

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TAMARA SLAPAR

VPLIV GRANULIRNE TEKOČINE IN VEZIVA NA FARMACEVTSKO  
TEHNOLOŠKE LASTNOSTI OGRODNIH PELET

THE INFLUENCE OF GRANULATION FLUID AND BINDER ON  
PHARMACEUTICAL-TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF MATRIX  
PELLETS

DIPLOMSKA NALOGA

Ljubljana, 2013

Diplomsko nalogo sem izvedla pod mentorstvom izr. prof. dr. Saše Baumgartner in somentorstvom prof. dr. Rolanda Bodmeierja na Freie Universität Berlin, Department of Biology, Chemistry and Pharmacy, Institute of Pharmacy, Pharmaceutical Technology.

## ZAHVALA

Iskreno se zahvaljujem mentorici izr. prof. dr. Saši Baumgartner za usmerjanje in strokovno pomoč pri pisanju diplomske naloge.

Zahvaljujem se prof. dr. Rolandu Bodmeierju, da me je sprejel v svojo ekipo in mi omogočil opravljanje praktičnega dela diplome na Inštitutu za farmacevtsko tehnologijo v Berlinu. Hvala tudi njegovemu doktorandu Gaithu Zoubariju za vso pomoč pri delu v laboratoriju.

Za pregled diplomske naloge se zahvaljujem predsednici komisije izr. prof. dr. Mariji Bogataj in članu komisije doc. dr. Damjanu Janešu.

Najlepša hvala družini, ki me je med študijem spodbujala in podpirala. Hvala tudi prijateljem in sošolcem s Fakultete za farmacijo za nepozabna študentska leta.

## IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko delo samostojno izdelala pod vodstvom mentorice izr. prof. dr. Saše Baumgartner in somentorja prof. dr. Rolanda Bodmeierja.

Tamara Slapar

# 1. VSEBINA

1. VSEBINA.....	3
2. SEZNAM OKRAJŠAV .....	5
3. POVZETEK .....	6
4. ABSTRACT.....	7
5. UVOD .....	8
5.1. PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE S PRIREJENIM SPROŠČANJEM	8
5.2. PELETE .....	9
5.2.1. SESTAVA PELET .....	9
5.2.2. IZDELAVA PELET .....	10
5.2.3. METODA IZTISKANJA IN KROGLIČENJA .....	12
5.2.4. VREDNOTENJE PELET .....	14
5.3. POLIMERI UPORABLJENI ZA IZDELAVO PELET S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM .....	16
5.3.1. MIKROKRISTALNA CELULOZA (MCC) .....	16
5.3.2. HIDROKSIPROPILMETILCELULOZA (HPMC) .....	17
5.3.3. ETILCELULOZA (EC).....	17
5.4. OGRODNE PELETE .....	18
5.4.1. HIDROFILNE OGRODNE PELETE .....	18
5.4.2. OGRODNE PELETE S HIDROFOBNI POLIMEROM.....	19
6. NAMEN DELA.....	21
7. EKSPERIMENTALNO DELO .....	22
7.1. MATERIALI .....	22
7.1.1. PROPANOLOL .....	22
7.1.2. POMOŽNE SNOVI ZA IZDELAVO PELET .....	22
7.1.3. GRANULIRNA TEKOČINA .....	23
7.1.4. PRIPRAVA MEDIJA ZA SPROŠČANJE.....	23
7.2. NAPRAVE.....	24
7.3. POSTOPKI IN METODE .....	25
7.3.1. IZDELAVA PELET .....	25
7.3.2. UGOTAVLJANJE PORAZDELITVE VELIKOSTI DELCEV .....	26

7.3.3.	OBLAGANJE PELET.....	26
7.3.4.	SPROŠČANJE UČINKOVINE IZ PELET.....	26
7.3.5.	IZDELAVA UMERITVENIH PREMICE ZA UGOTAVLJANJE KONCENTRACIJE SPROŠČENE UČINKOVINE .....	27
7.3.6.	UGOTAVLJANJE NATEZNE TRDNOSTI .....	28
7.3.7.	UGOTAVLJANJE NASIPNE GOSTOTE .....	30
7.3.8.	UGOTAVLJANJE IZGUBE MASE PELET MED SPROŠČANJEM UČINKOVINE.....	30
7.3.9.	OPAZOVANJE PELET POD MIKROSKOPOM IN FOTOGRAFIRANJE PELET.....	31
8.	REZULTATI IN RAZPRAVA .....	32
8.1.	SPROŠČANJE UČINKOVINE IZ PELET .....	32
8.1.1.	SPROŠČANJE UČINKOVINE IZ NEOBLOŽENIH PELET .....	32
8.1.2.	SPROŠČANJE UČINKOVINE IZ OBLOŽENIH PELET.....	38
8.2.	NASIPNA GOSTOTA .....	44
8.3.	NATEZNA TRDNOST .....	47
8.4.	IZGUBA MASE PELET MED SPROŠČANJEM UČINKOVINE.....	48
8.5.	SLIKE PELET .....	51
9.	SKLEPI .....	57
10.	LITERATURA.....	59

## 2. SEZNAM OKRAJŠAV

A.....	absorbanca
BET.....	Brunauer-Emmett-Teller teorija
c.....	koncentracija učinkovine v vzorcu
EC.....	etilceluloza
$\gamma$ .....	površinska napetost
HPMC.....	hidroksipropilmetilceluloza
IPA.....	izopropanol
k.....	koeficient umeritvene premice
MCC.....	mikrokristalna celuloza
$R^2$ .....	kvadrat Pearsonovega korelacijskega koeficienta
SEM.....	vrstični elektronski mikroskop
T.....	temperatura
W.....	voda
W.B.....	brez veziva
ZU.....	zdravilna učinkovina

### 3. POVZETEK

V zadnjih desetletjih so farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem predmet mnogih raziskav, saj imajo lastnosti, kot so čas, način in mesto sproščanja, izbrane tako, da izpolnijo terapevtski cilj in so bolnikom prijazne. Ena izmed takih oblik so tudi pelete, ki nudijo tako terapevtske kot tudi tehnološke prednosti.

Namen našega dela je bila izdelava in vrednotenje farmacevtsko tehnoloških parametrov ogrodnih pelet, pripravljenih z različnimi vezivi in različnimi granulirnimi tekočinami. Z metodo iztiskanja in krogličanja smo pripravili različne serije pelet. Nekatere so vsebovale le propranolol in mikrokristalno celulozo (MCC), drugim pa smo dodali tudi vezivo, in sicer hidroksipropilmetilcelulozo (HPMC) ali etilcelulozo (EC). Vse pelete pa smo pripravili tudi z različnimi granulirnimi tekočinami, uporabili smo različna razmerja med izopropanolom in vodo.

Spremljali smo sproščanje učinkovine iz neobloženih in obloženih pelet. Izmerili smo nasipno gostoto in natezno trdnost pelet ter pod mikroskopom opazovali obliko in površino pelet. Preučevali smo tudi izgubo mase pelet med sproščanjem učinkovine. Na ta način smo poskušali ugotoviti, katero vezivo in katera granulirna tekočina najbolj upočasni sproščanje učinkovine iz pelet.

Ugotovili smo, da se je učinkovina iz neobloženih pelet sprostila zelo hitro ne glede na uporabljeno vezivo in granulirno tekočino. Za doseg podaljšane sproščanja je bilo pelete potrebno obložiti z EC. Pri obloženih peletah ima granulirna tekočina velik vpliv na podaljšano sproščanje, zlasti iz pelet, ki vsebujejo EC kot vezivo.

Izmerili smo nasipno gostoto in natezno trdnost obloženih pelet in opazili, da se manjšata z večjim odstotkom izopropanola v granulirni tekočini. Pelete, pripravljene z EC, imajo najnižjo nasipno gostoto in natezno trdnost. Pelete smo fotografirali in ugotovili, da z večjim deležem izopropanola v granulirni tekočini oblika pelet postaja vedno bolj nepravilna, ter da so pelete z EC najbolj okrogle, najbolj nepravilnih oblik pa so pelete s HPMC.

Prišli smo do zaključka, da granulirna tekočina z največjim deležem izopropanola najbolj upočasni sproščanje učinkovine iz obloženih pelet, ter da uporaba EC dodatno kot vezivo bolj pripomore k podaljšanju sproščanja, kot če uporabimo HPMC kot vezivo ali veziva ne uporabimo.

## 4. ABSTRACT

Over the past decades controlled release dosage forms have often been a subject of research, because their properties such as time, course and place of release, are chosen to fulfill therapeutic target and are patient-friendly. One sort of these dosage forms are pellets that offer therapeutic and technological advantages.

The purpose of our work was to produce and evaluate pharmaceutical-technological parameters of matrix pellets that were produced with different binders and different granulation fluids. Different batches of pellets were prepared with extrusion-spheronization method. Some pellets were made only with propranolol and microcrystalline cellulose (MCC), to some of them a binder hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) or ethyl cellulose (EC) were added. All pellets were prepared also with different granulation fluids, different ratios between isopropanol and water were used.

The release of active substance from uncoated and coated pellets was studied. Bulk density and tensile strength of pellets were measured and the shape and the surface of pellets were observed under the microscope. Weight loss of pellets during the release of the active substance was studied. It was researched which binder and which granulation fluid extend the release of active substance the most.

It was discovered that the active substance is released extremely quickly from uncoated pellets regardless of the used binder and granulation fluid. To achieve the prolonged release, EC coating is required. Granulation fluid has a great influence on the extended release of active substance from coated pellets, especially on those made with EC as a binder.

When measuring bulk density and tensile strength of pellets it was clear that they are decreasing with increasing the amount of isopropanol in granulation fluid. Pellets prepared with EC have the lowest bulk density and tensile strength. The pellets were photographed, and it was discovered that the roundness of pellets is decreasing with increasing the part of isopropanol in granulation fluid. Pellets prepared with EC are the roundest and pellets prepared with HPMC have the most irregular shapes.

It can be concluded that the release from coated pellets is the most extended if the granulation fluid that contains the largest amount of isopropanol is used and that EC used as a binder extends the release more than HPMC used as a binder or if no binder is used.

## 5. UVOD

### 5.1. PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE S PRIREJENIM SPROŠČANJEM

Izmed vseh možnih poti aplikacije zdravila ostaja peroralna pot najbolj oprijemljiva in najbolj uspešna. Vzrok za to je preprostost peroralne aplikacije in znanih tehnologij izdelave peroralnih dostavnih sistemov. Po drugi strani pa je peroralna aplikacija zdravil omejena s kratkim in spremenljivim časom prehoda skozi gastrointestinalni trakt, s predsistemskim metabolizmom in z omejeno absorpcijo učinkovin (1). Velikokrat je za doseg in vzdrževanje terapevtske koncentracije zdravilne učinkovine v telesu potrebno zdravilo vzeti večkrat na dan, zato je v zadnjih letih prišlo do veliko novosti v razvoju novih dostavnih sistemov. Ti sistemi so sposobni nadzorovati obseg sproščanja, upočasniti čas sproščanja, z njimi lahko dosežemo sproščanje v točno določenem tkivu. Te novosti so že pripomogle k razvoju novih dostavnih sistemov, ki imajo eno ali več spodaj naštetih lastnosti:

- nadzorovano sproščanje terapevtskega odmerka,
- ohranjanje terapevtske koncentracije zdravilne učinkovine v telesu za podaljšan učinek,
- povečanje razmerja učinkovitost/odmerek,
- zmanjšanje neželenih stranskih učinkov,
- zmanjšanje potreb po pogostem jemanju zdravila.

Izraz farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem se torej uporablja za opis izdelkov, ki nadzorujejo čas, obseg in mesto sproščanja zdravilne učinkovine. Farmacevtska oblika s prirejenim sproščanjem je definirana kot oblika, pri kateri so lastnosti, kot so čas, način in mesto sproščanja, izbrane tako, da izpolnijo terapevtski cilj in so bolniku prijazne (2).

Te lahko razdelimo na:

- farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem, ki sproščajo ZU skozi daljše obdobje,
- farmacevtske oblike z zakasnelim sproščanjem, ki imajo časovno zamaknjeno nadzorovano sproščanje ZU,
- farmacevtske oblike s pulzirajočim sproščanjem, ki sproščajo zdravilno učinkovino v določenih časovnih intervalih (3).



## 5.2. PELETE

Različne industrijske panoge so tehniko peletiranja začele uporabljati že na začetku 20. stoletja. Farmacevtsko industrijo pa je izdelava pelet začela zanimati šele v zgodnjih 50-ih letih 20. stoletja, ko se je pokazalo zanimanje za izdelavo farmacevtskih oblik, ki bi učinkovino sproščale počasi, skozi daljše časovno obdobje (4).

V farmacevtski industriji so pelete definirane kot majhni okrogli delci pripravljene z aglomeracijo praškov ali zrnč sestavljenih iz zdravilne učinkovine in pomožnih snovi (2). Ponavadi so velike med 500 in 1500 mikrometri in so zelo pogosto polnjene v trde želatinaste kapsule, lahko pa jih tudi stisnemo v tablete. Prilagodljive so v smislu oblikovanja in razvoju novih peroralnih farmacevtskih oblik. Pripravimo lahko zdravila z različnimi odmerki, ne da bi spreminjali proces nastanka pelet. Lahko združimo različne pelete, tako se lahko nahajata dve inkompatibilni učinkovini v enem zdravilu, ali pa različne profile sproščanja naenkrat.

Pelete kot dostavni sistem ne nudijo samo terapevtskih prednosti kot so zmanjšanje draženja gastrointestinalnega trakta in zmanjšanje stranskih učinkov, ki lahko nastanejo zaradi hipnega sproščanja, ampak tudi tehnološke prednosti kot so dobre pretočne lastnosti, ozka porazdelitev velikosti, zadovoljiva trdnost, majhna poroznost, kar omogoča nadaljnjo obdelavo (5).

Poleg vseh pozitivnih lastnosti imajo pelete tudi nekaj slabosti:

- pogosto jih zaradi njihove sestave ne moremo stisniti v tablete, zato jih moramo polniti v kapsule,
- izdelava pelet je drag proces, ki zahteva visoko specializirano opremo,
- tehnološko zahteven proces in zato kompliciran nadzor izdelave pelet (4).

### 5.2.1. SESTAVA PELET

Pelete so sestavljene iz več komponent:

Zdravilna učinkovina, ki predstavlja aktivno farmacevtsko sestavino.

### Veziva

Veziva predstavljajo adhezivni materiali, ki jih dodamo ostalim sestavinam pelet z namenom, da povežejo suhe praške med seboj in s tem zagotovijo celovitost pelet. Izbira veziva je različna od sestave do sestave in je odvisna od procesa izdelave pelet ter od fizikalnokemijskih lastnosti zdravilne učinkovine. Veziva dodajamo v topilo in tako dobimo vezivno tekočino v obliki koloidne tekočine. Tako dodano vezivo tvori tekočinski most, ki drži delce skupaj. Po izhlapitvi tekočine pa se začne strjevanje veziva, nastanejo snovni mostovi, ki držijo delce skupaj (6, 7).

### Granulirna tekočina

Vsebnost tekočine v vlažni zmesi praškov je ključnega pomena pri rasti pelet, saj zagotavlja ustrezno plastičnost in kohezivnost, ki je potrebna za iztiskanje, krogličenje ter s tem za nastanek lepih okroglih oblik. Dodatek granulirne tekočine mora biti ravno pravi. Prevelik delež tekočine bo povzročil aglomeracijo delcev med procesom izdelave pelet. Premajhna količina tekočine pa bo povzročila velike razlike v velikosti nastalih pelet. Za izdelavo pelet uporabljamo različne granulirne tekočine. Poleg vode poročajo tudi o uporabi etil etra, razredčene očetne kisline, izopropanola (7).

### Polnila

To so pomožne snovi, ki jih uporabljamo za dopolnitev majhnih količin zdravilne učinkovine. Polnilo v peletah praviloma predstavlja 70-80 % vseh pomožnih snovi. Ponavadi se kot polnilo uporablja mikrokristalna celuloza (MCC) (7).

## 5.2.2. IZDELAVA PELET

Ker imajo pelete kot večnotni sistem veliko prednosti pred enoenotnimi sistemi, se je razvoj usmeril na optimizacijo že obstoječih tehnik peletiranja in v razvoj novih inovativnih tehnik. Najpogosteje uporabljeni in najbolj podrobno preiskovani procesi so oblaganje peletnih jeder z raztopinami, suspenzijami ali s praškastimi delci in metoda iztiskanja in krogličjenja (2).

### Metode oblaganja z raztopinami, s suspenzijami ali s praškastimi delci (layering)

Oblaganje obsega odlaganje zaporednih plasti zdravilne učinkovine iz raztopine, suspenzije ali suhih praškov na inertna jedra ali jedra iz zdravilne učinkovine. Pri oblaganju z raztopino ali suspenzijo so zdravilna učinkovina in druge komponente raztopljene ali suspendirane v nanašalnem mediju, ki se razprši med jedra in zdravilna učinkovina se enakomerno razporedi.

Pri oblaganju s praškastimi delci gre za postopno nalaganje plasti prahov zdravilne učinkovine in pomožnih snovi na jedro. Vezi med jedrom in praškastimi delci pa omogoči aglomeracijska tekočina, ki jo dodajamo med posameznimi dodatki praškov.

Naprave, v katerih izvajamo te procese, so bobni za oblaganje ali različne vrtninoslojne naprave (8, 4).

### Metoda z razprševanjem (spray drying, spray congealing)

Pri postopku sušenja z razprševanjem razpršujemo raztopino ali suspenzijo zdravilne učinkovine z ali brez pomožnih snovi v tok vročega zraka, pri čemer pride do nastanka vse bolj viskoznih kapljic in na koncu poroznih pelet.

Pri postopku razprševanja s strjevanjem (spray congealing) zdravilno učinkovino najprej raztalimo, dispergiramo ali raztopimo v talini voska ali maščobnih kislin, nato pa razpršujemo v komoro, kjer je temperatura nižja od temperature tališča zmesi. Nastanejo neporozne pelete z veliko gostoto.

Naprava, ki jo uporabljamo pri metodi z razprševanjem, je sušilnik z razprševanjem (2, 4).

