

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANA KLOBČAR

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2013

Univerza v Ljubljani
Fakulteta za farmacijo



ANA KLOBČAR

**PROUČEVANJE ADHEZIJE
HIDROKSIPROPILMETILCELULOZNIH FILMSKIH OBLOG NA
TABLETNA JEDRA**

**STUDY OF HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE COATINGS'
ADHESION TO TABLET CORES**

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, na katedri za farmacevtsko tehnologijo in v podjetju Krka d. d., Novo mesto pod mentorstvom prof. dr. Odonu Planinška, mag. farm.

ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem mentorju prof. dr. Odonu Planinšku, mag. farm. za pomoč, potrpežljivost in dosegljivost pri nastajanju diplomske naloge.

Največja zahvala gre moji družini in Gregu, ki so me tekom študija podpirali in mi stali ob strani.

Za pomoč pri raziskovalnem delu v podjetju Krka d.d., se zahvaljujem tudi Martinu Banovcu, mag. farm.

IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja prof. dr. Odonu Planinška, mag. farm.

Ana Klobčar

Predsednik diplomske komisije: izr. prof. dr. Marija Bogataj, mag. farm.

Član diplomske komisije: asist. dr. Matjaž Ravnika, mag. farm.

KAZALO VSEBINE

KAZALO VSEBINE	II
POVZETEK.....	IV
ABSTRACT	V
SEZNAM OKRAJŠAV	VI
1 UVOD	1
1.1 VRSTE OBLAGANJA.....	1
1.2 NAMEN OBLAGANJA.....	1
1.3 SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE	2
1.3.1. Polimer	2
1.3.2. Mehčala	4
1.3.3. Barvilo	5
1.3.4. Topilo.....	5
1.3.5. Druge pomožne snovi	5
1.4 PROCES OBLAGANJA	6
1.4.1. Tvorba filma	6
1.4.2. Lastnosti polimerne disperzije, ki vplivajo na oblaganje tabletnih jeder.....	7
1.5 DOLOČANJE LASTNOSTI POLIMERNIH FILMOV	8
1.5.1. Permeabilnost polimernih filmov	9
1.5.2. Termične lastnosti	9
1.5.3. Mehanske lastnosti	10
1.5.4. Adhezija filmske obloge	11
1.5.4.1. Lastnosti tabletnih jeder, ki vplivajo na adhezijo	12
1.5.4.2. Parametri filmskega oblaganja, ki vplivajo na adhezijo.....	12
1.5.4.3. Lastnosti polimerne disperzije, ki vplivajo na adhezijo	13
1.5.4.4. Metode za merjenje adhezije	13
1.6 VIZUALNE NAPAKE NA TABLETAH	15
2 NAMEN DELA	17
3 MATERIALI IN APARATURE	18
3.1 MATERIALI	18

3.1.1. Pomožne snovi za izdelavo filmskih oblog	18
3.1.2. Pomožne snovi za izdelavo tabletnih jeder.....	20
3.2 APARATURE	21
4 EKSPERIMENTALNO DELO.....	23
4.1 IZDELAVA TABLETNIH JEDER.....	23
4.2 IZDELAVA DISPERZIJ ZA FILMSKO OBLAGANJE	24
4.3 MERJENJE POVRŠINSKE NAPETOSTI POLIMERNIH DISPERZIJ	25
4.4 MERJENJE MOČLJIVOSTI TABLETNIH JEDER Z DISPERZIJAMI ZA OBLAGANJE.....	25
4.5 MERJENJE VISKOZNOSTI POLIMERNIH DISPERZIJ	25
4.6 OBLAGANJE TABLETNIH JEDER.....	26
4.7 MERJENJE SILE ADHEZIJE POLIMERNE OBLOGE NA TABLETNO JEDRO.....	27
5 REZULTATI IN RAZPRAVA.....	29
5.1 VREDNOTENJE TABLETNIH JEDER.....	29
5.2 VREDNOTENJE POLIMERNIH DISPERZIJ	29
5.2.1. Določanje površinske napetosti polimernih disperzij	30
5.2.2. Določanje močljivosti tabletnih jeder s polimernimi disperzijami.....	31
5.2.3. Določanje viskoznosti polimernih disperzij.....	32
5.2.4. Določanje sile adhezije med oblogo in tabletnim jedrom	37
5.2.4.1. Proučevanje odnosa med površinsko napetostjo polimerne disperzije in silo adhezije polimerne obloge na tabletno jedro	43
5.2.4.2. Proučevanje odnosa med viskoznostjo polimerne disperzije in silo adhezije polimerne obloge na tabletno jedro	43
6 SKLEP	45
LITERATURA	46

POVZETEK

Oblaganje je tehnološki proces, pri katerem na trdno peroralno farmacevtsko obliko (npr. tableto, kapsulo, granule, pelete) nanese oblogo, s čimer zagotovimo določene prednosti obloženih farmacevtskih oblik pred neobloženimi. Filmsko oblaganje predstavlja sodoben in najpogosteje uporabljan način oblaganja, pri katerem na farmacevtsko obliko nanašamo polimerno disperzijo. Za ustrezno funkcionalnost nastale obloge je potrebna njena dobra adhezija na tabletno jedro.

Namen diplomske naloge je bilo vrednotenje vpliva dodanih pomožnih snovi na fizikalne lastnosti polimerne disperzije (površinsko napetost, močljivost, viskoznost) in adhezijo polimerne obloge na tabletno jedro. Izdelali smo 16 vodnih polimernih disperzij, ki so imele enako vsebnost polimera hidroksipropilmetilceluloze in barvila Quinoline Yellow. Razlikovale pa so se v vsebnosti naslednjih pomožnih snovi: mehčal (polietilenglikol 400, polietilenglikol 6000), barvil (smukec, titanov dioksid) in površinsko aktivnih snovi (natrijev lavrilsulfat, polisorbata 80).

Ugotovili smo, da so stični koti preučevanih polimernih disperzij na tabletnih jedrih dovolj nizki za primerno razprostiranje polimerne disperzije med procesom oblaganja. Površinska napetost disperzije naraste ob dodatku polietilenglikola 6000 in smukca ter pade ob dodatku natrijevega lavrilsulfata in polisorbata 80. Pri preučevanju viskoznosti smo ugotovili, da polimerne disperzije spadajo med Newtonske sisteme. Do signifikantnega povečanja viskoznosti pride ob dodatku 25 % polietilenglikola 400 in polietilenglikola 6000 ter titanovega dioksida in natrijevega lavrilsulfata.

Proučevanje adhezije je pokazalo, da površinska napetost in viskoznost polimerne disperzije ne vplivata signifikantno na adhezijske lastnosti polimerne obloge. Ugotovili pa smo, da imajo na silo adhezije pomemben vpliv dodane pomožne snovi, ki izboljšujejo adhezijo s tvorbo dodatnih medfaznih sil med tabletnim jedrom in oblogo oziroma zmanjšajo notranje napetosti v polimernem filmu. Sila adhezije polimerne obloge na tabletno jedro se zveča ob dodatku smukca, titanovega dioksida ali natrijevega lavrilsulfata, ki delujejo najverjetneje po prvem mehanizmu. Večjo silo adhezije opazimo tudi ob dodatku polisorbata 80, ki naj bi zmanjšal nastale notranje napetosti v oblogi. Dodatek mehčal polietilenglikola 400 in polietilenglikola 6000 nima signifikantnega vpliva na silo adhezije.

ABSTRACT

Coating is a technological process of applying a coating material to a solid oral dosage form (e.g. tablet, capsule, granules, pellets) in order to achieve some advantages over uncoated dosage form. Film coating is a more modern and generally used technique of coating, in which polymer dispersion is applied to the solid. Good adhesion between a polymer and the surface of a solid is a major prerequisite for the coating of pharmaceutical dosage forms, as the loss of adhesion may compromise the functionality of the coating.

The objective of this study was to assess the influence of added excipients on the physical properties of the polymer dispersion (surface tension, wettability, viscosity) as well as the adhesion of polymer coating to the tablet core. We prepared 16 aqueous polymer dispersions, which had the same content of hydroxypropyl methylcellulose and coloring agent Quinoline Yellow. However, the following excipients: plasticizers (polyethylene glycol 400, polyethylene glycol 6000), coloring agents (talc, titanium dioxide) and surfactants (sodium laurilsulfate, polysorbate 80) have been added in different amounts.

The results of our research indicate that the contact angles of polymer dispersions on the tablet core are suitable for adequate spreading during the film coating. Surface tension increases with the addition of polyethylene glycol 6000 or talc and decreases when adding sodium laurilsulfate or polysorbate 80. We also confirmed that polymer dispersions are Newtonian fluids, in which the increase in viscosity is observed at the addition of titanium dioxide, sodium laurilsulfate and 25 % polyethylene glycol 400 or polyethylene glycol 6000.

The examination of adhesion properties showed that the force of adhesion to the tablet core is not significantly affected by surface tension or viscosity of the polymer dispersion. However, it is affected by the addition of excipients, which has an impact on the number of bonds formed between the polymer coating and the solid surface or on the internal stresses within the film. Talc, titanium dioxide and sodium laurilsulfate allegedly increase the number of interfacial bonds, which results in the increase of the force of adhesion. The addition of polysorbate 80 most likely reduces the internal stresses within the film, which consequentially increase the force of adhesion. Plasticizers polyethylene glycol 400 and polyethylene glycol 6000 have no significant effect on the force of adhesion.

SEZNAM OKRAJŠAV

HPMC – hidroksipropilmetilceluloza

NaDS – natrijev lavrilsulfat

PAS – površinsko aktivna snov

PEG – polietilenglikol

PS – pomožna snov

T_g – temperatura steklastega prehoda

1 UVOD

Peroralna aplikacija je najbolj priročen in enostaven način dostave zdravilnih učinkovin v telo, vendar je mnogokrat problematična zaradi dejavnikov, kot so slab okus, občutljivost učinkovine na prebavne sokove, neželeni učinki (npr. draženje želodčne sluznice) idr. Z oblaganjem tablet lahko rešimo marsikaterega izmed naštetih problemov in s tem zagotovimo ugodnejše lastnosti obloženih tablet kot neobloženih (1).

1.1 VRSTE OBLAGANJA

Poznamo tri glavne tipe oblaganja (1):

- sladkorno oblaganje (nanašanje večjih količin sladkorja v kotlih – dolgotrajen postopek, sestavljen iz več korakov, pri katerem se zelo poveča masa tablet; končna debelina obloge je 0,2-0,5 mm),
- oblaganje s stiskanjem (angl. »press-coating«, postopek stiskanja granuliranega materiala okoli že predhodno stisnjene jedra z opremo, podobno tisti, ki smo jo uporabili za izdelavo samih tabletnih jeter),
- filmsko oblaganje.

Filmsko oblaganje je najpogostejše (uporabljamo ga pri razvoju skoraj vseh novih obloženih tablet (1)), saj ima za razliko od sladkornega manjši vpliv na končno maso in velikost tablete (debelina obloge je 0,03-0,05 mm), možnost uporabe logotipa ali razdelilne črte, enostavnejši in krajši postopek oblaganja ter omogoča večslojno oblaganje z različnimi (tudi nekompatibilnimi) učinkovinami in pomožnimi snovmi (PS) (1, 2).

1.2 NAMEN OBLAGANJA

Poznamo več razlogov za oblaganje farmacevtskih oblik (1, 2):

- zaščita zdravilne učinkovine pred svetlobo, zrakom in vlago;
- zagotavljanje prirejenega sproščanja;
- zaščita zdravilne učinkovine pred prebavnimi sokovi in izogibanje neželenim učinkom;
- maskiranje nezaželenega okusa, vonja ali barve;
- lažje požiranje obloženih tablet;
- različne barve obloge, ki pomagajo pri razlikovanju tablet;

- preprečitev interakcij med nekompatibilnimi sestavinami pri večslojnem oblaganju;
- povečanje trdnosti tablet in zmanjšano nastajanje prahu ter s tem olajšana proizvodnja, pakiranje in transport končnega produkta.

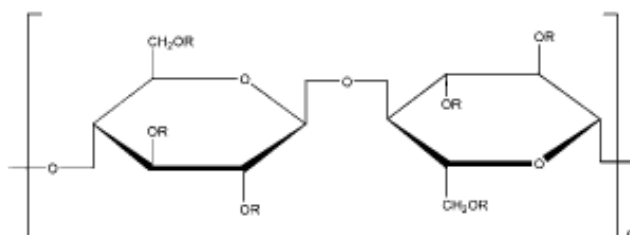
1.3 SESTAVA DISPERZIJE ZA OBLAGANJE

1.3.1. Polimer

Glavna sestavina obloge je tvorilec filma; pri filmskem oblaganju je to polimer. Uporaba drugih PS je nujna, saj noben polimer nima vseh potrebnih fizikalno-kemijskih lastnosti, kot so kemijska stabilnost, kemijska inertnost, dobra adhezija obloge na jedro tablete in elastičnost filma. Običajno polimerni disperziji dodamo mehčala, barvila, konzervanse, protipenilce idr. (2).

Polimere, ki jih uporabljamo v vodnih filmskih oblogah, delimo na dve skupini: vodotopne polimere in polimere, katerih topnost je odvisna od pH vrednosti raztopine.

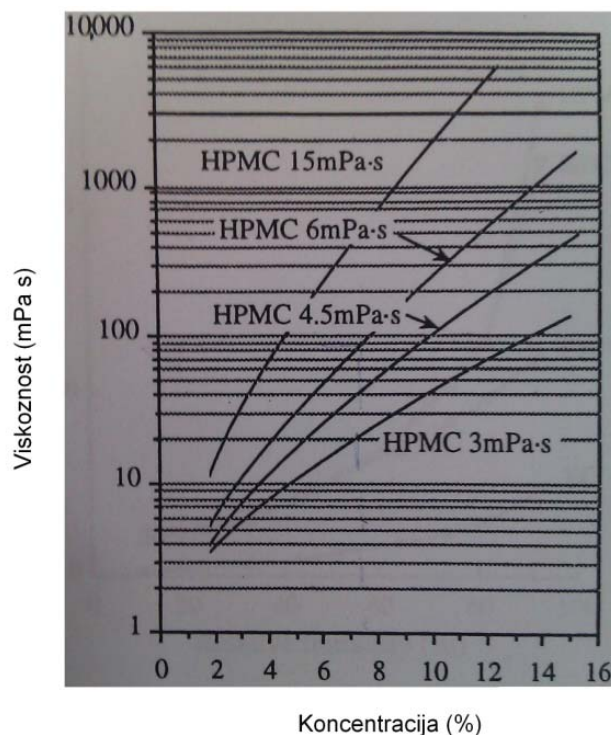
V prvo skupino spadajo nekateri akrilni polimeri (Eudragit E[®]), celulozni polimeri (hidroksipropilceluloza, hidroksipropilmetilceluloza (HPMC), metilceluloza, metilhidroksietilceluloza), polietilenglikoli in povidoni. Najširše uporabljena je HPMC (slika 1), saj je odporna na toploto, svetlobo, zrak in vlago, možen je dodatek barvila in drugih PS, njeni filmi pa so elastični in odporni na mehanske obremenitve. Kljub temu je potreben dodatek mehčala ali dodatnega polimera, ki izboljša adhezijo filma na površino tablete in omogoči nastanek močnejšega filma, ki ne razpoka ob sušenju (2).



Slika 1: Strukturna formula HPMC; R je lahko -H, -CH₃ ali CH₃CH(OH)CH₃ (3)

HPMC je na voljo v številnih oblikah, ki se razlikujejo v stopnji substitucije in posledično fizikalno-kemijskih lastnostih, med katere spada tudi viskoznost (2). Nominalna viskoznost, ki je definirana kot viskoznost 2 % vodne raztopine HPMC pri 20 °C, je parameter, ki se uporablja za opis tipa HPMC, saj je viskoznost neposredno povezana z

molekulska masa (3). Na sliki 2 vidimo razliko v viskoznosti raztopin HPMC z različnimi stopnjami substitucije.



Slika 2: Primerjava viskoznosti raztopin različnih tipov HPMC (3)

Pri oblaganju praviloma uporabljamo disperzije z visoko koncentracijo polimera, saj tako dosežemo hitro nastajanje filma, skrajša se tudi čas odparevanja topila. Visoka koncentracija polimera pa pomeni tudi večjo viskoznost disperzije, kar oteži razprševanje, saj se poveča velikost kapljic pri atomizaciji disperzije. Z zvišanjem viskoznosti tudi zmanjšamo koalescenco kapljic, posledično ne dobimo enakomerne, gladke obloge na površini tablete (4). Zato pogosteje uporabljamo nizkoviskozne filmske disperzije, ki dovoljujejo višjo koncentracijo dodanih trdnih snovi. Posledično se zmanjša delež topila v suspenziji, kar skrajša čas oblaganja. Ta koristna interakcija med viskoznostjo polimera in dodanimi trdnimi PS v filmski suspenziji je samoomejujoča, saj pri prenizki viskoznosti polimerne disperzije pride do tvorbe šibkega filma, ki je neprimeren za uporabo (5).

