

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

VESNA KUHELJ

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ĖTUDIJ INDUSTRIJSKA FARMACIJA

Ljubljana, 2011

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



VESNA KUHELJ

**PROUŽEVANJE VPLIVA VRSTE
HIPROMELOZE NA REOLOŠKE LASTNOSTI
IZDELANIH VODNIH DISPERZIJ**

**INVESTIGATION OF HYPROMELLOSE TYPE
ON THE RHEOLOGICAL PROPERTIES OF
PREPARED AQUEOUS DISPERSIONS**

Ljubljana, 2011

Magistrsko nalogo sem opravljala v Krki, d.d., Novo mesto, v Sektorju za upravljanje kakovosti in Služba za laboratorijsko kontrolo kakovosti, pod mentorstvom izr. prof. dr. Franca Vrežerja in somentorstvom izr. prof. dr. Saše Baumgartner ter delovnim mentorstvom Sabine Devjak Novak, mag. farm. Meritve z oscilacijskim viskozimetrom so bile izvedene na Fakulteti za farmacijo, Katedri za farmacevtsko tehnologijo.

Zahvala

Za strokovno vodstvo, nasvete ter pomoč pri izdelavi magistrske naloge se iskreno zahvaljujem mentorju izr. prof. dr. Francu Vrežerju in somentorici izr. prof. dr. Saši Baumgartner.

Najlepša hvala delovni mentorici Sabini Devjak Novak, mag. farm. za njeno nesebično pomoč, podporo in usmerjanje pri raziskovalnem delu. Zahvala tudi Renati Bibi, Angeli Luk, Mateji Čerl, Bogdanu Jermanu, Andreju Ferlanu ter vsem ostalim, ki so mi kakorkoli pomagali.

Ob zaključku študija se zahvaljujem moji Janezu in družini Kuhelj, ki so me potrpeljivo in z veliko podpore spremljali na poti do cilja.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo izdelala samostojno pod mentorstvom izr. prof. dr. Franca Vrežerja in somentorstvom izr. prof. dr. Saše Baumgartner ter delovnim mentorstvom Sabine Devjak Novak, mag. farm.

.

Vesna Kuhelj

Predsednik magistrske komisije:

prof. dr. Samo Kreft

Članica magistrske komisije:

doc. dr. Anamarija Zega

Ljubljana, 2011

VSEBINA

VSEBINA	I
SEZNAM OKRAJČAV	II
POVZETEK	V
ABSTRACT	VII
1. UVOD	- 1 -
1.1. REOLOGIJA	- 1 -
1.1.2 <i>Reološka razdelitev sistemov</i>	- 3 -
1.1.3 <i>Tehnike reološkega vrednotenja sistemov</i>	- 6 -
1.1.4 <i>Merjenje viskoelastičnih lastnosti snovi</i>	- 11 -
1.2 HIDROKSIPROPILMETIL CELULOZA (HPMC), HIPROMELOZA	- 13 -
1.2.1 <i>Fizikalno in kemijske lastnosti HPMC</i>	- 13 -
1.2.2 <i>Lastnosti vodnih raztopin HPMC</i>	- 15 -
1.3 PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE S PRIREJENIM SPROČLANJEM	- 16 -
1.3.1 <i>OGRODNE TABLETE</i>	- 17 -
1.4 VPLIV SESTAVE HIDRFILNIH OGRODNIH TABLET NA OSNOVI HPMC NA SPROČLANJE ZDRAVILNIH UČINKOVIN	- 20 -
2. NAMEN DELA	- 26 -
3. EKSPERIMENTALNO DELO	- 27 -
3.1 MATERIALI	- 27 -
3.1.1 <i>VZORCI</i>	- 27 -
3.1.2 <i>REAGENTI</i>	- 28 -
3.1.3 <i>APARATURE ZA PRIPRAVO VZORCEV</i>	- 29 -
3.1.4 <i>NAPRAVE ZA ANALIZO</i>	- 29 -
3.2 PRIPRAVA VZORCEV	- 29 -
3.2.1 <i>REOMETRIČNO TESTIRANJE</i>	- 29 -
3.2.2 <i>DOLOČANJE TOČKE ZAMOTNITVE</i>	- 30 -
3.3 METODE	- 30 -
3.3.1 <i>IZGUBA PRI SUŠENJU (Ph.Eur.)</i>	- 30 -
3.3.2 <i>DOLOČANJE SPECIFIČNE GOSTOTE S PIKNOMETROM</i>	- 31 -
3.3.3 <i>TOČKA ZAMOTNITVE</i>	- 31 -
3.3.4 <i>NAVIDEZNA VISKOZNOST DOLOČENA S KAPILARNIM VISKOZIMETROM</i>	- 31 -
3.3.5 <i>MERJENJE NAVIDEZNE VISKOZNOSTI Z ROTACIJSKIM REOMETROM</i>	- 32 -
3.3.6 <i>MERJENJE VISKOZNOSTI Z OSCILACIJSKIM REOMETROM</i>	- 33 -
4. REZULTATI IN RAZPRAVA	- 36 -
4.1 <i>IZGUBA PRI SUŠENJU</i>	- 36 -
4.2 <i>DOLOČEVANJE SPECIFIČNE GOSTOTE S PIKNOMETROM</i>	- 37 -
4.3 <i>DOLOČEVANJE TOČKE ZAMOTNITVE</i>	- 38 -
4.2 <i>NAVIDEZNA VISKOZNOST 2% (M/M) VODNIH RAZTOPIN HPMC, DOLOČENA S POMOČJO KAPILARNEGA VISKOZIMETRA</i>	- 40 -
4.5 <i>VISKOELASTIČNE LASTNOSTI HIDRATIRANEGA HPMC</i>	- 46 -
5. SKLEP	- 66 -
6. LITERATURA	- 68 -

SEZNAM OKRAJČAV

c	koncentracija hidrofilnega plimera
c_{krit}	kritična koncentracija
c_p	temperatura točnega zamotnitve raztopine
F	sila (N)
FDA	<i>angl. Food and Drug Administration</i> , Ameriška agencija za hrano in zdravila
FO	farmacevtska oblika
G	stirni modul (Pa)
G'	elastični doprinos k viskoelastičnemu odzivu, elastični modul (Pa)
G''	viskozni doprinos k viskoelastičnemu odzivu, viskozni modul (Pa)
HCMMA	hidroksipropilceluloznega metil metakrilata
HEC	hidroksietil
HPC	hidroksipropil
HPMC	hidroksipropilmetil celuloza, hipromeloza
M	molska masa polimera
m/m	masa na maso
PAS	površinsko aktivna snov
R	polimer
S	površina
T	temperatura
t	čas (s)
T_g	temperatura steklastega prehoda
v	hitrost (m/s)
ZU	zdravilna učinkovina

Grške črke

θ	kot stožca v senzorskem sistemu (°)
γ	stirna deformacija (/)
γ_{krit}	kritična amplituda stirne deformacije (/)
γ^0	amplituda stirne deformacije (/)
$\dot{\gamma}$ oz. D	stirna hitrost (s^{-1})
ϕ	fazni zamik valovanja (rad ali °)

$\ddot{u}^0$	fazni zamik v območju LVO (rad ali °)
η	strižna viskoznost (Pa·s)
η_0	strižna viskoznost prvega newtonskega območja (Pa·s)
η_D	strižna viskoznost drugega newtonskega območja (Pa·s)
η^*	kompleksna viskoznost (Pa·s)
$\ddot{U}$	strižna napetost (Pa)
$\ddot{U}^0$	amplituda strižne napetosti (Pa)
$\ddot{U}_0$	mejna napetost (Pa)
χ	frekvenca oscilacije, kotna hitrost (rad/s ali Hz)
ν	kinematična viskoznost (m ² ·s ⁻¹)
J	gostota
δ	kot zasuka (rad)
$\tan \ddot{u}$	faktor izgube (/)
ω	frekvenca (Hz)

POVZETEK

Hidroksipropilmetil celuloza (HPMC) je eden izmed najpogostejše uporabljenih polimerov za oblikovanje hidrofilnih ogrodnih tablet. HPMC ima pomembno lastnost, ki jo dobro izkoriščamo v farmacevtski industriji, in sicer je to zmožnost visoke stopnje nabrekanja, kar močno vpliva na kinetiko sproščanja zdravilne učinkovine. Poleg tega se uporablja še kot vezivo, sredstvo za oblaganje in sredstvo za zgoščevanje in povečanje viskoznosti, emulgator in stabilizator. Evropska farmakopeja (Ph. Eur. 2008) vsebuje v specifičnih monografijah poglavje s funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi (FRCi *functionality-related characteristics*), ki je neobvezujoča in je podano informativno kot vodilo. FCR pomožnih snovi so tiste fizikalne in kemijske lastnosti, ki odločilno vplivajo na proizvodnjo in končni produkt. Ena izmed FRC lastnosti HPMC je tudi določanje navidezne viskoznosti.

Poznavanje reološkega obnašanja nekega polimernega sistema je pomembno pri kontroli in optimizaciji tehnološkega procesa, pri formulaciji novih produktov ali njihovi modifikaciji, prav tako pa nam omogoča kontrolo kakovosti tako vhodnih surovin kot končnih produktov.

V okviru naloge smo preučevali različne tehnike določevanja navidezne viskoznosti različnim tipom HPMC (tip substitucije 2208, 2910 in 2906) ter znotraj teh tipov polimere različnih molekulskih mas. Želeli smo ugotoviti morebitne razlike v navidezni viskoznosti med dvema proizvodnjama iste HPMC, razlike med dvema proizvajalcema ter ugotavljali pomen/vpliv tolike zamotnitve na obnašanje le-te. Različnim vrstam HPMC smo določili ali navidezno viskoznost s pomočjo kapilarnega viskozimetra, rotacijskega viskozimetra, oscilacijskega reometra ter toliko zamotnitve pripravljenih vodnih disperzij HPMC. Rezultati naših meritev govorijo o veliki variabilnosti lastnosti navidezne viskoznosti polimera HPMC tako med serijami istega proizvajalca kot tudi med obema proizvajalcema, saj so razlike statistično različne. Tehniki določanja navidezne viskoznosti s pomočjo kapilarnega in rotacijskega viskozimetra so dokaj zastarele in nam ne podajo podatka o lastnosti vzorca, prav tako zelo so odvisne od reološke zgodovine vzorca. Bolj celokupen pogled na lastnosti vzorca dobimo z določanjem viskoelastičnih lastnosti vzorca z oscilacijsko reometrijo. Rezultati kažejo, da HPMC vodne disperzije tvorijo visokokonzentrirane polimerne disperzije ali gibke gelske strukture. Oboje je odvisno od koncentracije polimera in njegove molekulske mase.

Ugotovili smo tudi, da so nekatere vrednosti navidezne viskoznosti za določene vrste HPMC statistično različne, medtem ko dinamični parametri določeni z oscilacijsko reometrijo tega

niso pokazali. Prav tako pa je mogoče tudi obratno, da smo določili statistično različne dinamične parametre in nesignifikantne razlike navidezne viskoznosti ali točke zamotnitve. Kot FRC parameter je sicer navedena navidezna viskoznost, vendar bi bilo potrebno ovrednotiti tudi pomen dinamičnih parametrov kot FRC in ovrednotiti pomen obeh. V vsakem primeru pa bi FRC morali potrditi tudi z izdelavo tablet in merjenem sproščanju učinkovine iz njih.

Oscilacijska reometrija ima velik potencial v farmacevtski industriji, saj bi njena uporaba v kontroli kakovosti na ponovljiv način podala viskoelastične lastnosti preiskovanega polimera HPMC. Na ta način bi lahko ločili ustrezne serije HPMC od neustreznih, saj kot je znano so specifikacijske meje dokaj široke in tako omogočajo različne »kakovosti« znotraj določenega substitucijskega tipa HPMC.

ABSTRACT

HPMC is one of the most commonly used polymers for developing hydrophilic matrix tablets. Its high degree of swelling, which has an effect on the kinetics of the release of the active substance, is an important property, which is well exploited in the pharmaceutical industry. HPMC is also used as a binder, component of tablet coatings and thickener – viscosity-increasing agent, emulsifier and stabilizer. The chapter Functionality-Related Characteristics (FRCs) contained in the specific monographs of the European Pharmacopoeia (Ph. Eur. 2008) is not obligatory; it is published only for information and guidance. The functionality-related characteristics of excipients are the physical and chemical characteristics that can crucially influence the manufacturability and performance of the final preparation. One of the FRCs of HPMC is also determination of apparent viscosity.

The knowledge of the rheological behaviour of a polymeric system is important in the control and optimization of the technological process and in the formulation of new products or their modification. Moreover, it enables the quality control of starting materials and finished products.

Within our research project, we studied various techniques of the determination of apparent viscosity of various types of HPMC (substitution types 2208, 2910 and 2906) and also polymers of different molecular masses within these types of HPMC. Our goal was to find possible differences in the apparent viscosity between two batches of the same HPMC of the same manufacturer, between two manufacturers and, of course, to determine the influence of the point of opacity on the viscosity. The apparent viscosity of various types of HPMC was determined with a capillary viscometer, rotational viscometer and oscillatory rheometer. The point of opacity was determined on water dispersions of HPMC. The results of our measurements show a great variability in the apparent viscosity of the HPMC polymer between two batches of the same manufacturer as well as between two different manufacturers of HPMC. The differences are statistically significant. Both techniques, i.e. the use of the capillary viscometer and rotational viscometer, intended for the determination of apparent viscosity are obsolete. They cannot give information on sample properties and highly depend on the rheological history of the sample. Determination of viscoelastic properties by the oscillatory method gives a better review of sample properties. The results show that water

dispersions of HPMC form high concentrated polymer dispersions or weak-gel structures. This depends on the polymer concentration and its molecular mass.

We also established that some values of the apparent viscosity were statistically different for specific types of HPMC although the dynamic parameters determined by the oscillatory rheometry did not show these differences. On the other hand, it may also be possible that we determined statistically different dynamic parameters and non-significant differences of the apparent viscosity or point of opacity. Although the apparent viscosity is stated as the FRC parameter, the dynamic parameters should also be evaluated as FRC. The importance of both should be evaluated. Anyway, FRC should be confirmed by the manufacture of tablets and measurement of the release of the active substance from the tablets.

The oscillatory rheometry has a great potential in the pharmaceutical industry as its use in the quality control would repeatedly give viscoelastic characteristics of the investigated HPMC polymer. In this way, the suitable batches of HPMC could be separated from the unsuitable batches. It is known that the specification limits are quite wide and allow various degrees of quality within a specific substitution type of HPMC.

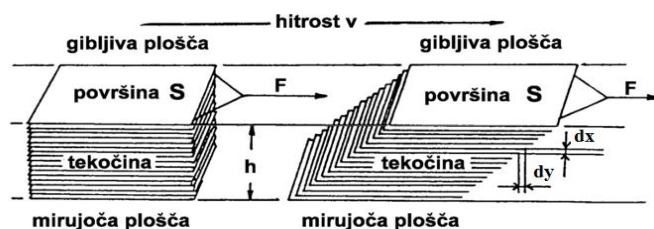
1. UVOD

1.1. REOLOGIJA

Reologija (grško: RHEOSi tok) je interdisciplinarna veda o obnašanju materialov pod vplivom različnih strignih sil, ki opisuje pretežne lastnosti snovi. Reološke lastnosti snovi so pomembne v različnih fazah industrijskih procesov: omogočajo razjasnitev notranje strukture farmacevtskih sistemov, spremljanje fizikalne stabilnosti preučevane snovi, obnašanje snovi pod vplivom temperature, pomoč pri optimizaciji in kontroli kakovosti vhodnih surovin in končnih izdelkov, omogočajo razvoj novih produktov, so pomemben dejavnik pri napovedi padca tlaka pri pretakanju tekočin po ceveh ali pri določevanju vnosa energije pri različnih procesih mešanja (1, 2, 3).

Definicije reoloških parametrov

Osnovne reološke parametre predstavimo s preprostim modelom, kjer je med dvema vzporednima ploščama s površino $S \text{ [m}^2\text{]}$ in medsebojno razdaljo $h \text{ [m]}$ preiskovana tekočina (slika 1). Med tem ko premikamo zgornjo ploščo z določeno silo $F \text{ [N]}$ in hitrostjo $v \text{ [m} \cdot \text{s}^{-1}\text{]}$, spodnja plošča miruje. Pri tem nastane laminarni tok tekočine (ne sme priti do turbulentnega toka). Posamezne tekočinske plasti se gibljejo relativno druga na drugo (gibljejo se z različnimi hitrostmi). Dve plasti sta razmaknjeni za dx prečno glede na smer gibanja, razlika hitrosti med gibanjem teh plasti pa je dy (4, 5, 6).



Slika 1: Model za razlago osnovnih reoloških parametrov (2).

Definiramo:

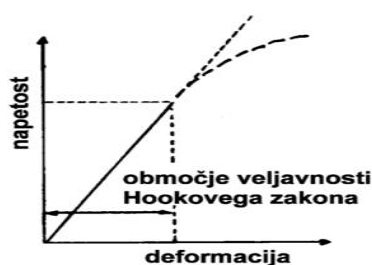
Strigna deformacija: Strigna sila (deluje v smeri ploskve) je odgovorna za spremembo oblike telesa. Njeno delovanje povzroči določen premik plasti, kar opišemo s strigno deformacijo oziroma s strigom (γ) (enaba 1)

$$\gamma = \frac{dy}{dx} = \tan \theta \cong d, \quad /1/$$

kjer je y premik, x pa višina (debelina) plasti.

Vrsta deformacije je odvisna od zgradbe sistema, od njegove velikosti in trajanja deformacije. V primeru prožne ali elastične deformacije se lahko molekule vrnejo v prvotni položaj po prenehanju delovanja mehanske sile, pri plastični deformaciji (trajni) pa ne.

Strižna napetost τ (Shear stress): Je kvocient sile F , ki leži v ploskvi (strižna sila), in površine S (enačba 2). Pri elastičnem obnašanju je strižna mehanska napetost v linearni zvezi z deformacijo, kar za trdne snovi opisuje Hookov zakon (slika 2).



Slika 2: Odvisnost strižne napetosti od velikosti deformacije Hookov zakon.

$$\tau = \frac{F}{S} = G \cdot \theta \quad [\text{Pa} = \text{N} \cdot \text{m}^{-2}] \quad /2/$$

Strižno napetost, ki jo povzročata para nasprotno enakih strižnih sil, povzroči strižno deformacijo (γ), ki jo podamo s kotom zasuka (θ). G je prenosorazmernostni parameter = strižni modul (Pa) in predstavlja merilno odpornost oziroma rigidnost telesa proti spremembi oblike. Pri zelo majhnih strižnih deformacijah lahko kot zasuka θ (radiani) izrazimo kar s strižno deformacijo γ .

$$\tau = G \cdot \gamma \quad /3/$$

V primeru, ko majhno povečanje zunanje sile povzroči relativno veliko deformacijo, ne pa tudi napetosti, smo že v območju plastične deformacije, kjer Hookov zakon ne velja več (1, 2).

Strižna hitrost = D (Shear rate, $\dot{\gamma}$) je mera tekočinske deformacije oziroma kvocient med diferencialom hitrosti dy in razmikom med sosednjima tekočinskima plastema dx (enačba 4).

$$D = \frac{dy}{dx} \quad [\text{s}^{-1}] \quad /4/ \qquad D = \frac{d\gamma}{dt} \quad /5/$$

V primeru trdnih in poltrdnih sistemov je strižna hitrost odvod deformacije $d\gamma$ po času dt (enačba 5) (4).