### Direktna izdelava pelet s pomočjo rotorske tehnologije (direct rotor palletization)

Gre za enostopenjski proces, ki poteka v procesnih komorah, ki imajo na dnu vrtečo se ploščo, kar povzroča gibanje delcev v obliki vijačnice. Pelete izdelamo z dodajanjem aglomeracijske tekočine ali raztopine veziv na vijačno gibajoče se praškaste delce v komori (9).

### Metoda izdelave s kriopeletiranjem (cryopelletization)

Kapljice raztopine, suspenzije ali emulzije se spremenijo v trdne okrogle delce, ko pridejo v stik s tekočim dušikom pri  $-160^{\circ}\text{C}$ . Sledi sušenje z zamrzovanjem, da odstranimo vodo ali organska topila iz pelet (8).

Opremo sestavlja vsebnik s perforiranimi ploščami na dnu. Pod ploščo je na dovoljeni razdalji rezervoar tekočega dušika, v katerem je potopljen tekoči trak s pregradami, ki ima prilagodljivo hitrost. Perforirane plošče tvorijo kapljice, ki padejo v tekoči dušik in v trenutku zamrznejo. Tekoči trak odpelje pelete ven iz tekočega dušika v vsebnik s temperaturo  $-60^{\circ}\text{C}$ . Pelete se posušijo v sušilniku z zamrzovanjem (2).

#### Metoda krogliččenja (balling, spherical agglomeration)

To je proces, pri katerem iz praškastih komponent v prisotnosti aglomeracijske tekočine oziroma ob povišani temperaturi in nenehnem kotaljenju in stresanju delcev dobimo okrogle pelete. Metoda krogliččenja se izvaja s tehnologijo zvrtničenih plasti in v hitro vrtečih mešalnikih (2).

#### 5.2.3. METODA IZTISKANJA IN KROGLIČENJA

Je industrijsko najbolj uporabljena metoda izdelave pelet. Metoda je sestavljena iz štirih korakov: mešanje suhih praškov in priprava mokre mase (granuliranje), oblikovanje mokre mase v valje (iztiskanje), razpad ekstrudata in spreminjanje valjev v kroglice (krogliččenje) in končno sušenje pelet (Slika 1).

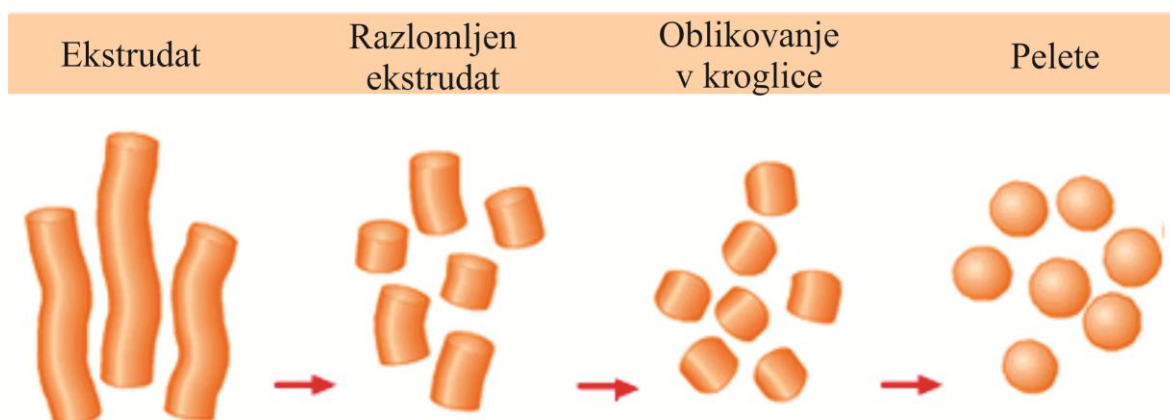
Prvi korak je suho mešanje zdravilne učinkovine in pomožnih snovi v primernih mešalnikih. Za mešanje suhe mase z granulacijsko tekočino imamo na voljo več granulatorjev, največ pa se uporablja planetarni mešalnik. Danes ta proces večkrat poteka v hitro vrtečem mešalniku (5).

Sledi vlažno granuliranje oz. priprava plastične mase, ki poteka podobno kot konvencionalno vlažno granuliranje, a z izjemo končne točke granuliranja. Ta je določena glede na obnašanje mokre mase v procesu iztiskanja (8). Količina granularne tekočine in enotna razpršitev tekočine vplivata na pripravo mokre mase, medtem ko optimalna plastičnost in kohezivnost vplivata direktno na končno izdelavo pelet (10).

Naslednji korak je iztiskanje oz. oblikovanje mokre mase v dolge valje – ekstrudat. Gre za potiskanje plastične mase skozi luknjičasto matrico (5). Geometrija prečnega prereza ekstrudata je definirana z velikostjo odprtin, skozi katere potiskamo mokro maso, zato je

edina spremenljivka dolžina ekstrudata (8). Velikost pelet je najbolj odvisna od premera valjev, ki nastanejo pri iztiskanju.

Ko je iztiskanec pripravljen, se prenese v napravo za krogličenje (sferonizator), kjer se ob stiku z vrtečo ploščo razlomi v kratke valje, ki se zaradi kroženja in trkov oblikujejo v kroglice (sfere, pelete) (10). Korak krogličjenja delimo na 3 faze, in sicer: lomljenje valjev oz. ekstrudata, krogličenje zlomljenih segmentov in glajenje površine delcev (8). Sferonizacija ponavadi poteka 2-10 min pri hitrosti vrtenja plošče 200-400 rpm. Taka hitrost naj bi zagotovila okrogle pelete.



**Slika 1:** Pot od ekstrudata do pelet. Ekstrudat, razlomljen ekstrudat, oblikovanje v kroglice, pelete. Povzeto po (11).

Zadnji korak v procesu iztiskanja in krogličjenja je sušenje pelet. Pelete lahko sušimo pri sobni temperaturi, pri povišani temperaturi v napravah za granuliranje, oblaganje in sušenje (fluid-bed) ali v sušilniku (5). Glavna razlika med sušenjem pelet v sušilniku ali s tehnologijo zvrtničenih plasti je v hitrosti odparevanja tekočine. V sušilniku se pelete sušijo zelo dolgo, medtem ko se sušenje s tehnologijo zvrtničenih plasti dogaja veliko hitreje. Spremeni se tudi porazdelitev različnih topnih komponent, saj v sušilniku odpareva vlaga le z ene strani, medtem ko v fluid-bed odpareva z vseh strani enakomerno (12).

#### 5.2.4. VREDNOTENJE PELET

##### Porazdelitev velikosti delcev

Porazdelitev velikosti delcev naj bi bila čim bolj ozka, saj s tem dosežemo minimalne variacije v debelini obloge, če pelete oblagamo in olajšamo proces mešanja pelet, če je potrebno mešanje različnih tipov pelet in zagotovimo enakomerno polnjenje, če jih polnimo v kapsule. Najpogosteje uporabljena metoda za merjenje velikosti delcev je sejalna analiza, uporabimo pa lahko tudi mikroskop (13).

##### Površina pelet

Površino pelet določajo velikost, oblika, poroznost in hrapavost. Površino pelet lahko izračunamo iz porazdelitve velikosti delcev, tako da uporabimo povprečni premer, saj je površina krogle enaka  $\pi d^2$ . Ker pa ta izračun ne upošteva še prispevkov k površini, ki izhajajo iz drugih morfoloških lastnosti, kot so poroznost, hrapavost in oblika, za bolj natančno ugotavljanje površine uporabljamo metodo adsorpcije plinov. Rezultat podamo s pomočjo BET enačbe za adsorpcijo dušika na substrat (13).

##### Poroznost

Poroznost močno vpliva na hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz pelet. Kvalitativno jo ocenimo z elektronskim mikroskopom (SEM), kvantitativno pa jo izmerimo z živosrebrovim porozimetrom (7).

Izračunamo pa jo s pomočjo enačbe 1:

$$E (\%) = (1 - \rho_e/\rho_a) * 100 \qquad \text{Enačba 1}$$

E je poroznost,  $\rho_e$  predstavlja pravo gostoto,  $\rho_a$  pa navidezno gostoto delcev suhe pelete (14).

##### Gostota

Na gostoto pelet lahko vplivajo spremembe v formulaciji in procesu, gostota pa nato lahko vpliva tudi na druge procese, kot so oblaganje, polnjenje pelet v kapsule, mešanje.

Nasipno gostoto izračunamo s pomočjo volumna delcev znane mase, ki jih nasujemo v valj. Na nasipno gostoto najbolj vpliva premer delcev. Če imajo delci podobne premere, bo nasipna gostota večja, zaradi boljšega ujemanja delcev med seboj (7). To ne drži čisto v vsakem primeru, saj imamo v zmesi lahko velike delce z enakim premerom ter zelo male delce, ki se ujamejo v prazne prostore med večjimi delci.

Na nasipno gostoto vpliva tudi količina uporabljene granulirne tekočine in sam proces izdelave pelet (15).

### Trdnost in krušljivost

Ugotovitev trdnosti in krušljivosti pelet je nujno potrebna, saj morajo pelete vzdržati rokovanje, prevoz, skladiščenje in ostale procese kot na primer oblaganje. Proces izdelave pelet in vstopni materiali močno vplivajo na trdnost in krušljivost pelet (7).

Oficinalna metoda za ugotavljanje trdnosti je metoda 2.9.8 Trdnost tablet, ki se lahko uporabi tudi za ugotavljanje trdnosti pelet. Za izvedbo testa potrebujemo posebno napravo z dvema nasproti ležečima si batoma, ki se lahko pomikata drug proti drugemu, in tako zdrobita peleto, ki leži med njima. Aparat na koncu izpiše silo, ki je bila potrebna za zdrobljenje pelete.

Oficinalna metoda za ugotavljanje krušljivosti pa je metoda 2.9.7. Krušljivost neobloženih pelet. Za to metodo pa potrebujemo boben s posebno ročico, ki obrača pelete s hitrostjo 25 +/- 1 r/min. Pelete se obrnejo 100-krat, nato pa jih stehamo in ugotovimo, koliko gramov materiala se je odkrušilo (16).

### Natezna trdnost

Merimo jo z napravo za merjenje natezne trdnosti, ki peleto stiska, dokler je ne zdrobi. Obremenitev se posname in natezna trdnost se nato izračuna iz obremenitve in polmera pelet (7).

## 5.3. POLIMERI UPORABLJENI ZA IZDELAVO PELET S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

### 5.3.1. MIKROKRISTALNA CELULOZA (MCC)

MCC je prečiščena in delno depolimerizirana celuloza, sestavljena iz kristaliničnih poroznih delcev. Glede na velikost delcev in vsebnost vlage ločimo več vrst MCC, ki imajo različne lastnosti in se uporabljajo v različne namene.

MCC je zelo pogosto uporabljena kot vezivo in polnilo v farmacevtskih oblikah, lahko pa ima tudi vlogo drsila ali razgrajevala. MCC se uporablja tudi v prehrambeni in kozmetični industriji. Je relativno netoksičen in nedražeč material. Če jo zaužijemo v večjih količinah, ima odvajalni učinek, kot pomožna snov v farmacevtskih oblikah pa je iz toksikološkega vidika neproblematična (17).

MCC je skoraj vedno vključena v sestavo pelet, kadar pelete izdelujemo z metodo iztiskanja in krogličjenja. Zaradi svojih vezavnih sposobnosti namreč izboljša kohezivnost vlažne mase. Zaradi visoke poroznosti in velike površine lahko MCC absorbira velike količine vode, kar omogoča iztiskanje, izboljša plastičnost vlažne mase in olajša krogličjenje. Posledično so pelete, ki vsebujejo MCC in so izdelane z metodo iztiskanja in krogličjenja, lepo okrogle, imajo nizko krušljivost, visoko gostoto in gladko površino. Opisana sta dva modela, ki naj bi opisovala obnašanje MCC med izdelavo pelet z iztiskanjem in krogličjenjem.

#### Molekulska goba

MCC delci so sposobni vezave vode na podoben način kot goba. Med iztiskanjem se voda iztisne iz »gobe« in deluje kot drsilo. Po končanem iztiskanju pa se »goba« zopet razširi in na zunaj deluje kot suha in krhka snov, kar omogoča lomljenje v začetni fazi krogličjenja. Med krogličjenjem se »gobe« zgostijo zaradi trkov med delci in vrtečo se ploščo ter steno sferonizatorja, voda pa omogoča krogličjenje pelet.



### Kristalni – gel model

MCC delci se med granuliranjem in iztiskanjem v prisotnosti vode lomijo na manjše delce in delno tudi na kristale koloidne velikosti. Ti kristalinični in porozni delci tvorijo koherentno gel mrežo, v katero se ujame granulirna tekočina. Po dodatku določene količine vode postane gel dovolj močan, kar omogoča, da poteče iztiskanje in kroglčenje (18).

#### 5.3.2. HIDROKSIPROPILMETILCELULOZA (HPMC)

HPMC je delno *O*-metilirana in *O*-(2-hidroksipropilirana celuloza). Poznamo več različnih HPMC, ki se razlikujejo glede na viskoznost in stopnjo substitucije. Stopnjo substitucije označimo s štirimestno številko (npr. HPMC 1828), pri čemer prvi dve številki povesta približno vsebnost metoksilne skupine (OCH<sub>3</sub>) v odstotkih, drugi dve številki pa povesta približno vsebnost hidroksipropoksilne skupine (OCH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>3</sub>) v odstotkih.

HPMC je zelo pogosto uporabljena kot pomožna snov v farmacevtskih izdelkih, veliko pa se uporablja tudi v kozmetični in prehrabeni industriji. V peroralnih farmacevtskih izdelkih HPMC ponavadi uporabimo kot vezivo ali pa za tvorbo filmske obloge ter za dosego podaljšanega sproščanja. Če je uporabljena kot vezivo, naj bi predstavljala 2-5 % celotne mase, če pa jo uporabimo v farmacevtskih oblikah s podaljšanim sproščanjem pa 10-80 % celotne mase. V kapljicah za oči in umetnih solzah se HPMC uporablja kot zgoščevalo, v dermalnih gelih in mazilih pa ima vlogo tvorilca gela. HPMC je netoksičen in nedražeč material, vendar pa ima, če ga zaužijemo v velikih količinah, odvajalni učinek (17).

#### 5.3.3. ETILCELULOZA (EC)

EC, etilni eter celuloze, je dolgoverižni polimer  $\beta$ -anhidroglikoznih enot substituiran z etilnimi skupinami. EC je praktično netopna v vodi. Zelo pogosto se uporablja v peroralnih in dermalnih farmacevtskih oblikah. Uporabljamo pa jo tudi v prehrabeni in kozmetični industriji. V peroralnih farmacevtskih oblikah jo največkrat uporabimo kot sredstvo za oblaganje. Obloga iz EC namreč podaljša sproščanje učinkovine, prekrije okus in izboljša stabilnost sestave. EC se lahko uporabi tudi kot vezivo v peroralnih farmacevtskih oblikah.

V dermalnih farmacevtskih oblikah pa je EC uporabljena kot zgoščevalo v kremah, gelih in losjonih. Preučevali pa so tudi uporabo EC kot stabilizatorja emulzij. EC je splošno znana kot netoksičen, nealergen in nedražeč material (17).

## 5.4. OGRODNE PELETE

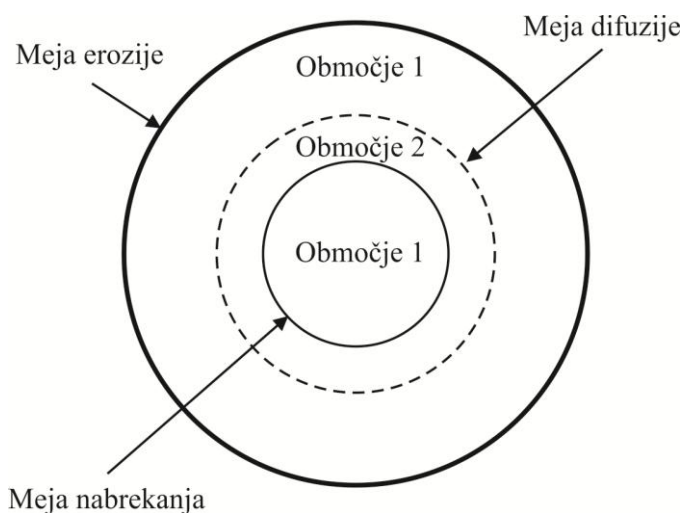
Po eni izmed definicij, lahko ogrodni sistem definiramo kot sistem za dostavo učinkovine, v katerem je učinkovina molekularno ali po delcih dispergirana v polimerni mreži (19). Ogrodne pelete so lahko osnovane na različnih polimerih.

### 5.4.1. HIDROFILNE OGRODNE PELETE

Hidrofilni polimeri so vse pogosteje uporabljeni pri izdelavi peroralnih farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem (20). Penetracija vode v ogrodje pelete je prvi korak, ki vodi k nabrekanju polimera ter raztapljanju učinkovine in polimera. Prisotnost vode zmanjša temperaturo steklastega prehoda (npr. pri HPMC se  $T$  zniža iz  $184^{\circ}\text{C}$  na  $37^{\circ}\text{C}$ ) in tako se poveča prehod steklastega polimera v zmehčani oz. elastični polimer (gelska plast) (1).

Sočasno z nastajanjem gelske plasti oz. z nabrekanjem hidrofilnega polimera prihaja do raztapljanja ZU v ogrodni tableti. Raztopljen ZU se z difuzijo skozi pore v hidrogelu sprošča iz FO, kar lahko nadzorujemo s hitrostjo in obsegom nabrekanja gelske plasti (21). Med nabrekanjem hidrofilnih ogrodnih pelet nastanejo tri plasti, ki so omejene s tremi mejami (Slika 2):

- Meja nabrekanja – predstavlja mejo med polimerom, ki prehaja iz steklastega v elastično stanje.
- Meja difuzije – predstavlja mejo med raztopljeno in neraztopljeno učinkovino v gelu.
- Meja erozije – predstavlja mejo med ogrodjem in medijem za raztapljanje (1).