Nevodotopne polimere večinoma uporabljamo za gastrozistentne obloge, katerih topnost je odvisna od pH vrednosti okolice. Najpogosteje uporabljeni so: celulozni acetat ftalat, hidroksipropilmetilcelulozni ftalat, polivinil acetat ftalat in kopolimeri metakrilne kisline (Eudragit L[®] in Eudragit S[®]). Gastrozistentne obloge uporabljamo za zaščito učinkovine pred razgradnjo v želodcu, za zmanjšanje draženja želodca, za doseganje prirejenega sproščanja ali za ciljno dostavo učinkovin. V želodcu so kisline in estri kislin pri nizki pH

vrednosti neionizirane in zato netopne. Z naraščanjem pH vrednosti v tankem črevesju funkcionalne skupine ionizirajo in polimer postane topen. Tako gastrozistentne obloge omogočajo potovanje obložene trdne farmacevtske oblike skozi želodec brez poškodb, do sproščanja zdravilne učinkovine pa pride šele v tankem črevesju (6). Pred uporabo lahko te polimere raztopimo s spremembo pH vrednosti raztopin ali pa jih uporabimo v obliki vodnih suspenzij in apliciramo netopne delce polimera.

1.3.2. Mehčala

Filmi, pripravljene iz čistih polimerov, so ponavadi krhki in razpokajo ob sušenju. Da to preprečimo, lahko kemijsko spremenimo polimer ali pa dodamo PS, ki naredi film močnejši in prožnejši. Pri notranjem mehčanju s kemijsko modifikacijo (sprememba v stopnji in tipu substitucije, dolžini verige) spremenimo fizikalne lastnosti polimera (7). Vendar se pogosteje uporablja zunanje mehčalo, ki oslabi medmolekularne interakcije med verigami polimera in povzroči zmanjšanje natezne napetosti in temperature steklastega prehoda (T_g) ter poveča elastičnost filma. Mehčala so nujna pri zagotavljanju ustreznosti polimernega filma, saj zmanjšajo krhkost, zvečajo trdnost in odpornost na mehanske obremenitve (2, 6). Mehčala pripomorejo tudi k temu, da med oblaganjem pride do zadostne koalescence po površini tabletnih jeder in tvorbe zveznega filma (8).

Mehčala so praviloma nehlapne snovi z visokim vreliščem, ki se dobro mešajo z raztopino polimera in ne izkazujejo tendence do izparevanja, izhlapevanja in izločanja (6). Pri izboru ustreznega mehčala moramo upoštevati njegov vpliv na viskoznost in topnost disperzije, permeabilnost, stabilnost in okus filmske obloge ter kompatibilnost mehčala z ostalimi snovmi v filmu (7).

Snovi, ki se pogosto uporabljajo kot mehčala, so (2):

- polietilenglikoli (PEG),
- glicerol,
- propilenglikoli,
- površinsko aktivne snovi (PAS),
- sorbitani,
- estri ftalata.

Učinkovitost mehčala je v veliki meri odvisna od koncentracije mehčala v polimerni disperziji in obsegu polimer-mehčalo interakcij, ki obsegajo vodikovo vez, dipol-dipol in dipol-induciran dipol interakcije ter disperzijske sile (6).

1.3.3. Barvilo

Barva zdravila je pogosto tisto, kar ga na videz loči od ostalih. S tem namenom oblogam dodajamo barvila ali snovi, ki zmanjšajo prepustnost za svetlobo (6). Slednje (npr. titanov dioksid (TiO_2)) tudi izboljšujejo stabilnost zdravilnih učinkovin, občutljivih na svetlobo. Barvila lahko raztopimo ali suspendiramo v polimerni disperziji. Ker je videz izdelka edina lastnost zdravila, ki jo lahko oceni uporabnik, sta enakomernost in stabilnost barve izredno pomembni (2).

Najpogosteje v farmaciji uporabljamo že znana sintetična barvila in lake za uporabo v prehrabni, farmacevtski in kozmetični industriji. Z obarjanjem barvil na aluminijevih nosilcih ali smukcu pripravljamo nevodotopne lake, ki v primerjavi z barvili zagotavljajo boljšo stabilnost in ponovljivost barve tablet (2).

Barvila, ki jih pogosto uporabljamo, so železovi oksidi ter naravna barvila (antocianini, karamel, karotenoidi, flavoni, karminsko rdeče). Poleg njih uporabljamo še sredstva, ki zmanjšajo prepustnost za svetlobo: TiO_2 , smukec, aluminijev silikat, magnezijev karbonat, magnezijev oksid. Anorganske snovi so kemijsko bolj stabilne, a so motne, zato z njimi dobimo le pastelne barve (2).

1.3.4. Topilo

Med razvojem oblaganja farmacevtskih oblik lahko za raztapljanje polimerov uporabljamo mnoga različna topila. Merila za izbiro najprimernejšega za uporabljen polimer so topnost, hlapnost, toksičnost in vpliv na okolje. Do največje kohezivnosti filma (in posledično najmočnejših filmov) pride pri maksimalni topnosti disperzije za oblaganje in maksimalnemu raztežu verig polimera. Kljub temu danes zaradi finančnih in okoljevarstvenih razlogov, manjše možnosti eksplozije in manjših stroškov odstranitve topila uporabljamo predvsem vodne filmske obloge, odpravljene pa so tudi skrbi glede morebitne toksičnosti rezidualnega topila v filmu (6).

1.3.5. Druge pomožne snovi

Pogosto je poleg polimera, mehčala, barvila in topila za optimiziranje in stabilizacijo filmske obloge potrebno dodati še nekatere druge PS.

Dodatek antiadhezivov prepreči zlepljenje in nastanek aglomeratov prevlečenih farmacevtskih oblik med oblaganjem in sušenjem. Najpogosteje je v formulaciji obloge uporabljen smukec, ki hkrati še izboljša gladkost filma. Problem nastane pri višjih

koncentracijah, saj lahko smukec zamaši šobo za razprševanje in povzroči sedimentacijo delcev (težavo lahko rešimo z večjo količino topila, vendar se posledično podaljša čas oblaganja (9)). Poleg tega je hidrofoben in vpliva na mehanske in termične lastnosti ter adhezijo polimernega filma (6). Namesto smukca lahko uporabimo glicerol monostearat, ki pa je nekompatibilen z anionskimi polimetakrilati (10).

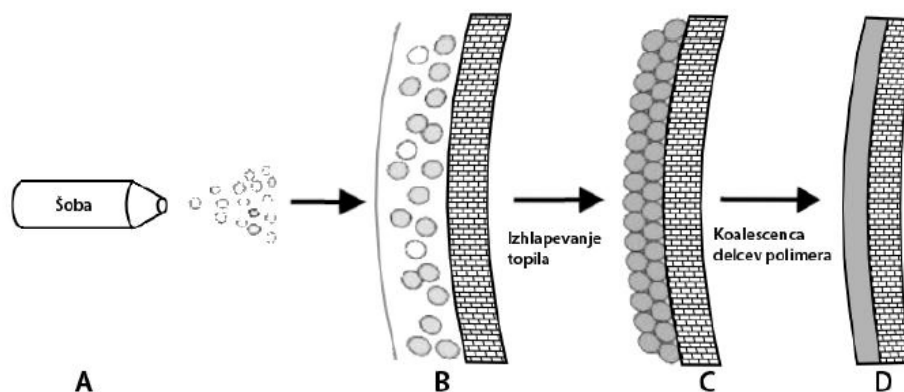
PAS v oblogi delujejo kot mehčala, poleg tega pa tudi izboljšajo močljivost tablete, olajšajo razprostiranje polimerne obloge po površini tablete in homogenizirajo disperzijo za oblaganje. S tem namenom polimernim disperzijam dodamo natrijev lavrilsulfat (NaDS) in polisorbate (10).

Za povečanje stabilnosti in podaljšanje roka uporabnosti lahko dodamo konzervanse (npr. parabene, sorbinsko kislino) in antioksidante (npr. askorbinsko kislino, alfa-tokoferol), za prekrivanje neprijetnega vonja in okusa pa sladila in arome (10).

1.4 PROCES OBLAGANJA

1.4.1. Tvorba filma

Za nanos polimerne obloge uporabljamo predvsem postopek razprševanja (angl. spray-atomization technique). Proces lahko razdelimo v tri faze. V fazi temperiranja segrejemo trdna jedra, s čimer preprečimo prenasičenje jeder z raztopino ali suspenzijo na začetku faze oblaganja. Pred fazo oblaganja (slika 3) moramo polimer in ostale sestavine raztopiti oz. dispergirati v vodi ali organskem topilu. Nato formulacijo za oblaganje atomiziramo z zrakom v majhne kapljice, ki se ob stiku z jedrom razširijo po površini. Topilo lahko prodre v jedro, kjer povzroči lokalno raztapljanje. Med odparevanjem topila se polimerni delci gostijo na površini, zaradi kohezivnih sil pa prihaja do koalescence oz. zlitja kapljic in tvorbe filma (6). Eden od predlaganih mehanizmov koalescence, ki ga zasledimo v literaturi, je sintranje, ki je definiran kot proces tvorjenja trdnih (snovnih) povezav med delci pri povišani temperaturi in delnemu taljenju na mejni površini med trdno (delci polimera in PS) in tekočo fazo (vodo) (11).



Slika 3: Shematični prikaz nastanka filmske obloge: (A) atomizacija formulacije za oblaganje; (B) nanašanje polimerne obloge na jedro; (C) zgoščevanje polimernih molekul na površini; (D) nastanek zveznega polimernega filma

V fazi oblaganja mora biti izparevanje topila dovolj počasno, da lahko nova plast obloge v zadostni meri raztopi del predhodne plasti in tako pride do ustrezne kohezije med plastmi. Po drugi strani pa topilo ne sme izhlapevati prepočasi, ker lahko to privede do zlepljenja delcev oz. aglomeracije (6).

Proces kontinuirano ponavljamo, dokler ne dobimo želene debeline obloge. Nato prenehamo z razprševanjem in začnemo s fazo sušenja, kjer z dodatno toploto odstranimo preostanek topila in izboljšamo zveznost filma (6).

Po zaključku oblaganja je potrebno tablete nekaj časa vzdrževati pri temperaturi, ki je višja od T_g , saj s tem dosežemo dokončno tvorbo filma oz. popolnejše premreženje verig polimernih molekul in zagotovimo homogeno porazdelitev mehčala. Med shranjevanjem pri optimalnih pogojih, ki jih je potrebno določiti med razvojem izdelka, se spremeni mikrostruktura filma ter posledično mehanske in adhezijske lastnosti filma. Na čas, potreben za nastanek stabilnega filma (s predvidljivim profilom sproščanja učinkovine), vplivajo številni dejavniki: tip in koncentracija mehčala, temperatura jeder med oblaganjem in pogoji shranjevanja tablet (6).

1.4.2. Lastnosti polimerne disperzije, ki vplivajo na oblaganje tabletnih jeder

Fizikalne lastnosti polimerne disperzije lahko vplivajo na številne stopnje oblaganja. Te vključujejo tvorbo kapljic pri atomizaciji disperzije, potovanje teh kapljic do tabletnega jedra in procese, ki potekajo ob stiku polimerne disperzije s tabletним jedrom (močljivost, razprostiranje, pronicanje, odparevanje in adhezija polimerne disperzije).

Viskoznost je pomemben parameter pri atomizaciji, saj se pri polimernih disperzijah z večjo viskoznostjo tvorijo večje kapljice. Večja viskoznost tudi upočasnjuje izhlapevanje topila iz kapljic ter zmanjšuje tendenco kapljic do koalescence (5). Rastopine z nižjo viskoznostjo lažje prodrejo globlje v pore tabletnega jedra, kar poveča stično območje med jedrom in polimerno oblogo ter posledično adhezijo (4).

Površinska napetost polimerne disperzije ima manjši vpliv na atomizacijo kot viskoznost, čeprav tudi pri večji površinski napetosti nastajajo večje kapljice. Pri večji površinski napetosti opazimo tudi večjo tendenco kapljic do koalescence, prav tako se izboljša prodiranje polimerne disperzije v pore tabletnega jedra, kar ima lahko za posledico izboljšanje adhezije (3).

Močljivost tabletnih jeder s polimernimi disperzijami je pomemben dejavnik pri filmskem oblaganju, saj je dobra močljivost potrebna za hitro razprostiranje disperzije po tabletnem jedru in tvorbo enakomernega filma (6). V preteklosti so raziskovalci uporabljali meritve stičnega kota za ocenjevanje adhezije filmske obloge, saj naj bi polimerna disperzija z boljšo močljivostjo tvorila več vezi med tabletnim jedrom in oblogo. Kasneje so to hipotezo ovrgli, saj je polimer (in ne topilo) tisti, ki se veže na površino tablete (12).

1.5 DOLOČANJE LASTNOSTI POLIMERNIH FILMOV

Pri filmsko obloženih tabletah je zaradi vpliva polimera, debeline filma ter vrste in koncentracije mehčala potrebno poleg profila raztapljanja določiti še profil sproščanja zdravilne učinkovine in dolgoročno stabilnost obloženih tablet, ki ju ocenimo s permeabilnostjo in mehansko trdnostjo filma. Na sproščanje učinkovine vplivajo še dodatki topnih oz. netopnih PS, parametri postopka oblaganja, temperatura sušenja in pogoji shranjevanja (6).

Pri določanju lastnosti obloženih jeder je najpomembnejše določanje lastnosti filma v končni obliki, vendar je pomembno ovrednotiti tudi sam polimerni film (10). Za boljše razumevanje interakcij med sestavinami obloge določimo T_g , permeabilnost ter mehanske lastnosti polimernega filma, kot so natezna trdnost, elastični modul in delo, potrebno za pretrganje filma.

Za pripravo samostojnih filmov uporabljamo dve metodi. Pri metodi vlivanja zlijemo polimerno rastopino oz. disperzijo na gladko površino (Teflon[®], steklo) in pustimo, da topilo počasi odpari. Vendar te tehnike ne moremo uporabiti pri dodatku netopnih PS, saj se le-te posedejo med odparevanjem topila in končni film ni homogen. V tem primeru

uporabimo metodo razprševanja, ki je podobna procesu, ki se uporablja pri oblaganju tablet. Končni filmi so bolj homogeni in enotni ter dajejo bolj ponovljive meritve mehanskih lastnosti kot filmi, pridobljeni z metodo vlivanja (6).

1.5.1. Permeabilnost polimernih filmov

Prepustnost oz. permeabilnost filma je običajno povezana s hidrofilnostjo oz. hidrofobnostjo polimera in je pomemben dejavnik, ne glede na to ali je izdelava obloge potrebna zaradi estetskih razlogov, zaščite ali nadzorovanega sproščanja učinkovine. V vseh primerih transport molekul skozi ali v film vpliva na končne lastnosti tablet (2).

Ocenjuje se predvsem prepustnost polimerne obloge za molekule vode ter kisika. Pri prehodu vode namreč prihaja do raztapljanja obloge ter do stika molekul vode s tabletnim jedrom, kar lahko povzroči hidrolizo zdravilne učinkovine. Permeabilnost kisika pa je pomemben dejavnik pri delu z učinkovinami, ki se razgradijo z oksidativnimi procesi (13). Na prepustnost molekul kisika in vode vplivajo tip polimera in PS v filmu ter tudi topilo, ki smo ga uporabili za raztapljanje oz. dispergiranje PS (2, 13).

1.5.2. Termične lastnosti

Termična analiza je izraz, ki opisuje številne eksperimentalne tehnike, ki preiskujejo polimerne lastnosti v odvisnosti od temperature. Določamo entalpijo, maso, temperaturo tališča, T_g (6) idr.

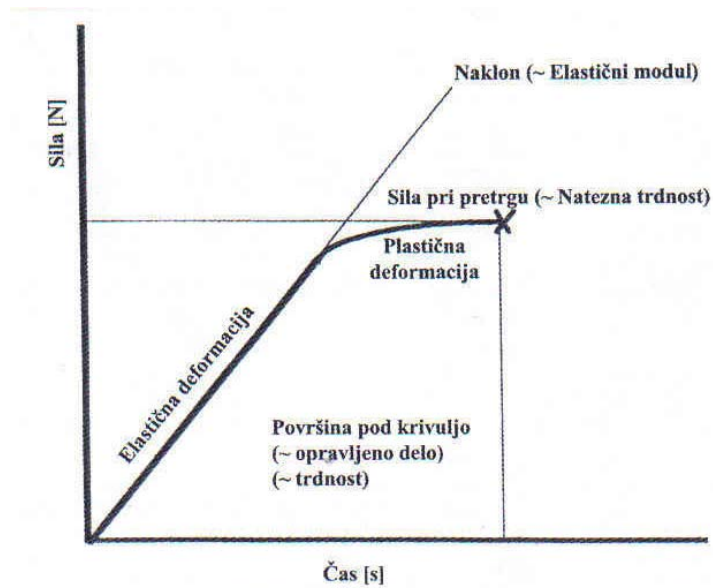
T_g je verjetno najbolj značilna fizikalna lastnost amorfnih polimerov in je definirana kot temperatura, pri kateri se nezvezno spremenijo nekatere lastnosti snovi: viskoznost, specifična toplota, specifični volumen, dielektrična konstanta, lomni količnik, razteznostni koeficient, elastični modul, stisljivost idr. (10). Pri temperaturah, nižjih od T_g , so polimeri običajno krhki in lomljivi, nad T_g pa elastični in mehki zaradi večje gibljivosti verig molekul polimera (6).

Najpogostejša metoda za določitev T_g je diferenčna dinamična kalorimetrija (angl. Differential Scanning Calorimetry - DSC). Na T_g vpliva predvsem vrsta in koncentracija mehčala ter polimera (6). Za bolj učinkovito mehčalo se smatra tisto, ki bolj zniža T_g , saj pride do zmanjšanja medmolekulskih interakcij med verigami polimera (11).