Viskoznost je lastnost snovi, da se pri delovanju strižne sile upira strižni deformaciji in strižni hitrosti. Definirana je kot kvocient med strižno napetostjo in strižno hitrostjo pri stacionarnih pogojih delovanja enostavnega striga.

Ločimo:

- Dinamično viskoznost η (dynamic viscosity), ki je sorazmernostni faktor med strigno napetostjo τ in strigno hitrostjo D . Predstavlja notranjo upornost tekočin pri pretakanju. Kadar gre za sistem, kjer se η s časom ne spreminja, jo zapišemo:

$$\frac{F}{S} = \eta \cdot \frac{dy}{dx} \Rightarrow \tau = \eta \cdot D \quad \text{Enota: [Pa} \cdot \text{s]}, \text{ stara enota: [P] (Poise), } 1 \text{ mPa} \cdot \text{s} = 1 \text{ cP} \quad /6/$$

Če viskoznost med obremenitvijo ni konstantna, jo imenujemo navidezna viskoznost.

- Kinemično viskoznost (kinematic viscosity) je kvocient med dinamično viskoznostjo η in gostoto sistema ρ pri točno določeni temperaturi.

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad [\text{m}^2 \cdot \text{s}^{-1}], \text{ stara enota: [cSt} = \text{mm}^2 \cdot \text{s}^{-1}] \text{ (St = Stokes)} \quad /7/$$

1.1.2 Reološka razdelitev sistemov

Pestrost tokovnega (reološkega) obnašanja tekočin, poltrdnih in trdnih sistemov lahko prikažemo z reogrami (*flow curve*), kjer na absciso nanašamo strigno hitrost D , na ordinato pa od te odvisno oziroma merjeno strigno napetost τ . Lahko pa prikažemo odvisnost viskoznosti η od strigne hitrosti D v obliki krivulje viskoznosti (*viscosity curve*).

Sisteme v grobem delimo na:

- Newtonske (idealne)

Viskoznost newtonskih tekočin je pri danem tlaku in temperaturi lastnost tekočin, ki je neodvisna od smeri, jakosti in časa delovanja striga; $\eta = f(T, p)$.

Govorimo o idealnih tekočinah. Matematično jo opisuje Newtonov zakon (enakba 6).

Čevilnejše so realne tekočine, katerih viskoznost je le v ozkem območju delovanja striga konstantna.

Z naraščajočo temperaturo viskoznost tekočine pada zaradi povečanega Brownovega gibanja osnovnih molekul oziroma delcev (atomov, molekul) tekočine. Čim bolj je tekočina viskozna, tem bolj je viskoznost temperaturno občutljiva (1). Odvisnost viskoznosti tekočine od temperature podaja Andradova zveza:

$$\eta = A \cdot \exp^{(B/T)} \quad /8/$$

kjer T predstavlja absolutno temperaturo v K, A in B pa sta konstanti tekočine.

Viskoznost tekočine eksponentno narašča s tlakom, vendar sprememba tlaka ne povzroči tako drastičnih sprememb v viskoznosti tekočine, kot je to vidno pri temperaturi (2).

- Ne-newtonske (realne)

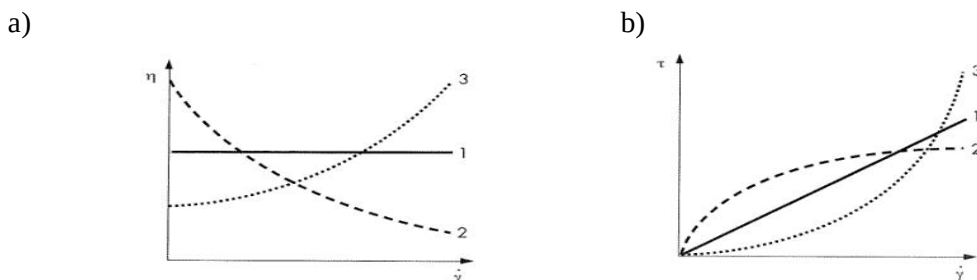
Realne kapljevine, poltrdni in trdni sistemi se v glavnem obnašajo ne-newtonsko, saj je njihova sestava bolj kompleksna. Njihova viskoznost se lahko spreminja glede na jakost in smer delovanja strižne sile, lahko pa je odvisna tudi od časa delovanja striga.

Tekočine, katerih viskoznost je odvisna od jakosti delovanja strižne sile, imenujemo **časovno neodvisne ne-newtonske tekočine**, če pa se viskoznost tekočine pri konstantnih strižnih pogojih spreminja tudi s časom in smerjo delovanja striga pa govorimo o **časovno odvisnih ne-newtonskih tekočinah**. Viskoznost teh tekočin je odvisna tudi od predhodne strižne zgodovine. Spreminjanje viskoznosti ne-newtonskih tekočin pri danem tlaku in temperaturi je posledica preurejanja notranje strukture tekočin pod vplivom delovanja strižne sile.

V polimernih raztopinah in talinah tvorijo notranjo strukturo tekočine polimerne molekule, ki so naključno porazdeljene in zavzamejo energetsko najugodnejšo konformacijo. Realne tekočine izkazujejo različne tipe strižno in časovno odvisnega obnašanja, ki je odvisno od urejenosti notranje strukture (1, 2, 4).

➤ Strižno odvisno obnašanje ne-newtonskih tekočin

Realne tekočine lahko izkazujejo strižno odvisno upadanje viskoznosti (*shear thinning*) z večanjem strižne napetosti, pod določenimi pogoji pa strižno odvisno naraščanje viskoznosti in dilatanco (*shear thickening*) s povečevanjem strižne napetosti.

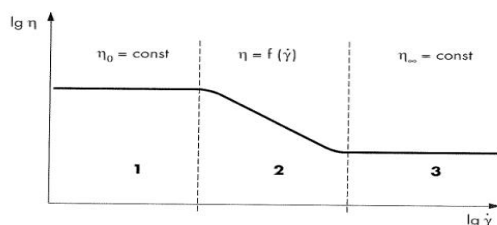


Slika 3: (a) Viskoznostne krivulje za Newtonske (1), psevdoplastične (2) in dilatantne (3) sisteme. (b) Reogrami (odvisnosti strižne napetosti od strižne hitrosti) za reološko različne tipe tekočin (8).

V primeru newtonske tekočine je odvisnost med strižno napetostjo in strižno hitrostjo linearna, zato je na sliki premica (slika 3). Odvisnost pa ni linearna v primeru tekočin, ki izkazujejo strižno odvisno obnašanje. Lahko so psevdoplastične, dilatantne, plastične ali Binghamsko plastične.

Psevdoplastične tekočine so tiste, katerih viskoznost je v območju zelo nizkih strižnih hitrosti konstantna (η_0 - viskoznost prvega newtonskega območja). V območju »srednjih« strižnih hitrosti viskoznost enakomerno upada z naraščanjem strižnih hitrosti in doseže neko konstantno vrednost pri zelo visokih strižnih hitrostih (η_∞ - viskoznost drugega newtonskega

območja) (slika 4). Razlog za takšno obnačanje je ureditev strukturnih elementov v smeri toka kot posledica striga oziroma prehod v bolj urejeno stanje (npr. polimerni klobčiči se raztegne), ali zmanjševanje efektivnega hidrodinamskega volumna delcev zaradi odstranjevanja solvatnih plasti ob delcu.



Slika 4: Razdelitev območja viskoznosti polimera (8).

Tekočine s plastičnim tokovnim obnačanjem so tiste, za katere je znano, da je potrebna določena strigna sila, da tekočina stekne. Notranja struktura tekočin je dovolj vrsta, da se upira strignemu toku do neke mere, tekočina se pri teh pogojih le plastično deformira. Ko je strigna napetost (**mejna napetost** τ_0 / Pa, *yield stress*) v tekočini dovolj velika, da omogoči urejanje osnovnih delcev, ki tvorijo notranjo strukturo v smeri strigne sile, tekočina stekne (1,2).

Tekočine z **Binghamsko plastičnim obnačanjem** izkazujejo za strigne napetosti, večje od mejne napetosti, linearno odvisnost med strigno napetostjo in strigno hitrostjo. Bolj realno tokovno obnačanje tekočin z mejno napetostjo pa predpostavlja strigno odvisno zniževanje viskoznosti in/ali naraščanje viskoznosti (1).

Strigno odvisno naraščanje viskoznosti (shear thickening) = dilatanca je nasproten pojav psevdoplastičnosti; viskoznost z večanjem strigne obremenitve narašča (visoko koncentrirane suspenzije). Razlog je v tem, da v visoko koncentriranih suspenzijah ni dovolj tekočine faze, da bi se delci lahko orientirali v smeri toka. V območju nižjih strignih hitrosti se delci urejajo v smeri toka in viskoznost suspenzije bo upadala z naraščajočo strigno hitrostjo. Ko pa je strigna sila dovolj velika, oziroma je hitrost toka prevelika za urejanje delcev, se zopet pojavi neurejenost strukture in viskoznost ob nadaljnjem povečevanju strigne hitrosti narašča (1, 2).

➤ Časovno odvisne ne-newtonske tekočine

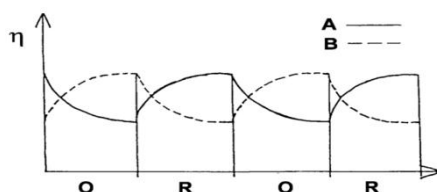
Viskoznost časovno odvisnih tekočin pri danih strignih pogojih ni konstantna, ampak odvisna od časa delovanja striga in od predhodne strigne zgodovine.

Ločimo:

- **Tiksotropne tekočine** - viskoznost tekočinam pri danih strignih pogojih upada s časom delovanja striga. Vzrok za tiksotropno obnačanje je porušenje strukture sistema v obremenitveni fazi, v razbremenitveni fazi pa se po določenem času struktura ponovno zgradi

(reverzibilen proces) (slika 5A). O nepopolni tiksotropiji (ireverzibilen proces) govorimo, ko je η as do vzpostavitve prvotne strukture neskončen.

- **Antitiksotropne ali reopeksne tekočine** - reopeksija je nasproten pojav tiksotropiji; v obremenitveni fazi se strukturiranost veča (povečanja viskoznosti). V razbremenitveni fazi pa se povrne v prvotno stanje (reverzibilen proces) (slika 5B).



Slika 5: Odvisnost viskoznosti od časa v obremenitveni (O) in razbremenitveni (R) fazi za tiksotropen sistem (A) in za reopeksni sistem (B) (4).

Viskoelastične lastnosti snovi - kažejo viskozno in elastično obnašanje. Po razbremenitvi shranjena energija omogoča vrnitev v prvotno obliko za tisti delež, ki pripada elastičnosti. V primeru velikih strignih deformacij in strignih sil, se strukturirana tekočina pogosto obnaša tiksotropno. Razlika med tiksotropnim in viskoelastičnim obnašanjem je, da v linearnem viskoelastičnem območju ne pride do spremembe v mikrostrukturi, pri tiksotropni pa pride do podiranja in izgradnje mikrostrukture, za kar je potreben določen čas. Zaradi kompleksnosti mikrostruktur je določanje viskoelastičnih lastnosti strukturiranih tekočin enolično in enostavnejše v območju linearnega viskoelastičnega odziva. Pri tem gre za ovrednotenje viskoznega in elastičnega doprinosa (1).

S poznavanjem viskoelastičnih lastnosti (delež viskoznega in elastičnega doprinosa k viskoelastičnemu odzivu) materiala, lahko opredelimo na primer stopnjo premreženosti polimernih molekul, stopnjo stabiliziranosti in/ali flokuliranosti delcev suspenzije.

1.1.3 Tehnike reološkega vrednotenja sistemov

Naprave, namenjene preučevanju reološkega obnašanja tekočin, v splošnem delimo na:

- ❖ *absolutne* (rotacijski ter kapilarni reometri in viskozimetri), za katere lahko vrednosti strignih hitrosti oz. strignih napetosti izračunamo s pomočjo merljivih in nastavljivih količin ter s pomočjo geometrijskih karakteristik izbranega senzorskega sistema.

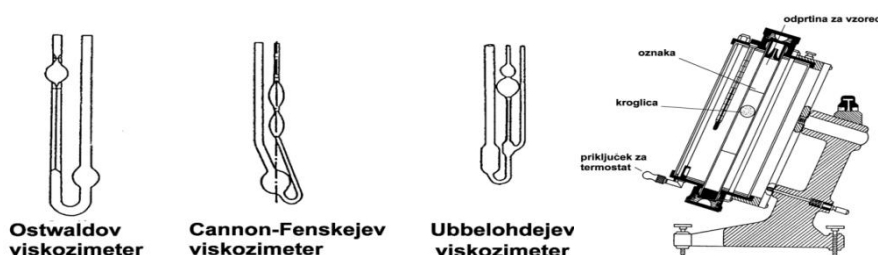
Pri delu z napravami moramo zadostiti kriterijem kot so: izvajanje meritev pri pogojih laminarnega toka, izotermni pogoji, preprečitev zdrsa na meji tekočina in trdna snov, pogoji enostavnega striga in izognitev vplivom robnih pogojev.

- ❖ *relativne* (viskozimeter s padajočo kroglico, viskozimeter s turbinskimi mečali, penetrometer, ...) za katere strižni pogoji med meritvijo niso natančno določeni. Viskoznost preučevane tekočine določimo primerjalno, glede na tekočino znane viskoznosti ali pa z enotami, ki so značilne za napravo (1, 8).

Tehnike vrednotenja delimo lahko tudi glede na lastnost tekočine:

❖ za Newtonske sisteme

Za določanje viskoznosti uporabljamo največ kapilarne viskozimetre (viskozimeter po Ostwaldu, Cannon-Fenskeju, Ubbelohdeju). S žoparico izmerimo čas, ki ga tekočina potrebuje, da preteče dve oznaki na viskozimetru.



Slika 6: Kapilarni viskozimetri (levo), Hoepplerjev viskozimeter (desno) (2).

Za bolj viskozne idealne in manj viskozne neidealne sisteme se uporablja viskozimeter s padajočo kroglico (Hoepplerjev viskozimeter), ki omogoča določanje vrednosti dinamične viskoznosti. Z variiranjem premera in mase kroglice ter nagiba cevi z vzorcem lahko določimo viskoznost v precej širokem intervalu. Omenjeni način določevanja viskoznosti pa je časovno potraten.

❖ za ne-Newtonske sisteme

Rotacijski reometri oz. rotacijski viskozimetri se zelo pogosto uporabljajo za preučevanje reološkega obnašanja ne-newtonskih tekočin. Merilni sistem je sestavljen iz dveh delov, od katerega eden miruje, med tem ko drugi rotira ali obratno, lahko pa oba rotirata. Glede na način merjenja ločimo:

- Rotacijske reometre z nastavljivo strižno hitrostjo (*controlled rate rheometer*), kjer je neodvisna spremenljivka strižna hitrost, merimo pa strižno napetost.

Glede na to, kateri del rotira in kateri miruje, razlikujemo:

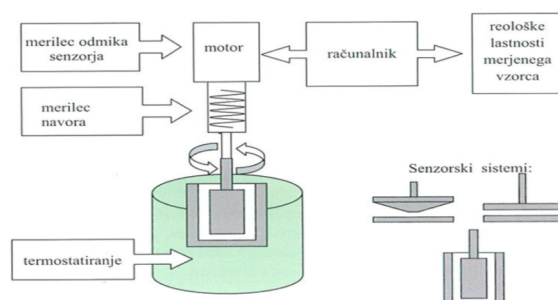
- *Searle sistem* - notranji valj (stožec/zgornja pločja) rotira, zunanji valj (spodnja pločja) pa miruje,
- *Couette sistem* - zunanji valj (spodnja pločja) rotira, notranji valj (stožec/zgornja pločja) pa miruje.

Rotacijski viskozimetri in reometri z nastavljivo strižno hitrostjo delujejo tako, da vzorec podvržemo strigu pri določeni strižni hitrosti ali strižni deformaciji ter izmerimo odgovarjajočo strižno napetost. Strižna hitrost je sorazmerna nastavljeni obodni hitrosti, strižna napetost pa je sorazmerna izmerjenemu navoru, ki je posledica upora tekočine proti strigu.

Reometri pa lahko delujejo pod stacionarnimi (kontinuiranimi in steady shear flow) tokovnimi pogoji ali pa dinamičnimi (oscilatorni in oscillatory shear) strižnimi pogoji.

Za razliko od oscilatornih strižnih pogojev, kjer strižno deformacijo sinusno spreminjamo, je za kontinuirne tokovne pogoje znatno, da meritev izvajamo pri stalni vrednosti strižne hitrosti ali pa strižno hitrost zvezno spreminjamo. Glede na izvedbo meritve pri kontinuirnih tokovnih pogojih ločimo več različnih načinov merjenja ali tako imenovanih merilnih tehnik, ki nam omogočajo pravilno reološko karakterizacijo tekočin.

- Rotacijske reometre z nastavljivo strižno napetostjo (controlled stress rheometer), kjer je neodvisna spremenljivka strižna napetost, merimo pa strižno hitrost ali strižno deformacijo. Predstavljajo novejšo generacijo rotacijskih reometrov in v splošnem omogočajo natančnejše meritve v girnem območju delovanja striga (slika 7).



Slika 7: Shema rotacijskega reometra z nastavljivo strižno napetostjo in senzorski sistemi (1).

Princip delovanja: Rotirajoč del senzorskega sistema poganja motor, kateremu vrednost navora smo predhodno nastavili. Električni vnos moči je linearno povezan z vrednostjo navora. Odpor vzorca med senzorskim sistemom proti uporabljeni strižni napetosti povzroči, da se rotor odmakne od začetne lege ali pa da se vrti z določeno kotno hitrostjo. Na osnovi geometrijskih karakteristik senzorskega sistema izračunamo strižno deformacijo ali strižno hitrost.

Omenjeni tip reometra omogoča izvedbo sledenih merilnih tehnik: merjenje lezenja in obnove (creep and recovery), stacionarni strig z nastavljivo strižno napetostjo ali z nastavljivo strižno hitrostjo, oscilacijsko merjenje z nastavljivo strižno napetostjo ali z nastavljivo strižno deformacijo.

Prednosti reometra z nastavljivo strigno napetostjo pred reometrom z nastavljivo strigno hitrostjo so:

- izvajanje meritev pri zelo nizkih strignih deformacijah pri stacionarnih in oscilatornih tokovnih pogojih,
- uporaba večjega števila merilnih tehnik ter vrednotenje vzorcev v kontinuiranem procesu v zelo širokem območju strigne napetosti (elektronsko krmiljenje, zato dinamično območje ni odvisno od mehanskih faktorjev) (1).

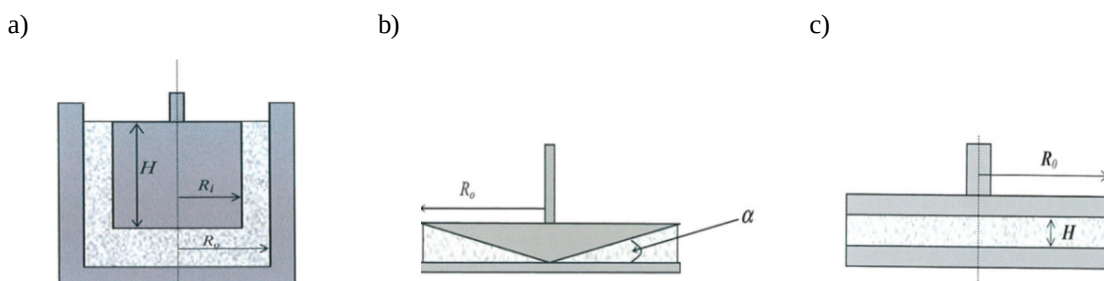
Senzorski sistemi pri rotacijskih reometrih

Primeren senzorski sistem, ki omogoča uspešno vrednotenje reoloških lastnosti tekočin, izberemo glede na:

- Vrsto tekočine: viskoznost, sestavo, stopnjo strukturiranosti, prisotnost in velikost delcev, hlapnost,
- Pogoje pri merjenju: destruktivni ali nedestruktivni strigni pogoji,
- Temperaturno območje,
- Dodatne zahteve (inertna atmosfera, povečan tlak, elektromagnetno polje).