**Slika 2:** Nabrekanje hidrofilih ogrodnih pelet. Povzeto po (22).

Nastale plasti se s časom nabrekanja premikajo. Najprej pride do hitre penetracije vode in meja erozije se pomakne proti zunanji strani zaradi nabrekanja ogrodja. Meja nabrekanja pa se po penetraciji vode pomakne v notranjost. Tudi meja difuzije se v ogroddjih, ki vsebujejo dobro topno učinkovino, prestavi v notranjost. Torej se hitro pojavi odebelitev gelske plasti. Nato pa se penetracija vode v peleto upočasni in debelina gelske plasti se ne spreminja, saj sta hitrost penetracije vode in relaksacija polimernih verig oz. erozija približno enaki. Hitrost sproščanja učinkovine je konstantna. Na koncu, ko se ves polimer pretvori iz steklastega v elastično stanje, se gelska plast stanjša.

Debelina gela je definirana kot razdalja med mejo erozije in mejo nabrekanja. Vpliva na hitrost sproščanja učinkovine, saj deluje kot zaščitni sloj, ki preprečuje prezgodnji razpad ogrodja in določa hitrost prehoda ZU iz pelete v zunanji medij (21).

#### 5.4.2. OGRODNE PELETE S HIDROFOBNIM POLIMEROM

V diplomski nalogi bomo obravnavali tudi ogrodne pelete, pripravljene z etilcelulozo, ki je hidrofoben polimer. Etilceluloza v ogrodnih peletah upočasni sproščanje učinkovine. Penetracija vode je namreč upočasnjena zaradi hidrofobnega polimera, kar pa vodi v zmanjšano difuzijo učinkovine iz ogrodja. Kadar je ogrodje sestavljeno iz hidrofilne zdravilne učinkovine in hidrofobnega polimera, medij vstopi v ogrodje skozi pore ogrodne

pelete ter tako raztaplja učinkovino, ki se nato sprosti iz ogrodja. Več kot se učinkovine sprosti, večja kapilarna mreža nastane (20).

## 6. NAMEN DELA

Namen diplomskega dela bo izdelati in ovrednotiti pelete, ki bodo vsebovale zdravilno učinkovino (propranolol) in MCC kot polnilo. Pelete bomo izdelali z metodo iztiskanja in krogliččenja. Nekaterim peletam bomo dodali vezivo, in sicer HPMC ali EC, nekatere pa bomo pripravili brez veziva. Vse pelete pa bomo pripravili tudi z različnimi granulirnimi tekočinami. Kot granulirno tekočino bomo uporabili mešanico izopropanola in vode v različnih razmerjih.

Ugotavljali bomo:

- kako HPMC in EC vplivata na sproščanje učinkovine iz neobloženih pelet,
- kako granulirna tekočina vpliva na sproščanje učinkovine iz neobloženih pelet,
- kako obloga iz EC vpliva na sproščanje učinkovine iz pelet,
- kako HPMC in EC vplivata na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet,
- kako granulirna tekočina vpliva na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet.

V drugem delu pa se bomo posvetili nekaterim farmacevtsko tehnološkim lastnostim pelet.

Zanimalo nas bo:

- kako HPMC in EC vplivata na nasipno gostoto obloženih pelet,
- kako granulirna tekočina vpliva na nasipno gostoto obloženih pelet,
- kako HPMC in EC vplivata na natezno trdnost obloženih pelet,
- kako granulirna tekočina vpliva na natezno trdnost obloženih pelet,
- kako HPMC in EC vplivata na obliko in površino neobloženih pelet,
- kako granulirna tekočina vpliva na obliko in površino neobloženih pelet.

V zadnjem delu pa bomo raziskali:

- ali se masa pelet manjša sorazmerno s sproščeno učinkovino,
- ali se iz pelet sprošča le učinkovina ali tudi katera izmed vgrajenih pomožnih snovi.

## 7. EKSPERIMENTALNO DELO

### 7.1. MATERIALI

#### 7.1.1. PROPRANOLOL

Propranolol (BASF SE, Ludwigshafen, Nemčija) je neselektivni beta-adrenergični antagonist, ki je široko uporabljen pri zdravljenju hipertenzije, angine pectoris in drugih kardiovaskularnih bolezni. Je zelo lipofilen in se po peroralnem vnosu skoraj v celoti absorbira, vendar se ob prvem prehodu skozi jetra večina učinkovine metabolizira. Le 25 % učinkovine doseže sistemski krvni obtok. Njegov razpolovni čas je relativno kratek (2-6 h). Njegov pKa je 9,5 (23). Topnost propranolola pa je odvisna od pH. Pri pH 1,2 je topnost propranolola 225 mg/ml, pri pH 6,8 pa 130 mg/ml (24).

#### 7.1.2. POMOŽNE SNOVI ZA IZDELAVO PELET

##### **HPMC**

(HPMC E5, viskoznost 4-6 mPa\*s – 2 % koncentracija v vodi pri 20°C)

Kemijsko: HPMC je delno *O*-metilirana in *O*-(2-hidroksipropilirana celuloza)

Izgled: Bel ali kremno bel prašek brez vonja in okusa

Uporaba: V peroralnih farmacevtskih pripravkih HPMC ponavadi uporabimo kot vezivo ali pa za tvorbo filmske obloge ter za doseg podaljšanega sproščanja. Lahko pa se uporablja tudi kot zgoščevalo ali pa sterični stabilizator.

Proizvajalec: Colorcon (17)

##### **EC**

(EC STANDARD 10 FP PREMIUM)

Kemijsko: EC, etilni eter celuloze, je dolgoverižni polimer  $\beta$ -anhidroglikoznih enot substituiran z etilnimi skupinami

Izgled: Bel ali rahlo rumenorjav prašek brez vonja in okusa.

Uporaba: V peroralnih farmacevtskih pripravkih jo največkrat uporabimo kot sredstvo za oblaganje. Uporablja pa se tudi kot zgoščevalo v kremah, gelih in losjnih.

Proizvajalec: Colorcon (17)

## **MCC**

(AVICEL PH – 101 NF)

Kemijsko: Mikrokristalna celuloza je prečiščena in delno depolimerizirana celuloza z molsko maso približno 36000 g/mol, ki je odvisna od dolžine verige.

Izgled: Bel voluminozen prašek.

Lastnosti: Visoka poroznost in velika površina.

Uporaba: Pogosto je uporabljena kot vezivo in polnilo v farmacevtskih oblikah, lahko pa ima tudi vlogo drsila ali razgrajevala.

Proizvajalec: FMC BioPolymer (17)

### 7.1.3. GRANULIRNA TEKOČINA

- Izopropanol
- Prečiščena voda

### 7.1.4. PRIPRAVA MEDIJA ZA SPROŠČANJE

#### **Medij s pH = 2**

Medij za sproščanje smo pripravili v 60 l plastično posodo. V plastično posodo smo odmerili 49,8 ml 37 % HCl in jo razredčili do 60 l s prečiščeno vodo. Na koncu smo s pomočjo pH metra preverili pH.

## 7.2. NAPRAVE

- digitalna tehtnica, SARTORIUS BL 6100, Nemčija
- ekstrudor, CALEVA MODEL 10, Anglija
- sferonizator, CALEVA MODEL 120, Anglija
- pečica, HERAEUS, tip UT 6420, D 6450 Hanau, Nemčija
- naprava za sejalno analizo, FRITSCH analysette 3 PRO, Nemčija
- digitalna tehtnica, SARTORIUS LP 4200S, Nemčija
- naprava za granuliranje, oblaganje in sušenje (fluid bed), GLATT, Nemčija
- precizna tehtnica, METTLER AT 200, Švica
- pH meter, METTLER TOLEDO MA235, Švica
- naprava za spremljanje sproščanja z vesli, VanKel VK 7000, ZDA
- avtomatski vzorčevalnik, VanKel VK 8000, ZDA
- spektrofotometer, HP 8453, ZDA
- naprava za merjenje natezne trdnosti, Stable Micro Systems, TA. XT. plus, Anglija
- mikroskop, ZEISS Axioscope, Nemčija



## 7.3. POSTOPKI IN METODE

### 7.3.1. IZDELAVA PELET

Pelete smo izdelali z metodo iztiskanja in krogličjenja. Pripravili smo 200 g praškov, in sicer smo 45 % zdravilne učinkovine (propranolol) v nekaterih primerih dodali le 55 % polnila (MCC), v drugih primerih pa kombinacijo polnila in veziva (51 % MCC in 4 % HPMC, 51 % MCC in 4 % EC, 47 % MCC in 8 % EC). Praške smo zmešali ročno v terilnici po pravilu rastočih mas (Tabela I).

Po 5 – 10 min mešanja suhih praškov smo začeli počasi dodajati granulirno tekočino. To smo pripravili v različnih razmerjih vode (W) in izopropanola (IPA) (IPA/W=70/30, IPA/W=50/50, IPA/W=30/70, IPA/W=0/100). Na 100 g suhe mase smo dodali 60 g granulirne tekočine, torej 120 g granulirne tekočine. Mokro maso smo prestavili v ekstrudor, da smo iztisnili ekstrudat, nato pa še v sferonizator za 5 min pri hitrosti 1740 rpm in nastale so pelete, ki pa smo jih nato še 24 ur sušili v sušilniku pri 50°C.

**Tabela I:** Oznaka in sestava pripravljenih pelet.

	OZNAKA PELET	IPA/W	PROPRANOLOL HCl (%)	MCC 101 (%)	HPMC (%)	EC (%)
1	70/30 W.B.	70/30	45	55	-	-
2	70/30 HPMC4%	70/30	45	51	4	-
3	70/30 EC4%	70/30	45	51	-	4
4	70/30 EC8%	70/30	45	47	-	8
5	50/50 W.B.	50/50	45	55	-	-
6	50/50 HPMC4%	50/50	45	51	4	-
7	50/50 EC4%	50/50	45	51	-	4
8	50/50 EC8%	50/50	45	47	-	8
9	30/70 W.B.	30/70	45	55	-	-
10	30/70 HPMC4%	30/70	45	51	4	-
11	30/70 EC4%	30/70	45	51	-	4

12	30/70 EC8%	30/70	45	47	-	8
13	0/100 W.B.	0/100	45	55	-	-
14	0/100 HPMC4%	0/100	45	51	4	-
15	0/100 EC4%	0/100	45	51	-	4
16	0/100 EC8%	0/100	45	47	-	8

### 7.3.2. UGOTAVLJANJE PORAZDELITVE VELIKOSTI DELCEV

Sejalno analizo smo naredili zato, ker smo za kasnejše oblaganje pelet potrebovali le pelete s premerom od 0,85 – 1,18 mm. Ker nas je porazdelitev velikosti delcev zanimala le zaradi oblaganja, smo uporabili le dve siti velikosti 0,85 mm in 1,18 mm ter dno. Na napravi za sejalno analizo smo stresali 2 minuti pri amplitudi 0,7.

### 7.3.3. OBLAGANJE PELET

Pelete smo obložili v Wursterjevi komori, ki deluje na principu tehnologije z vrtinčenjem. Tlak v komori je bil 0,2 bar, tlak razprševanja tekočine pa 1 bar. Notranja temperatura je bila 59°C. Hitrost razprševanja pa 0,6 – 0,9 g/min.

V komoro smo dali 50 g pelet, želeli pa smo nanesti 5 % obloge, torej naj bi pelete po koncu oblaganja tehtale 52,5 g.

Tekočino za oblaganje smo pripravili tako, da smo zmešali 7 % EC in 93 % mešanice izopropanol:voda=88:12. Skupaj smo za 5 % oblogo porabili približno 35 g tekočine za oblaganje.

### 7.3.4. SPROŠČANJE UČINKOVINE IZ PELET

Test sproščanja učinkovine iz pelet smo izvajali na napravi 2 po USP, torej na napravi z vesli. Izvajali smo ga le v mediju s pH=2.

Preverjali pa smo sproščanje učinkovine iz dveh vrst pelet:

a) neobložene pelete

b) obložene pelete

Pri testu sproščanja učinkovine iz neobloženih pelet smo z avtomatskim vzorčevalnikom jemali 3 ml vzorce v sedmih različnih časovnih intervalih: 3, 6, 9, 12, 15, 20 in 30 minut. Ti intervali so bili zelo kratki, saj smo pričakovali, da se bo učinkovina iz neobloženih pelet sprostila hitro.

Pri testu sproščanja iz obloženih pelet pa smo z avtomatskim vzorčevalnikom vzeli 10 vzorcev prav tako po 3 ml. Ker smo pri obloženih peletah pričakovali podaljšano sproščanje, so bili intervali med vzetimi vzorci daljši: 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 18 ur.

Razen različnih intervalov vzorčenja, so preostali parametri pri testiranju obeh vrst pelet ostali enaki. Test smo izvajali pri 37°C, v volumnu medija 900 ml in pri hitrosti vrtenja vesel 50 rpm. V medij (900 ml) smo vsakič dali 336 mg pelet, masa propranolola v peletah je bila 144 mg.

Odvzetega medija nismo nadomeščali. Koncentracijo učinkovine smo ugotovili spektrofotometrično z merjenjem absorbance in računanjem na osnovi umeritvene premice. Za merjenje smo uporabili kiveto iz kvarčnega stekla (1 cm). Sproščanje učinkovine smo iz vsakega tipa pelet preverjali v dveh paralelkah.

### 7.3.5. IZDELAVA UMERITVENIH PREMICE ZA UGOTAVLJANJE KONCENTRACIJE SPROŠČENE UČINKOVINE

Količino sproščene učinkovine smo ugotovili UV-VIS spektrofotometrično, zato smo naredili umeritveno premico. Standarde učinkovin znanih koncentracij smo pripravili z redčenjem osnovne raztopine. Pripravili smo dve natehti učinkovine, kot topilo za osnovno raztopino pa smo uporabili medij pH=2. Zatehtali smo 400 mg učinkovine v 100 ml bučko in dopolnili do oznake z medijem (pH=2). Ko se je učinkovina raztopila smo odpipetirali 1 ml te raztopine v 100 ml bučko in dopolnili do oznake in tako smo pripravili osnovno raztopino. Osnovno raztopino smo redčili, da smo dobili absorbanco med 0,1 in 1,2, saj v tem območju spektrofotometer daje najbolj zanesljive rezultate.

Redčitve so bile (ml osnovna raztopina/ml medij):

- 7/1 (c = 0,035 mg/ml)
- 6/2 (c = 0,030 mg/ml)
- 5/3 (c = 0,025 mg/ml)
- 4/4 (c = 0,020 mg/ml)
- 3/5 (c = 0,015 mg/ml)
- 2/6 (c = 0,010 mg/ml)
- 1/7 (c = 0,005 mg/ml)

Nato smo izmerili absorbance pripravljenih raztopin in izračunali umeritveno premico. Absorbance smo merili pri valovni dolžini 289 nm, saj ima pri tej valovni dolžini propranolol najvišjo absorbanco.

Determinacijski koeficient  $R^2 = 0,9994$

Naklon umeritvene premice  $k = 4,9682 * 10^{-2}$  mg/ml

Nato smo ugotovili tudi koncentracijo učinkovine v vzorcih, ki smo jih vzeli pri testu sproščanja učinkovine iz pelet v različnih časovnih točkah.

Koncentracijo smo izračunali po enačbi 2:

$$C = k * A + n$$

Enačba 2

c.....koncentracija (mg/ml)

k.....naklon umeritvene premice

A.....absorbanca (mg/ml)

n..... – 0,002 mg/ml

### 7.3.6. UGOTAVLJANJE NATEZNE TRDNOSTI

Natezno trdnost smo izmerili 20 peletam iz vsake serije in nato izračunali povprečje.

Delali smo na napravi za ugotavljanje natezne trdnosti (texture analyzer). Naprava ima kovinski nastavek v obliki valja. Okrogla ploskev valja, s katero nastavek pritiska na peleto dokler se ta ne zdrobi, meri 2 mm. Kovinski nastavek potuje s hitrostjo 1 mm/s in se spusti največ do globine 0,45 mm od trenutka, ko se dotakne pelete. Na monitorju se izriše premica, ki opisuje potek drobljenja pelete in nam pove, kakšna sila je bila potrebna za zdrobljenje pelete in razdaljo od prvega stika nastavka s peleto pa do zdrobljenja pelete.



**Slika 3:** Naprava za merjenje natezne trdnosti (25).

Natezno trdnost smo nato izračunali po enačbi 3:

$$\text{Natezna trdnost (N/mm}^2\text{): } (0,4 \cdot F) / (\pi \cdot R^2)$$

Enačba 3

0,4.....je empirična številka, ki se izračuna glede na to, kakšna je površina dotika med peleto in kovinskim nastavkom

F.....sila, ki je potrebna, da se peleta zdrobi

$\pi$ .....3,14

R...0,467 mm (za pelete velikosti  $d = 0,85 - 1,18$  mm, torej  $r = 0,425 - 0,509$  mm oz. povprečni  $r$  je torej 0,467 mm)

### 7.3.7. UGOTAVLJANJE NASIPNE GOSTOTE

Za ugotavljanje nasipne gostote smo uporabili 25 ml merilni valj in tehtnico. Merilni valj smo postavili na tehtnico, vanj nasuli 10 ml pelet in nato odčitali maso pelet.

Iz teh podatkov smo nato izračunali nasipno gostoto po enačbi 4:

$$\rho = m/V$$

Enačba 4

$\rho$ .....nasipna gostota

m....masa

V... volumen (10 ml)

Zaradi večje točnosti smo vsako vrsto pelet v valj nasuli trikrat in nato iz treh nasipnih gostot izračunali povprečje. Velikost pelet je bila 0,85 – 1,18 mm.

### 7.3.8. UGOTAVLJANJE IZGUBE MASE PELET MED SPROŠČANJEM UČINKOVINE

Test smo izvajali na enaki napravi in v enakih pogojih kot predhodno izveden test sproščanja učinkovine. Uporabili smo napravo 2 po USP, torej napravo z vesli ter medij s pH=2.

Preverjali smo izgubo mase obloženih pelet sestavljenih brez veziva, izdelanimi z različnimi granulirnimi tekočinami, torej 70/30 W.B., 50/50 W.B., 30/70 W.B., 0/100 W.B., ter pelet pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W = 50/50 in z različnimi vezivi, torej 50/50 W.B., 50/50 HPMC4%, 50/50 EC4% in 50/50 EC8%.