1.5.3. Mehanske lastnosti

Osnovne raziskave o polimernih disperzijah vključujejo tudi analizo mehanskih lastnosti samostojnih filmov, kot so natezna trdnost (trdnost filma pri obremenitvi, pri kateri se film pretrga), Youngov modul (merilo za togost filma) in raztezek filma. S temi meritvami se ocenjuje učinkovitost mehčal, prepustnost filmske obloge ter topnost obloženih tablet. Podatki, pridobljeni iz merjenja natezne trdnosti samostojnih filmov, se lahko uporabijo za napovedovanje pojava vizualnih napak in stabilnosti pri dolgoročnem shranjevanju (6). Pri filmski oblogi si namreč želimo, da ob mehanski obremenitvi čim kasneje pride do deformacije. Kadar pa do nje pride, naj se obloga plastično razteguje, ne lomi. Stanjšanje filmske obloge je namreč boljše kot pa njena prekinitev (8).

Najpogostejša metoda za ocenjevanje mehanskih lastnosti polimernih filmov je test strižne napetosti (angl. stress-strain test), pri katerem film narežemo na trakove, ki jih vpnemo v prijemalki aparature in raztezamo z enakomerno naraščajočo silo, dokler se ne pretrgajo. Ves čas poskusa merimo silo obremenitve in deformacijo ter tako dobimo značilno krivuljo, ki jo prikazuje slika 4 (11, 14).



Slika 4: Diagram odvisnosti sile od časa pri testiranju razteznih lastnosti polimernega filma (10)

Na začetku opazimo linearno povezavo med obremenitvijo in raztezkom filma; naklon te regije je znan kot Youngov modul, ki je merilo togosti filma oz. sposobnosti filma, da vzdrži visoko obremenitev. Elastični modul lahko izračunamo iz naklona linearnega dela krivulje odvisnosti sile od časa, hitrosti raztezanja filma in preseka filma:

$$\text{Elastični modul} = \frac{\text{naklon linearnega dela krivulje}}{\text{debelina filma} \times \text{širina filma} \times \text{hitrost natezanja}}$$

Iz enačbe je razvidno, da večji kot je naklon, večji je modul in večja je togost filma (6).

Plastično deformacijo opazimo v naslednji stopnji (plato krivulje), v kateri se struktura polimernega filma spremeni, saj se verige polimera poravnajo vzporedno (6).

Z nadaljnjim podaljševanjem filma dosežemo točko pretrganja filma. Iz dela, ki ga moramo vložiti za pretrganje filma, sklepamo na trdnost filma. Izračunamo ga lahko z uporabo površine pod krivuljo po naslednji enačbi (10):

$$\text{Delo za pretrganje filma} = \frac{\text{površina pod krivuljo} \times \text{hitrost natezanja}}{\text{debelina filma} \times \text{širina filma}}$$

Na same mehanske lastnosti filma vplivata predvsem tip in koncentracija mehčala. Samostojni filmi niso vedno najbolj primerni za analizo mehanskih lastnosti, saj s testiranjem natezne napetosti suhih filmov ne moremo napovedati obnašanja filmsko obloženih tablet v stiku z biološkimi tekočinami (6).

1.5.4. Adhezija filmske obloge

Glavni pogoj pri oblaganju farmacevtskih oblik je dobra adhezija obloge na jedro tablete, saj drugače prihaja do njenega luščenja, kar ogrozi funkcionalnost filma (npr. pri učinkovinah, občutljivih na hidrolitično razgradnjo, bi akumulacija vlage na jedro povzročila neučinkovitost zdravila) (6, 15).

Glavne sile, ki vplivajo na adhezijo med polimerom in površino jedra, so medfazne sile. Pri farmacevtskih izdelkih je glavni tip medfaznih sil vodikova vez, v manjšem obsegu pa je potrebno upoštevati tudi dipol-dipol in dipol-inducirani dipol interakcije. Dejavniki, ki vplivajo na tip in število vezi med polimerom in jedrom, vplivajo tudi na adhezijo (6, 15).

Drug pomemben dejavnik, ki vpliva na adhezijo, so notranje napetosti, ki se razvijejo med nanosom filma. Vključujejo napetost zaradi krčenja filma med odparevanjem topila, napetost zaradi razlike v toplotnem raztezanju filmske obloge in jedra ter napetost zaradi volumske spremembe, ko jedro med shranjevanjem nabrekne. Dejavniki, ki vplivajo na elastični modul polimera, vplivajo tudi na adhezijo, saj je skupna notranja napetost filma sorazmerna z elastičnostjo polimera (15).

Na adhezijo polimerne obloge na tabletno jedro vplivajo predvsem lastnosti tabletnih jeder, lastnosti polimerne disperzije in parametri procesa filmskega oblaganja (6).

1.5.4.1. Lastnosti tabletnih jeder, ki vplivajo na adhezijo

Na adhezijske lastnosti vplivajo naslednje fizikalne in kemijske lastnosti jedra: hrapavost površine jedra, sila stiskanja pri tabletiranju, poroznost tablete in PS v tabletinem jedru (15).

Z večanjem sile stiskanja se povečuje trdnost tablete, vendar se s tem zmanjšuje hrapavost tablete in s tem tudi efektivna površina stika med oblogo in jedrom, kar ima za posledico zmanjšanje jakosti adhezije. Pozorni moramo biti tudi na prenizke sile stiskanja, ki imajo za posledico laminacijo tablet (kohezijski zlom) pri merjenju sile adhezije. Medmolekulske sile med PS v jedru so v tem primeru manjše kot vezavne sile med oblogo in tabletinim jedrom (16, 17).

Poroznost jedra podobno kot hrapavost vpliva na adhezijo, saj pri večji poroznosti disperzija hitreje in globlje pronica v jedro ter s tem poveča stik med oblogo in jedrom (2). PS lahko spremenijo kemijske lastnosti površine jedra, s čimer vplivajo na silo adhezije, ki je posledica medfaznih sil, med katerimi je glavna vodikova vez. Hidrofilne snovi (npr. mikrokristalna celuloza) imajo sposobnost tvorbe dodatnih vodikovih vezi med jedrom in polimerno oblogo, ki vsebuje HPMC, medtem ko višja koncentracija hidrofobnih snovi (npr. magnezijevega stearata) zmanjšuje adhezijo zaradi zmanjšanega števila vodikovih vezi (17).

1.5.4.2. Parametri filmskega oblaganja, ki vplivajo na adhezijo

Med oblaganjem pride do sprememb velikosti tabletnega jedra, kar vpliva na notranje napetosti v filmu obloženih tablet in posledično na jakost adhezije (15). Zaradi nanašanja polimerne disperzije in spreminjanja temperature med samim procesom oblaganja pride do nabrekanja jedra ter raztezanja ali krčenja filmske obloge. Ker je obseg nastalih sprememb odvisen predvsem od temperature, bi se večanju notranjih napetosti izognili z uporabo PS v jedru in polimerni oblogi, ki bi imele podobne koeficiente toplotnega raztezanja (6).

Na adhezijo vpliva tudi sušenje obloženih tablet po oblaganju. Z odparevanjem topila kapljice polimera koalescirajo, večanje števila povezav med filmom in jedrom tablete pa izboljšuje adhezijo (6).

1.5.4.3. Lastnosti polimerne disperzije, ki vplivajo na adhezijo

Adhezijske lastnosti polimerne obloge variirajo glede na kemijsko strukturo polimera, saj so odvisne od medfaznih interakcij med tabletnim jedrom in polimerom (15).

Topilo interagira s polimerom in praviloma velja, da večje kot so interakcije polimer-topilo, večji je raztezek polimernih verig, s čimer je več polimera, ki je razpoložljiv za interakcijo s tabletnim jedrom oz. se nanj veže (6). Vendar adhezijske lastnosti pri izbiri topila dandanes niso glavni dejavnik, saj iz okoljevarstvenih in ekonomskih razlogov večinoma uporabljamo vodo (15).

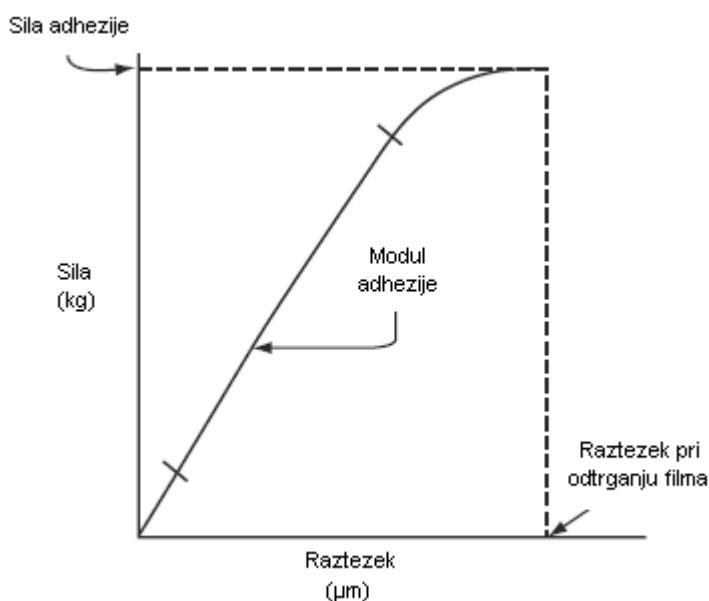
Mehčala izboljšujejo mehanske in filmotvorne lastnosti polimera, saj zmanjšujejo notranje napetosti v filmu in s tem tudi T_g . Raziskovalci so dokazali povezavo med adhezijo in T_g polimera, pri čemer je adhezija močnejša pri filmih z večjim deležem mehčala. Glavni dejavnik pri tem naj bi bile interakcije med polimerom in mehčalom ter učinkovitost mehčala pri zniževanju notranjih napetosti v filmski oblogi. Raziskovalci so ugotovili tudi, da je adhezija odvisna od fizikalno-kemijskih lastnosti mehčala (predvsem hidrofobnosti) (18).

Na adhezijo vpliva tudi dodatek netopnih PS; med najpogosteje uporabljene spadajo TiO_2 , smukec ter drugi pigmenti. Te snovi praviloma zvečajo nastajanje notranjih napetosti v filmski oblogi in z vgradnjo na površino tablete motijo nastanek vezi med filmom in tabletnim jedrom. Njihov vpliv na adhezijo polimerne obloge pa je odvisen od velikosti delcev, koncentracije in morfologije netopnih snovi v disperziji za oblaganje (6, 9).

1.5.4.4. Metode za merjenje adhezije

Pri prvotnem postopku za ocenjevanje adhezije polimernih oblog na tabletno jedro so uporabili lepilni trak, ki so ga nalepili na površino tablete in nato odlepili. Glede na to, ali se je film držal tabletnega jedra ali traku, so ocenili kakovost obloge. Med prve kvantitativne postopke spada »peel« test, kjer oblogo olupimo z jedra pod kotom 180° . Težava pri tej metodi je, da zaradi elastičnosti filma in neenakomernosti adhezije prihaja do velikih odklonov med meritvami (15). Dandanes je najpogostejša metoda »butt adhesion technique«, kjer celotni film odstranimo pravokotno na površino tablete. S to tehniko odpravimo vpliv elastičnosti filma in zmanjšamo vpliv neenakomernosti filma. Na sliki 5 vidimo diagram odvisnosti sile od raztezka filma, pridobljenega z »butt adhesion« eksperimentom. Krivulja omogoča vizualizacijo razvoja sile v vzorcu v odvisnosti od raztezka obloge pri merjenju adhezije in je podobna tisti, pridobljeni pri testiranju natezne

napetosti samostojnih filmov. Z meritvami poleg sile adhezije določimo še raztezek pri končni točki adhezije, modul adhezije ter adhezijsko trdnost. Podobno kot pri raztezku pri odtrganju filma je tudi raztezek pri končni točki adhezije merilo sposobnosti polimera, da prenese plastično deformacijo, ne da bi se zlomil. Modul adhezije izračunamo iz naklona linearnega področja krivulje in je analogen Youngovemu modulu, ki ga dobimo pri merjenju natezne napetosti samostojnih filmov. Adhezijska trdnost pa je delo, potrebno za odstranitev filma s površine jedra in se lahko izračuna iz površine pod krivuljo (6).



Slika 5: Diagram odvisnosti sile od raztezka filma pri merjenju adhezijskih lastnosti polimernega filma (6)

Pri metodah za ocenjevanje adhezije velik problem predstavljajo majhnost tablet, neenakomerna hrapavost tabletnega jedra ter tudi viskoelastičnost polimernih filmov, zaradi česar se povečajo variacije med rezultati (15, 19). Na meritve vpliva tudi uporaba specifične metodologije, kot je uporaba obojestranskega lepilnega traku s peno, ki ga uporablja mnogo raziskovalcev (19).

Pri meritvah moramo biti pozorni, saj lahko pride do dveh vrst zlomov, adhezijskega in kohezijskega. Do slednjega (pojav se imenuje laminacija) pride, ko so medmolekulske vezavne sile med polimerno oblogo in tabletnim jedrom močnejše od vezi med delci praškov v tabletnem jedru. Pri adhezijskem zlomu, ki je potreben za oceno jakosti adhezije, se film v celoti odstrani s površine jedra (z minimalno količino vezanih delcev jedra) (16).

1.6 VIZUALNE NAPAKE NA TABLETAH

Tablete ponavadi vizualno pregledujemo za zaznavo napak v filmski oblogi. Nekateri defekti so le estetski, medtem ko so drugi bolj resni, saj lahko ogrožajo samo funkcionalnost obloge. Prilagajanje pogojev oblaganja, sestave obloge in jeder tablet lahko odpravi te težave (6).

Med najpogostejšimi vizualnimi napakami je pojav »tablet dvojčkov«, do česar pride, ko se tablete med fazo nanašanja obloge kratek čas držijo skupaj (primer je prikazan na sliki 6). Vzrok za to napako je prepočasno sušenje in odparevanje topila v primerjavi z nanašanjem disperzije. Odpravi se jo lahko z zmanjšanjem hitrosti razprševanja ali z višjo temperaturo v kotlu za oblaganje. Poleg neustreznega videza tablet se pojavi še problem ločitve tablet, saj se pri tem poškoduje filmska obloga in lahko prihaja do neustreznega sproščanja učinkovine (2, 6).



Slika 6: "Tablete dvojčki" (20)

Druge pogoste napake, ki se pojavijo pri oblaganju tablet, so še (6, 7):

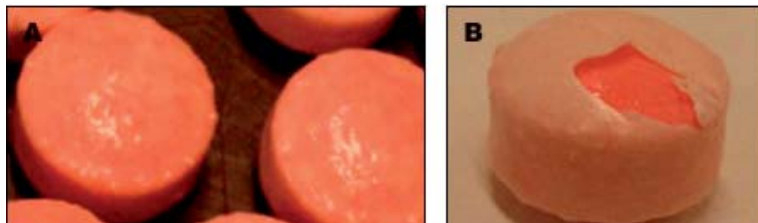
- gubanje (angl. wrinkling) – razvoj številnih gub na površini obloge kaže na napake pri sušenju polimera;
- tvorba mostičkov (angl. bridging) – med sušenjem se film skrči in izstopi iz preloma tablete ali monograma;



Slika 7: Na levi je tableta brez napake, na desni pa opazimo pojav imenovan "bridging" (20)

- potenje (angl. sweating) – iz oljnih kapljic na površini filma lahko sklepamo na inkompatibilnost med sestavinami filmske obloge;

- »orange-peel« – hitro sušenje ali nezadostna porazdelitev disperzije za oblaganje lahko povzroči grobo površino brez sijaja, ki spominja na kožo pomaranče. Problem odpravimo z nadzorovanjem izparevanja topila in nanosom večjih količin obloge;



Slika 8: "Orange peel" (20)

- luščenje (angl. flaking) – pri prehitrem sušenju ali pri zmanjšanju adhezije zaradi fizikalnih ali kemijskih lastnosti tabletnega jedra in disperzije za oblaganje pride do luščenja obloge v obliki kosmičev. Za preprečitev luščenja moramo omiliti pogoje sušenja ali izboljšati adhezijo obloge na tabletno jedro s spremembo lastnosti jedra ali polimerne disperzije.

2 NAMEN DELA

Namen diplomskega dela bo izdelava in ovrednotenje polimernih disperzij za oblaganje in končne obloge filmsko obloženih tablet.

Najprej bomo izdelali tabletna jedra brez zdravilne učinkovine, katerim bomo določili trdnost in enakomernost mase. Nato bomo pripravili polimerne disperzije, ki bodo imele enako vsebnost glavne komponente obloge hidroksipropilmetilceluloze ter barvila Quinoline Yellow, ki ga bomo dodajali, da se bo barva obloge razlikovala od barve jedra, kar nam bo omogočilo lažje ločevanje med njenim kohezijskim in adhezijskim zlomom. Polimerne disperzije se bodo razlikovale v vsebnosti pomožnih snovi, kot so mehčala, površinsko aktivne snovi, barvila in antiadhezivi. Izdelanim disperzijam bomo izmerili viskoznost in površinsko napetost ter tudi stični kot na jedrih tablet. Te lastnosti polimernih disperzij vplivajo na potek oblaganja in na lastnosti končnih oblog filmsko obloženih tablet.