Meritve reoloških lastnosti pri pogojih enostavnega strignega toka izvajamo v geometrijsko različnih senzorskih sistemih. Ločimo:

- Senzorski sistem koaksialnih valjev i preučevana tekočina se nahaja v reži med valjema premera (R_o in R_i) in višine H (slika 9a). Sistem deluje tako, da en valj rotira z določeno kotno hitrostjo, drugi pa miruje. Strigno napetost ($\dot{\gamma}$) izračunamo s pomočjo merjenega ali nastavljenega navora (M_i) na notranjem valju in znanih dimenzij senzorskega sistema. Za izračun strigne hitrosti moramo poznati kotno hitrost ($\dot{\alpha}$), s katero rotira notranji ali zunanji valj ter razdaljo med dvema valjema v anularni reži (preglednica 1). Enostavnemu strignemu toku se je mogoče zelo dobro približati, če je reža med valjem dovolj majhna.



Slika 8: Geometrija senzorskih sistemov: a) koaksialnih valjev, b) stožca in ploščice, c) dveh vzporednih plošč (1).

Omejitve:

- Pri merjenju viskoznosti viskoelastičnih tekočin se lahko pri dovolj velikih strižnih hitrostih pojavijo razlike v normalni napetosti, pri čemer tekočina med meritvijo »zleze« iz senzorskega sistema (Weissenbergov efekt),
- Pri visokih strižnih hitrostih pride do viskoznega gretja bolj viskoznih tekočin in ter s tem do napake pri merjenju,
- Uporaba visokih strižnih hitrosti je povezana z nastankom vrtincev ali prehodom v turbulentni tok.

- Senzorski sistem stožca in ploščice - preiskovani vzorec se nahaja v reži med stožcem in ploščico (slika 9b). Prednosti sistema so enostavnost dostave vzorca in izločanje ter majhne količine potrebnega vzorca. Za majhne kote stožca ($\check{U} < 4^\circ$) je strižna hitrost po celotni reži enaka, ravno tako strižna napetost, kar je za natančen izračun reoloških parametrov izrednega pomena. Strižno napetost izračunamo s pomočjo merjenega in nastavljenega navora (M_c) ob upoštevanju geometrijskih parametrov: polmer (R) in kot stožca ($\check{U}$) (slika 9b). Za izračun strižne hitrosti moramo poleg geometrije stožca poznati tudi kotno hitrost ($\check{x}$) (preglednica 1).

Slabosti :

- Viskozno gretje tekočin,
 - Končni (robni) efekti, ki nastopijo na fazni meji tekočina in zrak, povzročijo deformacijo proste površine tekočine, kar vpliva na vrednost navora,
 - Prehod iz laminarnega v turbulenten tok zaradi delovanja centrifugalnih sil.
- Senzorski sistem dveh vzporednih plošč - vzorec se nahaja v reži med dvema ploščama s polmerom (R_o) in razdaljo med njima (H) (slika 9c). Od senzorskega sistema stožec in ploščica se razlikuje po tem, da se strižna hitrost spreminja po polmeru ploščice ter s tem po celotnem vzorcu. Iz merjenega (oziroma nastavljenega) navora na ploščico (M_p), ki je posledica upora tekočine pri rotaciji ene od plošč, izračunamo strižno napetost na obodu ploščice ob znanih dimenzijah (R_o in H). Strižno hitrost na obodu ploščice določata kotna hitrost ($\check{x}$) in radij (R_o) (preglednica 1). Senzorski sistem omogoča nastavitev velikosti reže med ploščama, s čimer omogoča določanje različnih območij strižnih hitrosti oziroma strižnih deformacij (visoko viskozne tekočine, koncentrirane suspenzije) (1).

Preglednica 1: Enačbe za izračun strižne napetosti, strižne hitrosti in strižnih deformacij glede na geometrijske parametre senzorskih sistemov (1).

Senzor	Strižna napetost (Pa)	Strižna hitrost (s ⁻¹)	Strižna deformacija (/)
koaksialni valji	$\tau_i = \frac{M_i}{2 \cdot \pi \cdot H \cdot R_i^2}$	$\dot{\gamma}_i = \frac{2 \cdot \omega}{1 - \left(\frac{R_i}{R_o}\right)^2}$	$\gamma = \frac{2 \cdot \varphi \cdot \frac{R_o}{R_i}}{1 - \left(\frac{R_i}{R_o}\right)^2}$
stožec-plošča	$\tau_c = \frac{3 \cdot M_c}{2 \cdot \pi \cdot R_o^3}$	$\dot{\gamma} = \frac{\omega}{\alpha}$	$\gamma = \frac{\varphi}{\alpha}$
plošča-plošča	$\tau_R = \frac{2 \cdot M_p}{\pi \cdot R_o^3}$	$\dot{\gamma}_{R_o} = \frac{R_o \cdot \omega}{H}$	$\gamma_{R_o} = \frac{R_o \cdot \varphi}{H}$

1.1.4 Merjenje viskoelastičnih lastnosti snovi

Namen meritev je določiti delež viskoznega in elastičnega doprinosa k viskoelastičnemu odzivu tekočine ali poltrdne snovi. Izvajamo jih pri majhnih strižnih deformacijah - nedestruktivnih strižnih pogojih oz. v območju linearnega viskoelastičnega odziva. Meritve lahko izvajamo z uporabo dveh merilnih tehnik s pomočjo rotacijskih reometrov in oscilacijskimi viskozimetri, reometri:

- Dinamični preskus = oscilatorni preskus,
- Statični preskus = preskus lezenja in obnove (creep - recovery) (1, 2, 3).

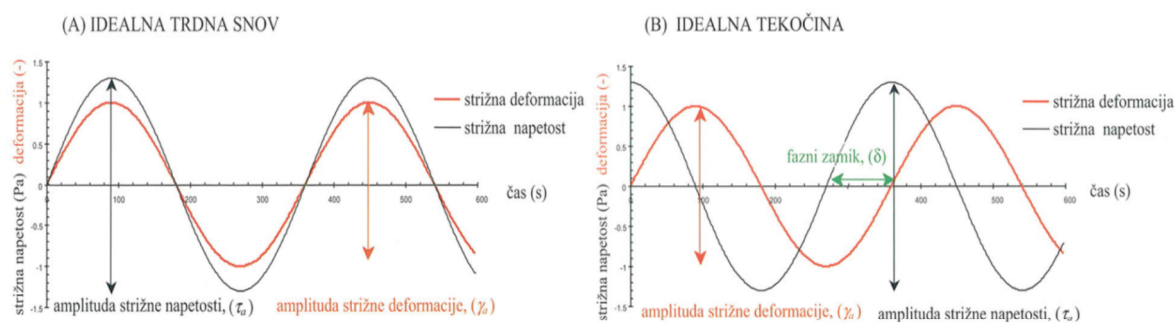
Pri oscilacijskih meritvah se strižna hitrost in s tem deformacija sinusno spreminja z določeno frekvenco in amplitudo. Pri tem se v snovi vzpostavi časovno odvisna napetost, ki se ravno tako sinusno spreminja, vendar je glede na deformacijo zamaknjena za določen fazni zamik. Fazni zamik je torej zamik med inducirano strižno napetostjo in vsiljeno deformacijo in omogoča opredelitev viskoelastičnih lastnosti (1, 3).

Za idealno elastično snov velja Hook-ov zakon (enačba 9):

$$\tau(t) = G^* \cdot \gamma(t) \quad /9/$$

G^* - kompleksni strižni modul [Pa], ki je merilo odpornosti oz. rigidnosti vzorca proti spremembi oblike, $\tau(t)$ - časovno odvisna strižna napetost in $\gamma(t)$ - časovno odvisna deformacija (slika 10) (1).

Ker je $G^* = \tau(t) / \gamma(t) = \text{konst.}$, sta obe sinusni krivulji $\tau(t)$ in $\gamma(t)$ v fazi, med njima ni faznega zamika ($\tilde{u}=0^\circ$) (1).



Slika 9: Shematski prikaz časovnega spreminjanja amplitude strižne deformacije in odziv strižne napetosti pri oscilatornem testu (A) za idealno trdno snov (odziv je v fazi s strižno deformacijo) in (B) za idealno tekočino (odziv je izven faze s strižno deformacijo) (1).

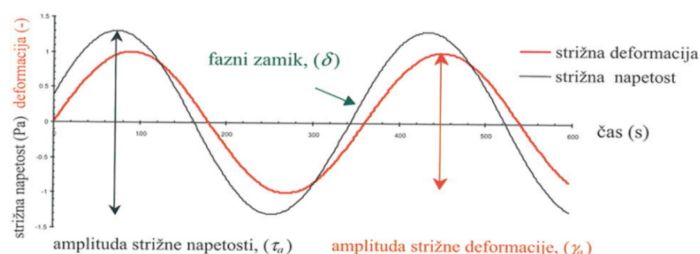
Za idealno viskozno snov velja Newton-ov zakon (enakba 6), ki jo lahko zapišemo tudi tako:

$$\tau(t) = \eta^* \cdot D(t) \quad /10/$$

η^* - kompleksna viskoznost [Pa·s], $D(t)$ - časovno odvisna strižna hitrost.

Ker je $d^* = \tau(t) / D(t) = \text{konst.}$, je krivulja $\tau(t)$ vedno v fazi s krivuljo $D(t)$. Če vsilimo vzorcu sinusno spreminjanje deformacije $\gamma(t)$ sta $\tau(t)$ in $D(t)$ kosinusni krivulji.

V primeru viskoelastičnega sistema je kot faznega zamika $0^\circ \leq \delta \leq 90^\circ$. Odziv realne viskoelastične snovi pri oscilacijskem testu na vsiljeno sinusno nihanje strižne deformacije je nihanje strižne napetosti z enako frekvenco, različno amplitudo, vendar zamaknjeno za določen fazni zamik δ (slika 10) (1).



Slika 10: Odziv realne viskoelastične snovi pri oscilacijskem testu (1).

Rezultati oscilacijskih testov (1, 8):

- **Elastični modul ali modul shranjene energije (G' , storage modulus, [Pa])** je merilo elastičnega obnačanja sistema in karakterizira njegovo upiranje preoblikovanju. Podaja informacijo o shranjeni energiji med obremenitvijo vzorca, ki je po obremenitvi v celoti na razpolago za vzpostavitev prvotne oblike vzorca.
- **Viskozni modul ali modul energijskih izgub ali plastični modul (G'' , loss modulus, [Pa])** opisuje viskozno obnačanje sistema. Predstavlja tisto energijo, ki se med procesom

deformacije ne ohrani. Del energije se porabi za preoblikovanje notranje strukture vzorca, del pa se izgubi v obliki toplote, nastale zaradi trenja med molekulami oz. delci.

- *Faktor izgube* (**tg δ** , loss factor, damping factor, [1]) je kvocient med viskoznim in elastičnim modulom. Predstavlja razmerje med oddano in shranjeno energijo oziroma razmerje med viskoznim in elastičnim delom vzorca.

$$\text{Tg}\delta = G''/G' \quad /11/$$

V primeru, da sta deformacija in hitrost deformacije dovolj majhni, lahko zveze med strigno napetostjo in deformacijo zapišemo s pomočjo linearnih diferencialnih enačb s konstantnimi koeficienti, ki predstavljajo zapis linearne viskoelastične območja. Po določitvi meje linearne viskoelastične odziva lahko na osnovi enačb izračunamo vrednosti dinamičnih količin. Elastični in viskozni modul sta sinusna in kosinusna funkcija faznega zamika δ :

$$G' = (\hat{U}) \cdot \cos\delta, \quad /12/$$

$$G'' = (\hat{U}) \cdot \sin\delta, \quad /13/$$

kjer je $\hat{U}$ amplituda strigne napetosti, δ amplituda strigne deformacije (1, 8).

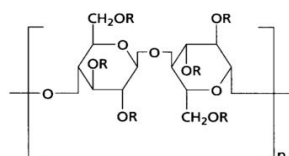
1.2 HIDROKSIPROPILMETIL CELULOZA (HPMC), HIPROMELOZA

Hidroksipropilmetil celuloza je neionski, vodotopni hidrofilni celulozni eter, ki se uporablja v farmaciji več kot 50 let. Ima status GRAS substance (*angl.* Generally Recognized As Safe, FDA) ter ima monografijo v vseh pomembnih svetovnih farmakopejah. Največ se uporablja kot hidrofilni nosilec za pripravo oblik s prirejenim sproščanjem, sicer pa se uporablja tudi kot vezivo, sredstvo za oblaganje in sredstvo za zgoščevanje - povečanje viskoznosti, emulgator in stabilizator. HPMC ima pomembno lastnost, ki jo dobro izkoriščamo v farmacevtski industriji, in sicer ima zmožnost visoke stopnje nabrekanja, kar močno vpliva na kinetiko sproščanja zdravilne učinkovine (ZU) (9).

1.2.1 Fizikalno-kemijske lastnosti HPMC

Kemijsko HPMC sestavljajo osnovne glukozne enote, ki so med sabo povezane z 1,4- β -glikozidno vezjo (slika 11). Hidroksilne skupine na glukozni enoti so delno O-metilirane in O-(2-hidroksipropilirane). HPMC pridobivajo z obdelavo celulozne pulpe (pridobljene iz bombaža ali lesa). Razmerje med hidroksipropilno in metilno substitucijo daje HPMC različne karakteristike (topnost v organskih topilih, temperatura geliranja vodnih raztopin). Na trgu je več vrst HPMC polimerov, ki se razlikujejo v stopnji polimerizacije (DPi *degree of*

polymerisation) in stopnji substitucije (DSi *degree of substitution*). V nalogi smo uporabili vzorce HPMC polimere dveh proizvajalcev, ki se med sabo razlikujeta glede na uporabo različnih izhodnih surovin, iz katerih pridobivata končni produkt in postopka pridobivanja. Proizvajalec Dow[®] tako uporablja kot surovino bombaž (komercialna oznaka HPMC polimera je Methocel), Shin Etsu[®] pa uporablja celulozna vlakna iz lesa (komercialna oznaka HPMC polimera je Metolose). Različna stopnja polimerizacije HPMC vpliva na viskoznost vodnih raztopin in na njene funkcionalne lastnosti.



Slika 11: Kemijska struktura HPMC. Substituent R predstavlja vodikov atom, CH₃ ali [CH₃CH(OH)CH₂].

Na fizikalno kemijske lastnosti HPMC vplivajo tako razmerje in razporeditev metilnih in hidroksipropilnih skupin, kot tudi molekulska masa in z njo povezana viskoznost (10, 11).

Različno substituirane polimere HPMC USP 32 (12) in Ph. Eur. 7.1 (13) navajata pod različnimi oznakami: HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906, HPMC 2910 (preglednica 2). Prvi dve številki v oznaki predstavljata odstotek metoksi skupin, drugi dve pa odstotek hidroksipropoksi skupin, računano na suho snov. Stopnja substitucije izraža povprečni delež zamenjanih protonov hidroksilnih skupin v celulozi z metilnimi in/ali hidroksipropilnimi skupinami. To število pa ima lahko le vrednosti od 0 do 3, zaradi 3 hidroksilnih skupin na monomerni enoti molekule polimera. Znotraj istega substitucijskega tipa imamo polimere z različno molekulsko maso ter posledično različno viskoznost 2% (m/m) vodnih raztopin HPMC pri 20° C. Različne stopnje polimerizacije (število glukočnih enot v molekuli; 10 000 i 1250 000) pomenijo tako različno viskoznost.

Preglednica 2: USP (12) in Ph. Eur. (13) delitev HPMC in predpisna območja stopnje substitucije posameznih substituent. Monografiji v obeh farmakopejah sta harmonizirani.

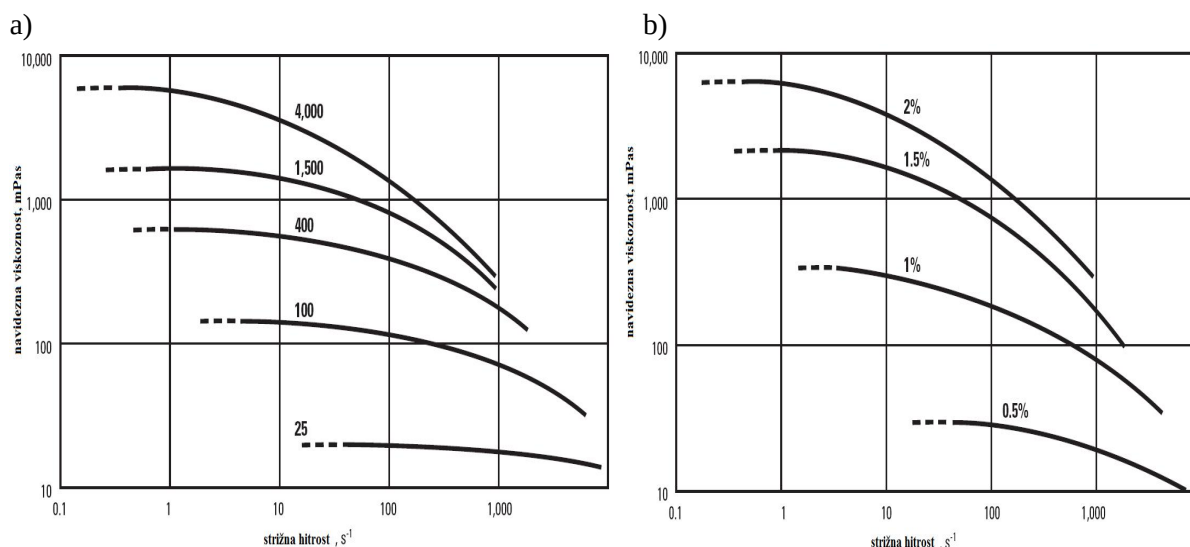
tip substitucije	metilne skupine (%)		hidroksipropilne skupine (%)	
	min.	max.	min.	max.
1828	16,5	20	23	32
2208	19	24	4	12
2906	27	30	4	7,5
2910	28	30	7	12

HPMC je hidrofilen polimer, ki v stiku z vodo hidratira. Velik vpliv na hidratacijo HPMC-ja ima temperatura. Povišana temperatura povzroči interpolimerne interakcije metoksilnih substituent, kar imenujemo točka geliranja (*gel point*). Drugi efekt povišane temperature na

HPMC gel pa je precipitacija, kjer se polimerne molekule oborijo v odvisnosti od temperature zaradi konformacijskih sprememb (izkazujejo različno topnost). Začetek obarjanja določimo s količino prepuščene svetlobe (definirana kot 50% in 96% transmitanca). Vrednost 50% oziroma 96% transmittance svetlobe predstavlja točko zamotnitve (*angl. Cloud point - c_p*). Cloud point je torej točka, kjer pri določeni temperaturi intenziteta svetlobnega žarka pade na 50% oziroma na 96% (polimer se izobarja). Točka zamotnitve je odvisna od koncentracije HPMC polimera, saj višja koncentracija vodi do hitrejšega nastanka gela. Prisotnost elektrolitov zniža tako točko geliranja kot točko zamotnitve (9, 14, 15). S pomočjo spektroskopskih in termoanaliznih metod lahko identificiramo mikrostrukturo gela (področja fizikalnih povezav) in z njimi povezane lastnosti ob prehodu. S pomočjo nuklerne magnetne resonance (NMR) spektroskopsko določimo strukturne in dinamične lastnosti polimera tik pred združevanjem in nastankom gela. Cirkularni dihidroizem (CD) omogoča spektroskopsko določitev konformacijskih sprememb polimera med tvorjenjem povezav. Točko geliranja določimo tudi s pomočjo diferencialne dinamične kalorimetrije (DSC), točko obarjanja pa z UV-VIS spektroskopijo ($\lambda = 258 \text{ nm}$) (14).