Natehtali smo 14 x 200 mg vsake vrste pelet, saj smo pelete iz medija vzeli v sedmih različnih časovnih intervalih, test pa smo izvajali v dveh paralelah in na koncu izračunali povprečno izgubljeno maso med sproščanjem. Pelete smo dali v medij s temperaturo 37°C, volumen medija je bil 900 ml hitrost vrtenja vesel pa 50 rpm.

Pelete smo iz medija vzeli po 0.5, 1, 2, 4, 7, 14, 18 urah. To smo naredili ročno, in sicer smo s pomočjo kapalke pelete prenesli na kovinsko mrežo, da so pelete ostale na mreži, medij pa je odtekel. Pri jemanju pelet iz medija smo morali biti vsakič zelo natančni in hitri.

Nato smo pelete skupaj s kovinsko mrežico dali v sušilnik na 50°C za 24 ur, da so se posušile. Pelete smo stehali in izračunali izgubo mase med sproščanjem učinkovine s pomočjo enačbe 5:

$$\text{Izguba mase (\%)} = (200 \text{ mg} - m) / 200 \text{ mg} * 100 \qquad \text{Enačba 5}$$

m..... masa suhih pelet po opravljenem testu (mg)

#### 7.3.9. OPAZOVANJE PELET POD MIKROSKOPOM IN FOTOGRAFIRANJE PELET

Želeli smo preveriti, kako različne pomožne snovi vplivajo na obliko pelet ter kako se razlikuje oblika pelet, pripravljenih z različno granulirno tekočino.

Opazovali smo neobložene pelete velikosti od 0,85 mm do 1,18 mm. Povečava mikroskopa je bila 50-kratna. S pomočjo računalniškega programa Easy measure smo nato ugotovili velikost pelet in pelete fotografirali.

## 8. REZULTATI IN RAZPRAVA

### 8.1. SPROŠČANJE UČINKOVINE IZ PELET

Poskuse sproščanja smo naredili z namenom, da bi preučili vpliv različne sestave pelet in uporabe različne granulirne tekočine na sproščanje učinkovine iz pelet. Pri izdelavi pelet smo kot granulirno tekočino uporabili raztopino, pripravljeno iz različnih razmerij izopropanola in vode (IPA/W=70/30, IPA/W=50/50, IPA/W=30/70, IPA/W=0/100). Pri sami sestavi pelet pa nas je zanimal vpliv veziva (HPMC ali EC) na sproščanje. Sestava pelet je podana v tabeli I.

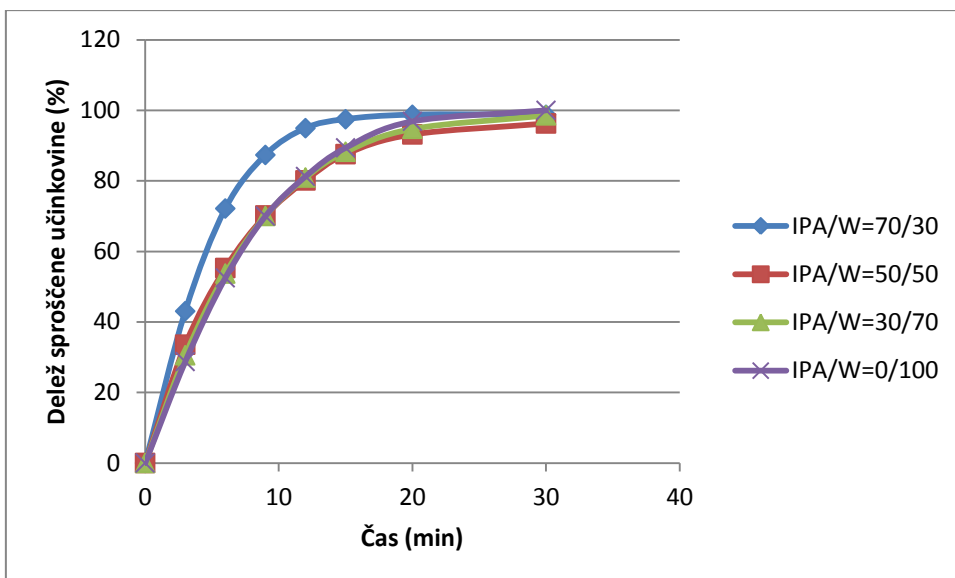
Test sproščanja smo izvajali le pri pH=2, saj ima propranolol večjo topnost pri nižjem pH kot pri višjem. Pri pH=1,2 je topnost propranolola 225 mg/ml, pri pH=6,8 pa 130 mg/ml (24). Poleg tega smo pelete obložili z EC, ki pa naj bi se enako obnašala v pH=2 in pH=7,4 (26).

#### 8.1.1. SPROŠČANJE UČINKOVINE IZ NEOBLOŽENIH PELET

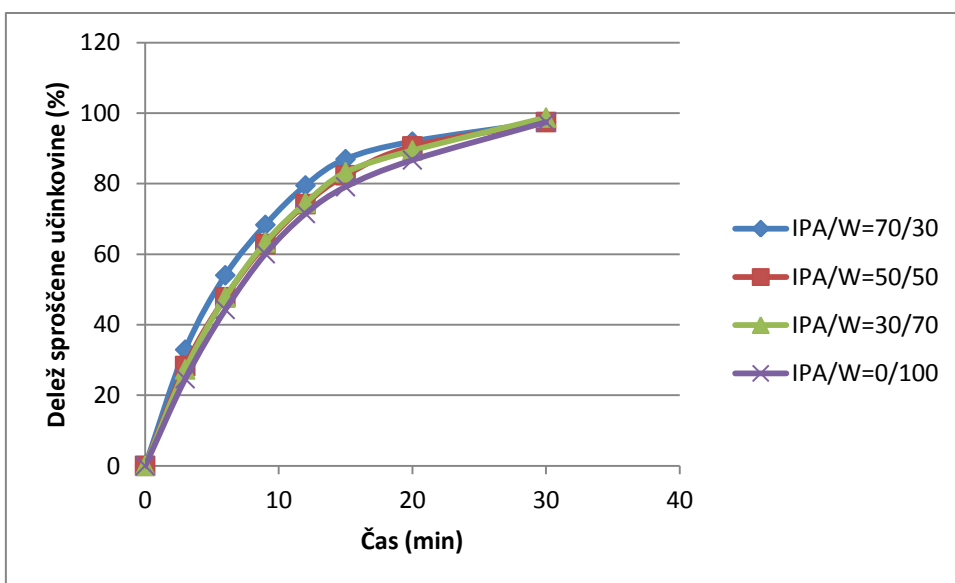
Najprej smo test sproščanja naredili na neobloženih peletah, saj nas je zanimalo, koliko k upočasnjemu sproščanju pripomoreta samo vezivo in uporaba granulirne tekočine.

Slike 4-7 prikazujejo odvisnost sproščanja učinkovine iz neobloženih pelet od sestave granulirne tekočine.

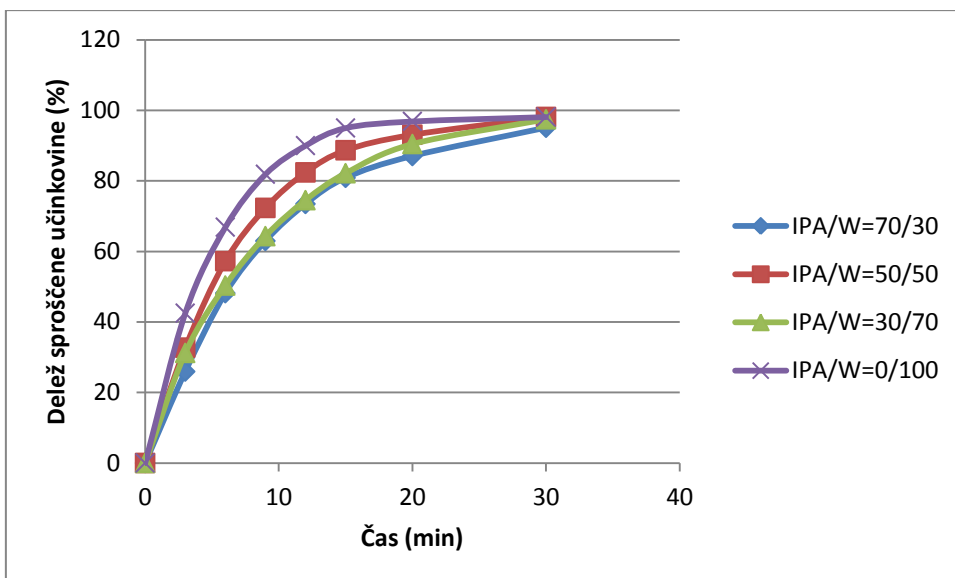




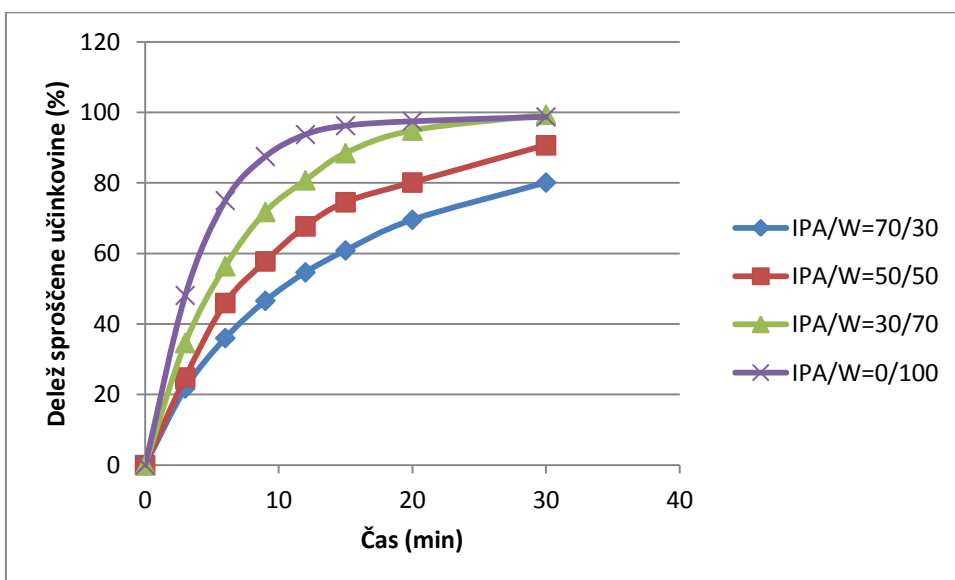
**Slika 4:** Vpliv granularne tekočine, sestavljene iz različnih razmerij izopropanola (IPA) in vode (W), na sproščanje učinkovine iz neobloženih pelet sestave propranolol (45 %) in MCC (55 %).



**Slika 5:** Vpliv granularne tekočine, sestavljene iz različnih razmerij izopropanola (IPA) in vode (W), na sproščanje učinkovine iz neobloženih pelet sestave propranolol (45 %), MCC (51 %) in HPMC (4 %).



**Slika 6:** Vpliv granularne tekočine, sestavljene iz različnih razmerij izopropanola (IPA) in vode (W), na sproščanje učinkovine iz neobloženih pelet sestave propranolol (45 %), MCC (51 %) in EC (4 %).

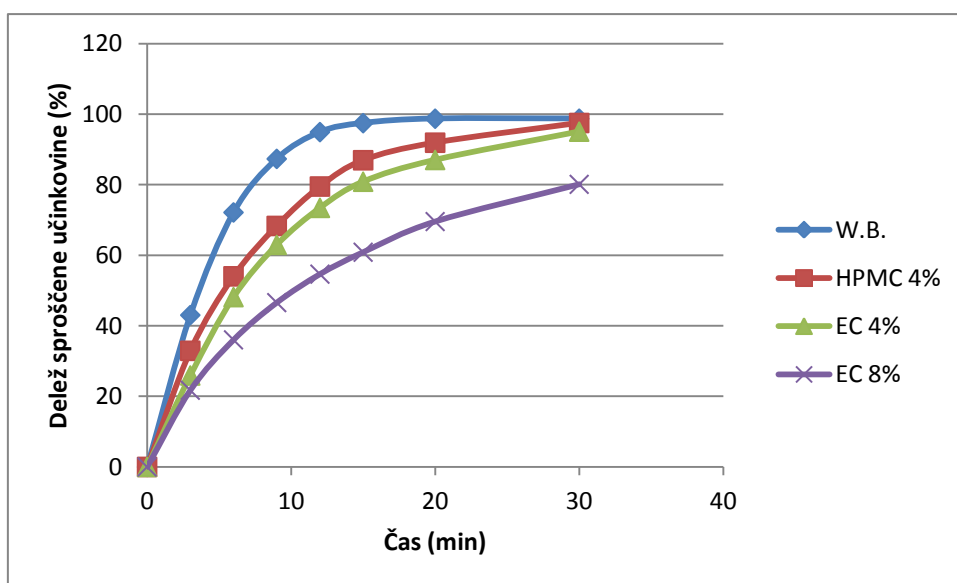


**Slika 7:** Vpliv granularne tekočine sestavljene iz različnih razmerij izopropanola (IPA) in vode (W), na sproščanje učinkovine iz neobloženih pelet sestave propranolol (45 %), MCC (47 %) in EC (8 %).

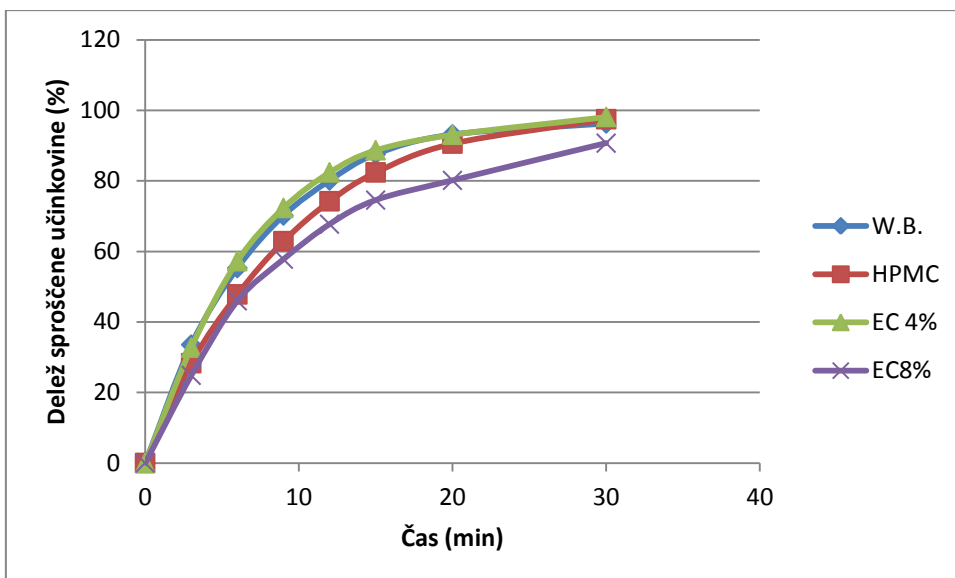
Iz zgornjih grafov je razvidno, da se iz neobloženih pelet učinkovina zelo hitro sprosti. Na slikah 4, 5 in 6 vidimo, da so profili sproščanja učinkovine iz pelet skorajda enaki. Torej se učinkovina enako hitro sprosti iz pelet, kjer smo kot vezivo uporabili 4 % HPMC, 4 % EC, ali pa veziva nismo uporabili. Tudi granularna tekočina pri teh sestavah pelet nima velikega vpliva na sproščanje učinkovine. Nekoliko večje razlike v sproščanju učinkovine lahko

opazimo na sliki 7. Tu smo kot vezivo uporabili 8 % EC ter različna razmerja izopropanola in vode kot granulirno tekočino. Učinkovina se najpočasneje sprošča iz pelet, kjer smo kot granulirno tekočino uporabili IPA/W=70/30, sledijo pelete pripravljene z IPA/W=50/50, nato pelete pripravljene z IPA/W=30/70, najhitreje pa se učinkovina sprosti iz pelet, kjer smo kot granulirno tekočino uporabili le vodo. Torej več kot je izopropanola v granulirni tekočini, počasnejše je sproščanje. EC namreč v vodi ni topna (17), zato se med granularanjem v vodi ne raztopi oz. slabo tvori povezave med delci. V IPA pa se EC topi (17), zato smo predvideli, da se pri dodatku mešanice izopropanola in vode kot granulirne tekočine tvorijo mostovi med delci. Ti mostovi so netopni in upočasnjujejo vstop vode v peleto. To se dogaja le pri peletah, ki vsebujejo 8 % EC, kar kaže na to, da je 4 % EC v sestavi premalo, da bi opazili bistveno upočasnitev sproščanja.

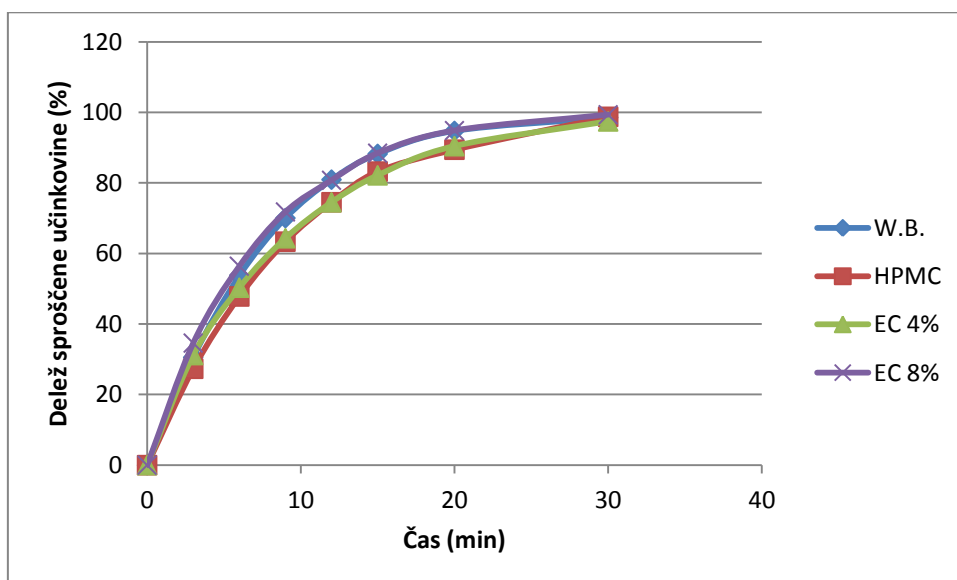
Slike 8-11 prikazujejo odvisnost sproščanja učinkovine iz neobloženih pelet od vrste in količine uporabljenega veziva.