Tabletna jedra bomo obložili s polimernimi disperzijami in tako izdelali obložene tablete, na katerih bomo preučevali vpliv vsebnosti posameznih pomožnih snovi na silo adhezije obloge na jedro tablete. Osredotočili se bomo, kako vrsta in vsebnost uporabljenih mehčal polietilenglikol 400 in polietilenglikol 6000 ter površinsko aktivnih snovi natrijev lavrilsulfat in polisorbit 80 v oblogi vpliva na silo adhezije. Primerjali bomo tudi adhezijo filmskih oblog, ki vsebujejo različna barvila oz. snovi, ki zmanjšujejo prepustnost za svetlobo (smukec, titanov dioksid).

3 MATERIALI IN APARATURE

3.1 MATERIALI

3.1.1. Pomožne snovi za izdelavo filmskih oblog

HPMC (hidroksipropilmetilceluloza)

(Pharmacoat 606, kontrolna številka: UE8161)

Kemijsko: celuloza, 2-hidroksipropilmetil eter (21)

Tip substitucije: 2910 (vsebnost metilnih skupin 28,0 – 30,0 ut/ut %, vsebnost hidroksipropilnih skupin 7,0 – 12,0 ut/ut %)

Nominalna viskoznost: 4,8 – 7,2 mPa·s

Videz: bel ali kremno bel prašek, brez vonja in okusa (22)

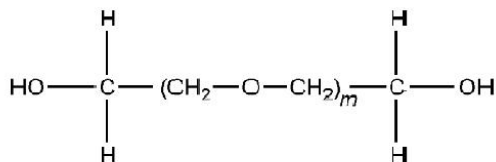
Uporaba: sestavina polimernih filmskih oblog, vezivo pri granulaciji (21)

Molekulska masa: 29500 g/mol (23)

Proizvajalec: Shin-Etsu Chemical CO., Ltd, Tokio, Japonska

POLIETILEGLIKOLI

Kemijsko: polimeri etilenoksida, ki se razlikujejo v številu m (glej sliko 9)



Slika 9: Strukturna formula polietilenglikolov (21)

- **PEG 6000**

(Makrogol 6000, kontrolna številka: UE4727)

Videz: bel ali skoraj bel prašek (22)

Uporaba: sestavina mazilnih podlag in podlag za svečke, mehčalo, sestavina filmskih oblog, stabilizator emulzij (21)

Molekulska masa: 5000-7000 g/mol (24)

Proizvajalec: Clariant Vertrieb GmbH & Co. KG, Frankfurt, Nemčija

- **PEG 400**

(Makrogol 400, kontrolna številka: UE5756)

Videz: bistra, viskozna, brezbarvna ali skoraj brezbarvna, higroskopna tekočina (22)

Uporaba: sestavina mazilnih podlag in podlag za svečke, mehčalo, sestavina filmskih oblog, stabilizator emulzij, vehikel za parenteralno uporabo

Molekulska masa: 380-420 g/mol (21)

Proizvajalec: Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija

SMUKEC

(kontrolna številka: UE7043)

Kemijsko: prečiščen hidratiran magnezijev silikat ($Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$)

Videz: zelo droben, bel do sivkasto bel kristaliničen prašek, brez vonja, masten na otip (22)

Uporaba: drsilo, polnilo in barvilo pri izdelavi tablet in kapsul

Molekulska masa: 379,3 g/mol (21)

Proizvajalec: Imerys Talc Italia SpA, Porte, Italija

TITANOV DIOKSID

(TiO_2 , kontrolna številka: UE7801)

Videz: bel ali skoraj bel prašek (22)

Uporaba: pigment v filmskih oblogah, sestavina dermalnih pripravkov

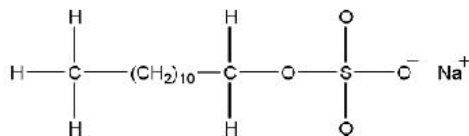
Molekulska masa: 79,88 g/mol (21)

Proizvajalec: Tioxide Europe S.R.L., Scarlino, Italija

NATRIJEV LAVRILSULFAT (NaDS)

(Texapon K12, kontrolna številka: UE8511)

Kemijsko: natrijev dodecilsulfat ($C_{12}H_{25}NaO_4S$)



Slika 10: Strukturna formula NaDS (21)

Videz: bel ali bledorumen prah ali kristali (22)

Uporaba: anionska površinsko aktivna snov (emulgator, močljivec), mazivo pri izdelavi tablet in kapsul

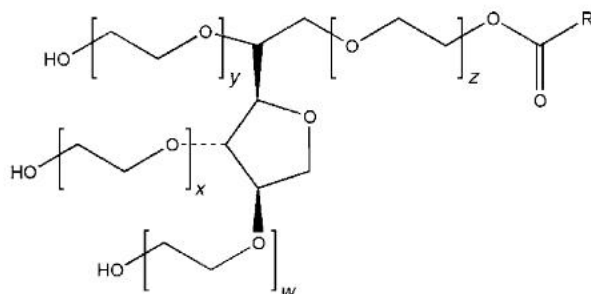
Molekulska masa: 288,4 g/mol (21)

Proizvajalec: Cognis Deutschland GmbH, Düsseldorf, Nemčija

POLISORBAT 80

(Tween® 80, kontrolna številka: UE7349)

Kemijsko: polioksietilen 20 sorbitan monooleat

**Slika 11: Strukturna formula polisorbata 80, kjer je: $w+x+y+z = 20$, $R = \text{-oleat}$ (21)**

Videz: oljnata, brezbarvna ali rjavkastorumena, bistra tekočina (22)

Uporaba: močljivec, emulgator, pospeševalec topnosti

Molekulska masa: 1310 g/mol (21)

Proizvajalec: Croda Chocques SAS, Chocques, Francija

QUINOLINE YELLOW

(kontrolna številka: UE5271)

Videz: oranžnorumen prašek

Uporaba: barvilo

Proizvajalec: Univar Explorer - Univar Limited, Bradford, Anglija

3.1.2. Pomožne snovi za izdelavo tabletnih jeder**MIKROKRISTALNA CELULOZA**

(Avicel PH102, kontrolna številka: UE7988)

Kemijsko: prečiščena, delno depolimerizirana celuloza

Videz: bel ali skoraj bel, fin ali zrnat prašek (22)

Uporaba: razgrajevalo, polnilo in vezivo pri izdelavi tablet in kapsul,

Molekulska masa: okoli 36000 g/mol (odvisno od dolžine verige) (21)

Proizvajalec: FMC International, Wallingstown, Irska

LAKTOZA

(Tabletose, kontrolna številka: UE9133)

Kemijsko: aglomerirana α -laktoza monohidrat z velikostjo delcev od 100 do 150 μm
($\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}\cdot\text{H}_2\text{O}$)

Videz: bel ali skoraj bel kristaliničen prašek (22)

Uporaba: polnilo pri izdelavi tablet in kapsul

Molekulska masa: 360,3 g/mol (21)

Proizvajalec: Meggle GmbH, Wasserburg, Nemčija

MAGNEZIJEV STEARAT

(kontrolna številka: UE7876)

Kemijsko: zmes magnezijevih soli različnih maščobnih kislin, predvsem stearinske in palmitinske kisline

Videz: bel, zelo fin, lahek prašek, masten na otip (22)

Uporaba: drsilo pri izdelavi tablet in kapsul

Molekulska masa: približno 591 g/mol (odvisna od deležev kislin) (21)

Proizvajalec: FACI SPA, Carasco, Italija

NATRIJEV KARMELOZAT (premrežen)

(AC-DI-SOL, kontrolna številka: UE7681)

Kemijsko: celuloza, karboksimetil eter (premrežena natrijeva sol)

Videz: bel ali sivkasto bel prašek (22)

Uporaba: razgrajevalo v tabletah in kapsulah (21)

Proizvajalec: FMC International, Wallingstown, Irska

3.2 APARATURE

Pri eksperimentalnem delu smo uporabili naslednje aparature:

- analizna tehtnica, A-150-sx, Cobos, Španija;
- tehtnica Exacta 300 EB, Železniki, Slovenija;
- magnetno mešalo MM-531, Železniki, Slovenija;
- mešalnik Bioengineering Inversina, Quebec, Kanada;
- homogenizator rotor-stator Ultra-turrax, IKA, Nemčija;
- instrumentirana tabletirka na ekscenter Kilian SP 300, Nemčija;

- aparatura za merjenje trdnosti tablet Vanderkamp® VK 200, ZDA;
- naprava za merjenje stičnega kota: Drop Shape Analysis System – DSA100, Krüss, Nemčija;
- reometer Anton Paar, Physica MCR 301, Avstrija;
- tenziometer, Krüss K12 Mk6, Krüss, Nemčija;
- stroj za pripravo zmesi Quadro Comil U10, Quadra Engineering Corp, ZDA;
- tabletirka Fette 1200i, Fette Compacting America Inc., ZDA;
- kotel za oblaganje Manesty XL-014, Oystar Mabesty, Velika Britanija;
- aparatura za merjenje adhezije Texture Analyzer TA.XT Plus, Texture Technologies, ZDA.

4 EKSPERIMENTALNO DELO

4.1 IZDELAVA TABLETNIH JEDER

Tabletna jedra smo izdelali v dveh serijah, pri čemer je bila sestava obeh serij enaka. Tabletna jedra iz serije A smo uporabili za vrednotenje močljivosti tabletnih jeder s polimernimi disperzijami, tabletna jedra iz serije B pa smo obložili in uporabili pri meritvah sile adhezije obloge.

SERIJA A

Sestava:

Mikrokristalna celuloza	480 g
Laktoza	480 g
Magnezijev stearat	10 g
Natrijev karmelozat	30 g

Sestavine smo zmešali v mešalniku Bioengineering Inversina, da smo dobili homogeno zmes, s katero smo nato z metodo direktnega tabletiranja izdelali tablete z instrumentirano tabletirko na ekscenter Kilian SP 300. Za doseg vnaprej izbrane mase (500 mg) smo spreminjali položaj spodnjega pečata. Z nastavitvijo zgornjega pečata smo prilagajali silo stiskanja tako, da smo dobili želeno trdnost tablet okoli 150 N, kar smo preverili z aparaturo za merjenje trdnosti tablet Vanderkamp® VK 200. Tableto smo položili med mirujoči in gibljivi del naprave. Pri merjenju gibljivi del potisne tableto ob mirujoči del, pri čemer se meri sila, pri kateri tableta poči. Naredili smo tudi test enakomernosti mase tablet po Ph. Eur. 7th Ed. (poglavje 2.9.5).

SERIJA B

Izdelava je potekala v tovarni Krka d.d., v obratu Notol. Priprava zmesi je potekala na stroju Comil U10, preko katerega smo surovine presejali neposredno v zabojnik z volumnom 150 L. Po sejanju laktoze, mikrokristalne celuloze in natrijevega karmelozata smo zmes v zabojniku mešali 10 min pri 18 obratih/min. Nato smo dodali še magnezijev stearat in ponovno mešali 2 min pri 18 obratih/min. Pripravili smo 37,550 kg zmesi.

Tabletiranje je potekalo na tabletirki Fette 1200i pri naslednjih nastavitvah:

hitrost tabletiranja: 30 000 tablet/h

glavni pritisk: 16,80 kN

predpritisk: 3,00 kN

uporabljeni pečati: $f_i = 12$ mm, $R = 23$

V tem primeru smo glede na tabletna jedra serije A maso povečali (masa okoli 750 mg), saj smo debelejšje tablete lažje vpeli oz. pričvrstili v nastavek pri merjenju adhezije.

4.2 IZDELAVA DISPERZIJ ZA FILMSKO OBLAGANJE

Pripravili smo vodne disperzije za filmske obloge, ki so vse imele enak delež polimera HPMC in barvila Quinoline Yellow, razlikovale pa so se v deležu četrte komponente, ki je potrebna za doseg ustreznih lastnosti filmske obloge. Sestava disperzij je predstavljena v preglednici I.

Preglednica I: Sestava disperzij za filmsko oblaganje (količine so v gramih)

Št. obloge	Delež PS glede na maso HPMC	HPMC	Quinoline Yellow	PEG 6000	PEG 400	Smukec	TiO ₂	NaDS	polisorbat 80	voda
1	/	7,5	0,2	/	/	/	/	/	/	do 100
2	5 % PEG 6000	7,5	0,2	0,375	/	/	/	/	/	do 100
3	15 % PEG 6000	7,5	0,2	1,125	/	/	/	/	/	do 100
4	25 % PEG 6000	7,5	0,2	1,875	/	/	/	/	/	do 100
5	5 % PEG 400	7,5	0,2	/	0,375	/	/	/	/	do 100
6	15 % PEG 400	7,5	0,2	/	1,125	/	/	/	/	do 100
7	25 % PEG 400	7,5	0,2	/	1,875	/	/	/	/	do 100
8	5 % smukec	7,5	0,2	/	/	0,375	/	/	/	do 100
9	10 % smukec	7,5	0,2	/	/	0,750	/	/	/	do 100
10	15 % smukec	7,5	0,2	/	/	1,125	/	/	/	do 100
11	10 % TiO ₂	7,5	0,2	/	/	/	0,750	/	/	do 100
12	30 % TiO ₂	7,5	0,2	/	/	/	2,25	/	/	do 100
13	1 % NaDS	7,5	0,2	/	/	/	/	0,075	/	do 100
14	5 % NaDS	7,5	0,2	/	/	/	/	0,375	/	do 100
15	1 % polisorbat	7,5	0,2	/	/	/	/	/	0,075	do 100
16	5 % polisorbat	7,5	0,2	/	/	/	/	/	0,375	do 100

Za vsako oblogo 1-16 smo pripravili čaše A, B in C. V čašo A smo natehtali HPMC in dopolnili z vodo do mase 70 g. V čaši B smo raztopili barvilo Quinoline Yellow. Pri oblogah 2-7 in 13-16 smo v preostali vodi (čaša C) raztopili potrebno količino PEG 6000, PEG 400, NaDS oz. polisorbata. Pri oblogah 8-12 pa smo (v čaši C) s homogenizatorjem Ultra-turrax dispergirali v preostali vodi smukec in TiO₂. Vsebino čaš A, B in C smo nato združili in tako dobili posamezne disperzije za filmsko oblaganje.

4.3 MERJENJE POVRŠINSKE NAPETOSTI POLIMERNIH DISPERZIJ

Meritve smo izvajali s tenziometrom Krüss K12, katerega metoda temelji na merjenju sile pri vleku ploščice iz tekočine (Wilhelmijeva metoda). Za merjenje smo uporabili navpično postavljeno pravokotno ploščico z znanimi dimenzijami, površinsko napetost pa je računalniški program izračunal kot kvocient sile in obsega ploščice.

Temperaturo vodnih disperzij za filmsko oblaganje smo naravnali na 40 °C. Faza oblaganja namreč poteka pri tej temperaturi in smo se želeli čimbolj približati lastnostim, ki jih polimerne disperzije takrat izkazujejo.

4.4 MERJENJE MOČLJIVOSTI TABLETNIH JEDER Z DISPERZIJAMI ZA OBLAGANJE

Stični kot, ki ga tvori kapljica disperzije za oblaganje na jedrnih tabletah, smo določali z metodo sedeče kapljice s pomočjo aparature Krüss Drop Shape Analysis – DSA 100, povezane z osebnim računalnikom s programom Krüss Drop Shape Analysis.

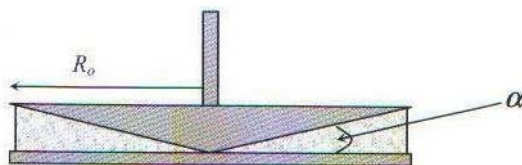
Pred meritvijo smo vzorec segreli na vodni kopeli na 40 °C, to temperaturo pa smo med samimi meritvami tudi vzdrževali na tej vrednosti.

Z iglo nam je aparatura aplicirala kapljico disperzije na površino tablete. Stični kot smo določili takoj zatem, ko smo dvignili iglo iz kapljice. Pazili smo, da je bila kapljica na trdni površini ustrezno osvetljena in slika ustrezno izostrena, da je lahko računalniški program pravilno ocenil obliko kapljice in določil stični kot z metodo Young-Laplaceovega prilaganja. Pri tej metodi program obdela celotno obliko kapljice, prilaganje oblike pa vsebuje popravek, ki upošteva, da poleg medfaznih interakcij vpliva na obliko kapljice tudi masa tekočine (25).

Prednost snemanja poskusa in določanja stičnega kota iz video posnetka je, da lahko kapljico hitro posnamemo in se s tem izognemo spreminjanju stičnega kota med meritvijo zaradi neravne površine, pronicanja tekočine v vzorec idr.

4.5 MERJENJE VISKOZNOSTI POLIMERNIH DISPERZIJ

Teste smo izvajali s pomočjo rotacijskega reometra z nastavljivo strižno napetostjo Anton Paar Physica MCR 301 s senzorskim sistemom stožec – ploščica (CP50-2, premer $2R = 49,961$ mm in kot $\alpha = 2,001^\circ$).