1.2.2 Lastnosti vodnih raztopin HPMC

Reološke lastnosti vodnih raztopin HPMC so odvisne od molekulske mase polimera, koncentracije raztopine, temperature in prisotnosti drugih topljencev v raztopini. Vodne raztopine HPMC izkazujejo psevdoplastično tokovno obnašanje. Pri nižjih strižnih hitrostih se raztopine HPMC obnašajo newtonsko, torej polimerna raztopina HPMC nižje koncentracije in iz polimera nižje molske mase se obnaša newtonsko (slika 12).

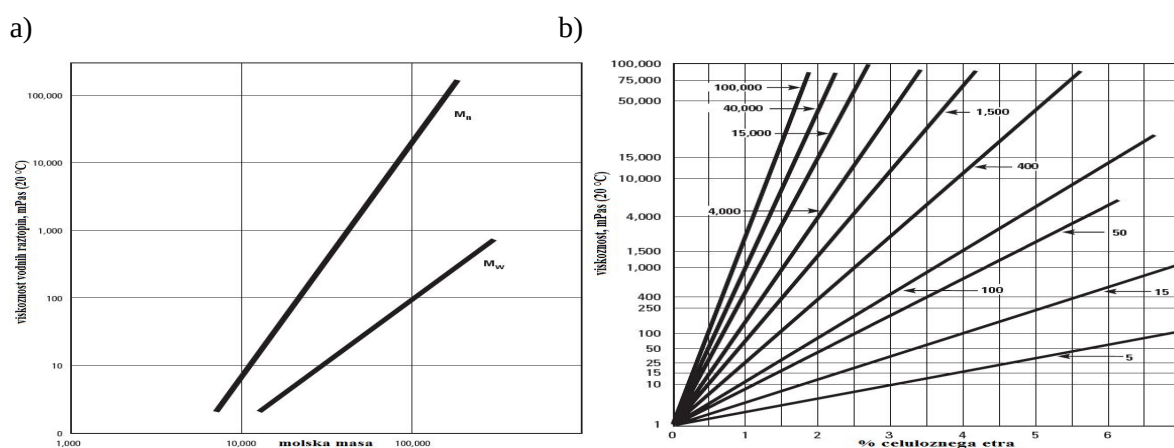


Slika 12: Vpliv strižne hitrosti na navidezno viskoznost vodnih raztopin HPMC pri 20 °C: a) 2 % vodne raztopine različnih tipov HPMC, b) različne koncentracije HPMC viskoznosti 4 000 mPas (16).

Vpliv pH na viskoznost: viskoznost raztopine HPMC polimera je neodvisna v širokem območju pH, zaradi neionske narave HPMC polimera.

Vpliv aditivov na viskoznost: Pri oblikovanju formulacije, lahko zasledimo vplasih viskoznost od priľakovane, zaradi razliľnih interakcij med HPMC polimerom in ostalimi sestavinami v izdelku (barvila, konzervansi, zgoľevala).

Odnos med molekulsko maso in viskoznostjo: Navidezna viskoznost vodnih raztopin HPMC je proporcionalna molski masi oz. dolĩini verige doloľenega HPMC polimera, kjer imajo vodne raztopine viľjih molekulskih mas viľjo viskoznost.



Slika 13: Vpliv lastnost HPMC na viskoznost: a) molske mase, b) koncentracije (16).

Vpliv zmrzovanja na raztopine: Pri zamrznitvi raztopin HPMC polimera ne pride do loľitve faz ali do tvorbe oborine. Z ohlajanjem raztopin celuloznih etrov pridobimo na topnosti le teh, poveľa se viskoznost, raztopine postanejo bolj bistre. Pri zamrznjenju raztopin HPMC del vode ne zamrzne (vezana voda) (16).

1.3 PERORALNE FARMACEVTSKE OBLIKE S PRIREJENIM SPROĞANJEM

Trdne peroralne farmacevtske oblike (FO) so najpogostejša in najbolj priljubljena farmacevtska oblika za vnaľanje uľinkovin v telo saj je enaka naravni poti za vnos hrane. Nova znanja na podroľju tehnologije dostavnih sistemov in farmakokinetike so botrovala k naglemu razvoju peroralnih FO s prirejenim sproĝanjem. V doloľenih bolezenskih stanjih te zagotavljajo ustrezno kinetiko sproĝanja ZU na pravem mestu in ob pravem ľasu. Po peroralni aplikaciji FO je le-ta izpostavljena ģtevilnim dejavnikom znotraj gastrointestinalnega trakta (razliľne tekoľine s spremenljivim pH, encimi, elektroliti, povrgĩinsko aktivne snovi), ki lahko vplivajo na samo FO in na sproĝanje ZU iz nje.

Tablete s prirejenim sproglanjem (*modified-release dosage forms*) vključujejo:

- tablete s podaljšanim sproglanjem (*extended ali sustained ali prolonged release*) sproglajo zdravilno učinkovino skozi daljše časovno obdobje,
- tablete z zadržanim (odloženim) sproglanjem (*delayed release*), ki zaženejo sproglati ZU šele po določenem času po zaužitju,
- tablete s pulzirajočim sproglanjem (*pulsative-tablets*), ki sproglajo ZU v določenih časovnih intervalih (17, 18).

Prednosti in slabosti peroralnih farmacevtskih oblik s prirejenim sproglanjem so zbrane v preglednici 3.

Preglednica 3: Prednosti in pomanjkljivosti peroralnih FO s prirejenim sproglanjem (19,20)

prednosti	pomanjkljivosti
hiter začetek delovanja FO z vzdrževanjem optimalne koncentracije ZU	verjetnost sprostitve celotnega odmerka naenkrat (<i>dose-dumping</i>)
manj neželenih učinkov	polasna absorpcija lahko povzroči zakasnitev začetka delovanja
manjše nihanje plazemskih koncentracij ZU	možnost povečanja obsega predsistemskega metabolizma
velja sprejemljivost (komplianca) s strani pacienta	možno zmanjšanje sistemske biološke uporabnosti
manj pogosto odmerjanje, manj nočnih odmerjanj, manjša količina zaužite učinkovine	zmanjšana možnost individualnega odmerjanja
predvidljiva in ponovljiva kinetika sproglanja skozi določen čas	čas sproglanja učinkovine je omejen s časom zadrževanja FO na mestu absorpcije

1.3.1 OGRODNE TABLETE

Ogrodne tablete so sistemi za dostavo ZU, v katerih je dispergirana učinkovina s pomožnimi snovmi, ki tvorijo ogrodje mrežo ter s tem nadzorujejo sproglanje iz FO. Predstavljajo velično peroralnih oblik s prirejenim sproglanjem. Členo je, da se iz ogrodnih sistemov učinkovina sproglja z enakomerno hitrostjo skozi določeno časovno obdobje. Zato je ključnega pomena pravi izbor ustreznega polimera, ki v prisotnosti telesnih tekočin ali vode spremeni svojo strukturo do te mere, da onemogoči takojšnje sproglanje ZU. Najpogosteje uporabljeni polimeri, ki imajo sposobnost nabrekanja, so hidrofilni celulozni etri. V stiku s tekočino prične nabrekati in tvoriti gelsko plast okoli tablete. Gelska plast nadzoruje sproglanje ZU s procesom difuzije skozi gelsko plast, erozijo gelske plasti in/ali kombinacijo obeh procesov (21).

V hidrofilnih ogrodnih sistemih se najpogosteje uporabljajo vodotopni polimeri, ki predstavljajo 10-30% mase celotne tablete (lahko tudi do 70%). Zaradi lastnosti kot so

netoksičnost, dobra stisljivost (možnost direktnega tabletiranja), ustrezno nabrekanje (stopnja in čas nabrekanja), možnost vključevanja velike količine učinkovine, se zelo veliko uporabljajo neionski celulozni etri kot je HPMC.

Izbrani polimer mora ustrezno hitro nabrekati in tvoriti gelsko plast, ki onemogoča razpad in sprostitve sestavin tablete v začetni fazi močenja in hidratiranja tablete. Pri polasni tvorbi gela bi tako topilo penetriralo pregloboko v notranjost ogrodne tablete, pri tem bi se raztapljala ZU in ostale topne komponente (sestavine) ter tako povzročila prehiter razpad celotnega ogrodja. Hitrost nastanka gela in stabilnost nastalega gelskega sloja (fizikalne in mehanske lastnosti) sta pomembni lastnosti za proces sproščanja (od tega je odvisna kinetika sproščanja ZU). Pomembna je tudi vrstost gela, ki je odvisna od koncentracije, viskoznosti in kemijske strukture polimera v zmehčanem stanju (21, 22).

1.3.1.1 STRUKTURA HIDROGELA

Hidrogeli so netopne premrežene tridimenzionalne strukture iz hidrofilnih polimerov, ki lahko v svojo strukturo sprejmejo veliko količino vode. Polimer se v vodi ne raztoplja, ampak v njej nabreka.

V hidrogelu ločimo dve vrsti premreženja med polimernimi verigami:

- kemijsko premreženje (povezave med polimernimi verigami so kovalentne narave, zato so taki hidrogeli ireverzibilni),
- fizikalno premreženje (medsebojna povezanost verig je posledica van der Waalsovih interakcij, vodikovih vezi, hidrofobnih interakcij ali pa pride le do prepletov verig, zato so ti hidrogeli reverzibilni).

Polimeri skupaj z vodo tvorijo v hidrogelih vrsto gelsko mrežo. Voda v hidrogelu je ujeta kot vezana ali prosta. V začetni fazi hidratacije polimera pride najprej do močnih interakcij med molekulami vode in hidrofilnimi skupinami polimernih molekul (vezana voda). Zaradi osmotske sile pa hidrogel vsrka dodatno vodo (prosta voda). Količina proste in vezane vode bistveno vplivata na raztapljanje in difuzijo skozi hidrogel. Več kot je vezane vode, manj jo je na razpolago za raztapljanje ZU ter za njeno difuzijo skozi gel. Stopnja do katere hidrogel v vodi nabreka, je odvisna od termodinamične kompatibilnosti polimera in vode ter elastične sile polimernih verig, ki nasprotujejo nabrekanju. Končna količina vode je tako odvisna od hidrofilnosti polimera in stopnje premreženja (14, 23).

1.3.1.3 MEHANIZEM PRIREJENEGA SPROGLANJA ZU IZ HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET

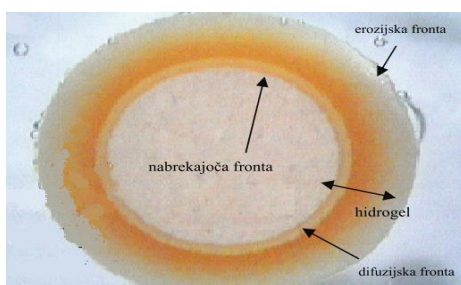
Ob izpostavljenosti ogrodne tablete vodnemu mediju se površina tablete hidratira in nabreka, tvori se viskozni gelski sloj. V tableti pride do znižanja temperature steklastega prehoda (T_g) polimera, ki preide v zmehčano stanje (iz steklaste oblike (*glassy state*) v elastično obliko (*rubbery state*)), kjer je mobilnost polimernih verig precej večja, posledično se poveča tudi hitrost difuzije vode. Ob zadostni prisotnosti vode se prične tvoriti gelski sloj, ki je difuzijska bariera in tako zadržuje prevelik privzem vode na eni strani ter sproglanje raztopljene ulinkovine na drugi strani (11). Med procesom nabrekanja se znotraj tablete oblikujejo različna področja oziroma plasti:

- suho jedro (del, do katerega voda še ni prodrla),
- nabrekajoča plast tablete (del, kjer polimer prehaja iz steklastega v elastično stanje),
- difuzijska plast tablete (področje tablete, kjer se ZU raztopi znotraj gelske plasti in se s procesom difuzije prične pomikati proti zunanosti gela),
- erodirajoča plast tablete (del na površini tablete, kjer se polimerno ogrodje odpleta in prehajaja v okoljni medij).

Te plasti z zelo različnimi fizikalnimi lastnostmi med seboj ločujejo meje (slika 14):

- penetracijska meja (meja med hidratiranim steklastim polimerom in suhim polimerom)
- meja nabrekanja (meja med hidratiranim steklastim in hidratiranim elastičnim polimerom in tvorba gela),
- meja difuzije (meja v samem gelu med neraztopljeno in raztopljeno ZU),
- meja erozije (meja med gelskim ogrođjem in medijem za raztapljanje) (21, 24, 25, 26).

Raztapljanje ZU poteka na meji difuzije, za sproglanje ZU pa je pomemben del med mejo difuzije in erozije. Polimerne verige se začnejo odpletati takrat, ko koncentracija vode v ogrodni tableti doseže kritično vrednost (C_{krit}), meji nabrekanja in difuzije pa prične izginjati. Kritična koncentracija predstavlja najnižjo koncentracijo, kjer polimerne verige še ostajajo medsebojno povezane (na meji gel/raztopina). Pri tem je pomembna vrsta uporabljenega polimera (različne vrednosti C_{krit}) oz. njegova molska masa (velikost polimernih navojev), to pa vpliva na debelino gelske plasti in posledično na hitrost raztapljanja (nižja C_{krit} - debelejša tvorba gelske plasti, večji sprejem vode ter počasnejše sproglanje). Ko pride do popolne omočenosti tablete, njeno suho (steklasto) jedro izgine in s tem tudi meja nabrekanja. Z napredujočimi erozijskim procesom se meja difuzije in erozije pomikata proti sredini tablete dokler ta ne razpade (25, 26). Premikanje meje erozije odločilno vpliva na kinetiko sproglanja ZU (9).



Slika 14: Pri nabrekanju ogrodne tablete so vidne v gelskem sloju tri meje: meja nabrekanja, meja difuzije in meja erozije. Velikost suhega jedra se z nabrekanjem tablete s časom zmanjšuje (21).

1.4 VPLIV SESTAVE HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET NA OSNOVI HPMC NA SPROGLANJE ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ugotavljanje ustreznosti kakovosti (*quality by design*) temelji na analizi-tveganja, ki sloni na povečanem razumevanju kemije in fizikalne narave ZU in pomožnih snovi ter poznavanju, kako njihove lastnosti interagirajo z drugimi sestavinami v formulaciji in med postopkom izdelave. Kot vhodne spremenljivke kakovosti je potrebno upoštevati formulacijske spremenljivke, kamor sodijo fizikalne in kemijske lastnosti ZU in pomožnih snovi. Pri tem se moramo zavedati, da obstaja medserijska variabilnost v samem proizvodnem procesu tako ZU kot tudi pomožnih snovi, kar vpliva na njihove fizikalno-kemijske lastnosti (27).

Evropska farmakopeja (Ph. Eur.) vsebuje v specifičnih monografijah poglavje s funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi (FRC *functionality-related characteristics*), ki je neobvezujoča in je podano informativno kot vodilo. FRC pomožnih snovi so tiste fizikalne in kemijske lastnosti, ki odločilno vplivajo na proizvodnjo in končni produkt. S pomočjo številnih uveljavljenih analiznih metod lahko ovrednotimo vpliv s funkcionalnostjo povezanih lastnosti pomožnih snovi v povezavi z določeno formulacijo in/ali proizvodnim procesom. Funkcionalnost pomožnih snovi je v nekaterih primerih odvisna od kompleksnih interakcij med sestavinami formulacije in obremenitvami, povezanimi s postopkom izdelave. Kritično vlogo te lastnosti za posamezen postopek izdelave ali za zagotavljanje kakovosti izdelka je potrebno dokazati že med razvojem. FRC lahko kontroliramo in so lahko predmet specifikacije kakovosti izdelka (13, 27, 28).

V FS 2.3. je bil uveden izraz fizikalni in kemijski kakovostni razred, kar pomeni, da imamo na voljo pomožne snovi različnih kakovosti v smislu fizikalnih ali kemijskih lastnosti (npr. porazdelitev velikosti delcev, specifično površino, nasipno gostoto, pretočnost, močljivost,

sorbpcijo voda ali razliĝno molekulsko maso, stopnjo substitucije,é), ki so lahko bistvene za funkcionalnost posamezne pomoĝne snovi in jih lahko preskuĝamo z metodami navedenimi v FRC-razdelku (13, 27). V FRC-razdelku je za HPMC navedeno, da sta viskoznost in stopnja substitucije kritiĝni lastnosti za njeno uporabo v vlogi veziva, snovi za poveĝanje viskoznosti ali tvorilca filma. Temu sledita opisa za njuno doloĝanje. Prav tako najdemo tu tudi kritiĝne lastnosti HPMC v vlogi tvorilca ogrodja za tablete s podalĝanim sproĝanjem, kjer so navedeni preskusi: navidezna viskoznost, stopnja substitucije, porazdelitev molekulskih mas, porazdelitev velikosti delcev in pretoĝnost prahov (13, 27).

Test	JP XV	PhEur 6.3	USP 32
Identification	+	+	+
Characters	—	+	—
Appearance of solution	—	+	—
pH (2% w/w solution)	5.0–8.0	5.0–8.0	5.0–8.0
Apparent viscosity	+	+	+
< 600 mPa s	80–120%	80–120%	80–120%
≥ 600 mPa s	75–140%	75–140%	75–140%
Loss on drying	≤ 5.0%	≤ 5.0%	≤ 5.0%
Residue on ignition	≤ 1.5%	—	≤ 1.5%
Sulfated ash	—	≤ 1.5%	—
Heavy metals	≤ 20 ppm	≤ 20 ppm	≤ 20 ppm
Methoxy content	+	+	+
Type 1828	16.5–20.0%	16.5–20.0%	16.5–20.0%
Type 2208	19.0–24.0%	19.0–24.0%	19.0–24.0%
Type 2906	27.0–30.0%	27.0–30.0%	27.0–30.0%
Type 2910	28.0–30.0%	28.0–30.0%	28.0–30.0%
Hydroxypropoxy content	+	+	+
Type 1828	23.0–32.0%	23.0–32.0%	23.0–32.0%
Type 2208	4.0–12.0%	4.0–12.0%	4.0–12.0%
Type 2906	4.0–7.5%	4.0–7.5%	4.0–7.5%
Type 2910	7.0–12.0%	7.0–12.0%	7.0–12.0%

Slika 15: Farmakopejski testi za hipromelozo po JP XV, Ph. Eur. 6.3 in USP 32. Oznaka (a) pomeni s funkcionalnostjo povezana lastnost, to so navidezna viskoznost ter vsebnost metoksil in hidroksipropoksil substituent (29).

Na podroĝju hidrofilnih ogrodnih tablet na osnovi HPMC je bilo do sedaj ĝe veliko raziskanega. Na sproĝanje ZU iz hidrofilnih ogrodnih tablet vpliva veliko dejavnikov tako lastnosti polimera (Slika 15) kot tudi ZU ter drugih pomoĝnih snovi. Formulacijske spremenljivke in njihov vpliv na sproĝanje iz hidrofilnih ogrodnih tablet predstavljam v nadaljevanju.