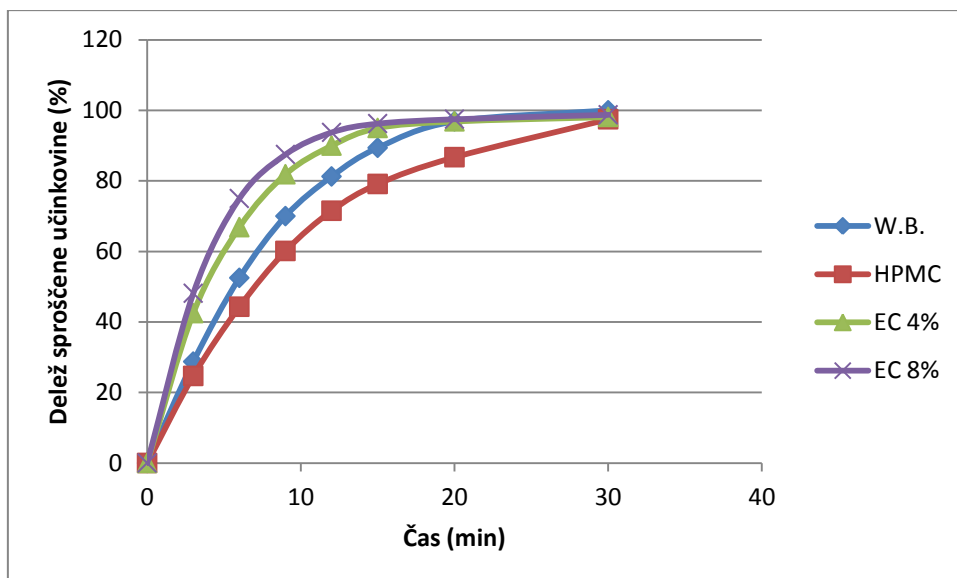
**Slika 8:** Vpliv vrste in količine veziva na sproščanje učinkovine iz neobloženih pelet, pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W = 70/30.



**Slika 9:** Vpliv vrste in količine veziva na sproščanje učinkovine iz neobloženih pelet, pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W = 50/50.



**Slika 10:** Vpliv vrste in količine veziva na sproščanje učinkovine iz neobloženih pelet, pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W = 30/70.



**Slika 11:** Vpliv vrste in količine veziva na sproščanje učinkovine iz neobloženih pelet, pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W = 0/100.

Tudi na slikah 8-11 vidimo, da se učinkovina iz pelet sprosti zelo hitro. V literaturi smo zasledili, da se iz pelet s takojšnjim sproščanjem sprosti 80% učinkovine v manj kot 30 minutah (27). V skladu s tem so naše neobložene pelete definirane kot pelete s takojšnjim sproščanjem. Razlog za tako hitro sproščanje je verjetno tudi velika topnost propranolola (topnost propranolola pri pH=1,2 je 225 mg/ml (24)).

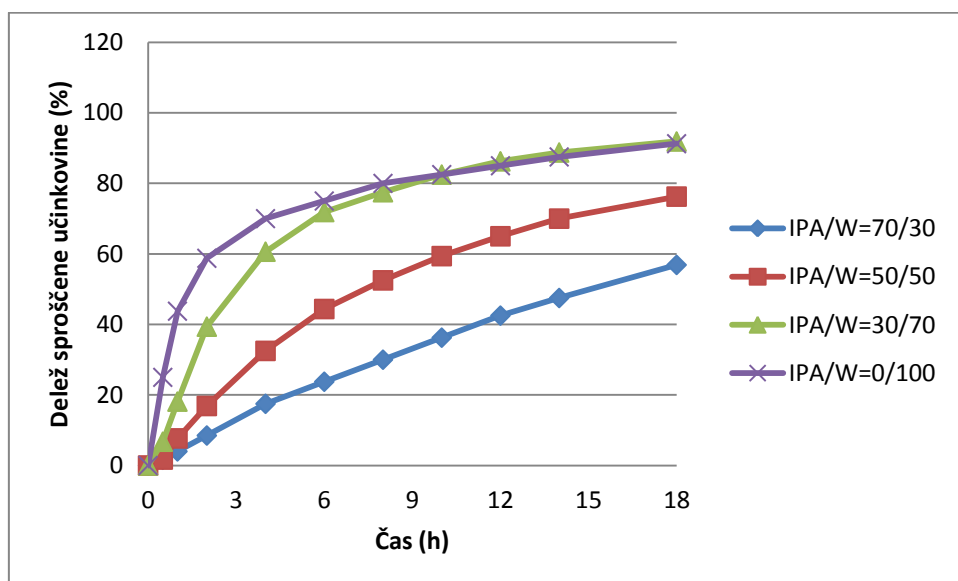
Razlike med sproščanjem učinkovine na slikah 9, 10 in 11 so zelo majhne. Nekoliko večje razlike opazimo na sliki 8, kjer smo kot granulirno tekočino uporabili IPA/W=70/30. Najbolj upočasnjeno sproščanje opazimo iz pelet z 8 % EC, sledijo tiste s 4 % EC, nato tiste s 4 % HPMC, najhitreje pa se učinkovina sprosti iz pelet, ki ne vsebujejo veziva. Že prej smo ugotovili, da pri peletah, ki vsebujejo EC velja: več kot je izopropanola v granulirni tekočini, bolj je upočasnjeno sproščanje. Večji odstotek izopropanola v granulirni tekočini vpliva tudi na nekoliko upočasnjeno sproščanje iz pelet, ki vsebujejo 4 % HPMC.

Ugotovili smo, da za dosego prirejenega sproščanja potrebujemo oblogo iz EC, saj samo z uporabo različne granulirne tekočine ter različnih veziv tega ne dosežemo.

### 8.1.2. SPROŠČANJE UČINKOVINE IZ OBLOŽENIH PELET

Pelete smo obložili z EC in zopet izvedli test sproščanja učinkovine. Zanimalo nas je, kako različna veziva in granularne tekočine vplivajo na upočasnitev sproščanja učinkovine iz obloženih pelet.

Slike 12-15 prikazujejo odvisnost sproščanja učinkovine iz obloženih pelet od sestave granularne tekočine.



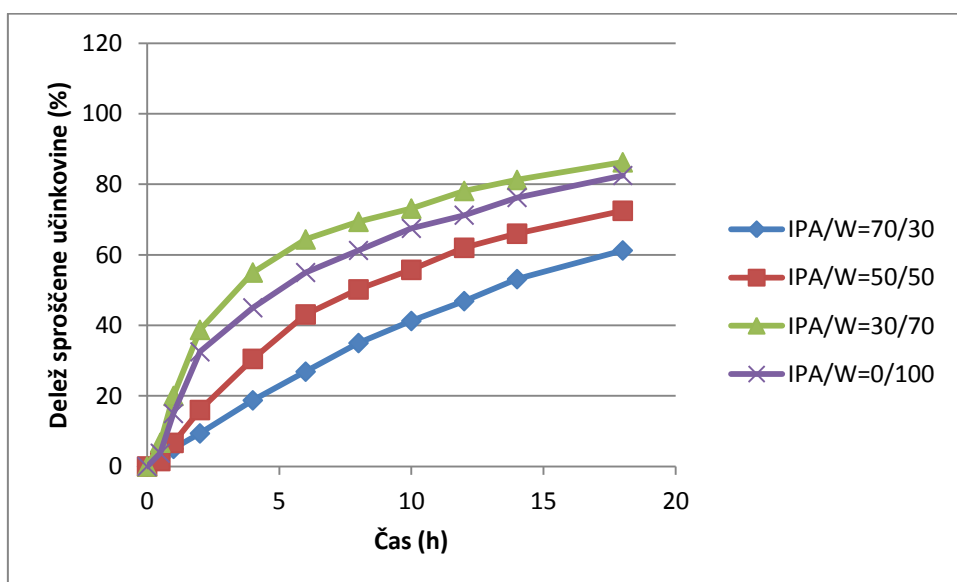
**Slika 12:** Vpliv granularne tekočine, sestavljene iz različnih razmerij izopropanola (IPA) in vode (W), na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet sestave propranolol (45 %) in MCC (55 %).

Pri peletah brez veziva se kaže velik vpliv granularne tekočine na sproščanje učinkovine iz pelet. Iz slike 12 je lepo razvidno, da večji delež izopropanola v granularni tekočini bolj podaljša sproščanje. Razlog za večji vpliv izopropanola na sproščanje bi lahko bil sledeč:

Hidroksilne skupine v celuloznih verigah MCC tvorijo inter- in intramolekularne vodikove vezi, s katerimi so najverjetneje povezane z molekulami vode. Izopropanol ni tako polaren kot voda, zato z MCC tudi ne tvori vodikovih vezi v taki meri kot voda. To je tudi vzrok, da se ob dodatku izopropanola MCC ne obnaša kot molekularna goba tako kot ob dodatku vode (28). Razliko v obnašanju smo opazili že pri dodatku različnih tekočin pri izdelavi pelet. Ob dodatku vode je bila MCC videti popolnoma suha, ker je vpila vodo kot goba, ob dodatku izopropanola pa je bil granulati videti moker, saj MCC izopropanola ni vpila v taki

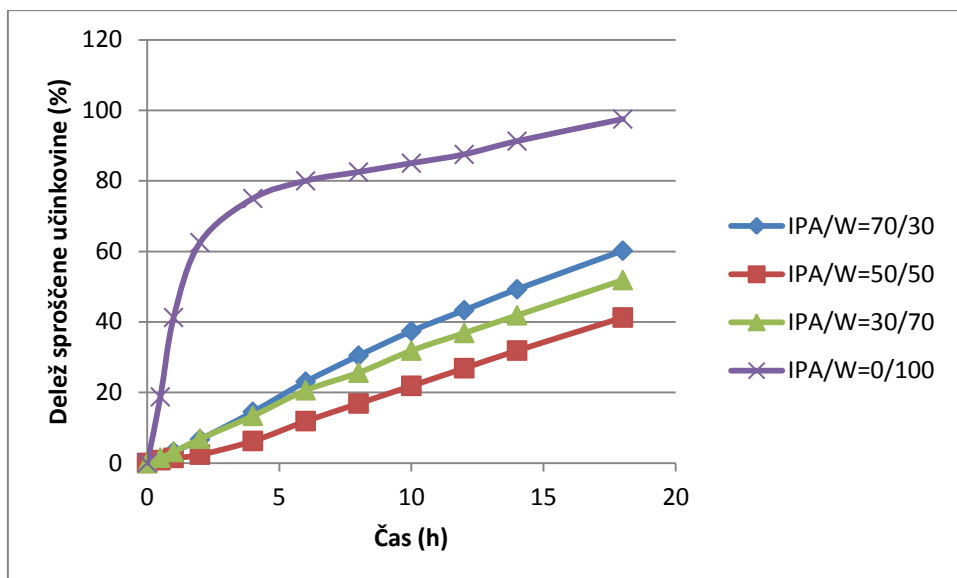
meri kot vode oz. izopropanol najverjetneje z MCC ni tvoril vodikovih vezi v taki meri kot z vodo. Torej se MCC drugače obnaša ob prisotnosti vode ali izopropanola. Izopropanol verjetno povzroči drugačno orientacijo molekul MCC oz. drugačno povezavo med delci-površine postanejo bolj hidrofobne, kar pa vpliva na počasnejše sproščanje učinkovine iz pelet.

Pri neobloženih peletah z enako sestavo do razlik v sproščanju ni prišlo oz. so razlike tako minimalne, da jih na grafu ne opazimo. Kot smo že prej ugotovili, za dosego podaljšanega sproščanja potrebujemo oblogo iz EC. Šele ko je peleta obložena in sproščanje podaljšano, lahko vidimo, da tudi granulirna tekočina in njena sestava vplivata na podaljšano sproščanje.



**Slika 13:** Vpliv granulirne tekočine, sestavljene iz različnih razmerij izopropanola (IPA) in vode (W), na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet sestave propranolol (45 %), MCC (51 %) in HPMC (4 %).

Tudi pri peletah, ki vsebujejo HPMC kot vezivo, sproščanje najbolj upočasnijo granulirna tekočina z največjim deležem izopropanola (Slika 13). HPMC je hidrofilen polimer in v vodi nabreka oz. tvori viskozno gelsko plast, v izopropanolu pa ne. Torej manj kot je izopropanola v granulirni tekočini, bolj nabrekne HPMC (29). Potem, ko se peleta posuši, lahko zaradi nabrekavanja v ogrodju nastanejo večje pore, kar pomeni, lažje prodiranje vode v ogrodje in zato hitrejše sproščanje. Če primerjamo sliki 12 in 13 pa lahko ugotovimo, da hidrofilno vezivo ne vpliva toliko na sproščanje kot vpliva granulirna tekočina.

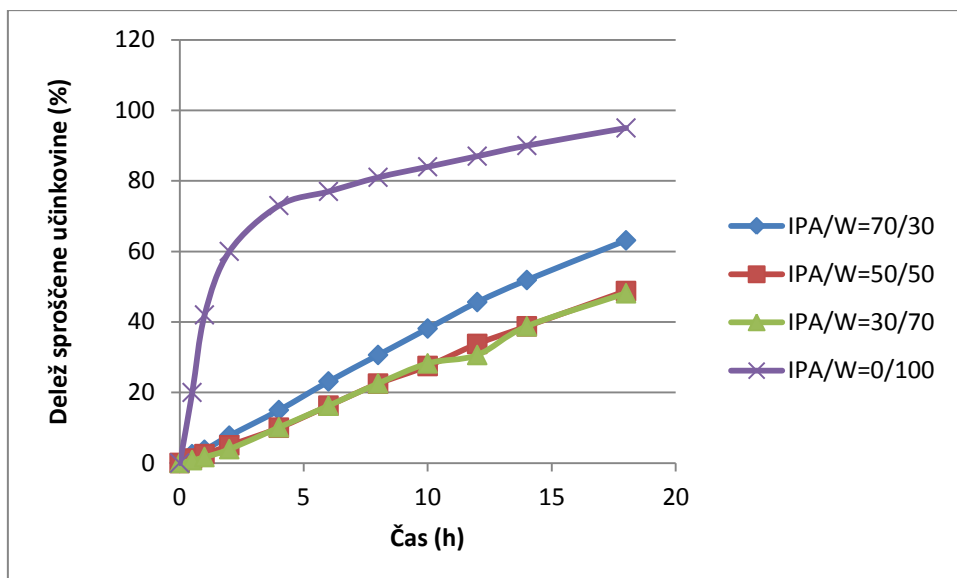


**Slika 14:** Vpliv granularne tekočine, sestavljene iz različnih razmerij izopropanola (IPA) in vode (W), na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet sestave propranolol (45 %), MCC (51 %) in EC (4 %).

Iz pelet, ki vsebujejo 4 % EC in so bile pripravljene le z vodo kot granularno tekočino (IPA/W=0/100), se učinkovina sprosti zelo hitro. Ko smo granularni tekočini dodali različne količine izopropanola, pa se je sproščanje zelo upočasnilo. Najpočasnejše sproščanje smo dosegli z granularno tekočino IPA/W=50/50, nekoliko hitrejšo z IPA/W=30/70 in še hitrejšo z IPA/W=70/30.

Tudi pri sproščanju učinkovine iz neobloženih pelet z 8 % EC, smo ugotovili, da dodatek izopropanola v granularno tekočino upočasni sproščanje. Že pri sproščanju učinkovine iz neobloženih pelet smo razložili vpliv EC v zmesi z izopropanolom, zato menimo, da je enak oz. še bolj izražen vpliv viden tudi v primeru obloženih pelet.

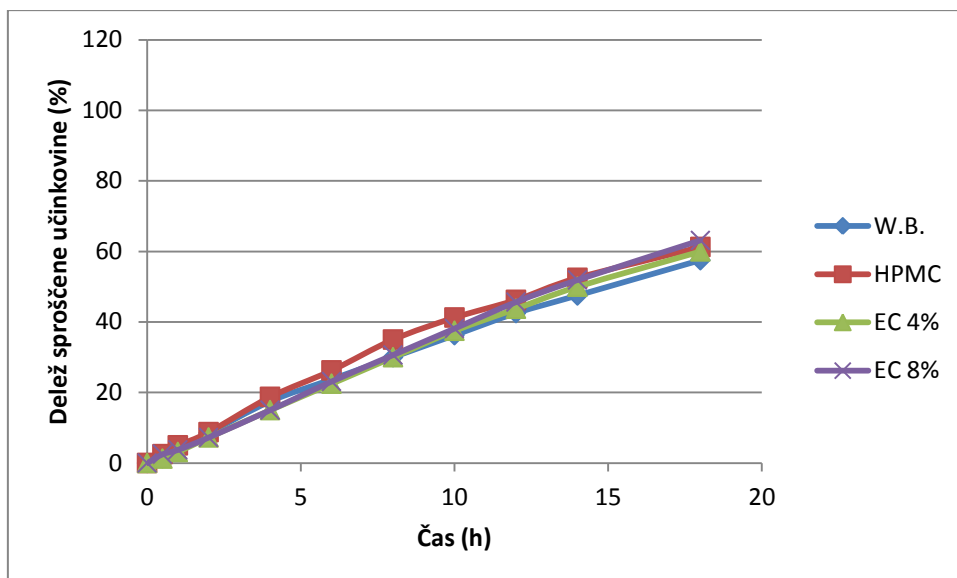




**Slika 15:** Vpliv granulirne tekočine, sestavljene iz različnih razmerij izopropanola (IPA) in vode (W), na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet sestave propranolol (45 %), MCC (47 %) in EC (8 %).