Slika 12: Sistem stožec - ploščica (α je kot naklona stožca, R_0 je polmer stožca) (26)

Na ploščico smo nanесли približno 5 mL polimerne disperzije, spustili stožec do ploščice in morebitni odvečni vzorec odstranili s papirnato brisačo tako, da ta ni segal čez rob stožca. Med meritvijo se je stožec vrtel v vzorcu, pri čemer se je pojavil zaviralni navor, ki je mera za viskoznost (26). Meritve so potekale v območju strižne hitrosti od 1 do 100 s^{-1} in so bile vodene z računalniškim programom Rheo-logic. Meritve smo opravili v vsaj dveh paralelah pri temperaturi $40\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Glavne prednosti uporabljene metode so enostavnost odmerjanja vzorca in čiščenje merilnega sistema po opravljeni meritvi ter majhne količine potrebnega vzorca (26).

4.6 OBLAGANJE TABLETNIH JEDER

Ta korak je potekal v tovarni Krka d.d., v Razvojno-kontrolnem centru 2, v kotlu Manesty XL-014. Pripravili smo disperzijo za oblaganje z istim razmerjem snovi kot v prvem primeru (glej poglavje 4.2 Izdelava disperzij za filmsko oblaganje), le da je bila končna masa disperzije 1000 g. Uporabili smo enokilogramski boben za oblaganje z velikostjo šobe za brizganje 1,2 mm. Oblaganje je potekalo pri parametrih, ki so opisani v preglednici II.

Preglednica II: Pogoji, pri katerih je potekalo oblaganje

Parametri	Enote	Faza temperiranja	Faza oblaganja	Faza sušenja
Obrati kotla	rpm	4	15-20	6
Podtlak v bobnu	Pa	-100	-100	-100
Pretok zraka	m^3/h	400	400	400
Temperatura vhodnega zraka	$^{\circ}\text{C}$	56	54	20
Temperatura izhodnega zraka	$^{\circ}\text{C}$	45	45	25
Pretok disperzije	g/min	0	10-15	0
Pritisk na šobi	bar	0	1,2	0

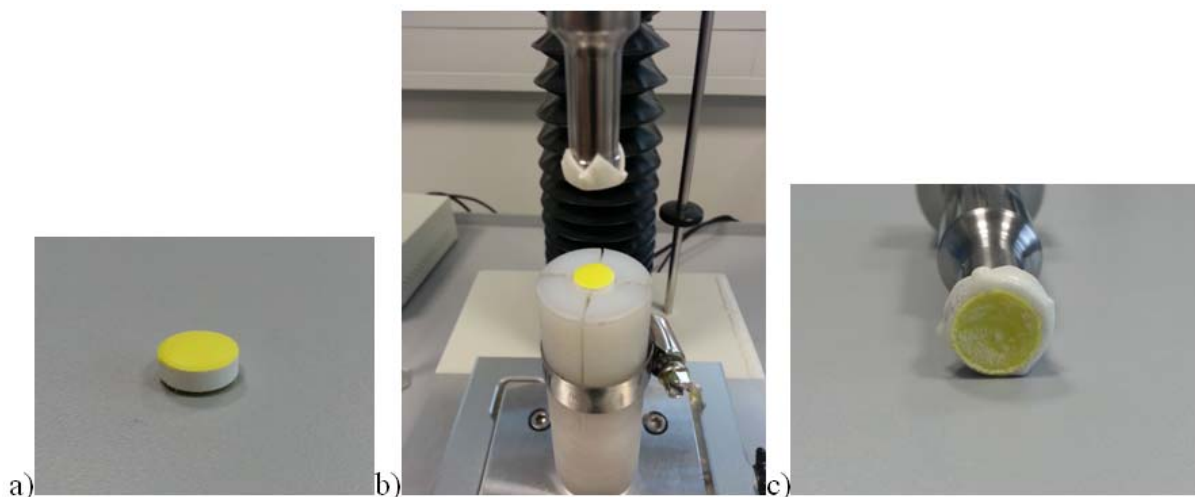
Razprševalni zrak	bar	2	1,2	0
Količina porabljene suspenzije	g	0	500	0

Da bi se debelina filma čim manj razlikovala med posameznimi oblogami, smo pri oblaganju vedno nanесли enako količino polimerne disperzije na enako maso tabletnih jeder.

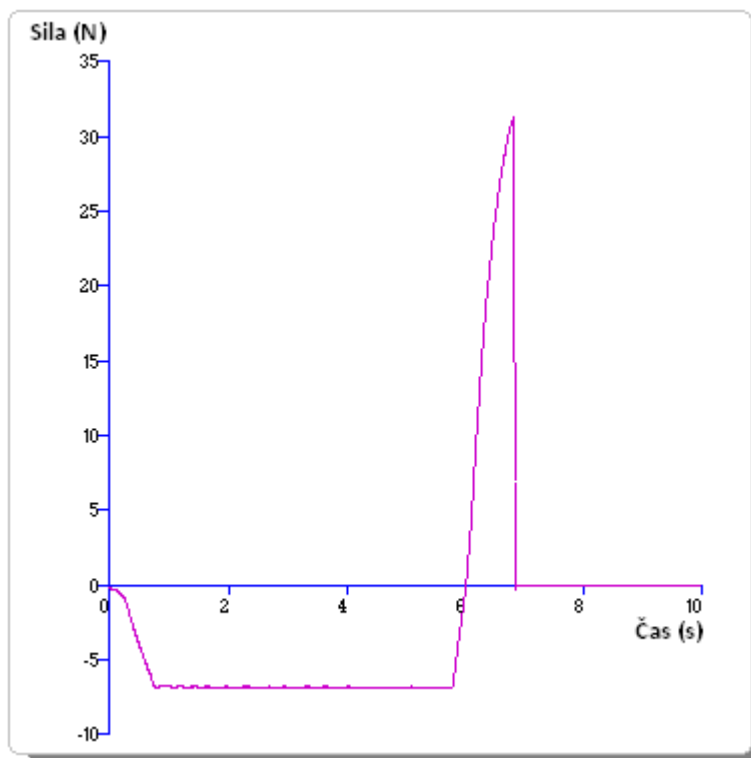
4.7 MERJENJE SILE ADHEZIJE POLIMERNE OBLOGE NA TABLETNO JEDRO

Silo adhezije filmske obloge na jedro tablete smo merili z aparaturo Texture Analyzer TA.XT Plus v Razvojno-kontrolnem centru 3 v podjetju Krka d.d. Uporabili smo metodo »butt adhesion technique«.

Obloženim tabletam smo na robovih najprej s skalpelom odstranili filmsko oblogo, pri čemer smo morali paziti, da na zgornji površini tablete obloge nismo poškodovali (slika 13a). Tako pripravljeno tableto smo nato namestili horizontalno na spodnje mirujoče držalo, na zgornje držalo pa smo namestili obojestranski lepilni trak (slika 13b). Zgornjo roko smo nato počasi spustili in po stiku s površino tablete pritisnili s silo 700N. Po 5 sekundah stika se je zgornja roka začela dvigovati in pri tem se je filmska obloga odtrgala od jedra (slika 13c).



Slika 13: Merjenje adhezije: a - odstranitev filmske obloge z robov tablete, b - namestitev tablete na spodnje držalo, c - odstranjena filmska obloga na zgornjem držalu



Slika 14: Diagram odvisnosti sile od časa

Za vsako meritev smo posneli diagram odvisnosti sile od časa (primer je prikazan na sliki 14). V prvi sekundi poteka približevanje zgornjega pečata. Nato pečat pritisne na tableto in na tem mestu ostane pet sekund. Sila je v tem času negativna, saj je usmerjena v nasprotno smer kot sila, ki je potrebna za odstranitev polimernega filma s tabletnega jedra. Po šestih sekundah se zgornji pečat začne dvigovati, film pa se loči od jedra tablete v približno sedmi sekundi, ko je sila največja.

5 REZULTATI IN RAZPRAVA

5.1 VREDNOTENJE TABLETNIH JEDER

Test enakomernosti mase

Preskus enakomernosti mase po Ph. Eur. 7th Ed. smo izvedli na 20 tabletnih jedrih. Da so tablete ustrezne, lahko največ dve tableti odstopata od povprečne mase za več kot 10 %, nobena pa ne sme odstopati za več kot 20 %.

Preglednica III: Najmanjša, povprečna in največja masa 20 jedrnih tablet ter standardna in relativna standardna deviacija

masa tablet [mg]			Standardna deviacija [mg]	Relativna stand. deviacija [%]
najmanjša	povprečna	največja		
484	489	493	2,72	0,56

Tablete ustrezajo zahtevam farmakopeje, kar smo tudi pričakovali, saj smo zmesi za tabletiranje dodali magnezijev stearat ter s tem izboljšali pretočne lastnosti zmesi in omogočili enakomerno polnjenje matrične vdolbine.

Trdnost tablet

Trdnost jedrnih tablet smo določili s pomočjo aparature za merjenje trdnosti tablet Vanderkamp® v skladu s Ph. Eur. 7th Ed. Zelena trdnost jedrnih tablet je bila okoli 150 N, povprečna trdnost pa je bila le malo večja - 154,6 N.

Preglednica IV: Trdnost tablet

trdnost tablet [N]			Standardna deviacija [N]	Relativna stand. deviacija [%]
najmanjša	povprečna	največja		
146,8	154,6	163,2	5,05	3,26

5.2 VREDNOTENJE POLIMERNIH DISPERZIJ

Pri ocenjevanju vpliva posameznih PS smo meritve polimernih disperzij z dodatkom mehčal, barvil in PAS primerjali z meritvami "prazne" polimerne disperzije 1, ki vsebuje le HPMC in barvilo Quinoline Yellow (v enakem razmerju kot ostale polimerne disperzije). Dodatek PS je izražen v odstotkih glede na maso HPMC.

5.2.1. Določanje površinske napetosti polimernih disperzij

Površinska napetost vpliva na razprostiranje polimerne disperzije po tabletnem jedru in posledično tvorbo enakomernega filma.

Preglednica V: Površinska napetost polimernih disperzij za oblaganje tablet pri temperaturi 40 °C (rezultati so podani na osnovi vsaj dveh meritev)

Vzorec	Površinska napetost [mN/m]	SD [mN/m]
Obloga 1	40,80	0,04
Obloga 2	40,02	0,08
Obloga 3	40,89	0,19
Obloga 4	42,93	0,01
Obloga 5	43,40	0,90
Obloga 6	42,10	1,16
Obloga 7	43,35	0,77
Obloga 8	42,88	0,11
Obloga 9	45,70	0,16
Obloga 10	43,78	0,06
Obloga 11	42,87	0,30
Obloga 12	43,33	0,37
Obloga 13	33,45	0,30
Obloga 14	35,29	0,05
Obloga 15	36,20	0,45
Obloga 16	33,99	0,08

Povprečne vrednosti meritev površinske napetosti se nahajajo v območju med 33 in 46 mN/m. Statistična analiza (test ANOVA, $\alpha = 0,05$) je pokazala, da so prisotne signifikantne razlike v površinski napetosti polimernih oblog.

Pri oblogi 4 (25 % dodatek PEG 6000) se površinska napetost rahlo zviša. Prav tako površinska napetost naraste pri dodatku smukca, kar kažejo meritve oblog 8-10.

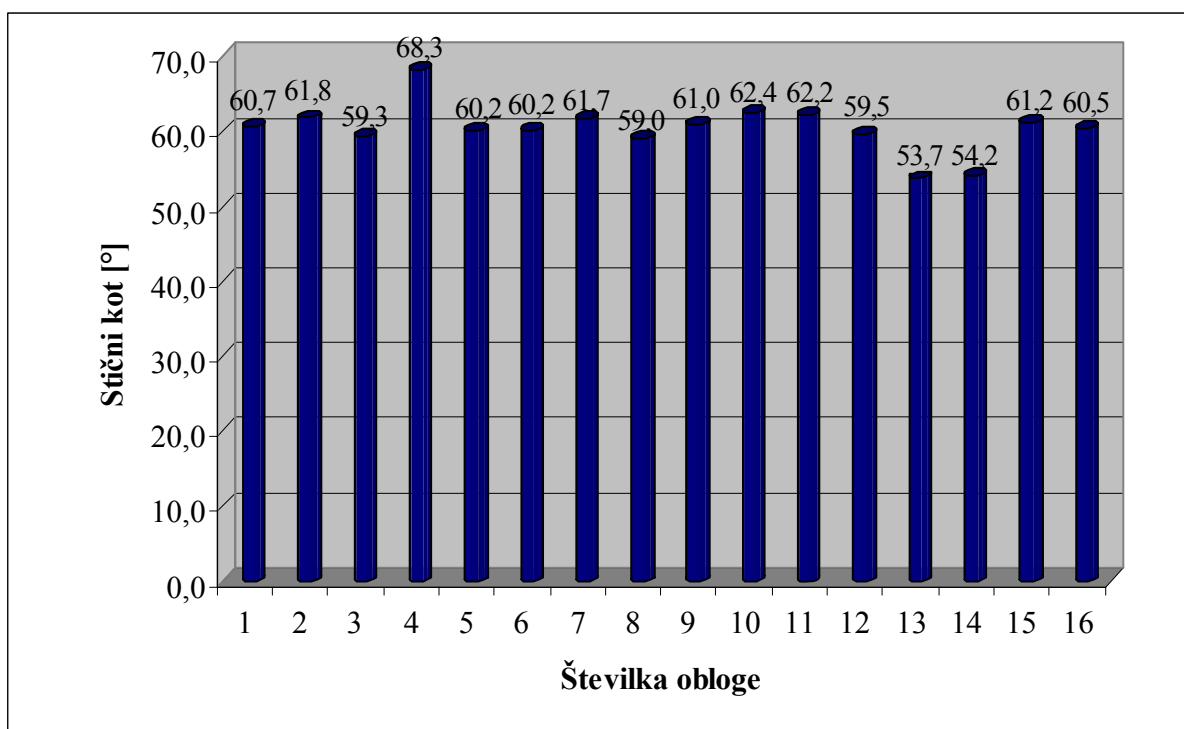
Do signifikantnega padca površinske napetosti pride pri oblogah 13-16. Te obloge vsebujejo PAS; oblogi 13 in 14 NaDS, oblogi 15 in 16 pa polisorbata 80. Molekule PAS s porazdelitvijo po površini tekočine znižujejo površinsko napetost.

Pri oblogi 14 glede na oblogo 13 opazimo, da površinska napetost kljub večji koncentraciji NaDS ne pade. Raziskovalci so na podoben pojav že naleteli in so ga razložili s

kontaminacijo NaDS z dodekanolom. Slednji z vgradnjo molekul na površino tekočine dodatno zniža površinsko napetost. Pri povečanju koncentracije NaDS pa molekule NaDS izpodrinejo molekule dodekanola s površine in jo nasitijo (27). V specifikaciji NaDS je navedena vsebnost 94,9 %, kar dopušča možnost prisotnosti dodekanola. Da bi potrdili, ali so naše meritve posledice opisanega pojava, bi potrebovali dodatne meritve površinske napetosti pri več različnih koncentracijah NaDS.

5.2.2. Določanje močljivosti tabletnih jedr s polimernimi disperzijami

Merilo za močljivost je kot močenja, ki smo ga določili z metodo sedeče kapljice pri temperaturi polimerne disperzije 40 °C. Rezultati so prikazani na sliki 15.



Slika 15: Primerjava stičnih kotov med posameznimi oblogami na tabletnih jedrih pri temperaturi 40 °C (rezultati so podani kot povprečne vrednosti vsaj sedmih meritev)

Izmerjeni stični koti se nahajajo v območju med 53° in 69°. Meritve vzorcev se med seboj nekoliko razlikujejo, vendar nam je statistična analiza (test ANOVA, $\alpha = 0,05$) pokazala, da se od stičnih kotov prazne obloge razlikujejo le stični koti oblog 4, 13 in 14.

Pri oblogah 13 in 14 smo pričakovali manjše stične kote, saj vsebujeta NaDS, ki spada med anionske PAS. PAS znižajo površinsko napetost in izboljšajo močljivost vzorca.

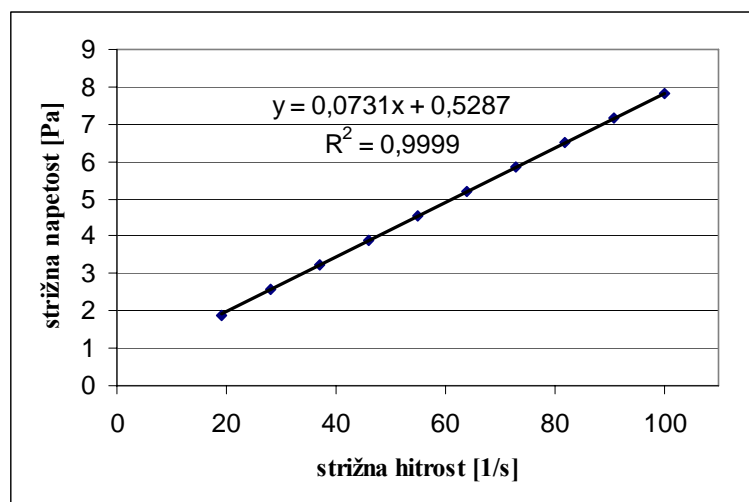
Statistično se je razlikovala še obloga 4, ki vsebuje 25 % PEG 6000. Dvig stičnega kota lahko pripišemo dvigu viskoznosti te obloge (glej podpoglavje 5.2.3 Določanje viskoznosti polimernih disperzij).

Na podlagi meritev stičnih kotov opazimo, da dodatek posameznih PS le rahlo vpliva na močljivost tabletnih jeder. Sklepamo lahko, da močljivost polimernih disperzij ni problematična, saj so stični koti dovolj nizki za primerno razprostiranje disperzije po tabletinem jedru ter posledično tvorbo enakomernega filma.