Lastnosti celuloznih etrov za podalĝano sproĝanje

Stopnja substitucije

Od stopnje substitucije je odvisno ali je nek polimer namenjen takojĝnjemu sproĝanju ali pa omogoĝa podalĝano sproĝanje ZU. Veĝji deleĝ hidroksipropilnih skupin (hidrofilne funkcionalne skupine) pomeni hitreĝo hidratacijo in geliranje, kar omogoĝa podalĝano sproĝanje ZU (10, 30). Odvisnost vrste in koliĝine substituent na celulozni verigi podaja toĝka zamotnitve (C_p). Pri temperaturi C_p se HPMC slabĝe hidratira, zato tudi poĝasnejĝe nastaja zaĝlitna plast. Viĝja C_p pomeni veĝji deleĝ hidroksipropilnih skupin na celulozni verigi in s tem boljĝo hidratacijo pri fizioloĝkih pogojih. Niĝji deleĝ metilnih skupin (hidrofobne funkcionalne skupine) dodatno poveĝa C_p (15, 31, 32, 33).

Molekulska masa in viskoznost HPMC polimera

Viskoznost HPMC polimera običajno merimo v 2% (m/m) vodni raztopini. Višja kot je molekulska masa, višja je viskoznost in obratno. Ob hidrataciji se na površini ogrodne tablete tvori gelska plast. Višja molekulska masa HPMC polimera vodi v tvorbo bolj vrstejčega gela. To pa vpliva na učinkovitost difuzije ZU skozi gelsko strukturo, gelska struktura je tudi bolj odporna na proces erozije, kar vodi k bolj učinkovitemu sproščanju ZU. HPMC polimer višjih molekulskih mas zagotavlja nižji profil sproščanja ZU kot HPMC nižjih molekulskih mas. Prednost polimera z višjo molekulsko maso je preprečena sprostitve vse učinkovine na enkrat (dose dumping), saj se ta hitro hidratira in tvori gel (9, 15, 22).

Shawn in sodelavci (34) so preučevali HPMC polimere različnih molekulskih mas. Potrdili so, da lahko manjši delci znotraj istega vzorca HPMC predstavljajo HPMC nižjih molekulskih mas, večji delci pa HPMC večjih molekulskih mas. Ugotovili so namreč, da frakcija manjših delcev odsejana od osnovnega vzorca izkazuje nižjo viskoznost v primerjavi s frakcijo večjih delcev HPMC (31).

Herder in sodelavci (35) so v študiji želeli povezati vpliv molekulske mase in stopnje substitucije na lastnost nastalih granul izdelanih s pomočjo vodne granulacije. Uporabili so HPMC različnih molekulskih mas in substitucijskih tipov, ter granulatu določili lastnosti kot so: molekulska masa, velikost in porazdelitev delcev, navidezna gostota. Opazili so, da so granule izdelane s HPMC polimeri nižjih molekulskih mas manjše, imajo boljše nasipno gostoto, dobre pretočne lastnosti ter nižji polidisperznostni indeks v primerjavi z granulami izdelanimi iz HPMC polimera večjih molekulskih mas. Tablete izdelane iz granulata manjših molekulskih mas so izkazovale nižjo natezno trdnost in večjo poroznost. Ugotovili so, da je molekulska masa HPMC glavni dejavnik, ki vpliva na lastnost nastalih granul oz. tablet, medtem ko tip substitucije HPMC ni imel velikega vpliva.

Porazdelitev substituent na verigi

Viriden in sodelavci (15) so preučevali veliko variabilnost profilov sproščanja ZU iz ogrodnih hidrofilnih tablet izdelanih na osnovi HPMC treh substitucijskih tipov (2208, 2906, 2910). Želeli so raziskati, katere so tiste lastnosti polimera, ki vplivajo na variabilnost. Preiskovali so različne parametre, ki bi lahko vplivali na profil sproščanja in ugotovili, da ni vzrok v HPMC polimeru (molekulska masa oz. viskoznost, velikost delcev, stopnja substitucije) ali trdnosti tablet. Zato so podrobno preučevali profile sproščanja in pri tem ugotovili precej daljše sproščanje iz ene serije v primerjavi z ostalimi. Da bi raziskali vzrok, so merili točko zamotnitve C_p in vztrajnostni polmer (*radius of gyration* – merilo velikosti prepletov verig, ki narašča z molsko maso). Opazili so, da je vrednost C_p ene serije precej odstopala od ostalih

serij. Ravno tako je vztrajnostni polmer ene serije nekoliko nelinearno naraščal z molekulsko maso. Sklepali so, da sta oba pojava povezana s posebnimi konformacijami polimerne verige veljajo molekulske mase. V nadaljni raziskavi (36) so istim tipom HPMC določili povprečno molekulsko maso, povprečno substitucijo ter porazdelitev substituent na verigi (določili s pomočjo kisle hidrolize ter encima endonukleaze). Rezultati meritev molekulske mase in stopnje substitucije (lahko variira zaradi široko postavljene farmakopejske meje) so se nekoliko razlikovale, vendar ne toliko, da bi vplivale na profil sproščanja iz ogrodnih tablet. Ugotovili pa so, da serija HPMC polimera, ki je že prej izkazovala nenavadno dolgo sproščanje, izkazuje bolj heterogeno porazdelitev substituent po verigi. Sklepali so, da obstaja neka meja, kjer heterogenost substituent na polimerni verigi predstavlja kritičen parameter in tako vpliva na sproščanje. Posledica tega je nastanek posebnih struktur, ki spremenijo tudi parameter "radius of gyration" - vztrajnostni polmer. V nadaljni raziskavi (37) so se osredotočili na preučevanje teh struktur. Želeli so dokazati ali na c_{krit} vplivajo hidrofobne interakcije med viskoko substituiranimi regijami različnih verig ali netopni agregati delno kristalizirane strukture (nepopolna substitucija med proizvodnjo). Z znižanjem temperature medija so ugotovili, da so agregati topni ter da so razlike v c_{krit} najverjetneje posledica hidrofobnih interakcij (velja koncentracija substituent na enem mestu). Heterogenost substituiranosti HPMC polimera ima lahko zelo velik vpliv na sproščanje iz teh tablet in na variabilnost med serijami, kljub temu, da vsi parametri ustrezajo farmakopejskim predpisom (37, 38).

Velikost in oblika delcev

Velikost delcev polimera vpliva na sproščanje predvsem pri nižjih koncentracijah polimera (npr. 10 % (9)), pri višji pa ta učinek ni vidnen. Veliki delci HPMC se namreč počasneje hidratirajo kot manjši, kar ima za posledico počasnejšo tvorbo gelske plasti, poleg tega pa je gelska plast tudi manj kontinuirana. Zaradi tega je privzem vode v notranjost ogradne tablete hitrejši ter s tem posledično hitrejšo sproščanje ZU (26, 34, 40).

Pri izdelavi ogrodnih tablet oziroma stiskanju tabletirne zmesi, ki vključuje manjše delce HPMC, se tvori več povezav med delci HPMC. Pri manjših delcih polimera se tvori močnejše ogrodje z večjo gostoto in manjšo poroznostjo, trdnost takih tablet je večja kot v primeru tablet izdelanih iz HPMC z večjimi delci (9).

Za izdelavo ogradnega sistema z ustreznimi lastnostmi je potreben zadosten delež manjših delcev HPMC (manjša poroznost ogrinja), saj ti omogočijo dovolj hitro tvorbo gelske plasti ter tako preprečijo prehitro vdor vode v notranjost ogrinja (ni prehitrega sproščanja ZU) (20). V primeru, ko ZU in/ali pomožne snovi dovolj počasi privzemajo vodo in zmanjšajo

nabrekanje ter tvorbo gelske plasti, pa je sprožanje ZU lahko neodvisno od velikosti delcev HPMC. V tem primeru imajo večji delci HPMC na razpolago dovolj časa, da se ustrezno hidratirajo in tvorijo neprekinjeno gelsko plast (34).

Morfološke lastnosti delcev HPMC vplivajo na mehanske lastnosti ogrodne tablete ter s tem na njeno nabrekanje. Igljasti delci HPMC naj bi tvorili čvrstše ogrodje s počasnejšim sprožanjem učinkovine kot pa okrogli delci (9).

Carramela in sodelavci (40) so preučevali vpliv velikosti in oblike delcev treh HPMC, ki so se razlikovale v stopnji substitucije (Methocel K4M, Methocel E4M, Methocel F4M), na sprožanje ZU (uporabili so dobro topno modelno ZU). Prišli so do zaključka, da nižji delež HPMC v ogrodni tableti zagotavlja hitrejše sprožanje ZU. Methocel E4M je imel v primerjavi z Methocelom K4M in F4M večji delež delcev sferične oblike. Dokazali so, da se stopnja substitucije s hidrofobnimi funkcionalnimi skupinami (metoksilnimi) razlikuje pri krogljastih in igljastih delcih istega tipa Methocela. Različno sprožanje je v tem primeru lahko tudi posledica različne substitucije. Tako so dokazali posreden vpliv oblike delcev na sprožanje ZU. S pomočjo rentgenske pražkovne difrakcije so dokazali amorfno polimernih delcev HPMC, ne glede na njihovo obliko.

Količina polimera v tableti

Nižje koncentracije polimera pomenijo tvorbo manj koherentnega hidratiranega gela, zaradi tega je tudi hitrost erozije in difuzije učinkovine iz ogrodka hitrejša. Z večanjem koncentracije polimera se povečuje čvrstost gelske plasti, posledično pa zmanjšuje hitrost sprožanja učinkovine (41, 42, 43).

Velikost mrežnih por polimera

Na hitrost sprožanja ZU vpliva tudi velikost mrežnih por polimera, kar je v povezavi s povprečno molekulsko maso polimernega segmenta verige med dvema zaporednima prepletoma. Različno substituirani celulozni etri tvorijo po nabrekanju v ravnotežnem stanju hidrogela različno velike mrežne pore.

Najhitrejše sprožanje tako lahko prilajujemo iz HEC (hidroksietil) ogrodka (najhitreje nabreka in erodira, interakcije med polimernimi verigami so v nabreklem polimeru najgibkejšje). Najpočasnejše sprožanje lahko prilajujemo iz HPC (hidroksipropil) ogrodka (najpočasneje nabreka in erodira, tvori najčvrstši gel, največje interakcije med polimernimi verigami). Sprožanje iz HPMC ogrodka je hitrejše kot iz HEC, vendar počasnejše kot iz HPC ogrodka (25, 41).

Kombinacija HPMC polimera z različnimi polimeri lahko zagotavlja optimalnejši profil sprožanja ZU in njihovo sinergistično delovanje. Pri tem je lahko količina uporabljenih

polimerov manjša, kot pri ogrodnih tabletah le iz HPMC polimera (39). Kombinacije polimerov lahko tvorijo različne vrste ogrodja, gelska plast je tako mehansko bolj odporna kar ima za posledico manjšo erozijo gela.

Različne kombinacije HPMC polimera (različne substitucijske tipe, različne molekulske mase) ter hidroksipropilceluloznega metil metakrilata (HCMMA, inerten neionski polimer) je preučeval Escudero in sodelavci (44, 45). Z različnimi kombinacijami obeh polimerov so želeli vplivati na mehanizem nabrekanja, poroznosti in kapaciteto privzema vode. Vsak izmed polimerov ima svoj mehanizem sproščanja, tako je z mešanjem obeh dosegel dvojni mehanizem sproščanja (difuzijo, erozijo). Največ prednosti je izkazovala zmes HPMC K4M in HCMMA, saj bo bile potrebne nižje sile pri tabletiranju.

- lastnosti ZU (topnost in velikost delcev)

Vodotopne zdravilne učinkovine se primarno sproščajo z difuzijo raztopljene učinkovine skozi gelski sloj, slabo vodotopne pa pretežno z erozijo. V primeru, da imamo v ogrodni tableti velik odmerek dobro topne učinkovine, bo sproščanje iz nje potekalo hitreje, ker že sami delci prispevajo k nastanku por v ogrodnem sistemu (9). Vpliv velikosti delcev učinkovine je bolj opazen pri manjši količini polimera (večja poroznost ogrodja) (38).

- druge pomožne snovi, ki so vgrajene v farmacevtsko obliko

Pomožne snovi se poleg ZU in polimera vgrajujejo v hidrofilne ogrodne tablete z namenom doseganja boljše procesibilnosti pri njihovi izdelavi ter vplivajo na sproščanje ZU. Pomožne snovi lahko spremenijo topnost ZU v ogrodju tako, da vplivajo na spremembo pH okolja znotraj ogrodja (sproščanje ZU je lahko odvisno od pH, če je na pH občutljiva ZU ali polimer; HPMC je stabilen v pH območju 3 – 11) ali pa delujejo kot površinsko aktivne snovi (PAS). PAS vplivajo na boljše močljivost tablet in s tem na hitrejšo sproščanje ZU, v določenih primerih pa lahko znižajo topnost ZU s tvorbo kompleksa z ZU.

Abrahamsson s sodelavci (46) je ugotovil, da na profil sproščanja modelne ZU vpliva vrsta PAS, kar so razlagali z različno močnimi interakcijami določenih PAS s HPMC ter posledično različno znižanje točke zamotnitve HPMC polimera.

Poleg vplivov na lastnosti ZU, lahko pomožne snovi spremenijo tudi lastnost ogrodja in sicer v odvisnosti od svoje topnosti, sposobnosti nabrekanja in geliranja ter tako, da spremenijo ionsko moč v ogrodju.

- velikost in oblika hidrofilnega ogrodnega sistema

Sproščanje ZU iz hidrofilnih ogrodnih sistemov s HPMC je odvisno tudi od razmerja med površino in volumnom tablete. V številnih primerih obstaja linearna korelacija med hitrostjo sproščanja in površino tablete. Večja tablete imajo v primerjavi z manjšimi tabletami sicer

veljajo povrgnino, vendar sprogljanje ZU ob enakem delegu HPMC poteka hitreje iz manjših, zaradi veljega razmerja med povrgnino in volumnom ter krajšo difuzijsko razdaljo za sprogljanje ZU. Da zagotovimo enak profil sprogljanja iz manjših in veljih tablet, moramo v manjše tablete vgraditi velji delež HPMC (9).

2. NAMEN DELA

V fazi razvoja formulacije je ključnega pomena razvoj robustne metode izdelave, v kateri so upoštevani vsi viri variabilnosti do te mere, da dobimo dovolj robusten izdelek, ki bo zagotavljal ustrezen profil sprogljanja ZU. Namen naloge bo ugotoviti vpliv navidezne viskoznosti kot s funkcionalnostjo povezane lastnosti (FRC) pomožne snovi HPMC. Obstaja več vrst polimera HPMC, ki se med seboj razlikujejo v stopnji substitucije in viskoznosti. Omenjeni parametri so izredno pomembni za lastnost in strukturo nastalega hidrogela, ki je eden od pomembnih faktorjev pri doseganju nadzorovanega sprogljanja ZU iz hidrofilnih ogrodnih tablet. V okviru naloge bomo preužili različne metode določevanja navidezne viskoznosti (kapilarna, rotacijska in oscilacijska metoda) različnim tipom HPMC (tip substitucije 2208, 2910 in 2906) ter znotraj teh tipov polimere različnih molekulskih mas. Ugotavljali bomo morebitne razlike v navidezni viskoznosti med dvema proizvodnima serijama istega tipa HPMC, razlike med vzorci enakih substitucijskih in polimerizacijskih tipov pridobljenih od različnih proizvajalcev ter ugotavljali pomen/vpliv tožke zamotnitve na obnažanje pri posameznih preuževanih serijah.

3. EKSPERIMENTALNO DELO

3.1 MATERIALI

3.1.1 VZORCI

Za analize smo uporabili vzorce HPMC polimera, ki so podani v preglednici 4. Uporabili smo vzorce proizvajalca Dow[®] Chemical Company - Colorcon, Velika Britanija (Methocel[®]) in Shin Etsu[®], Japonska (Metholose[®]).

Preglednica 4: Vzorci opredeljeni glede na proizvajalca, komercialno ime, tip substitucije (USP in Ph. Eur.) ter oznako v nalogi.

Proizvajalec	Komercialno ime	Tip substitucije	Oznaka v nalogi	Serijska številka
Dow [®]	Methocel K100LV	2208	1	UD6307
Dow [®]	Methocel K100LV	2208	2	UE2819
Dow [®]	Methocel K4M	2208	3	UD9011
Dow [®]	Methocel K4M	2208	4	UD9840
Dow [®]	Methocel K4M	2208	5	UE0952
Dow [®]	Methocel K4M	2208	6	DT243235
Dow [®]	Methocel K4M	2208	7	UE3216
Dow [®]	Methocel K15M	2208	8	UD4463
Dow [®]	Methocel K15M	2208	9	DT247522
Dow [®]	Methocel K100M	2208	10	UD7754
Dow [®]	Methocel K100M	2208	11	DT259593
Shin Etsu [®]	Metolose 90SH-4000	2208	12	UC2923
Shin Etsu [®]	Metolose 90SH-4000	2208	13	9115412
Shin Etsu [®]	Metolose 90SH-4000 SR	2208	14	65328
Shin Etsu [®]	Metolose 90SH-4000 SR	2208	15	75413
Shin Etsu [®]	Metolose 90SH-4000 SR	2208	16	9095326
Shin Etsu [®]	Metolose 90SH-15 000 SR	2208	17	9045146
Shin Etsu [®]	Metolose 90SH-100 000 SR	2208	18	35141
Dow [®]	Methocel E4M	2910	19	DT230020
Shin Etsu [®]	Metolose 60SH-4000	2910	20	28034
Shin Etsu [®]	Metolose 60SH-4000	2910	21	58097
Dow [®]	Methocel F4M	2906	22	DT272625

Preglednica 5: Oznake razliĝ no substituiranih vzorcev proizvoda HPMC, kot jih navaja proizvajalec.

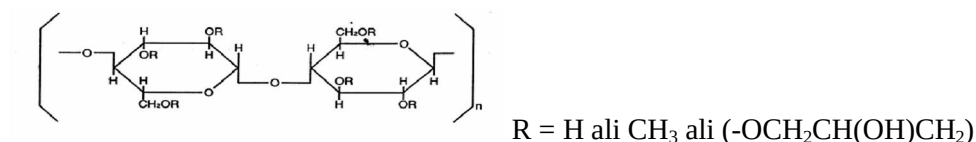
tip substitucije	stopnja substitucije	Komercialno ime Dow [®]	Komercialno ime Shin Etsu [®]
2208	1,4	Methocel K	Metolose 90SH
2909	1,8	Methocel F	Metolose 65SH
2910	1,9	Methocel E	Metolose 60SH

Znotraj posameznega tipa substitucije imamo lahko HPMC polimere različnih molekulskih mas, kar je v povezavi z viskoznostjo 2% (m/m) vodnih raztopin HPMC. Dow® uporablja pri oznaki viskoznosti polimera različne oznake npr. faktor 100 označuje krka C, faktor 1000 pa krka M. Na koncu je dodana oznaka, ki govori o namenu uporabe. LV pomeni nizko viskozno HPMC (angl. *low viscosity*), oznaka SR pomeni angl. »*Sustained release*« in namenjena za izdelavo oblik s podaljšanim sproščanjem. Za FO s kontroliranim sproščanjem se največ uporabljata HPMC tipa substitucije 2208 in 2910.

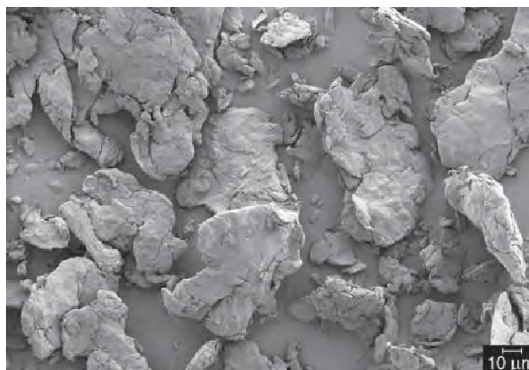
Kemijsko ime: celuloza, 2-hidroksipropilmetil eter

delno O-metilirana in O-(2-hidroksipropilirana) celuloza

Strukturna formula:



Videz: bel, rahlo rumenkast ali sivobel prah ali zrnca brez vonja in okusa



Slika 16: SEM (vrstilni elektronski mikroskop) posnetek HPMC Methocel K4M (Dow®) (29).