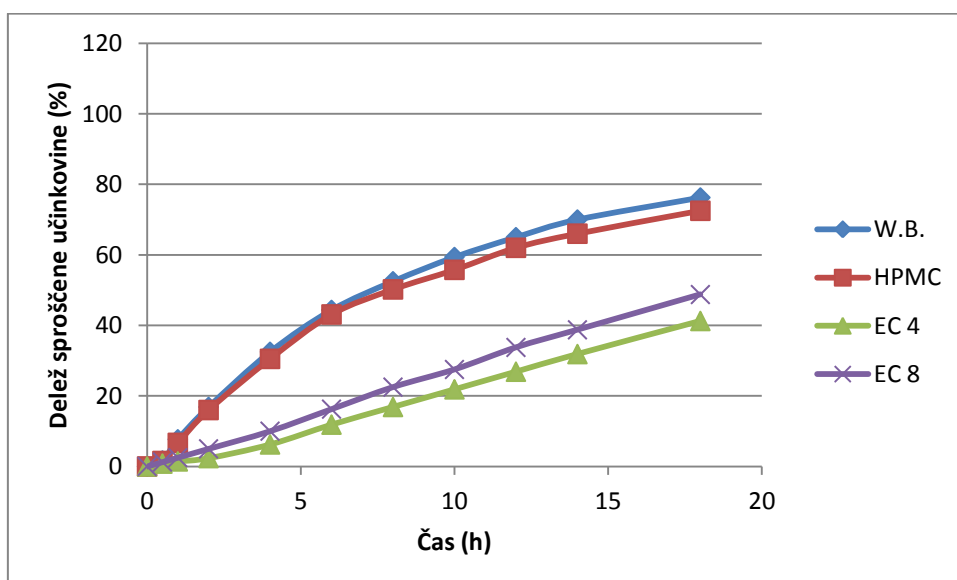
Sproščanje učinkovine iz pelet sestavljenih z 8% EC v odvisnosti od granulirne tekočine je zelo podobno kot sproščanje iz pelet sestavljenih s 4% EC. Torej količina EC kot vezivo v obloženih peletah skorajda ne vpliva na hitrost sproščanja učinkovine iz pelet, kar je precej drugače od primera neobloženih pelet. V primeru obloženih pelet je očitno za zelo podaljšano sproščanje dovolj že 4% EC.

Slike 16-19 prikazujejo odvisnost sproščanja učinkovine iz obloženih pelet, izdelanih z enako granulirno tekočino, od vrste in količine uporabljenega veziva.



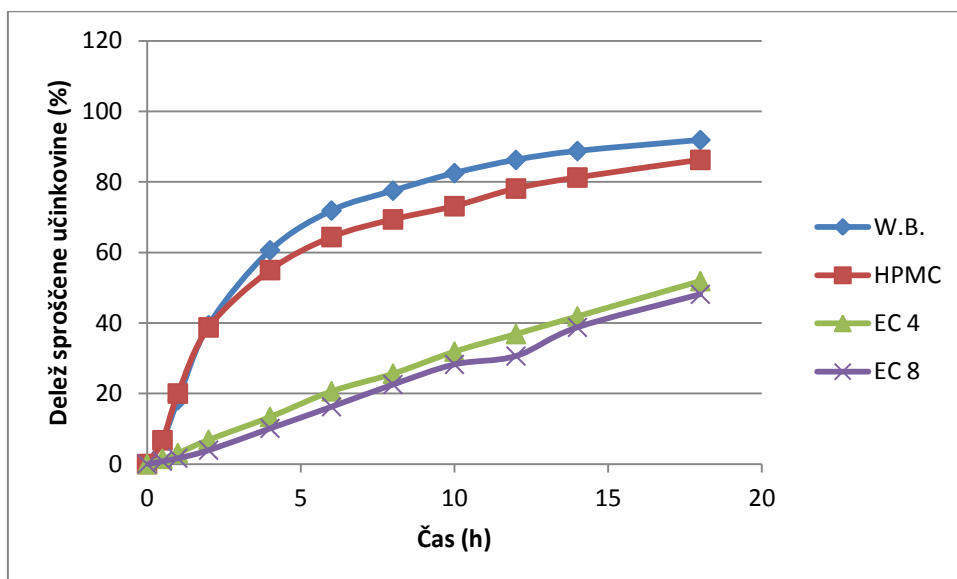
**Slika 16:** Vpliv vrste in količine veziva na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet, pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W = 70/30.

Pri peletah pripravljenih z IPA/W=70/30 se sproščanje iz vseh pelet upočasnjuje približno enako, ne glede na uporabljeno vrsto in količino veziva. Izopropanol lahko povzroči nastanek bolj šibkih vodikovih vezi med vodo in MCC, ali pa te vezi celo prekine in nadomesti ter tako spremeni orientacijo MCC (28). Tako polarni medij za sproščanje učinkovine počasneje prodira v pelet in sproščanje se nakoliko upočasnjuje.



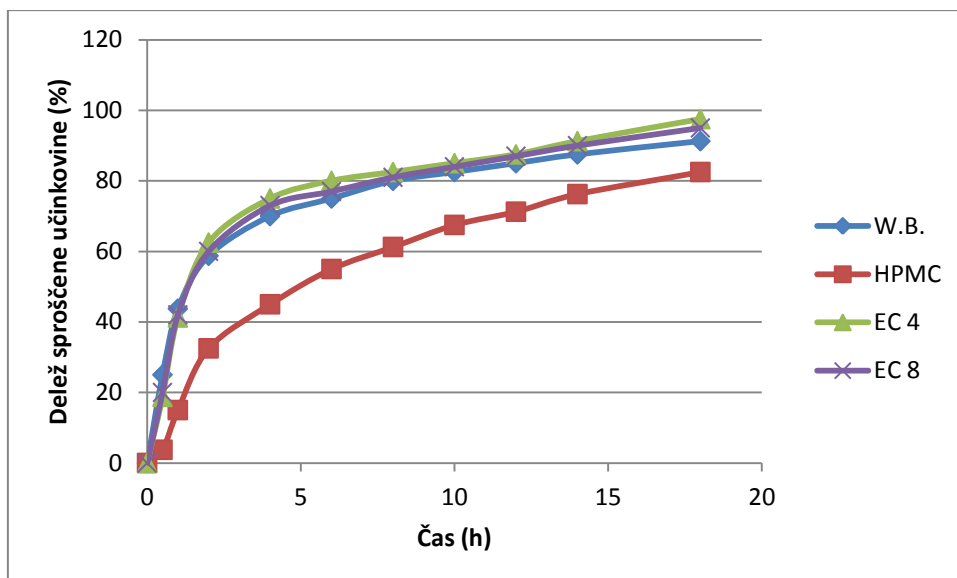
**Slika 17:** Vpliv vrste in količine veziva na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet, pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W = 50/50.

V primeru uporabe granulirne tekočine IPA/W=50/50 pa se zelo pokaže tudi vpliv dodanega veziva. EC kot vezivo v tem primeru še dodatno upočasni sproščanje.



**Slika 18:** Vpliv vrste in količine veziva na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet, pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W = 30/70.

Vpliv vrste in količine veziva je pri peletah, pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W=30/70, skoraj enak kot pri peletah pripravljenih z IPA/W=50/50. Prav tako je sproščanje učinkovine enako upočasnjeno pri peletah brez veziva in pri peletah, ki vsebujejo HPMC. Še bolj upočasnjeno sproščanje pa smo dosegli pri peletah, ki vsebujejo EC kot vezivo.



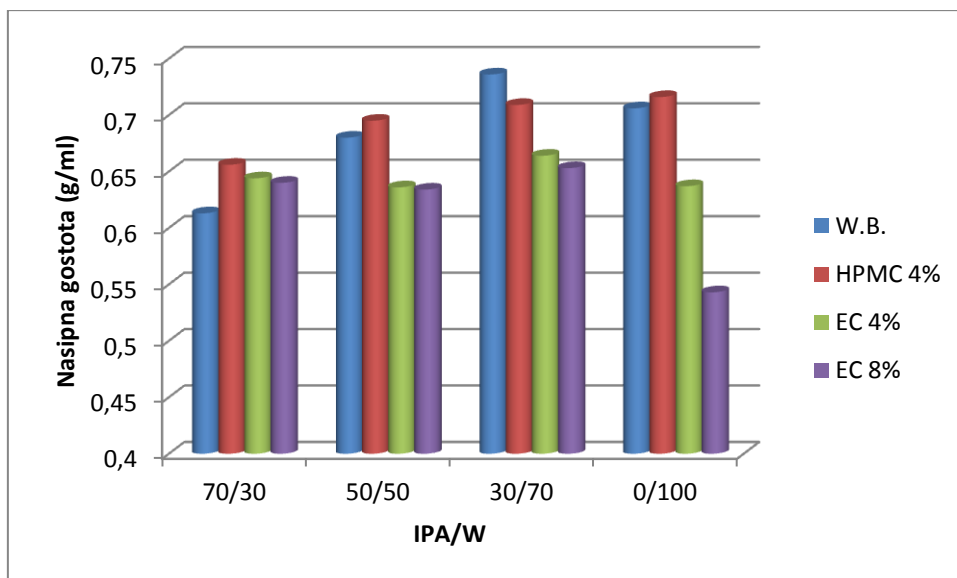
**Slika 19:** Vpliv vrste in količine veziva na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet, pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W = 0/100.

Iz slike 19 je razvidno, da EC kot vezivo ne upočasni sproščanja iz pelet, pripravljenih samo z vodo kot granulirno tekočino iz že opisanih razlogov. EC kot obloga pa je najpomembnejši faktor za doseg podaljšanega sproščanja iz vseh preizkušanih pelet.

S slike 19 tudi opazimo, da v primeru granuliranja z vodo HPMC najbolj upočasni sproščanje učinkovine iz pelet, saj se v vodnem mediju koloidno raztopi, poveže MCC med sabo in upočasni sproščanje. Na sliki 13 vidimo, da se sproščanje iz pelet s HPMC še bolj upočasni, če granulirna tekočina vsebuje izopropanol, kar jasno kaže na to, da granulirna tekočina najbolj vpliva na MCC, ki ga je v peletah bistveno več kot veziva.

## 8.2. NASIPNA GOSTOTA

Vsem peletam smo izmerili tudi nasipno gostoto. Prav tako nas je zanimal vpliv različne sestave pelet ter vpliv različne granulirne tekočine na nasipno gostoto. Rezultati so podani v naslednjih dveh grafih (sliki 20 in 21).



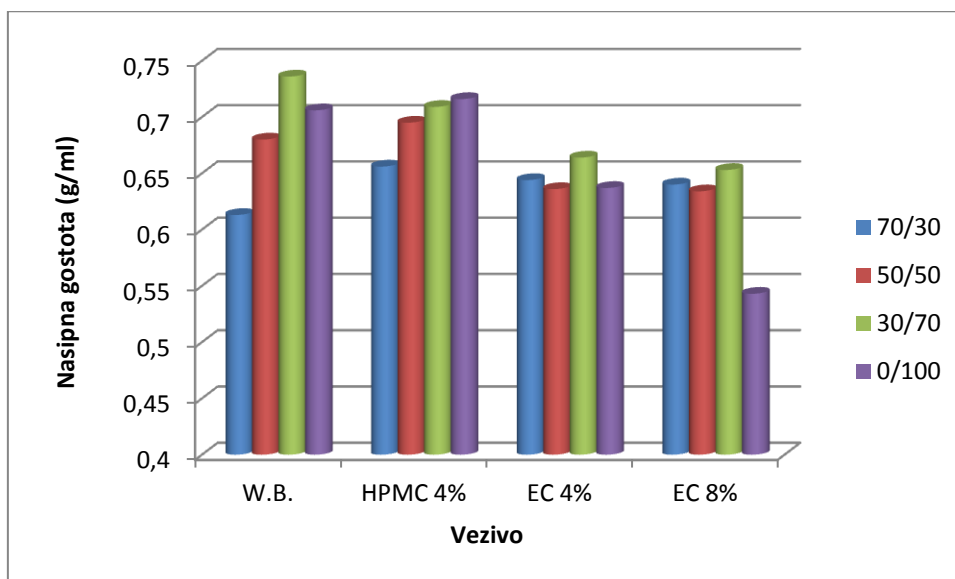
**Slika 20:** Vpliv različnih razmerij izopropanola in vode kot granulirne tekočine na gostoto obloženih pelet, sestavljenih z različnimi vezivi.

Na sliki 20 lahko vidimo, da imajo pelete, pri katerih smo uporabili granulirno tekočino z več vode, večjo nasipno gostoto kot tiste, kjer je granulirna tekočina vsebovala več izopropanola. Izjema so pelete, pripravljene le z vodo, ki imajo manjšo nasipno gostoto kot pelete, pripravljene z IPA/W=30/70. Najmanjšo nasipno gostoto imajo pelete, pripravljene z granulirno tekočino IPA/W=70/30, sledijo pelete, ki so bile pripravljene z IPA/W=50/50, največjo nasipno gostoto pa imajo pelete, pripravljene z IPA/W=30/70. Pelete, pripravljene samo z vodo kot granulirno tekočino, imajo največjo nasipno gostoto le v primeru uporabe HPMC kot veziva. Kadar pa veziva nismo uporabili, ali smo uporabili EC kot vezivo, pa so imele pelete, pripravljene z IPA/W=30/70, večjo nasipno gostoto kot tiste pripravljene le z vodo.

V literaturi smo zasledili, da imajo pelete, pripravljene z mešanico vode in izopropanola, manjšo gostoto in večjo poroznost, kot tiste, pripravljene le z vodo kot granulirno tekočino (30). To je v skladu z našimi rezultati, razen v primeru, ko je v peletah 8 % EC.

Med peletami, pripravljenimi z mešanico vode in izopropanola, in peletami, pripravljenimi le z vodo, obstajajo razlike v velikosti privlačnih kapilarnih sil, te pa so sorazmerne s površinsko napetostjo granulirne tekočine. Največjo površinsko napetost ima voda ( $\gamma=66,6$  mN/m), torej tvori tudi največ privlačnih kapilarnih sil med delci in zato imajo pelete, pripravljene le z vodo, najmanjšo poroznost in največjo gostoto. Površinska

napetost mešanice izopropanola in vode ( $\gamma=21,6$  mN/m) pa je trikrat manjša od površinske napetosti vode, kar pojasni manjšo gostoto pelet (30).



**Slika 21:** Vpliv različnih veziv na gostoto obloženih pelet pripravljenih z različnimi razmerij izopropanola in vode kot granulirnimi tekočinami.

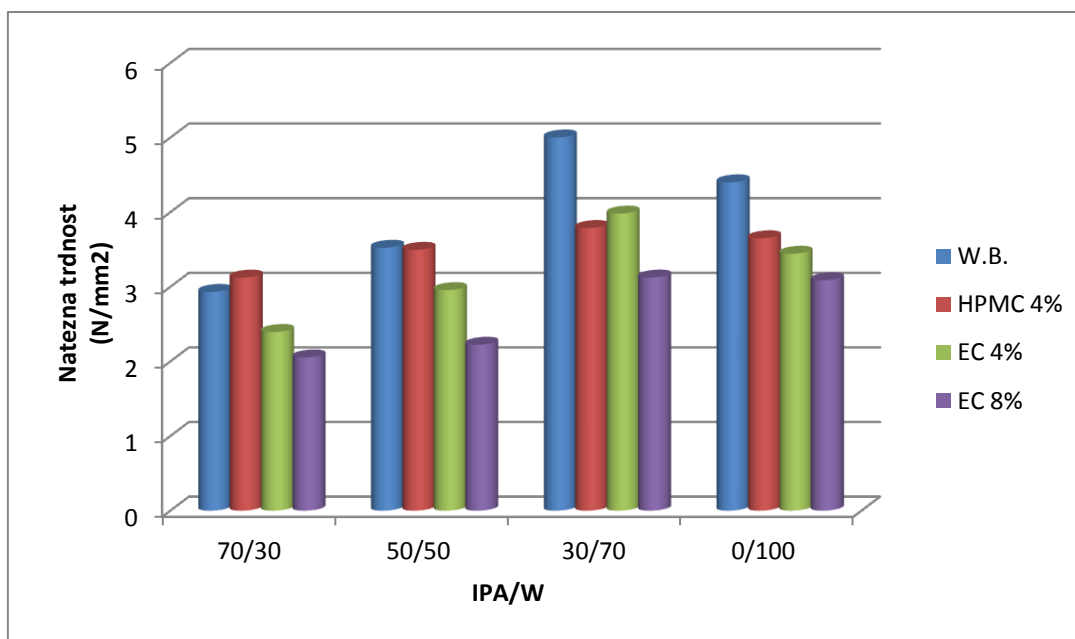
Pelete, kjer smo uporabili EC kot vezivo, imajo manjšo nasipno gostoto, kot tiste, kjer smo kot vezivo uporabili HPMC, ali pa veziva sploh nismo uporabili. Pelete, kjer nismo uporabili veziva, in pelete, kjer smo uporabili HPMC kot vezivo, imajo približno enako nasipno gostoto, prav tako imajo približno enako nasipno gostoto pelete, kjer smo kot vezivo uporabili 4 % EC ali 8 % EC. EC verjetno vzpostavi drugačne povezave med delci in tvori bolj rahlo strukturo. Prav zaradi tega so verjetno pelete, ki vsebujejo EC manj goste kot tiste, ki vsebujejo HPMC ali pa ne vsebujejo veziva.

Poleg uporabe različnih veziv in uporabe različne granulirne tekočine pa na nasipno gostoto vpliva tudi velikost pelet. Manjša kot je velikost pelet, večja bo nasipna gostota (30). Naše pelete so bile velike 0,85 – 1,18 mm, torej niso bile vse enako velike, zato je lahko prišlo tudi do manjših napak pri merjenju nasipne gostote.

Možno je tudi, da je v peletah ostala še vlaga. Količine vlage v peletah nismo preverjali, vendar je možno, da se pelete z EC bolj sušijo in imajo zato manjšo maso in posledično manjšo gostoto.