5.2.3. Določanje viskoznosti polimernih disperzij

Iz podatkov, pridobljenih z viskozimetrom, smo za posamezne obloge izrisali reograme (diagram odvisnosti strižne napetosti od strižne hitrosti), iz katerih smo določili tokovno obnašanje naših disperzij pri temperaturi 40 °C. Linearna regresija je pokazala, da so vrednosti Pearsonovega koeficienta korelacije zelo blizu 1, kar kaže, da spadajo naše polimerne disperzije med Newtonske sisteme, kar se ujema z ugotovitvami drugih raziskovalcev (3, 28). Sklepamo lahko, da pri tako nizkih koncentracijah HPMC ne pride do interakcij med verigami polimera oz. so te tako majhne, da jih izničijo že zelo majhne strižne sile.

Iz literature je znano, da začnejo disperzije HPMC izkazovati psevdoplastično obnašanje pri višjih koncentracijah, katerih viskoznost je večja od 520 mPa·s. Zaradi manjše razdalje med verigami polimera se med njimi tvori večje število vodikovih vezi, ki se nato pod vplivom večjih strižnih sil cepijo. Dodatno pride pri večjih strižnih hitrostih tudi do razvozlanja verig, kar ima za posledico zmanjšanje viskoznosti, ki je značilno za psevdoplastični tip tekočine (3).



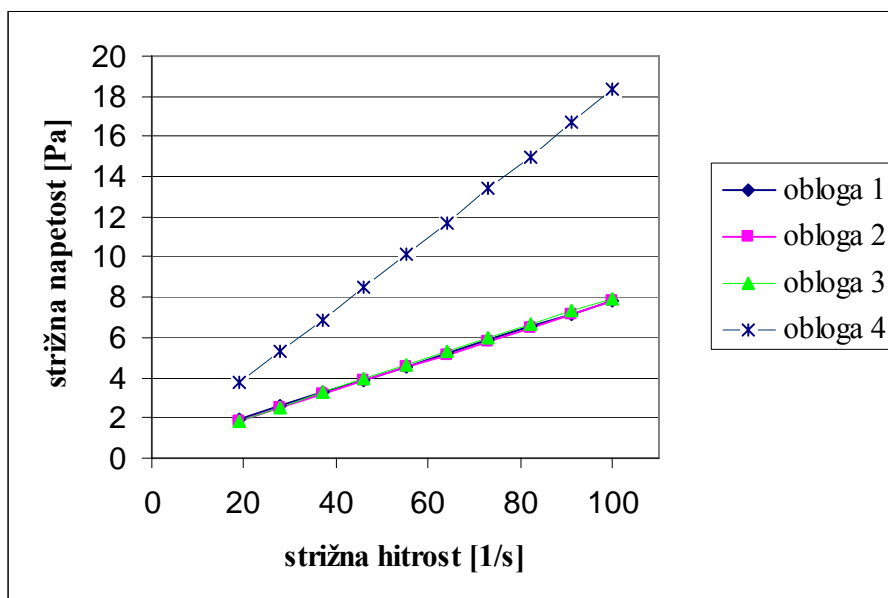
Slika 16: Reogram prazne polimerne disperzije za oblaganje tablet pri temperaturi 40 °C

Na sliki 16 je primer reograma, kjer vidimo, da strižna napetost narašča linearno s strižno hitrostjo. Za izračun viskoznosti polimernih disperzij smo uporabili naklon premice. V preglednici VI so podani rezultati naših izračunov.

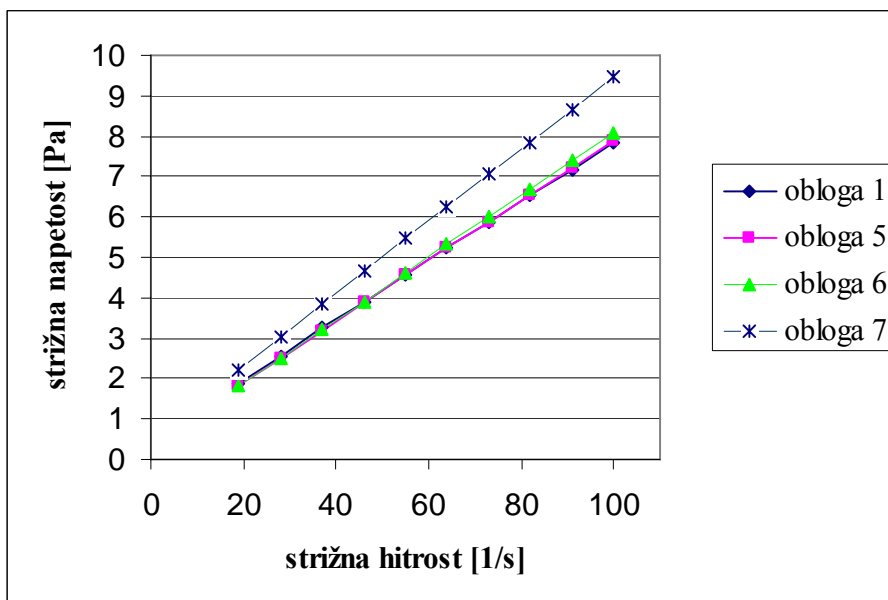
Preglednica VI: Viskoznost polimernih disperzij za oblaganje tablet pri temperaturi 40 °C (rezultati so podani na osnovi vsaj dveh meritev)

Vzorec	Viskoznost [mPa·s]	SD [mPa·s]
Obloga 1	75,3	2,8
Obloga 2	77,0	4,0
Obloga 3	75,9	1,8
Obloga 4	177,0	7,2
Obloga 5	72,6	2,7
Obloga 6	79,4	3,8
Obloga 7	90,0	2,0
Obloga 8	58,9	4,1
Obloga 9	77,8	2,2
Obloga 10	76,7	2,4
Obloga 11	82,2	3,4
Obloga 12	88,9	1,6
Obloga 13	69,7	2,0
Obloga 14	124,0	5,7
Obloga 15	73,6	3,1
Obloga 16	70,6	1,6

S statistično analizo (test ANOVA, $\alpha = 0,05$) smo dokazali, da se od viskoznosti obloge 1 signifikantno razlikujejo viskoznosti oblog 4 (dodana PS 25 % PEG 6000), 7 (25 % PEG 400), 12 (30 % TiO₂) in 14 (5 % NaDS).



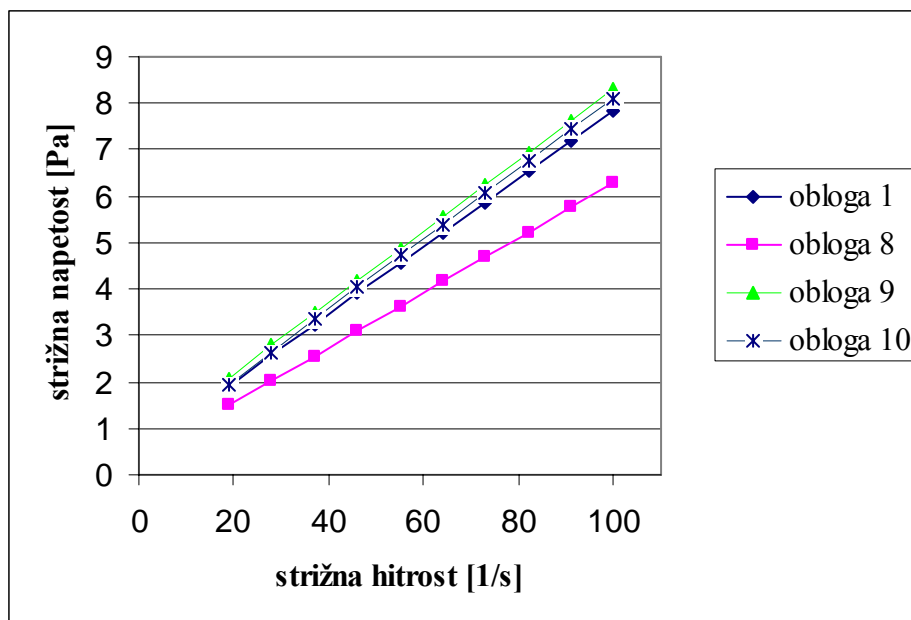
Slika 17: Reogrami disperzij za oblaganje tablet, ki vsebujejo PEG 6000 (v primerjavi s prazno oblogo) pri temperaturi 40 °C



Slika 18: Reogrami disperzij za oblaganje tablet, ki vsebujejo PEG 400 (v primerjavi s prazno oblogo) pri temperaturi 40 °C

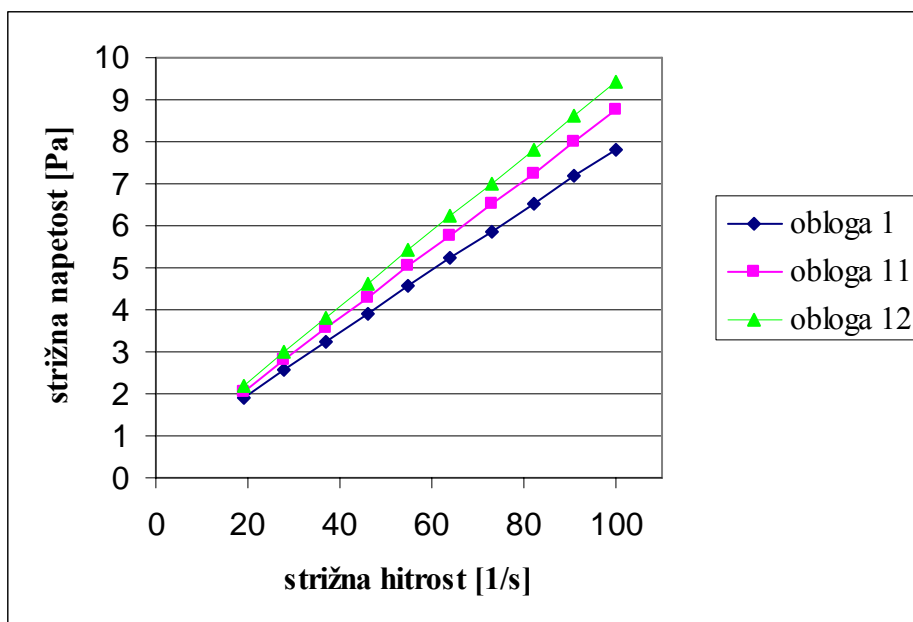
Na slikah 17 in 18 so reogrami, ki prikazujejo vpliv dodatka mehčal, ki jih vsebujejo obloge 2-7. Opazimo, da se pri nižjih koncentracijah PEG krivulje pokrivajo in viskoznost ne naraste. Viskoznost se signifikantno spremeni le pri oblogah 4 in 7, kar se ujema s

sklepi raziskovalcev (5), ki so izmerili povišano viskoznost ob povišani koncentraciji PEG. PEG z višjo molekulsko maso je pri določeni koncentraciji bistveno zvišal viskoznost polimerne disperzije. Domnevamo, da do zvišanja viskoznosti pri višjih koncentracijah mehčala pride zaradi interakcij med PEG in HPMC, kar poveča volumen molekule in posledično viskoznost polimerne disperzije.



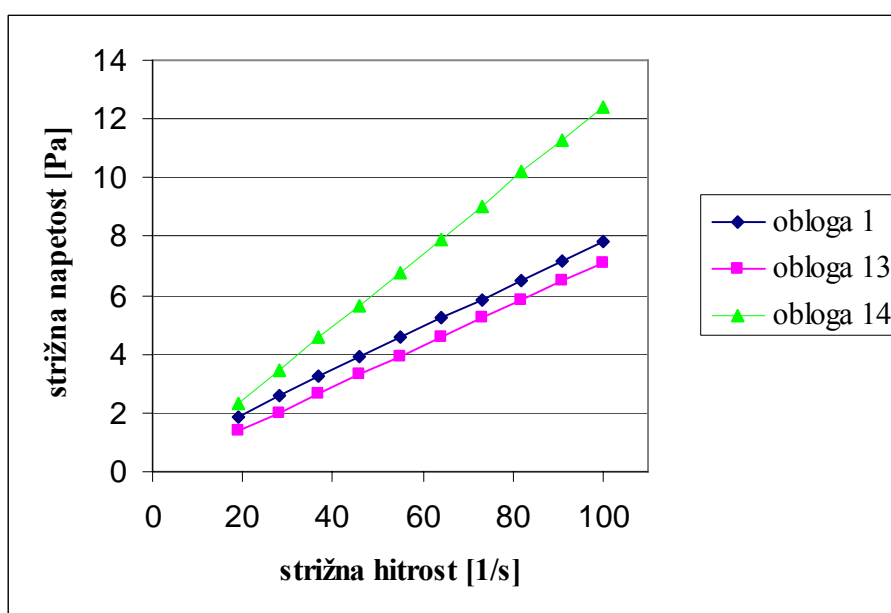
Slika 19: Reogrami disperzij za oblaganje tablet, ki vsebujejo smukec (v primerjavi s prazno oblogo) pri temperaturi 40 °C

Smukec ne vpliva signifikantno na viskoznost disperzije HPMC, kar vidimo na sliki 19. Z linearno regresijo smo določili Pearsonov koeficient korelacije. Njegova vrednost je večja od 0,999, torej so tudi polimerne disperzije 8-10 Newtonski sistemi. To ni v skladu z ugotovitvami drugih raziskovalcev (3, 9), ki so pri dodatku netopnih PS opazili, da se sistem začne obnašati pseudoplastično. Tudi z dodatkom netopnega TiO_2 naše disperzije ostanejo Newtonski sistemi, kar vidimo iz reogramov na sliki 20. Viskoznost polimernih disperzij narašča sorazmerno s koncentracijo TiO_2 .



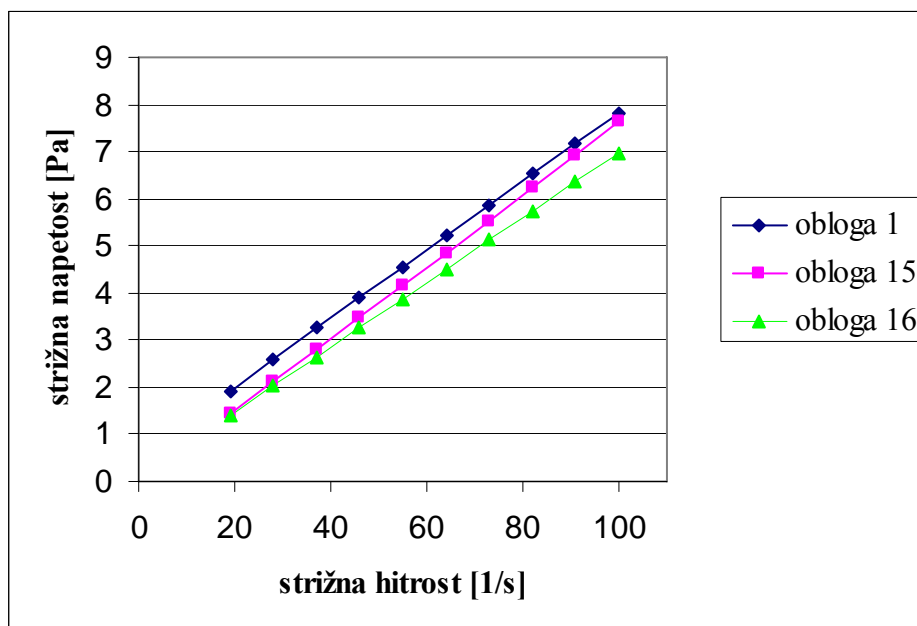
Slika 20: Reogrami disperzij za oblaganje tablet, ki vsebujejo TiO₂ (v primerjavi s prazno oblogo) pri temperaturi 40 °C

Vpliv NaDS na viskoznost polimernih disperzij lahko vidimo na sliki 21. Viskoznost ob dodatku 1 % NaDS (glede na maso HPMC) sprva rahlo pade, nato pa naraste. Dvig viskoznosti ob povišani koncentraciji (5 % NaDS glede na maso HPMC) se ujema z meritvami drugih raziskovalcev (5). Ugotovitev so pripisali dvigu viskoznosti topila (in ne interakcijam NaDS s HPMC), saj so izmerili viskoznost 1 % raztopine NaDS, ki je znašala kar 1,86 mPa·s.



Slika 21: Reogrami disperzij za oblaganje tablet, ki vsebujejo NaDS (v primerjavi s prazno oblogo) pri temperaturi 40 °C

Dodatek polisorbata nima signifikantnega vpliva na viskoznost polimerne disperzije (slika 22), tudi te disperzije pa izkazujejo Newtonsko obnašanje tekočin. Naše ugotovitve so skladne z literaturnimi podatki (5).



Slika 22: Reogrami disperzij za oblaganje tablet, ki vsebujejo polisorbata 80 (v primerjavi s prazno oblogo) pri temperaturi 40 °C

Razpon viskoznosti polimernih disperzij, primernih za oblaganje, je med 50 in 500 mPa·s. Z našimi meritvami smo pokazali, da je vpliv PS majhen (viskoznosti disperzije so v območju med 60 in 170 mPa·s) in da je glavni dejavnik, ki vpliva na končno viskoznost, koncentracija polimera. V praksi se za oblaganje tabletnih jeder uporablja višja koncentracija HPMC, saj se s tem skrajša čas nanašanja polimerne disperzije in zmanjša količina topila, ki ga je potrebno odpariti.