Lastnosti: spojina je higroskopska, topna v mrzli vodi (tvori koloidno raztopino) v vseh razmerjih, maksimalna koncentracija je omejena samo na njeno viskoznost. Netopna je v kloroformu, etanolu, etru, topna pa v nekaterih zmesih organskih topil (etanol in diklorometan, metanol, diklorometan). Navidezna gostota prahov je v območju med 0,25 in 0,70 g/cm³. Celulozni etri so zelo odporni na rast mikroorganizmov ter na encime.

Uporaba: vezivo v tabletah, sestavina polimernega ogrodja v farmacevtskih oblikah s prirejenim sproščanjem, sestavina filmskih oblog, stabilizator, sredstvo za povečanje viskoznosti sirupov in suspenzij, zažlitni koloid (9, 10, 12, 13, 16, 29, 30).

3.1.2 REAGENTI

- Prečiščena voda (Krka d.d., Novo mesto, Slovenija)

3.1.3 APARATURE ZA PRIPRAVO VZORCEV

sušilnik	Sušilnik Kambij SP-105C, Slovenija
tehtnica	Mettler Toledo AT201 in PG2002, Ćvica
pH meter	Mettler Toledo PDFKA15C, Ćvica
magnetno meĝalo	Mettler Toledo, Ćvica in IKA, Nemĳ ija
elektriĳ ni kuhalnik	Schott, Nemĳ ija
ĝtoparica	Hanhart CAKAS12C, Nemĳ ija
termostatska kopel	Lauda E200 DLK10, Nemĳ ija
centrifuga	Tehtnica, Slovenija
naprava za izdelovanje leda i ledomat	Ferrari, Italija
kapilare za doloĳ evanje toĳ ke zamotnitve	Mettler ME-18552, Ćvica
termometer	Brand TAKKR 233C, Nemĳ ija
piknometer (25mL)	Schott, Nemĳ ija
lab dancer	Ika, Nemĳ ija

3.1.4 NAPRAVE ZA ANALIZO

reometer oz. viskozimeter	Brookfield RVDV-III Ultra Rheometer, ZDA
Ubelodhejev kapilarni viskozimeter	Fungilab, Italija
naprava za doloĳ anje cloud pont-a	Mettler Toledo FP81HT, Ćvica
modularni reometer	Anton Paar Physica MCR 301, Avstrija

3.2 PRIPRAVA VZORCEV

3.2.1 REOMETRIĳ NO TESTIRANJE

Testirali smo 2 % vodne raztopine polimera HPMC, ki smo jih pripravili po navodilu v Ph. Eur. Na vzorcih HPMC smo predhodno analizirali vsebnost vlage z metodo izgube pri suĝenju. Pri natehti vzorca (10 g) HPMC smo tako upoĝevali vsebnost vode ter natehtali ustrezno koliĳ ino polimera preraĳ unano na suho snov. Iĳ aĝo smo stehali skupaj z meĝalom, vanjo odmerili 450 ml vroĳ e preĳ iĳ ene vode (80 - 83°C), jo postavili na magnetno meĝalo ter vklopili meĝanje. Postopoma smo med meĝanjem dodajali natehto polimera, tako da smo dobili homogeno suspenzijo (polimer se v vroĳ i vodi ne raztaplja). Iĳ aĝo s suspenzijo smo

nato previdno prenesli v vodno kopel pod 10°C ter nadaljevali z mešanjem, dokler se polimer ni popolnoma hidratiral. Vzorce smo nato termostatirali na sobni temperaturi 1 h ter nato dopolnili s prečiščeno vodo do mase 500 g. Med ohlajanjem smo se trudili vnesti v koloidno raztopino čim manj zračnih mehurčkov. Tako pripravljene vzorce smo centrifugirali 3 min pri 3000 obr./min oz. smo jih pustili pri sobnih pogojih do meritve viskoznosti. Meritve viskoznosti smo izvedli takoj po izdelavi, po enem, po dveh ter po šestih dneh.

Vzorce koloidnih raztopin ali gele HPMC za meritve s pomočjo oscilacijskega reometra smo pripravili v različnih koncentracijah: 1%, 2%, 4%, 5%, 6% in 10% (m/m) ter jih ovrednotili po 24 urah.

3.2.2 DOLOČANJE TOČKE ZAMOTNITVE

400 mg HPMC preraževano na suho snov smo dispergirali v 40 ml vroče vode (80-83°C). Disperzijo smo ohladili v ledeni kopeli (pod 10°C), približno 30 minut, da se je polimer raztopil. Nato smo raztopino temperirali na sobno temperaturo približno 30 minut. Po ohlajanju smo dopolnili z vodo do ustrezne mase za 1% (m/m) raztopino. Nato smo centrifugirali pri 3000 obr./min 3 minute, s čimer smo odstranili zračne mehurčke. S pomočjo injekcijske brizge smo napolnili kapilare za določevanje točke zamotnitve. Vsak vzorec smo napolnili v tri kapilare, rezultat smo zato podali kot povprečje treh meritev. V primeru 2 % (m/m) raztopine HPMC je bila natehta 800 mg HPMC na suho snov.

3.3 METODE

3.3.1 IZGUBA PRI SUŠENJU (Ph.Eur.)

Meritev izgube po sušenju smo izvajali vzorcem HPMC-ja z namenom določitve vsebnosti vlage, saj za reometrično testiranje natehtamo maso vzorca preraževano na suho snov. Predhodno posušen (30 minut pri 105°C) ter nato na sobno temperaturo ohlajen (30 minut) tehtili smo tehtali, nato natehtali vanj 1 g HPMC-ja. Sledilo je sušenje v sušilniku 1 h pri 105°C ($\pm 2^\circ\text{C}$). Po končanem postopku sušenja smo tehtile z vzorci prenesli v eksikator, jih termostatirali na sobno temperaturo (30 minut), in jih nato ponovno tehtali.

% izgube s sušenjem tako izračunamo:

$$\% \text{ izgube s sušenjem} = \frac{B - C}{B - A} \cdot 100\%$$

/14/

kjer je A - masa (g) praznega tehtila, B - masa (g) tehtila in vzorca pred sušenjem in C - masa (g) tehtila in vzorca po sušenju.

3.3.2 DOLOŽANJE SPECIFIČNE GOSTOTE S PIKNOMETROM

Specifično gostoto 2% (m/m) raztopinam HPMC smo določali s pomočjo piknometra. Vrednosti specifične gostote potrebujemo za izračun dinamične viskoznosti s pomočjo kapilarnega viskozimetra. Za določitev specifične gostote smo uporabili 25 ml piknometer. Predhodno očiščen in posušen (60 minut pri 105°C) ter nato na sobno temperaturo ohlajen (30 minut) piknometer smo stehali, napolnili s prečiščeno vodo ter termostatirali 30 minut v vodni kopeli 20°C. Piknometer smo dobro obrisali ter ga ponovno stehali (umeritev piknometra na vodo). Po enakem postopku smo piknometer napolnili z 2% (m/m) raztopino HPMC. Specifično gostoto tako izračunamo:

$$\rho = \frac{m_2(\text{vzorec}) - m(\text{piknometer})}{m_1(\text{H}_2\text{O}) - m(\text{piknometer})} \quad /15/$$

$$\rho_{20} = \frac{998,2(M1 + A)}{M2 + A} \quad /16/$$

Kjer je M1 masa vzorca v g, M2 masa vode v g, A korekcijski faktor za potisk zraka ($0,0012 M2$) ter 998,2 gostota zraka pri 20°C (kg/m^3).

3.3.3 TOČKA ZAMOTNITVE

Točka zamotnitve je temperatura, kjer se polimerne molekule začno obarjati. Začetek obarjanja določimo s pomočjo transmittance svetlobe (definirana kot 96 % transmittanca). Pripravili smo 1 % in 2 % (m/m) raztopine polimera HPMC, ki smo jih s pomočjo brizge in igle prenesli v dolge steklene kapilare. Kapilare smo dopolnili do višine 10 mm tako, da v njih ni bilo ujetega nobenega zračnega mehurčka. Za vsak vzorec smo izvedli tri meritve, ki so potekale v prirejenih termostatiranih celicah aparata istočasno. Meritve smo izvajali s hitrostjo segrevanja 10°C na minuto ter 1°C na minuto, vse do točke, kjer pride do obarjanja molekul polimera.

3.3.4 NAVIDEZNA VISKOZNOST DOLOŽENA S KAPILARNIM VISKOZIMETROM

Za določanje navidezne viskoznosti smo uporabili kapilarni viskozimeter po Ubbelodheju. S žgoticarico smo izmerili čas, ki ga vodna disperzija HPMC polimera potrebuje, da preteče dve oznaki na viskozimetru. Čas določimo na desetinko sekunde natančno, kot rezultat podamo

povprečno vrednost najmanj treh meritev (v našem primeru pet ponovitev), ki jo izvajamo pri temperaturi $20^{\circ}\text{C} \pm 0,1$ (Ph. Eur.) s pomočjo termostatisirane vodne kopeli.

Volumen V iztočene tekočine med oznakama pretoka t_1 in t_2 ga lahko zapišemo (4, 13, 47):

$$\frac{V}{t} = \frac{\rho \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot \eta} \quad /17/$$

$$\eta = \frac{\rho \cdot \pi \cdot r^4 \cdot t}{8 \cdot l \cdot V} \quad /18/$$

p je hidrostatski tlak, ki je $p = h \cdot \rho \cdot g$

Dinamično viskoznost izračunamo po naslednji enačbi:

$$\eta = \rho \cdot \frac{g \cdot \pi \cdot h \cdot r^4}{8 \cdot l \cdot V} \cdot t \quad /19/$$

$$\eta = k \cdot \rho \cdot t \quad /20/$$

kjer je η viskoznost, ρ gostota, t čas potreben za pretok tekočine med oznakama ter k konstanta kapilarnega viskozimetra (mm^2/s^2). Konstanto k običajno določimo s tekočino z znano viskoznostjo (standardi). Kinematično viskoznost izračunamo po naslednji enačbi:

$$\frac{\eta}{\rho} = \nu = kt \quad /21/$$

Preglednica 6: Za določitev kapilarne viskoznosti uporabljena viskozimetra po Ubbelodheju (47).

tip kapilare	številka kapilare	premer kapilare (mm)	konstanta viskozimetra (mm^2/s^2)	merilno območje (mm^2/s)
CV003-106	IIc	1,5	0,32918	30-300
CV003-012	3B	/	6,8314	1000-5000

3.3.5 MERJENJE NAVIDEZNE VISKOZNOSTI Z ROTACIJSKIM REOMETROM

S pomočjo rotacijskega reometra Brookfield RVDV-III Ultra Rheometer smo izmerili navidezno viskoznost 2% (m/m) vodnih raztopin HPMC. V ta namen smo uporabili različna vretena oziroma nastavke, ki so se razlikovali glede na območje viskoznosti polimerne raztopine (ULA, SCR-21, SCR-28, RV4).



Slika 17: Rotacijski reometer Brookfield s pripadajočimi merilnimi deli ter termostatisirano vodno kopeljo, ki zagotavlja konstantno temperaturo med izvajanjem meritev (48).

Pogoje merjenja (vreteno in obrate) izberemo glede na priľakovano viskoznost vzorca s pomoľjo preglednice. Obrate v obmoľju 0,1 ĩ 250 RPM (min^{-1}) izberemo glede na priľakovano viskoznost s pomoľjo konstant v preglednici in naslednjih enaľb (49, 50):

$$\eta = TK \times SMC \times \frac{100}{RPM} \times \%navor \quad /22/$$

$$\dot{\gamma} = SMC \times RPM \quad /23/$$

Kjer je TK konstantan navora (vrednost 1), SMC konstanta vretena, SRC konstanta strĩgne hitrosti in RPM obrati motorja (min^{-1}). Pri izbiri navora moramo biti pazljivi, da je njegova vrednost v obmoľju med 10% in 100%, saj meritev izven tega obmoľja ni ustrezna. Priporoľljivo je, da je ta vrednost blizu 100% saj se s tem zmanjġa napaka meritve (49, 50).

Preglednica 7: Uporabljen vretena pri izvajanju meritev ter pogoji merjenja (49).

Vretena	obmoľje merjenja	SRC	SMC	volumen vzorca (ml)
ULA	3,2 - 2 000 mPas	1,223	0,64	16
SC4-21	20 - 500 000 mPas	0,93	5	8
SC4-28	200 - 5 000 000 mPas	0,28	50	12

Uporabili smo tudi vreteno RV4 za merjenje viskoznosti v obmoľju 100 ĩ 40 000 00 mPas, pri katerih potrebujemo 600 ml vzorca. Vzorec s ľaġo termostatiramo s pomoľjo vodne kopeli na 20°C ter izvedemo meritev, pri tem ni moġno izraľunati strĩgne hitrosti.

3.3.6 MERJENJE VISKOZNOSTI Z OSCILACIJSKIM REOMETROM

Oscilacijske teste izvajamo tako, da na vzorce delujemo s sinusno spreminjajoľo se deformacijo γ (enota 1), ki pomeni razmerje med odmikom merilnega sistema iz ravnovesne lege in viġino vzorca. Sinusno spreminjajoľo se strĩġno deformacijo γ podajamo s kotno hitrostjo $\dot{\gamma} = 2\pi \omega$ (ω : $\text{rad} \cdot \text{s}^{-1}$) ali frekvenco ω (Hz), ki deluje na zgornjo ploskev dovolj tankega vzorca (3 mm):

$$\gamma = \gamma_0 \cdot \sin \omega t \quad /24/$$

kjer je γ_0 amplituda deformacije in t ľas (s). V vzorcu se pojavi strĩġna napetost $\dot{\gamma}$ (Pa), ki niha z enako frekvenco oscilacije, vendar z doloľenim ľasovnim zamikom glede na deformacijo:

$$\dot{\gamma}(t) = \dot{\gamma}_0 \cdot \sin (\omega t + \delta) \quad /25/$$

kjer je $\dot{\gamma}_0$ amplituda strĩġne napetosti (Pa) in δ fazni zamik (rad). Za idealno elastiľno snov se $\dot{\gamma}$ in γ spreminjata istoľasno, kar pomeni $\delta = 0$ rad. Za idealno viskozno snov je $\delta = \pi/2$ rad in za viskoelastiľno $0 \text{ rad} \leq \delta \leq \pi/2 \text{ rad}$ (1, 8, 51).

Izmerjena strigna napetost je vsota prispevkov strigne napetosti, ki se spreminja v fazi z deformacijo (elastični del lastnosti viskoelastičnega vzorca), in prispevka strigne napetosti, ki niha iz faze deformacije (viskozni del lastnosti viskoelastičnega vzorca). Enačbo 25 lahko zapišemo tudi nekoliko drugače:

$$\dot{\gamma}(t) = \dot{\gamma}_0 \cdot \cos \delta \cdot \sin \omega t + \dot{\gamma}_0 \cdot \sin \delta \cdot \cos \omega t \quad /26/$$

kjer prvi del enačbe predstavlja prispevek strigne napetosti v fazi z deformacijo, drugi del enačbe pa prispevek strigne napetosti iz faze z deformacijo.

Za enostavnejše izražanje odgovora na sinusno motnjo so uvedli kompleksni strigni modul G^* (Pa), katerega velikost $|G^*|$ (Pa) je razmerje med $\dot{\gamma}_0 / \omega_0$. Če G^* ponazorimo v kompleksni ravnini z vektorskim diagramom, je sestavljen iz dveh komponent: realne G' (Pa) in imaginarne G'' (Pa). Kot med njima je fazni zamik δ . Med komponentama kompleksnega strignega modula veljajo naslednji odnosi:

$$G^* = G' + i \cdot G'' \quad /27/$$

$$|G^*| = \dot{\gamma}_0 / \omega_0 = ((G')^2 + (G'')^2)^{0,5} \quad /28/$$

ter enačba 11.

S pomočjo predstavitve modelov v kompleksni ravnini lahko ob podani deformaciji ter izmerjeni strigni napetosti in izmerjenim faznim zamikom izračunamo G' (enačba 12) in G'' (enačba 13).

Kot rezultat vsake dinamične meritve pri dani frekvenci in deformaciji dobimo dve med seboj neodvisni količini G' in G'' . G' (Pa) predstavlja elastični modul ter je merilo shranjene energije in povrnjene energije. G'' (Pa) je viskozni ali plastični modul ter je merilo izgubljene energije (npr. v obliki toplote). $\tan \delta$ je faktor izgub in predstavlja razmerje med viskoznim in elastičnim modulom (1, 8, 51).

Oscilacijske teste vodnih raztopin HPMC smo izvajali s pomočjo rotacijskega reometra z nastavlljivo strigno napetostjo Anton Paar Physica MCR 301 s senzorskim sistemom stožecplošča (CP50-2; premer 50mm, kot 2°).



Slika 18: Rotacijski reometer Anton Paar Physica MCR 301 (52).

Amplitudni testi predstavljajo prvi korak k opredelitvi viskoelastičnega obnačanja snovi. S pomočjo njih določimo območje linearnega viskoelastičnega odziva (LVO) snovi na vneseno amplitudo strižne deformacije, γ^0 . Z amplitudnimi testi spremljamo spreminjanje dinamičnih modulov, G' in G'' , s γ^0 pri konstantni frekvenci oscilacije, ω . V območju LVO sta G' in G'' neodvisna od $\dot{\gamma}^0$ (oz. γ^0), na prehodu v območje nelinearnega viskoelastičnega obnačanja pa se začeta spreminjati s γ^0 (2, 3).

Z reometri z nastavljivo strižno napetostjo izvajamo meritve pri konstantni ω tako, da spreminjamo $\dot{\gamma}^0$ in merimo γ^0 kot odziv na sinusno delujočo strižno napetost. Območje linearnega viskoelastičnega odziva je v glavnem odvisno od ω , zato smo napetostne teste izvajali s spreminjanjem $\dot{\gamma}^0$ (povečevanje in zmanjševanje) pri konstantni $\omega = 1,59$ Hz ($\omega = 10$ rad/s) in sinusno spreminjajočo se deformacijo v deformacijskem območju $\gamma = 0,01$ i 100 (amplitude-sweep). Meritve smo izvajali pri $T=20^\circ \pm 0,1^\circ$ C.

Frekvenčni testi

Pri proučevanju raztopin HPMC ima poseben pomen spremljanje viskoelastičnega obnačanja pri pogojih majhnih strižnih deformacij. Nedestruktivni oscilacijski testi omogočajo materialu, da ohrani svojo strukturo, odziv materiala je zato posledica neporušene strukture ter tako nekakšen »prstni odtis« materiala (2). Posebno pozorni moramo biti na girino frekvenčnega območja, v katerem izvajamo frekvenčne teste. Potrebno je doseči dovolj nizke ω , ki zagotavljajo odziv materiala kot posledico časovno neodvisnega strukturnega dogajanja (10). Frekvenčne teste smo izvedli pri deformaciji $\gamma = 0,3\%$ in sinusno spreminjajoči frekvenci $\omega = 0,628$ i 628 Hz oz. 0,1 i 100 rad/s (frequency sweep). Meritve smo izvajali pri $T=20^\circ \pm 0,1^\circ$ C.