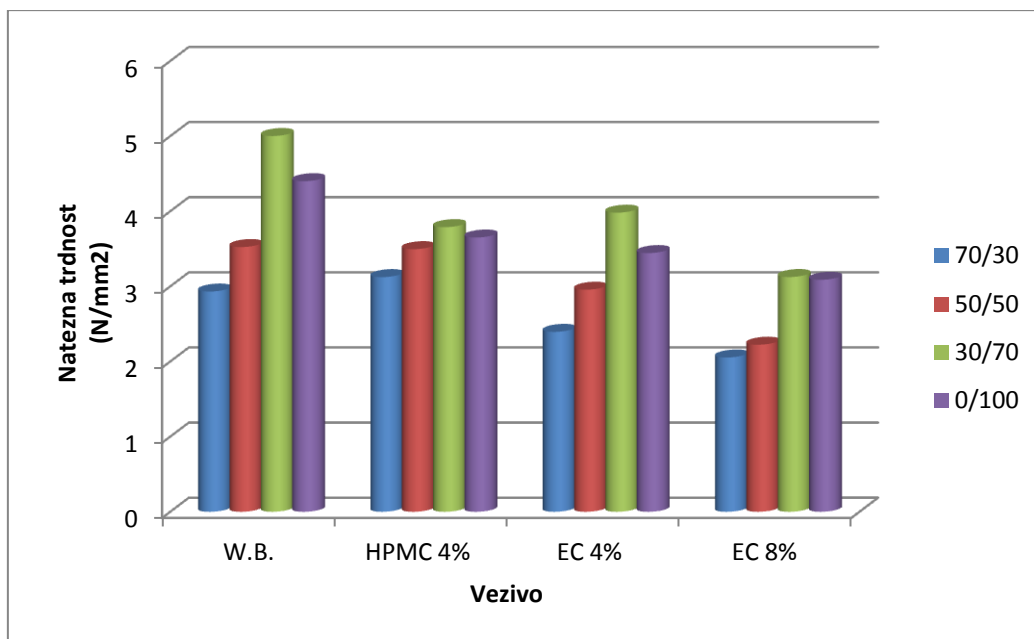
### 8.3. NATEZNA TRDNOST

Želeli smo preučiti tudi mehanske lastnosti izdelanih pelet. Zato smo jim izmerili natezno trdnost. Zanimal nas je vpliv različne sestave pelet ter vpliv različne granulirne tekočine na natezno napetost. Rezultati so podani v naslednjih dveh grafih (sliki 22 in 23).



**Slika 22:** Vpliv različnih razmerij izopropanola in vode kot granulirne tekočine na natezno trdnost obloženih pelet sestavljenih z različnimi vezivi.

Na sliki 22 vidimo, da natezna trdnost narašča z večjim deležem vode v granulirni tekočini. Pelete, pripravljene z granulirno tekočino IPA/W=70/30 in IPA/W=50/50, imajo približno enako natezno trdnost, ki pa je manjša od natezne trdnosti pelet, pripravljenih z IPA/W=30/70 in IPA/W=0/100, ki imajo prav tako približno enako natezno trdnost. Kot smo pojasnili že v prejšnjem poglavju, ima voda večjo površinsko napetost kot izopropanol, zato nastane med delci v peletah več privlačnih kapilarnih sil, pelete pa so manj porozne kot pelete pripravljene z granulirno tekočino, ki vsebuje izopropanol. Natezna trdnost pa je obratnosorazmerna s poroznostjo pelet (30).



**Slika 23:** Vpliv različnih veziv na natezno trdnost obloženih pelet, pripravljenih z različnimi razmerji izopropanola in vode kot granulirnimi tekočinami.

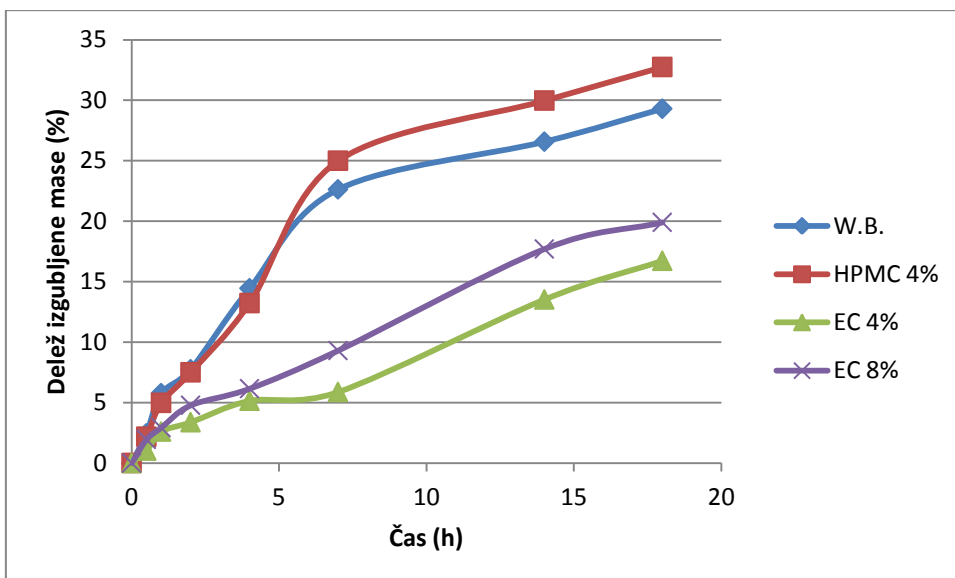
Največjo natezno trdnost imajo pelete, ki ne vsebujejo veziva, sledijo pelete, ki vsebujejo 4 % HPMC, še nekoliko manjšo natezno trdnost imajo pelete pripravljene s 4 % EC, najmanjšo pa imajo pelete, ki vsebujejo 8 % EC.

Iz slike 23 je vidno, da so pelete, ki vsebujejo večji odstotek EC, bolj krhke oz. imajo manjšo natezno trdnost, torej natezna trdnost pada z večjim odstotkom EC v sestavi pelet. V prisotnosti EC se torej tvori manj elastično ogrodje.

#### 8.4. IZGUBA MASE PELET MED SPROŠČANJEM UČINKOVINE

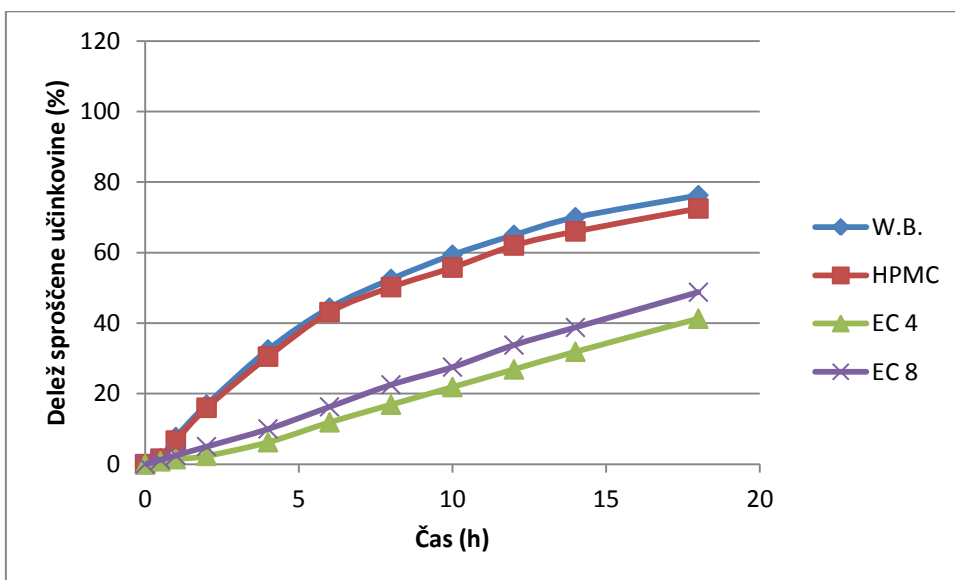
S testom izgube mase pelet med sproščanjem učinkovine smo želeli ugotoviti, ali se masa pelet manjša premo sorazmerno s sproščeno učinkovino. Test smo naredili le na peletah, ki so bile brez veziva in z različnimi kombinacijami izopropanola in vode (oznake pelet: 70/30 W.B., 50/50 W.B., 30/70 W.B., 0/100 W.B.) ter na peletah, ki so bile pripravljene z granulirno tekočino IPA/W=50/50 in z različnimi vezivi (oznake pelet: 50/50 W.B., 50/50 HPMC4%, 50/50 EC4%, 50/50 EC8%).





**Slika 24:** Izguba mase pri sproščanju učinkovine iz obloženih pelet, ki vsebujejo različna veziva in so bile pripravljene z granulirno tekočino IPA/W=50/50.

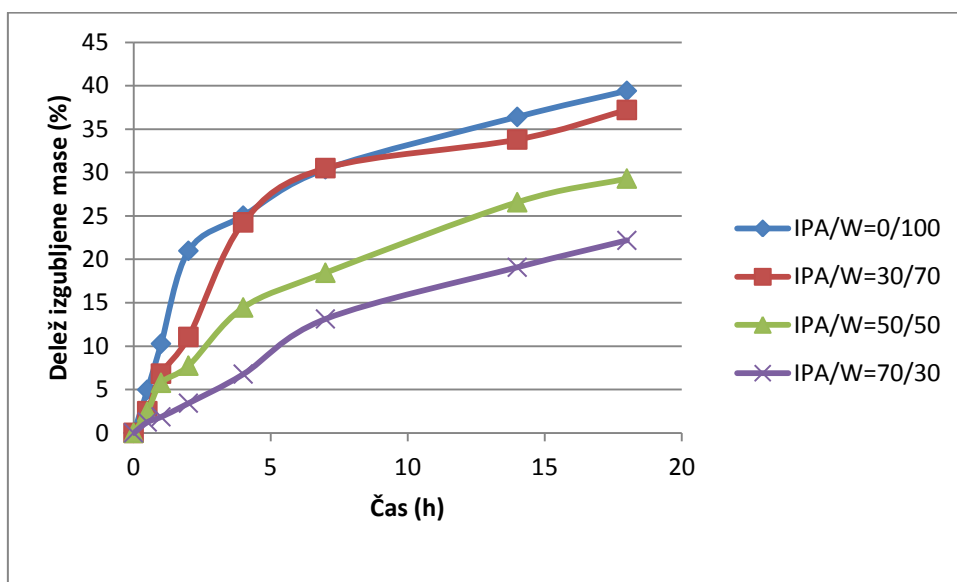
Slika 24 lahko primerjamo s sliko 17, ki prikazuje vpliv vrste in količine veziva na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W = 50/50.



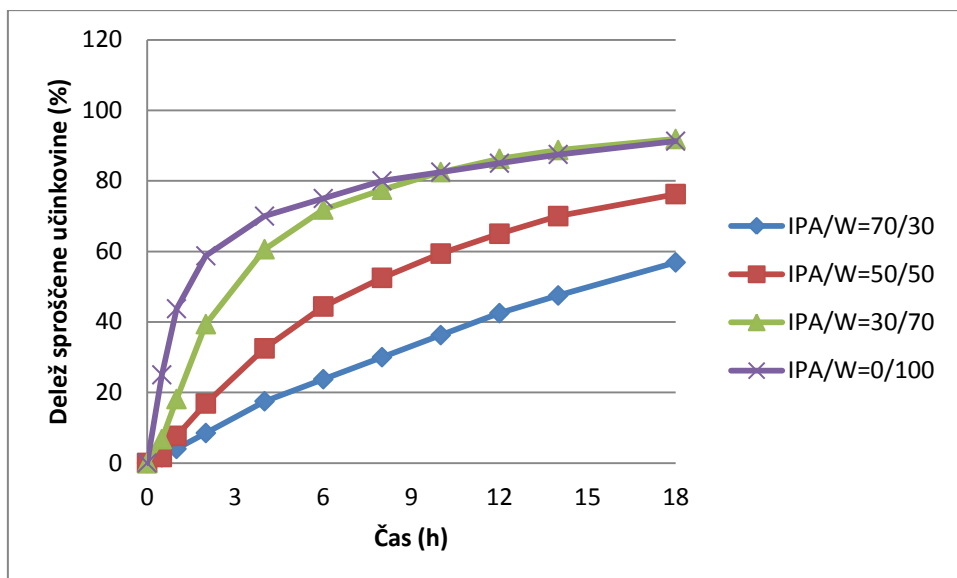
**Slika 17:** Vpliv vrste in količine veziva na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet, pripravljenih z granulirno tekočino IPA/W = 50/50.

Na sliki 17 vidimo, da se učinkovina sprošča nekoliko hitreje iz pelet sestavljenih brez veziva in iz pelet sestavljenih s 4 % HPMC, kot pa iz pelet, sestavljenih s 4 % in 8 % EC. Enako opazimo na sliki 24, saj se masa hitreje izgublja iz pelet, sestavljenih brez veziva in iz pelet, sestavljenih s 4 % HPMC, kot pa iz pelet sestavljenih s 4 % in 8 % EC. Lahko bi rekli, da je med količino sproščene učinkovine in količino izgubljene mase premosorazmeren odnos, vendar tega ne moremo točno potrditi, saj se masi ne ujemata v vseh točkah.

Pričakovali smo, da se bo iz pelet sprostila le učinkovina in nobena druga pomožna snov. Predvideli smo namreč, da bo obloga iz EC preprečila izgubo vseh ostalih sestavin. Pri peletah, sestavljenih s 4 % HPMC, in pri peletah, ki ne vsebujejo veziva, se po 18 urah sprosti okoli 70 % učinkovine (glej sliko 17), izgubljena masa po 18 urah pa je okoli 30 % (slika 24). Pelete vsebujejo 45 % učinkovine, torej če se jo je sprostilo 70 %, naj bi izgubili 31,5 % celotne mase. Ob primerjavi slik 24 in 17 bi lahko rekli, da so bila naša pričakovanja pravilna, torej da se iz pelet sprošča le učinkovina, vendar 100 % tega zaradi nenatančnosti metode ne moremo trditi. Enako velja pri peletah, ki vsebujejo EC kot vezivo. Na sliki 17 namreč vidimo, da je delež sproščene učinkovine po 18 urah iz pelet s 4 % EC in 8 % EC med 40 in 50 %. Če upoštevamo, da pelete vsebujejo 45 % zdravilne učinkovine, bi moral biti delež izgubljene mase, če se sprosti 40-50 % učinkovine, med 18 in 22,5 %. Na sliki 24 pa vidimo, da je delež izgubljene mase naših pelet med 17 in 20 %.



**Slika 25:** Izguba mase pri sproščanju učinkovine iz obloženih pelet, pripravljenih z različnimi granulirnimi tekočinami ter s sestavo propranolol (45 %) in MCC (55 %).



**Slika 12:** Vpliv granulirne tekočine, sestavljene iz različnih razmerij izopropanola (IPA) in vode (W), na sproščanje učinkovine iz obloženih pelet sestave propranolol (45 %) in MCC (55 %).

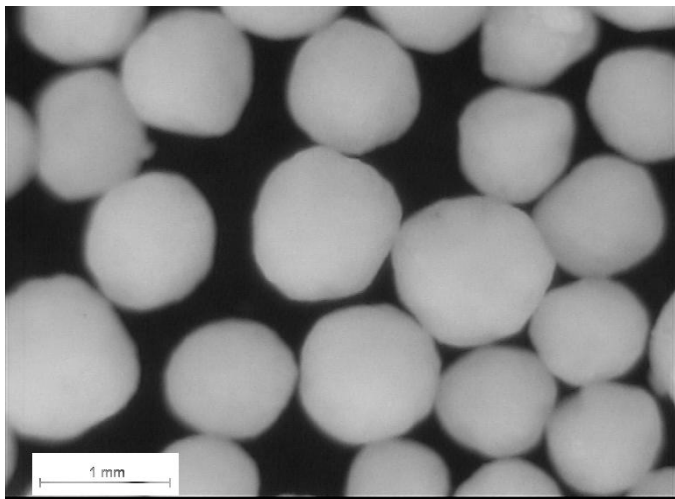
Če primerjamo sliko 25 in sliko 12, lahko opazimo nekatere podobnosti med grafoma. Na sliki 12 vidimo, da se učinkovina najhitreje sprošča iz pelet, pripravljenih z IPA/W=0/100, sledijo pelete, pripravljene z IPA/W=30/70, nato pelete, pripravljene z IPA/W=50/50, najpočasnejše sproščanje pa imajo pelete, pripravljene z IPA/W=70/30. V enakem vrstnem redu pa so razporejene pelete glede na delež izgubljene učinkovine na sliki 25. Zopet bi lahko trdili, da se masa pelet izgublja premo sorazmerno s sproščanjem učinkovine iz pelet, vendar po točnem izračunu vidimo, da se masi ne ujemata v vseh točkah, zato naša trditev ne velja.

Tako kot smo ob primerjavi slik 24 in 17 želeli izračunati, ali se iz pelet sprošča le zdravilna učinkovina in nobena druga pomožna snov, lahko enako naredimo ob primerjavi slik 25 in 12 in pridemo do enakih zaključkov.

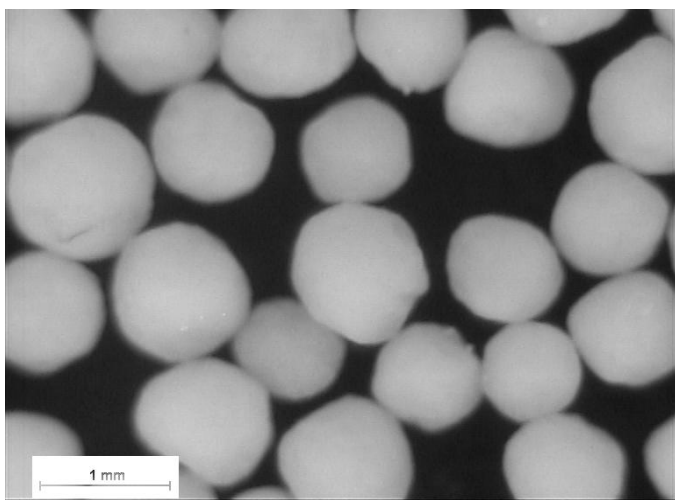
## 8.5. SLIKE PELET

Neobložene pelete smo slikali, da smo proučili, kako na obliko pelet vpliva uporaba različne granulirne tekočine in kako na obliko pelet vpliva uporaba različnih veziv.