Prednost naših disperzij je Newtonsko obnašanje. Med procesom oblaganja so disperzije namreč izpostavljene različno velikim strižnim hitrostim (tudi do 20 000 s⁻¹ v razpršilni šobi). Pri Newtonskih formulacijah lahko pričakujemo podobne reološke lastnosti v vseh fazah oblaganja, ne glede na delujoče strižne hitrosti (3).

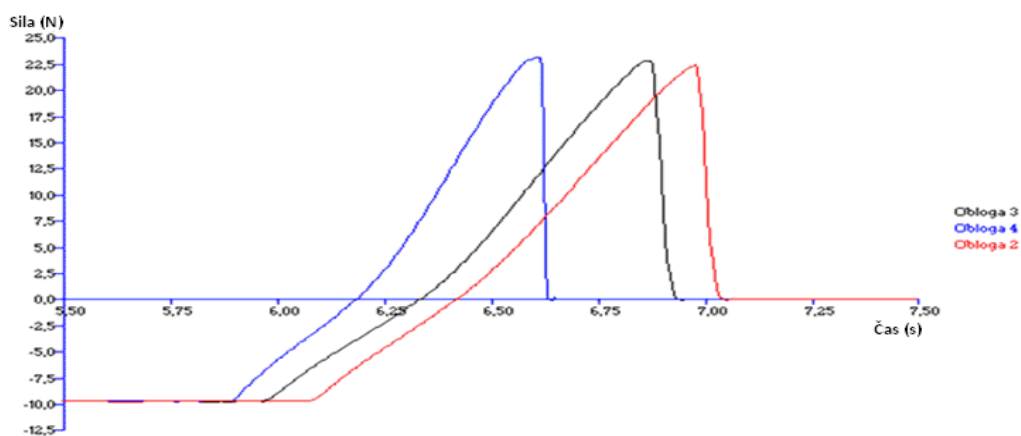
5.2.4. Določanje sile adhezije med oblogo in tabletnim jedrom

Dobra adhezija med polimerno oblogo in tabletnim jedrom je glavni pogoj za zagotavljanje funkcionalnosti filma. Jakost adhezije je definirana kot sila, potrebna za odstranitev polimernega filma s površinske enote tabletnega jedra. Naše meritve so potekale na enakih velikostih tabletnega jedra, tako da sile adhezije nismo preračunavali na površinsko enoto.

Preglednica VII: Sile adhezije polimerne obloge na tabletno jedro (rezultati so podani na osnovi vsaj 14 meritev)

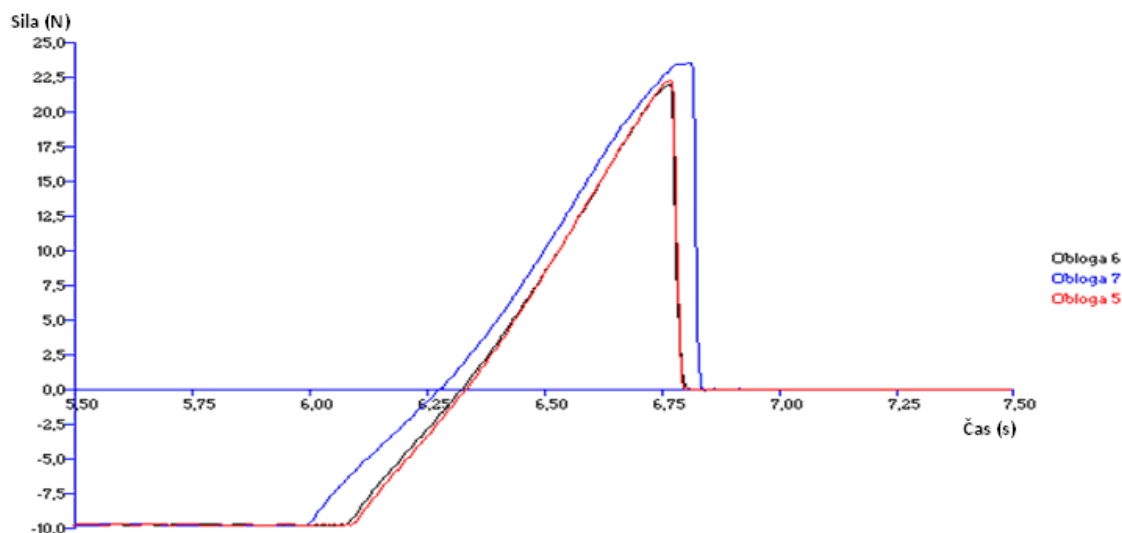
Vzorec	Sila adhezije [N]	SD [N]
Obloga 1	21,90	2,18
Obloga 2	22,60	1,24
Obloga 3	23,30	1,89
Obloga 4	22,42	1,88
Obloga 5	21,57	2,81
Obloga 6	22,02	1,66
Obloga 7	24,51	3,53
Obloga 8	20,61	2,76
Obloga 9	23,66	2,60
Obloga 10	26,61	3,65
Obloga 11	24,20	3,18
Obloga 12	27,07	4,79
Obloga 13	23,83	1,50
Obloga 14	25,87	1,84
Obloga 15	26,63	2,90
Obloga 16	30,27	4,97

S testom ANOVA ($\alpha = 0,05$) smo statistično ovrednotili rezultate. Do povečanja sile adhezije pride pri oblogah 10 (vsebuje 15 % smukca), 12 (30 % TiO_2), 14 (5 % NaDS), 15 (1 % polisorbata) in 16 (5 % polisorbata).



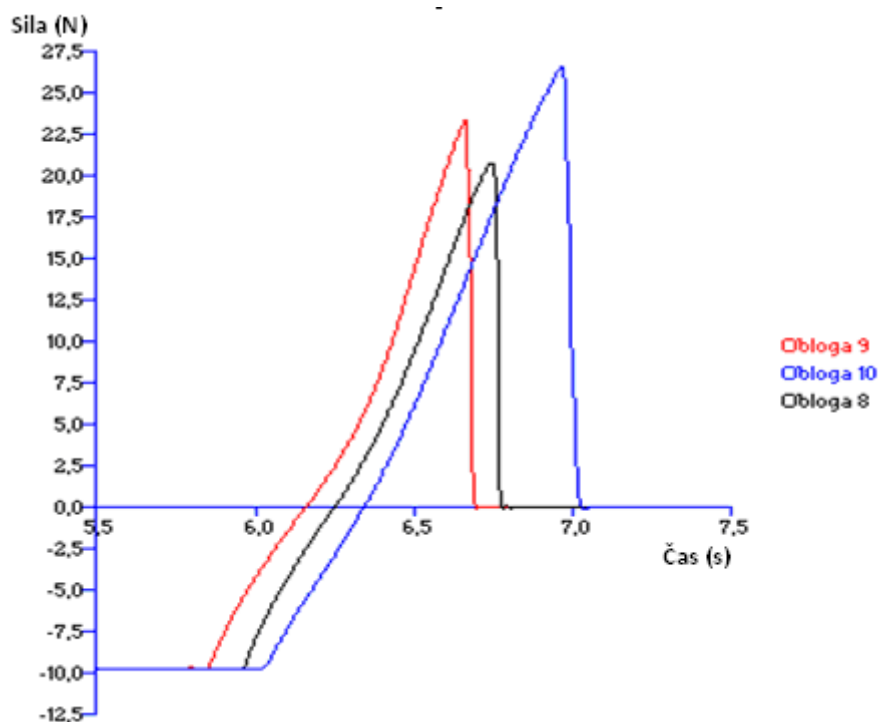
Slika 23: Diagram odvisnosti sile adhezije od časa za HPMC obloge, ki vsebujejo PEG 6000 (obloga 2 5 %, obloga 3 15 %, obloga 4 25 %)

Na sliki 23 opazimo, da so višine posameznih krivulj enake, kar pomeni, da se sila adhezije z dodatkom PEG 6000 ne spremeni. Do rahlega zamika krivulje pride zaradi različno dolgega stiskanja tablete z zgornjim pečatom, vendar je ta razlika zanemarljiva (le 0,5 s). Podobno stanje opazimo tudi na sliki 24, ki prikazuje vpliv PEG 400 na jakost adhezije. Le pri dodatku 25 % PEG 400 sila adhezije rahlo naraste.



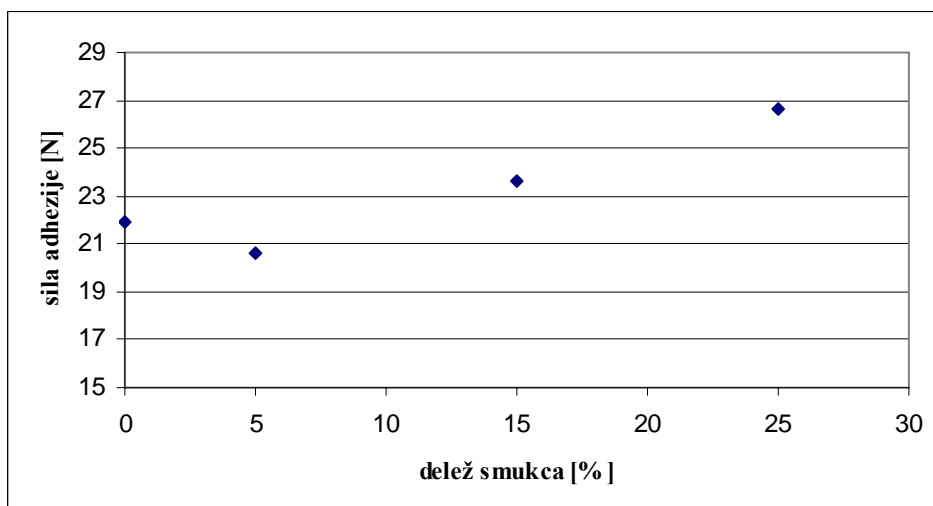
Slika 24: Diagram odvisnosti sile adhezije od časa za HPMC obloge, ki vsebujejo PEG 400 (obloga 5 5 %, obloga 6 15 %, obloga 7 25 %)

Meritve, iz katerih vidimo, da dodatek mehčala PEG nima vpliva na jakost adhezije, niso skladne s teoretičnimi hipotezami nekaterih raziskovalcev. Okutgen in ostali (29) so namreč razvili enačbo za izračun ocene notranjih napetosti v oblogi. Iz nje je razvidno, da je elastičnost polimera direktno povezana z nastankom notranjih napetosti v filmu. Posledično bi morali dejavniki (dodatek mehčala), ki znižujejo elastični modul polimernega filma, zmanjšati nastanek notranjih napetosti v oblogi, kar bi pomenilo boljšo adhezijo na tabletno jedro. Kljub temu pri nas jakost adhezije ne naraste, kar se ujema z meritvami Feltonove in McGinity-ja (18), pri katerih je sila adhezije celo rahlo upadla ob dodatku mehčala. Zaključimo lahko, da s povečevanjem deleža mehčala ne pride do tvorbe dodatnih vezi med tabletnim jedrom in polimerno oblogo.



Slika 25: Diagram odvisnosti sile adhezije od časa za HPMC obloge, ki vsebujejo smukec (obloga 8 5 %, obloga 9 10 %, obloga 10 15 %)

Na sliki 25 je prikazan vpliv smukca na jakost adhezije HPMC obloge. Sila sprva rahlo pade, nato pa linearno narašča (slika 26).

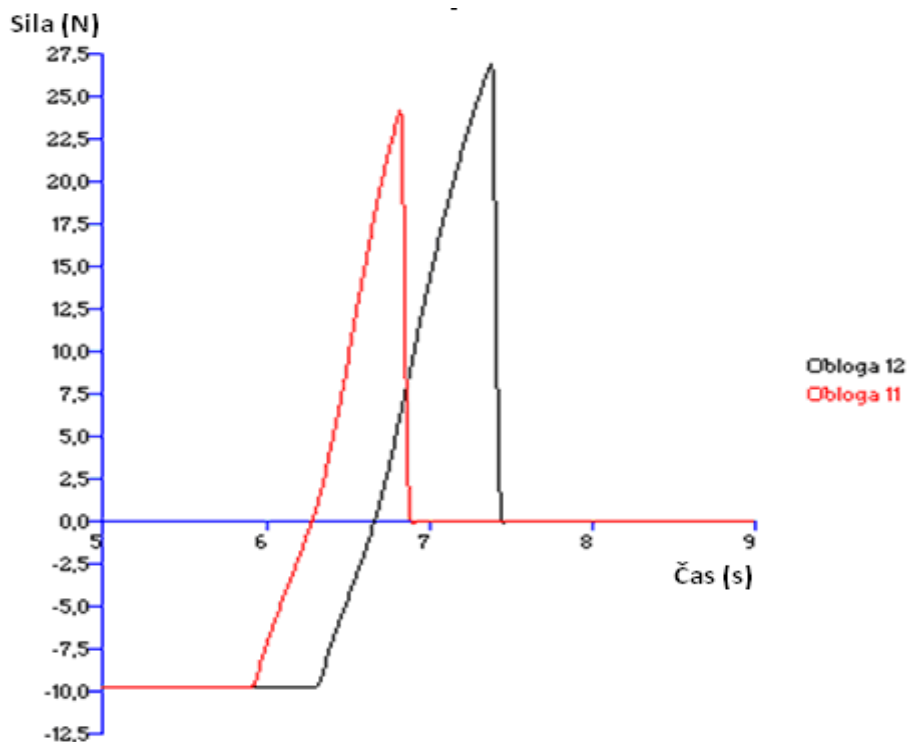


Slika 26: Diagram odvisnosti sile adhezije od deleža smukca v oblogi

Po hipotezah nekaterih raziskovalcev (9) naj bi z dodatkom smukca prišlo do zmanjšanja jakosti adhezije. Smukec naj bi se vgradil na medfazo in zmanjšal tvorbo vezi med tabletnim jedrom in polimerno oblogo. Poleg tega naj bi povzročil povečanje notranjih napetosti v oblogi, kar bi še dodatno zmanjšalo silo adhezije. Predvidevamo lahko, da se je pri nas jakost adhezije od dodatku večjih koncentracij smukca povečala na račun dodatnih

vezi med tabletnim jedrom in polimerno oblogo. Ob prisotnosti magnezijevega stearata v jedru in smukca v polimerni disperziji namreč pride do hidrofobnih interakcij med tema snovema. Na silo, potrebno za odstranitev obloge, lahko vpliva tudi površinska napetost. Z dodatkom smukca je ta namreč narasla, s čimer se zveča pronicanje disperzije v pore tabletnega jedra. Rezultat večje stične površine pa je večja sila adhezije.

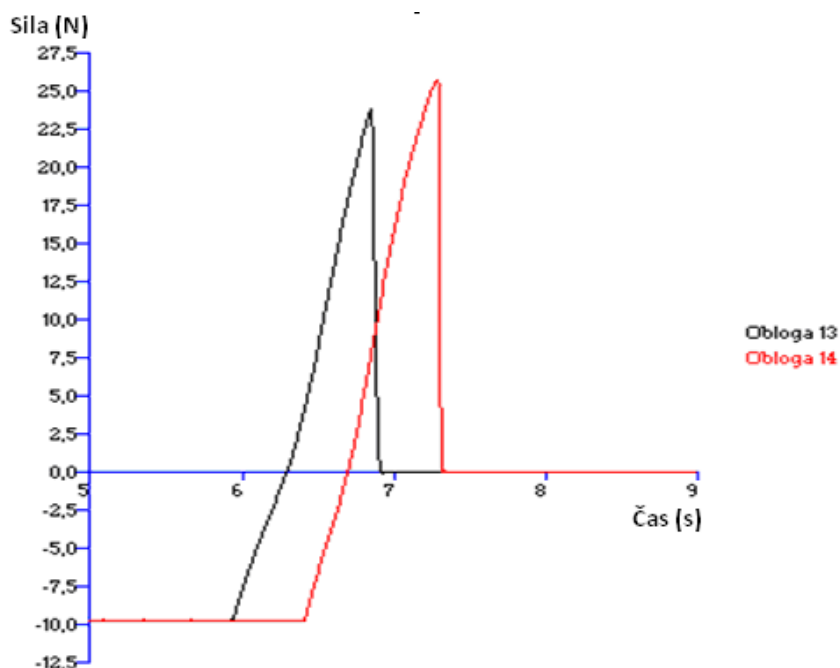
Vpliv TiO_2 na jakost adhezije vidimo na sliki 27. Sile narastejo sorazmerno s koncentracijo dodanega pigmenta.