3.3.7 STATISTIČNA ANALIZA

Rezultate meritev smo statistično ovrednotili s pomočjo F-testa, kjer smo preskusili predpostavko o enakosti oziroma homogenosti populacijskih varianc (pri vrednosti $\check{U}=2P \leq 0,05$ sta aritmetični sredini značilno različni). S pomočjo dvorepega t-testa pa smo želeli ugotoviti verjetnost, da izvirata dva vzorca iz istih dveh temeljnih populacij, ki imata enako srednjo vrednost (pri vrednosti $\check{U}=2P \leq 0,05$ sta aritmetični sredini značilno različni) (53).

4. REZULTATI IN RAZPRAVA

FCR pomožnih snovi so tiste fizikalne in kemijske lastnosti, ki odločilno vplivajo na proizvodnjo in končni produkt ter jih lahko ovrednotimo v povezavi z določeno formulacijo in/ali proizvodnim procesom, saj je le-ta je v nekaterih primerih odvisna od kompleksnih interakcij med sestavinami formulacije in obremenitvami, povezanimi s postopkom izdelave. Kritično vlogo teh lastnosti za posamezen postopek izdelave ali za zagotavljanje kakovosti izdelka je potrebno dokazati že med razvojem formulacije. FRC lahko kontroliramo in so lahko predmet specifikacije kakovosti izdelka. V FRC-razdelku (13) za HPMC so navedeni preskusi, ki so kritični za njeno uporabo v vlogi tvorilca ogrodja za tablete s podaljšanim sproščanjem (navidezna viskoznost, stopnja substitucije, porazdelitev molekulskih mas, porazdelitev velikosti delcev in pretok prahov). V nadaljevanju se bomo osredotočili na določevanje navidezne viskoznosti s pomočjo različnih uveljavljenih analiznih metod: kapilarna viskoznost, rotacijska in oscilacijska viskoznost.

4.1 IZGUBA PRI SUŠENJU

HPMC je higroskopna (13, 28), zato smo na vseh vzorcih naredili izgubo pri sušenju. Omenjeni podatek smo upoštevali pri pripravi vodnih raztopin polimera HPMC različnih koncentracij. Iz rezultatov lahko opazimo (Preglednica 8), da delež izgube po sušenju zelo variira, zato so ključnega pomena pogoji shranjevanja polimera. Evropska farmakopeja navaja zahtevo za izgubo pri sušenju, ki je največ 5%, torej so naši rezultati glede na to zahtevo ustrezni.

Preglednica 8: Vrednosti izgube pri sušenju (%) določene po 1 uri sušenja v sušilniku pri 105°C ($\pm 2^\circ\text{C}$).

Oznaka v nalogi	Komercialno ime	Izguba po sušenju (%)
1	Methocel K100LV	2,53
2	Methocel K100LV	3,21
3	Methocel K4M	2,21
4	Methocel K4M	2,10
5	Methocel K4M	1,79
6	Methocel K4M	3,74
7	Methocel K4M	2,03
8	Methocel K15M	2,27
9	Methocel K15M	2,46
10	Methocel K100M	1,96
11	Methocel K100M	3,41
12	Metolose 90SH-4000	1,74
13	Metolose 90SH-4000	1,22
14	Metolose 90SH-4000 SR	1,09
15	Metolose 90SH-4000 SR	1,12
16	Metolose 90SH-4000 SR	1,51
17	Metolose 90SH-15 000 SR	1,24
18	Metolose 90SH-100 000 SR	1,18
19	Methocel E4M	2,23
20	Metolose 60SH-4000	0,96
21	Metolose 60SH-4000	0,80
22	Methocel F4M	3,54

4.2 DOLOŽEVANJE SPECIFIČNE GOSTOTE S PIKNOMETROM

Za izračun dinamične viskoznosti s pomočjo kapilarnega viskozimetra potrebujemo podatek o gostoti vzorca. Gostoto vzorcev 2% (m/m) raztopin HPMC (nazivna viskoznost 100 mPas in 4000 mPas) smo določili pri 20°C s pomočjo piknometra. V preglednici 9 je podana gostota kot povprečje treh doložitvev ter standardnim odklonom. Kljub temu, da so to visoko viskozne raztopine med njimi ni opaznih velikih razlik v gostoti. Pri polnjenju piknometra z 2% (m/m) raztopino HPMC je potrebna velika previdnost, saj je polnjenje le-tega zaradi visoko viskozne raztopine oteženo pri čemer moramo biti posebej previdni, da ne vnesemo zračnih mehurčkov. Rezultati meritev gostote s piknometrom so med seboj zelo ponovljivi, zato verjamemo, da z uporabo izmerjenih gostot pri izračunu navidezne viskoznosti določene s kapilanim viskozimetrom nismo vnažali dodatne variabilnosti/napake.

Preglednica 9: Vrednosti specifične gostote (g/cm^3) določene pri 20°C za vzorce z nazivno viskoznostjo 100 mPas in 4000 mPas ter standardni odklon.

Oznaka v nalogi	Komercialno ime	Gostota (g/cm^3)
1	Methocel K100LV	1,0042±0,00029
2	Methocel K100LV	1,0032±0,00026
3	Methocel K4M	1,0020±0,00028
4	Methocel K4M	1,0047±0,00040
5	Methocel K4M	1,0036±0,00090
6	Methocel K4M	1,0037±0,00014
7	Methocel K4M	1,0019±0,00043
12	Metolose 90SH-4000	1,0036±0,00025
13	Metolose 90SH-4000	1,0031±0,00054
14	Metolose 90SH-4000 SR	1,0032±0,00029
15	Metolose 90SH-4000 SR	1,0037±0,00038
16	Metolose 90SH-4000 SR	1,0027±0,00110
19	Methocel E4M	1,0034±0,00020
20	Metolose 60SH-4000	1,0036±0,00032
21	Metolose 60SH-4000	1,0030± 0,00035
22	Methocel F4M	1,0036±0,00085

4.3 DOLOŽEVANJE TOŁKE ZAMOTNITVE

Toľko zamotnitve 1% (m/m) vodne raztopine HPMC smo izvajali s hitrost segrevanja 10°C/minuto in smo jo doloľ ili razliľ nim substitucijskim tipom HPMC (preglednica 10). Iz preglednice je razvidno, da je toľka zamotnitve odvisna od tipa substitucije, kjer opazimo razlike. Tako ima tip substitucije 2208 (vzorci 1-18) najviľjo vrednost toľke zamotnitve, saj se molekule obarjajo v obmoľju med 70,0 in 74,9°C. Tip substitucije 2906 (vzorec 22) ima nekoliko niľje vrednosti toľke zamotnitve, saj vrednost znaľa 63,5°C, najniľje vrednosti pa so znaľilne za tip substitucije 2910 (vzorci 19-21) in sicer od 57,3 do 56,8°C. Znano je, da je toľka zamotnitve odvisna od vrste in koliľine substituent pripetih na celulozno verigo (15, 31, 32, 33, 54). Iz podatkov meritev C_p (preglednica 10) opazimo, da velľji kot je deleľ hidroksipropilnih skupin na celulozni verigi, viľja je C_p . Manjgi deleľ metilnih skupin (hidrofobni znaľaj) ģe dodatno prispeva k viľji vrednosti C_p , kar potrjujejo tudi navedbe v literaturi (15, 31, 32, 33, 54). Iz rezultatov meritev C_p opazimo, da imajo vzorci 14 - 16 niľjo C_p v primerjavi z enakovrednimi vzorci Methocela. Torej najniľjo vrednosti C_p med vzorci ima tip substitucije 2906, ki jim sledi tip substitucije 2910, najviľje vrednosti pa ima 2208, kar je v skladu z literturnimi podatki (15).

Naše meritve potrjujejo navedbe v literaturi, kjer je Viriden s sodelavci (15) ravno tako določala točko zamotnitve različnim substitucijskim tipom HPMC (USP 2910: 60SH50, USP 2906: 65SH50 in USP 2208: 90SH100SR in 90SH100) in sicer pri dveh vrednostih (50% in 96% transmittance). Ugotovili so, da je točka zamotnitve 1% (m/m) raztopin HPMC odvisna od molekulske mase in hidrofobnosti; torej velja kot je molekulska masa in nižja hidrofobnost (več hidrofilnih hidroksipropilnih skupin) molekule HPMC premakneta C_p k nižjim temperaturam. Najvišjo vrednost C_p so tako zasledili pri HPMC 90SH100, kateri so sledile 90SH100SR, 65SH50 ter 60SH50, slednja ima najnižjo C_p . To nakazuje (kljub temu, da so hidroksipropilne skupine bolj hidrofilne v primerjavi z metilnimi), da večje število hidroksipropilnih skupin zniža temperaturo točke zamotnitve. 90SH100SR ima večjo molekulsko maso v primerjavi s 60SH50, zato ima le-ta veliko nižjo C_p kljub temu, da ima večji delež metilnih skupin.

Preglednica 10: Rezultati meritev točke zamotnitve pri vzorcih 1% (m/m) vodnih raztopin HPMC s hitrostjo segrevanja 10°C/minuto.

Oznaka v nalogi	Komercialno ime	Tip substitucije	Točka zamotnitve (°C)
1	Methocel K100LV	2208	74,9±0,2
2	Methocel K100LV	2208	72,1±0,1
3	Methocel K4M	2208	73,9±0,2
4	Methocel K4M	2208	73,9±0,2
5	Methocel K4M	2208	73,6±0,5
6	Methocel K4M	2208	74,0±1,0
7	Methocel K4M	2208	74,6±0,2
8	Methocel K15M	2208	72,9±0,2
9	Methocel K15M	2208	70,8±0,2
10	Methocel K100M	2208	70,7±0,1
11	Methocel K100M	2208	70,0±0,2
12	Metolose 90SH-4000	2208	70,1±1,0
13	Metolose 90SH-4000	2208	71,1±0,4
14	Metolose 90SH-4000 SR	2208	71,4±0,1
15	Metolose 90SH-4000 SR	2208	70,9±0,2
16	Metolose 90SH-4000 SR	2208	71,4±0,3
17	Metolose 90SH-15 000 SR	2208	70,2±0,1
18	Metolose 90SH-100 000 SR	2208	70,5±1,1
19	Methocel E4M	2910	58,8±0,1
20	Metolose 60SH-4000	2910	57,3±0,1
21	Metolose 60SH-4000	2910	57,7±0,1
22	Methocel F4M	2906	63,5±0,1

Zanimal nas je vpliv velikosti delcev na točko zamotnitve, zato smo v ta namen presegali del vzorca 7 (tip substitucije 2208) na več frakcij. Za določitev točke zamotnitve smo uporabili dve frakciji delcev, in sicer delce manjše od 53 μm ter delce večje od 125 μm . Opazili smo, da imata nespresjana serija in delci manjši od 53 μm (74,7°C±0,2) skoraj identično točko

zamotnitve. Frakcija delcev večjih od $125\ \mu\text{m}$ pa ima toliko zamotnitve pri $73,7^\circ\text{C} \pm 1,6$, ki je sicer za 1°C nižja v primerjavi s predhodno omenjenima vzorcema, vendar je razlika nesignifikantna. Iz tega lahko zaključimo, da velikost delcev ne vpliva na C_p , kar se ujema tudi z literaturnimi podatki (15).

Čeleli smo preužiti tudi vpliv hitrosti segrevanja na toliko zamotnitve, zato smo hitrost segrevanja zmanjšali na $1^\circ\text{C}/\text{minuto}$ in izmerili C_p vzorcu 7. Pri teh pogojih je bila toliko zamotnitve pri $72,6^\circ\text{C} \pm 0,1$. Zaključimo lahko, da hitrost segrevanja vpliva na toliko zamotnitve, saj se doloži isti vzorec glede na hitrost segrevanja razlikuje za $2,1^\circ\text{C}$. S počasnejšim segrevanjem preiskovane raztopine HPMC ima polimer na razpolago več časa za vzpostavitev ravnotežja, posledično se polimer izobori pri nižji temperaturi. Pri tem ne smemo prezreti dejstva, da nižja hitrost segrevanja pomeni nekajkrat daljša trajanja o analizo doloži toliko zamotnitve v primerjavi s hitrejšim segrevanjem.

4.2 NAVIDEZNA VISKOZNOST 2% (m/m) VODNIH RAZTOPIN HPMC, DOLOŽENA S POMOČJO KAPILARNEGA VISKOZIMETRA

Navidezno viskoznost smo določali 2% (m/m) vodnim raztopinam HPMC pri 20°C . Uporabili smo kapilarna viskozimetra po Ubbelodhe-ju za območje viskoznosti 100 mPas in 4000 mPas. Vzorcem 8-11 ter 17 in 18 nismo določali kapilarne viskoznosti, zaradi prevelike gostote 2% (m/m) vodnih raztopin polimera. Rezultati izmerjenih navideznih viskoznosti so podani v Preglednici 11.

Preglednica 11: Navidezna viskoznost 2% (m/m) vodnim raztopinam HPMC pri 20°C , določena s kapilarnim viskozimetrom po Ubbelodhe-ju.

Oznaka v nalogi	Komercialno ime	viskoznost (mPas)
1	Methocel K100LV	$84,4 \pm 0,3$
2	Methocel K100LV	$99,0 \pm 0,1$
3	Methocel K4M	3856 ± 8
4	Methocel K4M	2356 ± 6
5	Methocel K4M	3794 ± 8
6	Methocel K4M	3821 ± 6
7	Methocel K4M	3133 ± 13
12	Metolose 90SH-4000	4617 ± 8
13	Metolose 90SH-4000	3668 ± 13
14	Metolose 90SH-4000 SR	3313 ± 8
15	Metolose 90SH-4000 SR	3520 ± 8
16	Metolose 90SH-4000 SR	4187 ± 6
19	Methocel E4M	2958 ± 8
20	Metolose 60SH-4000	3388 ± 10
21	Metolose 60SH-4000	2897 ± 6
22	Methocel F4M	3206 ± 8

Iz preglednice 11 zasledimo medserijsko variabilnost za vzorca z nazivno viskoznostjo 100 mPas proizvajalca Dow[®] (vzorca 1, 2), vendar varianci nista značilno različni ($P < 0,05$). Iz rezultatov lahko opazimo medserijsko variabilnost vzorcev proizvajalca Dow[®] (3-7, 19, 22) z nazivno viskoznostjo 4 000 mPas, kjer vzorec 4 izrazito odstopa od ostalih, kar potrjuje tudi statistično pomembna razlika ($P < 0,05$). Vse serije sicer ustrezajo specifikacijskim mejam, ki jih navaja proizvajalec glede viskoznosti z izjemo vzorca 4, vendar zaradi širokih meja opazimo različne »kakovosti« znotraj istega tipa oz. med različnimi tipi substitucije ter s tem povezano variiranje molekulske mase tekom proizvodnje. Iz tega sklepamo, da je molekulska masa serije 4 nižja od molekulske mase ostalih serij ter s tem posledično navidezna viskoznost. Ravno tako opazimo variabilnost med vzorci proizvajalca Shin Etsu[®] (12-16, 20, 21) z nazivno viskoznostjo 4 000 mPas, kjer pa razlike niso statistično pomembne ($P < 0,05$). Variabilnost lahko opazimo tudi med obema proizvajalcema in ni odvisna od substitucijskega tipa HPMC. Eden izmed možnih vzrokov za to, kot tudi za variranje molekulskih mas bi lahko bile tudi različne vhojene surovine pri izdelavi polimera (Dow in bombaž, Shin Etsu in les).

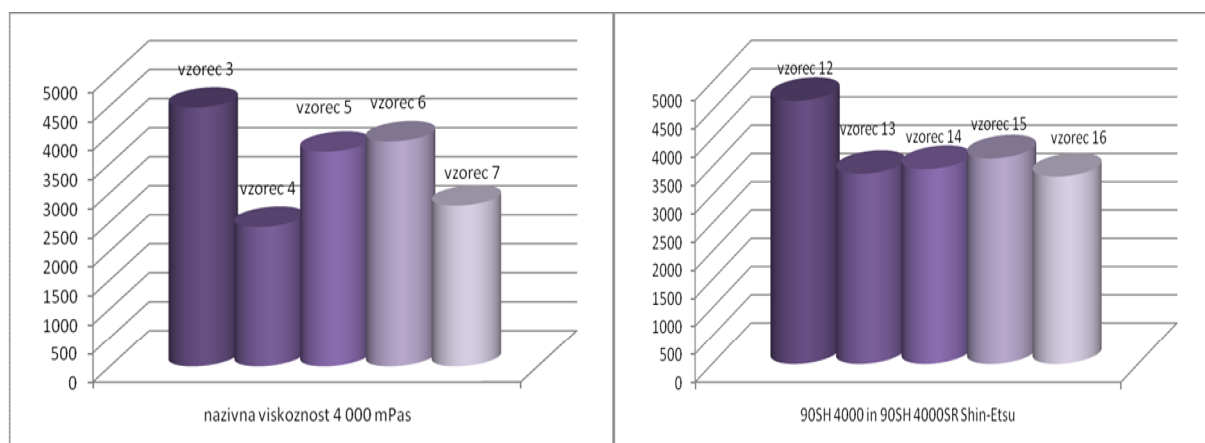
4.3 NAVIDEZNA VISKOZNOST 2% (m/m) VODNIH RAZTOPIN HPMC, DOLOŽENA Z ROTACIJSKIM VISKOZIMETROM

Navidezno viskoznost 2% (m/m) vodnim raztopinam HPMC smo določali tudi s pomočjo rotacijskega viskozimetra, kjer je določanje viskoznosti bolj objektivno v primerjavi s kapilarnim viskozimetrom. Viskoznost smo na ta način določili HPMC vzorcem z nazivno viskoznostjo 100 mPas, 4 000 mPas, 15 000 mPas ter 100 000 mPas (preglednica 12), pri čemer smo opazovali medserijsko variabilnost znotraj istega substitucijskega tipa HPMC pri istem proizvajalcu, med različnimi substitucijskimi tipi enega proizvajalca ter med dvema proizvajalcema.

Preglednica 12: Rotacijska viskoznost za vzorce HPMC izmerjena pri 20°C, kjer vrednost predstavlja povprečje 15-ih meritev s standardnim odklonom.

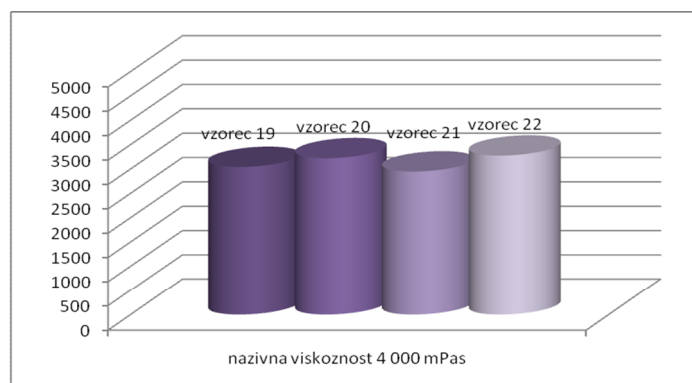
Oznaka v nalogi	Komercialno ime	viskoznost (mPas)
1	Methocel K100LV	84,7±0,3
2	Methocel K100LV	92,0±0,4
3	Methocel K4M	4464±62
4	Methocel K4M	2412±60
5	Methocel K4M	3707±101
6	Methocel K4M	3884±162
7	Methocel K4M	2779±12
8	Methocel K15M	11800±790
9	Methocel K15M	14377±294
10	Methocel K100M	87111±1339
11	Methocel K100M	70278±828
12	Metolose 90SH-4000	4666±103
13	Metolose 90SH-4000	3376±52
14	Metolose 90SH-4000 SR	3461±31
15	Metolose 90SH-4000 SR	3650±37
16	Metolose 90SH-4000 SR	3328±38
17	Metolose 90SH-15 000 SR	11417±642
18	Metolose 90SH-100 000 SR	82789±1935
19	Methocel E4M	3041±15
20	Metolose 60SH-4000	3221±14
21	Metolose 60SH-4000	2948±4
22	Methocel F4M	3275±13

V preglednici 12 so podane povprečne vrednosti meritev 2% (m/m) vodnih raztopin HPMC glede na tip substitucije, molekulsko maso in proizvajalca. Proizvajalec Dow[®] proizvaja dokaj ponovljive serije polimera HPMC z nazivno viskoznostjo 100 mPas (vzorec 1 in 2), kar pa ne moremo trditi za nazivno viskoznost 4 000 mPas (vzorci 3-7, 19, 22). Statistično pomembno razliko ($P < 0,05$) zaznamo zlasti za tip substitucije 2208 med vzorcem 4 (vzorec ne ustreza specifikacijskim mejam proizvajalca) ter vzorci 5, 6 in 7, kar smo ugotovili tudi že pri določanju navidezne viskoznosti s pomočjo kapilarnega viskozimetra (preglednica 11).