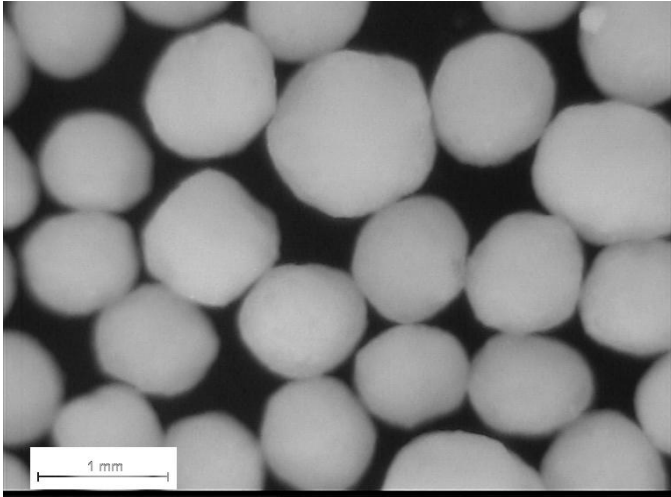
Vpliv granulirne tekočine na obliko pelet smo opazovali na peletah, ki ne vsebujejo veziva, torej so sestavljene iz 45 % propranolola in 55 % MCC. Rezultati so vidni na slikah 26 – 29.



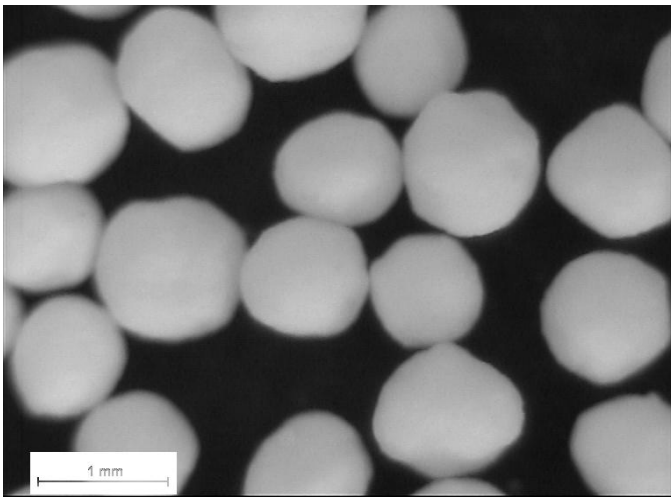
**Slika 26:** Slika neobloženih pelet sestave propranolol (45 %) in MCC (55 %), pripravljeneh z granulirno tekočino izopropanol/voda = 0/100.



**Slika 27:** Slika neobloženih pelet sestave propranolol (45 %) in MCC (55 %), pripravljeneh z granulirno tekočino izopropanol/voda = 30/70.



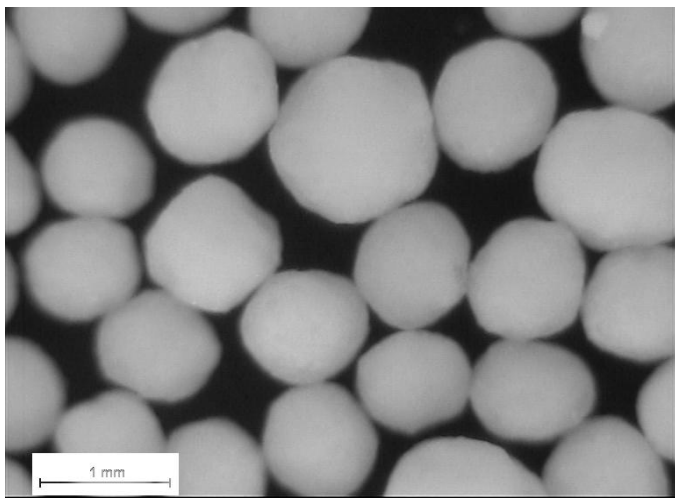
**Slika 28:** Slika neobloženih pelet sestave propranolol (45 %) in MCC (55 %), pripravljenih z granulirno tekočino izopropanol/voda =50/50.



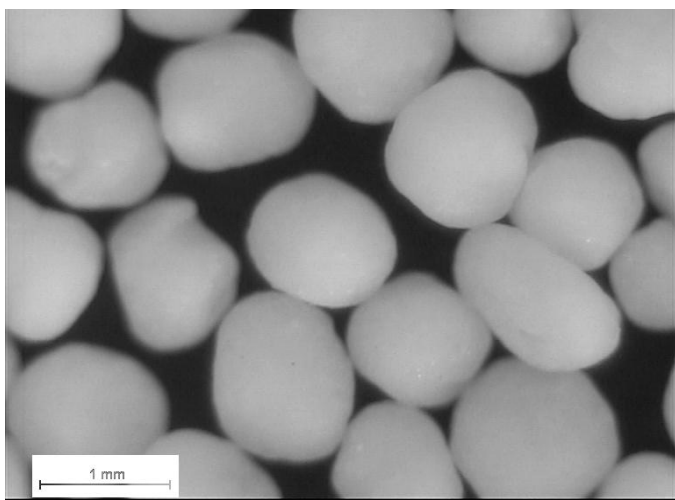
**Slika 29:** Slika neobloženih pelet sestave propranolol (45 %) in MCC (55 %), pripravljenih z granulirno tekočino izopropanol/voda =70/30.

Iz slik 26 – 29 lahko vidimo, da z večjim deležem izopropanola v granulirni tekočini oblika pelet postaja vedno bolj nepravilna. Mogoče je vzrok za to večja poroznost pelet pripravljenih z večjim odstotkom izopropanola (30). Izopropanol izhlapi pri nižji temperaturi kot voda, zato se pelete z več izopropanola hitreje sušijo in tudi hitreje izgubijo elastičnost. Tudi nasipna gostota in natezna napetost padata z večjim odstotkom izopropanola v granulirni tekočini. Površina vseh pelet, ki ne vsebujejo veziva, pa je nekoliko nagubana.

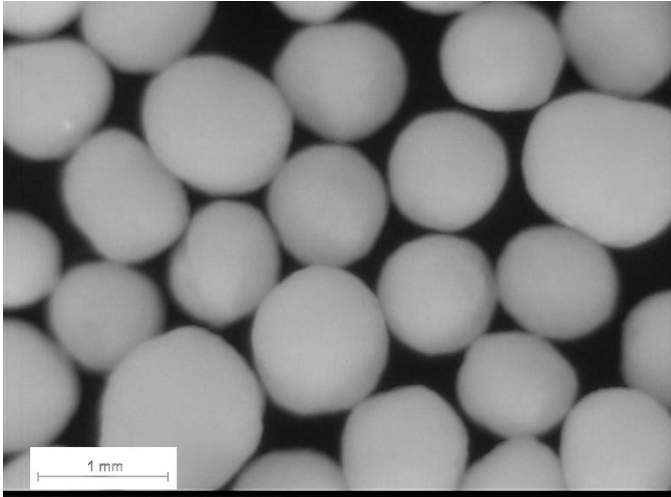
Vpliv različnih veziv v sestavi pelet smo opazovali na peletah, ki so bile pripravljene z granulirno tekočino IPA/W = 50/50. Rezultati so vidni na slikah 30 – 33.



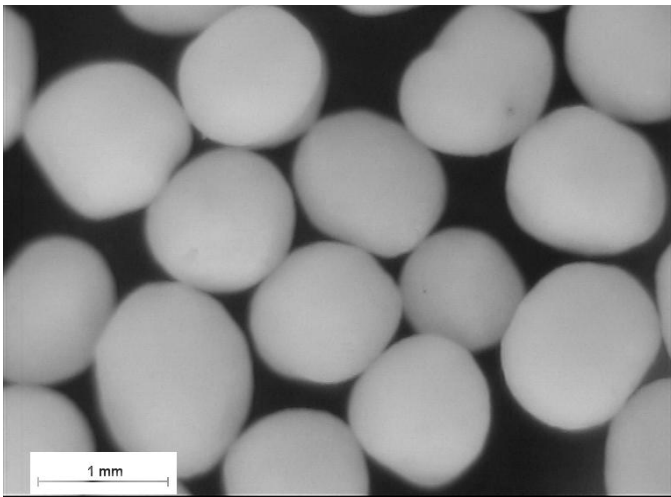
**Slika 30:** Slika neobloženih pelet sestave propranolol (45 %) in MCC (55 %), pripravljenih z granulirno tekočino izopropanol/voda =50/50.



**Slika 31:** Slika neobloženih pelet sestave propranolol (45 %), MCC (51 %) in HPMC (4 %), pripravljenih z granulirno tekočino izopropanol/voda =50/50.



**Slika 32:** Slika neobloženih pelet sestave propranolol (45 %), MCC (51 %) in EC (4 %), pripravljenih z granulirno tekočino izopropanol/voda =50/50.



**Slika 33:** Slika neobloženih pelet sestave propranolol (45 %), MCC (47 %) in EC (8 %), pripravljenih z granulirno tekočino izopropanol/voda =50/50.

Iz slik 30 – 33 opazimo, da so pelete sestavljene s 4 % EC in 8 % EC, najbolj okrogle oblike in imajo najmanj nagubano površino. Tudi pelete, sestavljene brez veziva, so dokaj okrogle oblike, vendar imajo nekoliko nagubano površino. Pelete sestavljene s 4 % HPMC pa so najbolj nepravilnih oblik, površina pa ni nagubana. Torej uporaba EC kot veziva pripomore k nastanku pelet z najlepšo obliko.

Na splošno so bile izdelane pelete lepe okrogle oblike. Kot vidimo na slikah so med peletami, ki vsebujejo različna veziva in so bile pripravljene z različno granulirno tekočino, zelo majhne razlike. Razlog za to je verjetno v tem, da je bila količina veziva, ki smo ga

dodali peletam, zelo nizka, in sicer le 4 % ali 8 %. Še vedno največji del, 47 – 55 %, sestave pelet predstavlja MCC, ki pa zaradi svoje visoke poroznosti in velike površine lahko absorbira velike količine vode, kar omogoča iztiskanje, izboljša plastičnost vlažne mase in ojača krogličenje. Posledično so pelete, ki vsebujejo MCC in so izdelane z metodo iztiskanja in krogličenja, lepo okrogle, imajo nizko krušljivost, visoko gostoto in gladko površino (18), kar velja tudi v našem primeru.



## 9. SKLEPI

V sklopu diplomskega dela smo pripravili pelete z zdravilno učinkovino propranolol, polnilom MCC, nekaterim peletam pa smo dodali tudi vezivo, in sicer HPMC ali EC. Kot granulirno tekočino pa smo uporabili zmes izopropanola in vode v različnih razmerjih. Pelete smo tudi obložili z EC. Prišli smo do naslednjih ugotovitev:

### Sproščanje učinkovine iz neobloženih pelet

- Iz vseh izdelanih pelet brez obloge se vsa učinkovina sprosti zelo hitro, in sicer v 30 minutah.
- Za doseg podaljšanega sproščanja potrebujemo oblogo iz EC.
- Za neobložene pelete z 8 % EC velja: več izopropanola je v granulirni tekočini → počasneje se bo sproščala učinkovina.

### Sproščanje učinkovine iz obloženih pelet

- Granulirna tekočina ima velik vpliv na podaljšano sproščanje, zlasti iz pelet z EC kot vezivom.
- Razmerje med izopropanolom in vodo ima različen vpliv na sproščanje glede na vrsto uporabljenega veziva:
  - Če uporabimo granulirno tekočino IPA/W=70/30, vezivo nima vpliva na sproščanje
  - Če uporabimo granulirno tekočino IPA/W=50/50 ali IPA/W=30/70, se sproščanje iz pelet s 4 % ali z 8 % EC močno upočasni, manj pa se upočasni sproščanje iz pelet s HPMC ali brez veziva.
- EC kot vezivo veliko bolj upočasni sproščanje iz pelet, pripravljenih z granulirno tekočino, ki vsebuje izopropanol, kot iz pelet, pripravljenih le z vodo kot granulirno tekočino.
- Rezultati so potrdili, da se med sproščanjem iz pelet izgublja v glavnem samo zdravilna učinkovina.

### Nasipna gostota in natezna trdnost

- Nasipna gostota in natezna trdnost pelet se manjšata z večjim deležem izopropanola v granulirni tekočini.
- Pelete, ki vsebujejo EC, imajo manjšo nasipno gostoto in natezno trdnost kot tiste, ki vsebujejo HPMC ali ne vsebujejo veziva.

### Fotografije pelet

- Z večjim deležem izopropanola v granulirni tekočini, oblika pelet postaja vedno bolj nepravilna.
- Pelete z EC so najbolj okrogle in imajo najmanj nagubano površino, sledijo pelete brez veziva, najbolj nepravilnih oblik pa so pelete, ki vsebujejo HPMC.

## 10. LITERATURA

1. Wise DL: Handbook of pharmaceutical controlled release technology, 1., Marcel Dekker, New York, 2000: 431-63; 183-209
2. Swarbrick J: Encyclopedia of pharmaceutical technology, 3., Informa healthcare, New York, 2007: 1082-3; 2651-63
3. Formolaricum slovenicum, Slovenski dodatek k evropski farmakopeji 3.0, Ministrstvo za zdravje, Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke 2011: 144
4. Hirjau M, Nicoara AC, Hirjau V, Lupuleasa D: Pelletization techniques used in pharmaceutical fields. *Practica farmaceutica* 2011, 4: 206-11
5. Vervaet C, Baert L, Remon JP: Extrusion-spheronisation a literature review. *Int J Pharm* 1995, 116: 131-46
6. Möschwitzer J, Müller RH: Spray coated pellets as carrier system for mucoadhesive drug nanocrystals. *Eur J Pharm Biopharm* 2006, 62: 282-87
7. Lavanya K, Senthil V, Rathi V: Pelletization technology: A quick review. *Int J Pharmaceut Sci Research* 2011, 2: 1337-1355
8. Kandukuri JM, Allenki V, Eaga CM, Keshetty V, Jannu KK: Pelletization techniques for oral drug delivery. *Int J Pharmaceut Sci Drug Research* 2009, 1: 63-70
9. Srivastava S, Mishra G: Fluid bed technology: Overview and parameters for process selection. *Int J Pharmaceut Sci Drug Research* 2010, 2: 236-246
10. Bhaskaran S, Lakshmi PK: Extrusion Spheronisation – A Review. *Int J PharmTech Research* 2010, 2: 2429-2433
11. <http://www.glatt.com/cm/?id=23>
12. Dukić A: Modified starch as an excipient for pellets prepared by means of extrusion/spheronization. PhD, Ghent University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Laboratory of pharmaceutical technology, 2008
13. Subrata K, Atul P, Keyur D, Ganga S, Nitin B: Multiparticulate modified release drug delivery system for antiepileptic drug: a review. *Int J Pharmaceut Innovations* 2012, 2: 112-137
14. Dreu R, Širca J, Pintye-Hodi K, Burjan T, Planinšek O, Srčič S: Physicochemical properties of granulating liquids and their influence on microcrystalline cellulose pellets obtained by extrusion-spheronization technology. *Int J Pharm* 2005, 291: 99-111

15. Schmidt C, Kleinebudde P: Influence of the granulation step on pellets prepared by extrusion/spheronization. *Chem Pharm Bull* 1999, 47: 405-412
16. European Pharmacopoeia, 7.0, Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare of the Council of Europe, Strasbourg, 2011: 266-267
17. Rowe RC, Shesky PJ, Quinn ME: Handbook of pharmaceutical excipients 6th Ed. American Pharmacists Association and Pharmaceutical Press 2009; 262-67, 326-29, 129-133
18. Tripurasundari P, Prabhakar B: Review of production of pellets via extrusion-spheronisation exclusive of microcrystalline cellulose. *Int J Pharm Review and Research* 2012, 2: 1-10
19. Špajzer K: Izdelava in vrednotenje pelet s podaljšanim sproščanjemna osnovi kombinacij karagenanov in HPMC. Diplomsko delo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, 2008
20. Enayatifard R, Saeedi M, Akbari J, Tabatabaee YH: Effect of Hydroxypropyl Methylcellulose and Ethyl Cellulose Content on Release Profile and Kinetics of Diltiazem HCl from matrices. *Tropical J Pharmaceut Research* 2009, 8: 425-432
21. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas NA: Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharm Sci Technol Today* 2000, 3: 198-204
22. Conti S, Maggi L, Segale L, Ochoa Machiste E, Conte U, Grenier P, Vergnault G: Matrices containing NaCMC and HPMC 2. Swelling and release mechanism study. *Int J Pharm* 2007, 333: 143-151
23. Goodman LS, Gilman A, Burnton LL, Lazo LS, Parker KL: Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11., The McGraw-Hill Companies, New York, 2006: 277-278
24. Takka S, Rajbhandari S, Sakr A: Effect of anionic polymers on the release of propranolol hydrochloride from matrix pellets. *Eur J Pharm Biopharm* 2001, 52: 75-82
25. [http://128.121.92.221/TAXTPlus\\_Texture\\_Analyzer.html](http://128.121.92.221/TAXTPlus_Texture_Analyzer.html)
26. Streubel A, Siepmann J, Dashevsky A, Bodmeier R: pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets. *J Controlled Release* 2000, 67: 101-110
27. Sandeep N, Gupta MM: Immediate drug release dosage form: a review. *J Drug Delivery Therapeutics* 2013, 3:155-161

28. Chatlapalli R, Rohera BD: Rheological characterization of diltiazem HCl/cellulose wet masses using a mixer torque rheometer. *Int J Pharm* 1998, 175: 47-59
29. Darunkaisorn W, Mahadlek J, Phaechamud T: HPMC matrix granule formation: Selection of suitable granulating fluid. *Pharmaceut Health Sci J* 2009, 4: 29-45
30. Balaxi M, Nikolakakis I, Kachrimanis K, Malamataris S: Combined effect of wetting, drying and microcrystalline cellulose type on the mechanical strength and disintegration of pellets. *J Pharmaceut Sci* 2009, 98: 676-689