Slika 27: Diagram odvisnosti sile adhezije od časa za HPMC obloge, ki vsebujejo TiO_2 (obloga 11 10 %, obloga 12 30 %)

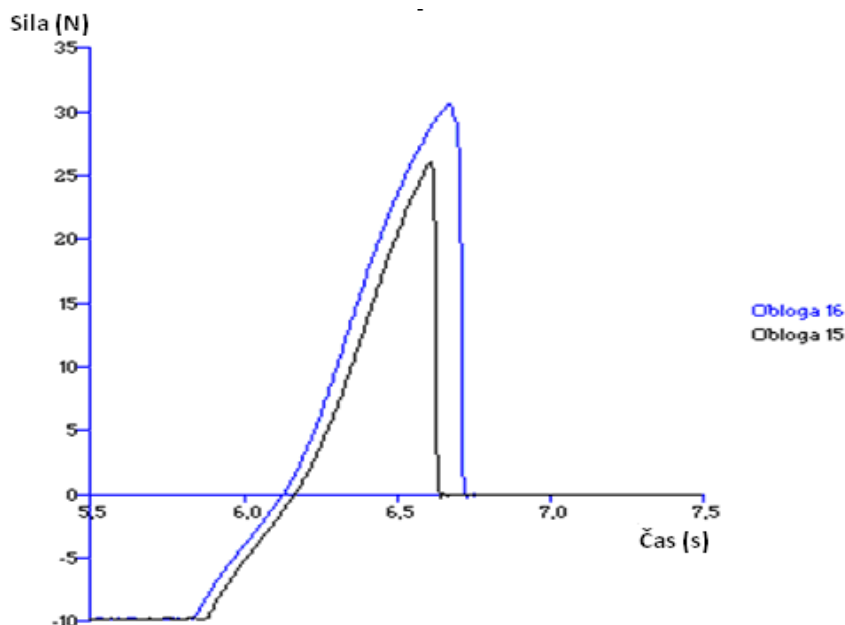
Raziskovalci imajo deljeno mnenje o vplivu TiO_2 na jakost adhezije polimerne obloge na tabletno jedro. Nekateri (6) poročajo o padcu jakosti adhezije, saj naj bi TiO_2 deloval po istem mehanizmu kot smukec (vgradnja na medfazo in zvečanje notranjih napetosti). Po drugi strani pa se rezultati raziskav Lehtola (30) ter Feltonove in McGinity-ja (31) ujemajo z našimi rezultati, saj tudi pri njih sila adhezije naraste ob dodatku TiO_2 . Feltonova in McGinity sta dvig sile adhezije pripisala zvečanju števila medfaznih interakcij med polimerno oblogo in tabletnim jedrom.

Na sliki 28 je diagram odvisnosti sile adhezije od časa vleka za obloge, ki vsebujejo NaDS.



**Slika 28: Diagram odvisnosti sile adhezije od časa za HPMC obloge, ki vsebujejo NaDS
(obloga 13 1 %, obloga 14 5 %)**

Z dodatkom NaDS jakost adhezije polimerne obloge na tabletno jedro naraste. To lahko pripišemo prisotnosti hidrofilnega in hidrofobnega dela v kemijski strukturi NaDS, ki naj bi omogočala tvorbo dodatnih vezi med tabletnim jedrom in polimerno oblogo.



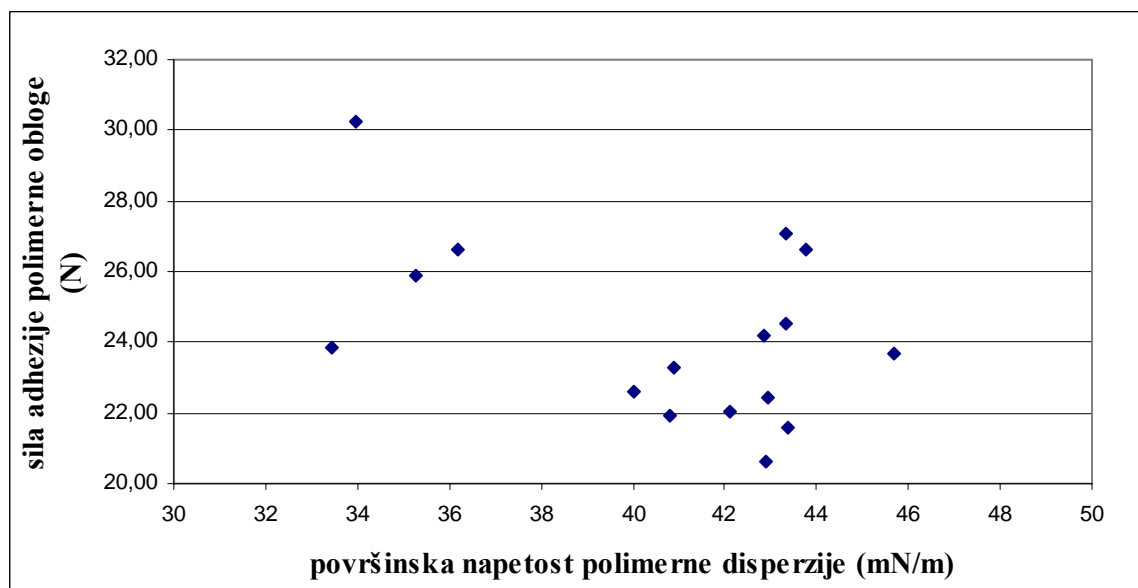
**Slika 29: Diagram odvisnosti sile adhezije od časa za HPMC obloge, ki vsebujejo polisorbata 80
(obloga 15 1 %, obloga 16 5 %)**

Vpliv dodatka polisorbata 80 je prikazan na sliki 29. Dodatek PAS (1 %) v disperzijo za oblaganje močno zviša silo adhezije obloge na tabletno jedro, kar se ne ujema z

ugotovitvami Feltonove in drugih (12). Pri njih namreč dodatek polisorbata 80 ni imel vpliva na silo adhezije, povečal pa se je raztezek pri ločitvi obloge od tabletnega jedra in posledično površina pod krivuljo. Določili so tudi T_g polimernih filmov, ki je z večanjem koncentracije PAS padla, kar pomeni, da so se zmanjšale notranje napetosti v filmu. Slednje bi lahko bil razlog za zvišanje sile adhezije v naših polimernih oblogah 15 in 16, vendar bi za potrditev te hipoteze morali določiti T_g naših samostojnih filmov, kar pa nam z uporabo termične analize ni uspelo.

5.2.4.1. Proučevanje odnosa med površinsko napetostjo polimerne disperzije in silo adhezije polimerne obloge na tabletno jedro

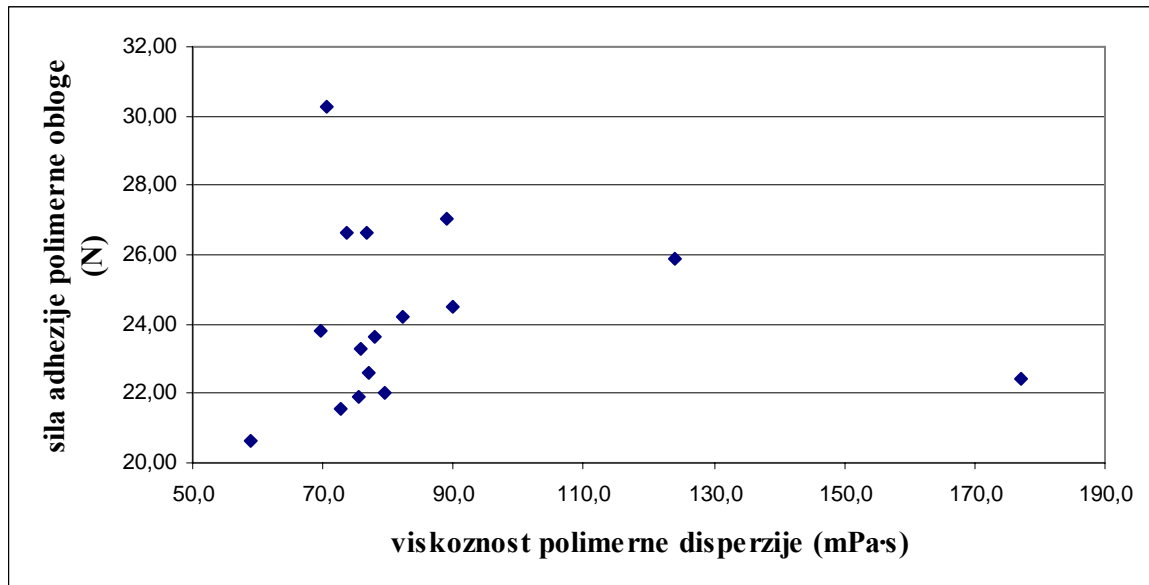
Po literaturnih podatkih polimerna disperzija z višjo površinsko napetostjo prodre globlje v pore tabletnega jedra, kar poveča medfazno stično površino in posledično izboljša adhezijo ob pogoju, da je močenje dobro (4). Iz slike 30 je razvidno, da sila adhezije ne narašča z naraščajočo vrednostjo površinske napetosti. Naše meritve torej nasprotujejo literaturnim hipotezam.



Slika 30: Odnos med površinsko napetostjo in silo adhezije (posamezna točka predstavlja eno oblogo)

5.2.4.2. Proučevanje odnosa med viskoznostjo polimerne disperzije in silo adhezije polimerne obloge na tabletno jedro

Z zmanjšanjem viskoznosti polimerne disperzije naj bi se sila adhezije zvečala, saj naj bi se z boljšim prodiranjem manj viskozne disperzije v pore tabletnega jedra zvečala stična površina med jedrom in polimerno oblogo (4).



Slika 31: Odnos med viskoznostjo in silo adhezije (posamezna točka predstavlja eno oblogo)
Meritve so pokazale, da viskoznost polimerne disperzije ni povezana s silo adhezije med oblogo in tabletnim jedrom, kar je vidno iz slike 31.

6 SKLEP

V diplomski nalogi smo proučevali vplive sestave vodnih disperzij HPMC z dodanimi različnimi pomožnimi snovmi na adhezijo izdelane obloge na tabletna jedra. Na osnovi literaturnih podatkov smo predpostavili, da na adhezijo obloge vplivata površinska napetost in viskoznost polimerne disperzije.

Ugotovili smo, da vrednosti površinske napetosti nihajo okoli 40 mN/m. Ob dodatku PEG 6000 in smukca površinska napetost naraste. Ob dodatku PAS NaDS in polisorbata 80 pa pade, kar je v skladu s pričakovanji.

Stični koti polimernih disperzij za oblaganje na tabletnih jedrih so v območju med 59° in 63°. Izjeme so polimerna disperzija s 25 % dodatkom PEG 6000, pri kateri stični kot naraste zaradi večje viskoznosti, ter polimerni disperziji z dodatkom NaDS, pri katerih opazimo izboljšano močljivost tabletnega jedra.

Meritve viskoznosti so pokazale, da polimerne disperzije za oblaganje spadajo med Newtonske sisteme. Viskoznost disperzije brez dodanih pomožnih snovi je 75,3 mPa·s. Do signifikantnega povečanja viskoznosti pride ob 25 % dodatku PEG 400 in PEG 6000 ter TiO₂ in NaDS.

Proučevanje adhezije je pokazalo, da površinska napetost polimerne disperzije ni povezana s silo adhezije med oblogo in tabletnim jedrom. Zvišanje sile adhezije kljub padcu površinske napetosti ob dodatku NaDS in polisorbata 80 namreč nasprotuje literaturnim podatkom, da se z znižanjem površinske napetosti zmanjša prodiranje v pore tabletnega jedra in posledično tudi sila adhezije. Naše meritve ovržejo tudi hipotezo, da se z zmanjšanjem viskoznosti polimerne disperzije poveča sila adhezije, saj naj bi se z boljšim prodiranjem manj viskozne disperzije v pore tabletnega jedra zvečala stična površina med jedrom in polimerno oblogo. Ob dodatku smukca, TiO₂ ter NaDS najverjetneje pride do tvorbe dodatnih vezi med polimerno oblogo in tabletnim jedrom, kar ima za posledico večjo silo adhezije. Večjo silo adhezije smo izmerili tudi oblogam, ki vsebujejo polisorbata 80, ki naj bi zmanjševal notranje napetosti v polimerni oblogi. Dodatek mehčal PEG 400 in PEG 6000 nima signifikantnega vpliva na silo adhezije.

Predlog za dodatno raziskovanje je merjenje T_g polimernih oblog, ki je merilo notranjih napetosti filma. Te so po literaturnih podatkih, poleg medfaznih sil, eden izmed glavnih dejavnikov, ki vplivajo na silo adhezije polimerne obloge na tabletno jedro. Z določitvijo T_g bi lahko dodatno pojasnili vzrok vpliva uporabljenih PS na silo adhezije.

LITERATURA

1. Aulton ME: *Pharmaceutics: the science of dosage form design*, Churchill Livingstone, Edinburgh, 2002: 441-446.
2. Swarbrick J, Boylan JC: *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Marcel Dekker, New York, 1988; Vol. 1: 337-349; Vol. 6: 1-17.
3. McGinity JW: *Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms*, Marcel Dekker, New York, 1997: 180-185, 227-246.
4. Amitava R, et al: Effect of plasticizers and surfactants on the film forming properties of hydroxypropyl methylcellulose for the coating of diclofenac sodium tablets. *Saudi pharmaceutical journal* 2009; 17: 233-241.
5. Cole G, Hogan J, Aulton M: *Pharmaceutical coating technology*, Taylor&Francis, London, 1995: 20-22, 65- 85, 118-140.
6. Swarbrick J: *Encyclopedia of pharmaceutical technology*, Informa Healthcare, New York, 2006: 1729-1747.
7. Lachman L, Lieberman HA, Kanig J: *The theory and practice of industrial pharmacy*, Lea&Febiger, Philadelphia, 1976: 368-388.
8. Ilič I, Kerč J: Tabletiranje obloženih pelet – večnotne farmacevtske oblike. *Farmacevtski vestnik* 2009; 60: 271-278.
9. Felton LA, McGinity JW: Influence of insoluble excipients on film coating systems. *Drug development and industrial pharmacy* 2002; 28(3): 225-243.
10. Zadnik J, Planinšek O, Srčič S: Polimeri za filmsko oblaganje na vodni osnovi. *Farmacevtski vestnik* 2004; 55: 573-585.
11. Tent A, Nijenhuis K: The film formation of polymer particles in drying thin films of aqueous acrylic latices. *Journal of colloid and interface science* 2000; 232: 350-355.
12. Felton LA, Austin-Forbes T, Moore TA : Influence of surfactants in aqueous-based polymeric dispersions on the thermomechanical and adhesive properties of acrylic films. *Drug development and industrial pharmacy* 2000; 26(2): 205-210.
13. Porter SC, Felton LA: Techniques to assess film coatings and evaluate film-coated products. *Drug development and industrial pharmacy* 2010; 36(2): 128-142.

14. Gibson SHM, Rowe RC, White EFT: Mechanical properties of pigmented tablet coating formulations and their resistance to cracking: Static mechanical measurement. *International journal of pharmaceutics* 1988; 48: 63-77.
15. Felton LA, McGinity JW: Adhesion of polymeric films to pharmaceutical solids. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* 1999; 47: 3-14.
16. Felton LA, McGinity JW: Influence of tablet hardness and hydrophobicity on the adhesive properties of an acrylic resin copolymer. *Pharmaceutical development and technology* 1996; 1(4): 381-389.
17. Lehtola VM, Heinämäki JT, Nikupaavo P, Yliruusi JK: Effect of some excipients and compression pressure on the adhesion of aqueous-based hydroxypropyl methylcellulose film coatings to tablet surface. *Drug development and industrial pharmacy* 1995; 21(12): 1365-1375.
18. Felton LA, McGinity JW: Influence of plasticizers on the adhesive properties of an acrylic resin copolymer to hydrophilic and hydrophobic tablet compacts. *International journal of pharmaceutics* 1997; 154: 167-178.
19. Rowe RC: Film/tablet adhesion, film thickness, internal stresses and bridging of the intagliations – A unified model with practical implications. *European journal of pharmaceutical sciences* 2007; 30: 236-239.
20. <http://formulation.vinensia.com/2011/05/coating-tablet-defects-cause-and.html> (dostop marec 2012).
21. Rowe RC, Shesney PJ, Owen SC: *Handbook of pharmaceutical excipients* 5th Ed., Pharmaceutical press and american pharmaceutical association, 2006: 132-135, 211-213, 346-349, 389-395, 430-433, 545-550, 580-584, 687-689, 767-769, 782-784.
22. *European Pharmacopoeia* 5th ed. Volume 2. Council of Europe, Strasbourg 2004: 1228-1232, 1371-1372, 1780-1781, 1887-1888, 1961-1962, 1950-1951, 2270-2271, 2440-2441, 2531-2532, 2587-2588 (1/2005:0453).
23. Perfetti G, Jansen K, Wildeboer H, Meesters G: Morphology and viscoelastic behaviour of HPMC cast films as model for “Quality by design” approach for coating characterization. *Reliable flow of particulate solids* 2008; 725-729.
24. <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/fluka/03394?lang=en®ion=SI> (dostop december 2012).

-
25. Krüss DSA1 v 1,9 drop shape analysis for DSA 100 user manual s1,9-03., Hamburg, 2004: 121-155.
 26. Zupančič Valant A: Uvod v reologijo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Ljubljana, 2007: 7-21.
 27. Buckton G: Interfacial phenomena in drug delivery and targeting, Harwood academic publishers, Chur, 1995: 135-141.
 28. Cespi M, et al: Dynamic mechanical thermal analysis of hypromellose 2910 free films. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics* 2011; 79: 458-463.
 29. Okutgen E, Hogan JE, Aulton ME: Quantitative estimation of internal stress development in aqueous HPMC tablet film coats. *International journal of pharmaceutics* 1995; 119: 193-202.
 30. Lehtola VM, et al: The mechanical and adhesion properties of aqueous-based hydroxypropyl methylcellulose coating systems containing polydextrose and titanium dioxide. *Drug development and industrial pharmacy* 1995; 21(6): 675-685.
 31. Felton LA, McGinity JW: Influence of pigment concentration and particle size on adhesion of an acrylic resin copolymer to tablet compacts. *Drug development and industrial pharmacy* 1999; 25(5): 597-604.