hydrophilic-lipophilic properties: Novel controlled release agents for oral drug delivery matrix tablets prepared by direct compaction. Acta Biomaterialia 6, 3101-3109, 2010.
50. Baumgartner S, Planinšek O, Srčič S, Kristil J: Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets. Int J Pharm 27, 375-383, 2005.