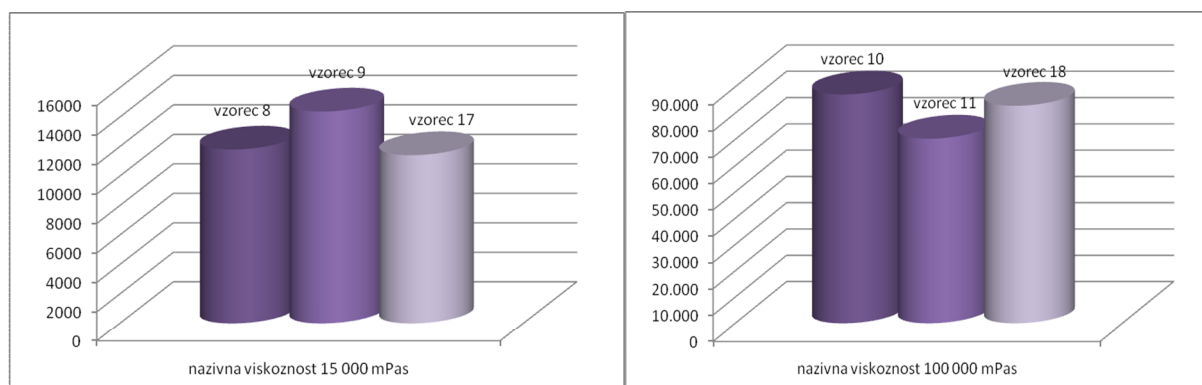
Slika 19: Primerjava povprečja meritev 2% (m/m) vodnih raztopin HPMC z rotacijskim viskozimetrom z nominalno viskoznostjo 4000 mPas (levo Dow[®] ter desno Shin Etsu[®]).

Iz slike 19 levo lahko opazimo veliko medserijsko variabilnost med vzorci polimera proizvajalca Dow[®]. Medserijsko variabilnost zasledimo tudi pri proizvajalcu Shin Etsu, le da je tu manjša in statistično ne pomembna le med vzorcem 12 in 13. Vzorci 14-16 so namenjeni pripravi oblik spodaljšanim sproglanjem (manjša velikost delcev), kjer opazimo zelo lepo ponovljivost v proizvodnji polimera.



Slika 20: Primerjava povprečja meritev 2% (m/m) vodnih raztopin HPMC z rotacijskim viskozimetrom z nominalno viskoznostjo 4 000 mPas različnih substitucijskih tipov (tip substitucije 2910: vzorec 19 Dow[®] ter vzorec 20 in 21 Shin Etsu[®], ter tip substitucije 2906 vzorec 22 proizvajalca Dow[®]).

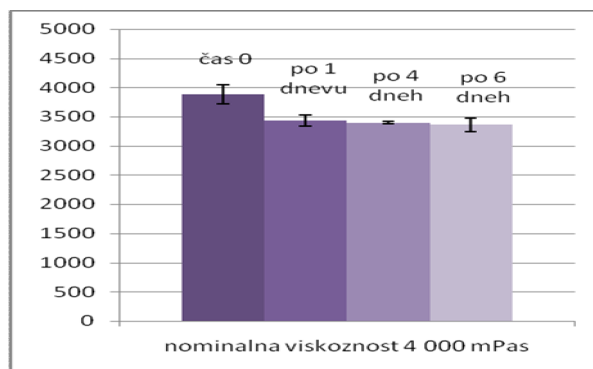
Iz primerjave slik 19 in 20 in je razvidno, da tip substitucije vpliva na variabilnost molekulskih mas in s tem posledično na določitev navidezne viskoznosti. Vzorci substitucijskih tipov 2910 in 2906 imajo v primerjavi s tipom substitucije 2208 nižje navidezne viskoznosti 2% (m/m) vodnih raztopin HPMC polimera. Dokaj široke meje substitucije z metilno in hidroksipropilno skupino znotraj enaga tipa polimera HPMC lahko dopuščajo različne lastnosti polimera.



Slika 21: Primerjava povprečja meritev 2% (m/m) vodnih raztopin HPMC z rotacijskim viskozimetrom z nominalno viskoznostjo 15 000 mPas (vzorec 8 in 9 Dow[®] ter vzorec 17 Shin Etsu[®]) in 100 000 mPas (vzorec 10 in 11 Dow[®], vzorec 18 Shin Etsu[®]).

Med vzorci 15 000 mPas je opazna medserijska variabilnost (vzorci 8 in 9; statistično pomembna razlika) proizvajalca Dow[®], tudi med proizvajalcema opazimo razliko, ki je statistično pomembna med vzorcema 9 in 17 (slika 21 levo). Za boljšo primerjavo bi seveda

morali imeti na razpolago več serij HPMC z nazivno viskoznostjo 15 000 mPas. Podobno lahko zaključimo za vzorce nominalne viskoznosti 100 000 mPas (slika 21 desno), kjer je razlika med vzorcema 10 in 11 statistično pomembna, ravno tako tudi med vzorcema 11 in 18. Predvidevamo, da bi se profil sprožanja ZU iz tako pripravljenih hidrofilnih ogrodnih tablet razlikoval v primerjavi s tabletami pripravljenih iz HPMC, ki ustreza proizvodjalčevim mejam za navidezno viskoznost. Potrebno pa je poudariti tudi to, da je priprava 2% vodnih raztopin HPMC z nazivno viskoznostjo 15 000 in 100 000 mPas zelo težavna, saj se mora vzorec enakomerno dispergirati v vroči vodi. V primeru nedispergiranja nastanejo skupki neomoljenega HPMC polimera, okoli katere nastane gelska plast in prepreči nastanek homogene raztopine HPMC polimera, tudi ko se raztopina ohladi in postane polimer topen. Posledica tega pa je opazna večja standardna deviacija za omenjene vzorce.



Slika 22: Navidezna viskoznost 2% (m/m) vodnih raztopin HPMC proizvajalca Dow® (vzorec 6) nominalne viskoznosti 4 000 mPas takoj po pripravi, po 1 dnev, 4 dneh in 6 dneh od priprave. Stolpec predstavlja povprečje petnajstih meritev, na katerem je podan tudi standardni odklon.

Zanimal nas je vpliv časa meritve po pripravi raztopine polimera na navidezno viskoznost 2% (m/m) vodnih raztopin polimera. V ta namen smo hkrati pripravili tri paralelke (tri raztopine istega vzorca). Nato smo izmerili rotacijsko viskoznost tem vzorcem kmalu po pripravi (po približno 6 urah), naslednji dan (po 1 dnev), po štirih in po šestih dneh od priprave raztopin polimera. Iz slike (slika 22) opazimo, da je viskoznost takoj po pripravi višja v primerjavi z meritvami, ki smo jih izvedli po 1 dnev, 4 oz. 6 dneh. Znižanje viskoznosti je statistično signifikantno za vzorce, katerim viskoznost smo pomerili po pripravi in meritve po 1 dnev od priprave. To si lahko razlagamo s tem, da je sistem potreboval določen čas da se hidratira in tudi stabilizira oziroma da pride do optimalne strukturiranosti polimernih verig v hidrogelu, kar ima za posledico nižjo viskoznost. V sistem smo vnesli veliko energije, zato je pomembno, da se meritev izvaja kasneje in ne takoj po pripravi, saj se na ta način vzpostavi ravnotežje oziroma konstantne pogoje. Kasnejše meritve viskoznosti se ne spreminjajo statistično signifikantno od meritev takoj po prvem dnev (npr. 1 in 6 dan).

Do podobnih rezultatov oziroma ugotovitev smo prišli tudi za 2% (m/m) vodne raztopine HPMC z nazivno viskoznostjo 15 000 mPas in 100 000 mPas. Zaključimo lahko, da je izvajanje meritev navidezne viskoznosti 2 % (m/m) polimernim raztopinam HPMC najboljše en dan po pripravi.

Proučili smo tudi vpliv zračnih mehurčkov (vnesemo jih med samo pripravo raztopine) na samo meritev, zato smo vzorce centrifugirali (3 minute pri 3000 obr/min). Prišli smo do zaključka, da mehurčki ne vplivajo na meritev (velika večina se jih do drugega dne sama izloči iz raztopine), saj med meritvami ni bilo opaznih razlik.

Poudarimo lahko, da je opazna variabilnost med posameznimi serijami istega proizvajalca, ki je statistično signifikantna znotraj istega tipa HPMC (Dow®) z nazivno viskoznostjo 4 000 mPas. To smo dokazali tudi v raziskavi (55), kjer smo preučevali vpliv navidezne viskoznosti kot FRC parametra na sproščanje slabo topne ZU iz hidrofilnih ogrodnih tablet. Ugotovili smo, da je znotraj istega substitucijskega tipa (2208 in 4 000 mPas) veliko večja razlika v viskoznosti (kapilarna in rotacijska) kot pa je razlika v razmerju metilnih in hidroksipropilnih substitucijskih skupin (55). Zato smo se odločili, da izdelamo tablete iz HPMC vzorca 4 in HPMC vzorca 3. Tablete, narejene iz obeh vzorcev so zagotavljale podaljšano sproščanje težko topne ZU (natrijev diklofenakat). Opazili pa smo, da se je tableta iz polimera HPMC vzorca 4 popolnoma erodirala pred časom 20 ur, med tem ko je bila tableta iz polimera HPMC vzorca 3 opazna tudi po tem času. Iz tablete iz vzorca 3 je bilo sproščanje ZU počasnejše, kar lahko razlagamo z razliko v viskoznosti: HPMC polimer vzorec 3 ima večjo viskoznost in s tem večjo molekulsko maso v primerjavi s polimerom HPMC vzorca 4. Erozijska polimera HPMC vzorca 3 je počasnejša, debelina gelske plasti zato debelejša ter sproščanje ZU počasnejše. Večja molekulska masa pomeni večjo viskoznost polimera pri čemer je c_{krit} nižja. Viskoznost nima večjega vpliva na sproščanje ZU v začetnih fazah, ima pa odločilno vlogo pri tvorbi gela in posledično vpliva na hitrost sproščanja ZU.

Zaključili smo, da variabilnosti med serijami istega proizvajalca privedejo do razlik v profilu sproščanja ZU, kljub temu da so vsi parametri v predpisanih mejah s strani proizvajalca (široke meje). Zato je ključnega pomena poznavanje fizikalno-kemijskih lastnosti pomožnih snovi ter kritično vrednotenje specifikacijskih mej nekaterih s funkcionalnostjo povezanih lastnosti pomožnih snovi.

Iz primerjave kapilarne in rotacijske metode določanja navidezne viskoznosti opazimo, da so vrednosti kapilarno določene viskoznosti (preglednica 11) nekoliko nižje v primerjavi z rotacijskimi (preglednica 12). Proizvajalci pa nominalno viskoznost večeje na določitev s kapilarnim viskozimetrom, čeprav so meritve z rotacijsko metodo bolj zanesljive.

4.5 VISKOELASTIČNE LASTNOSTI HIDRATIRANEGA HPMC

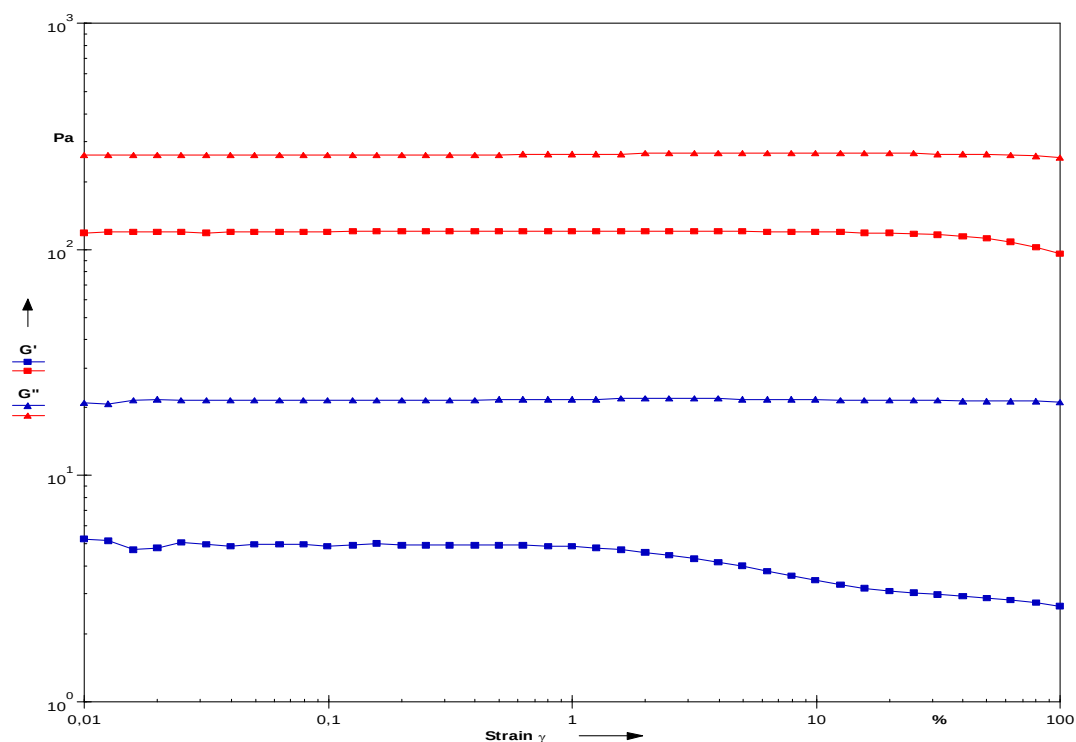
Snovi vsebujejo tako viskozne (plastilne) kot tudi elastične lastnosti. Za njihovo opredelitev je zelo uporabna merilna tehnika oscilacijska reometrija, saj omogoča vpogled v strukturo sistema brez porušanja le-te. Metoda prinaša prednosti kot so nedestruktivnost, hitrost in fleksibilnost, ter majhna količina potrebnega vzorca (1, 8, 51). Z namenom, da bi opredelili viskoelastične lastnosti vodnim disperzijam HPMC (delež elastičnega in plastilnega modula), smo pripravili koncentrirane koloidne raztopine polimera različnih tipov HPMC za tiste vzorce, kjer smo zaznali opazne razlike v navidezni viskoznosti določeni s kapilano in rotacijsko metodo (vzorci: 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 19, 20, 22). Pripravili smo jih v različnih koncentracijah (1%, 2%, 4%, 5%, 6% in 10%).

Viskoelastično obnašanje koncentriranih polimernih raztopin (gelov) smo preučevali s pomočjo dinamičnih ali oscilatornih meritev, med katere spadajo amplitudni in frekvenčni testi. Najprej smo izvedli amplitudne teste s pomočjo katerih smo določili linearno viskoelastično območje (LVO). To je območje, kjer zagotovimo nedestruktivnost metode. V tem območju se elastični (G') in viskozni modul (G'') z deformacijo ne spreminjata ter je tan delta (δ) neodvisen od deformacije. To je torej območje, kjer so napetosti, ki delujejo na sistem takšne, da ohranijo njegovo notranjo strukturo. Parameter, ki določa prehod iz LVO v območje nelinearnega viskoelastičnega odziva (NVO), je kritična amplituda strigne deformacije γ_{krit}^0 (3, 51).

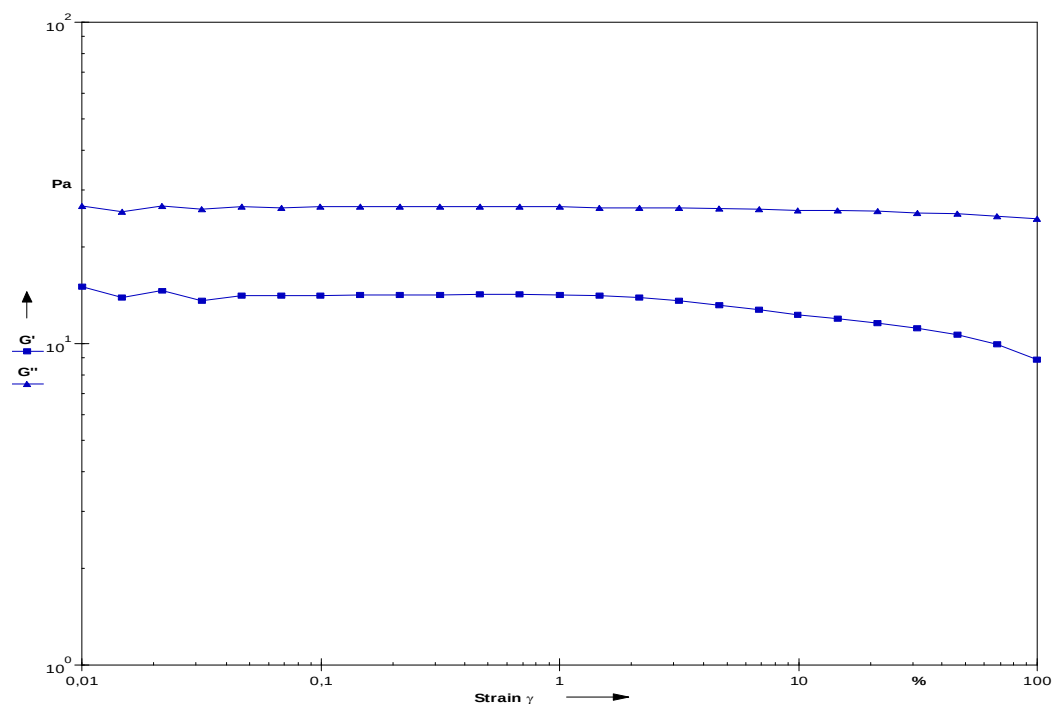
- Amplitudni testi

Na podlagi amplitudnih testov določimo LVO, v katerem je potrebno izvajati frekvenčne teste. Pri gibkih gelih je vrednost kritične strigne deformacije premaknjena k precej večjim vrednostim glede na kritično strigno deformacijo, zlasti ilne za disperzne sisteme. Za gibke gele je poleg tega zlasti tudi, da sta vrednosti obeh dinamičnih modulov G' in G'' v istem velikostnem razredu, med tem ko je pri močnejših gelih G' za nekaj velikostnih redov večji od G'' (2, 8, 51).

Za območje LVO velja, da sta oba modula G' in G'' neodvisna od amplitude strigne deformacije. Rezultati amplitudnih testov za vodne polimerne disperzije HPMC polimera so pokazali, da je spreminjanje obeh dinamičnih modulov z amplitudo strigne deformacije odvisno od vrste in koncentracije polimera (slike 23-27).

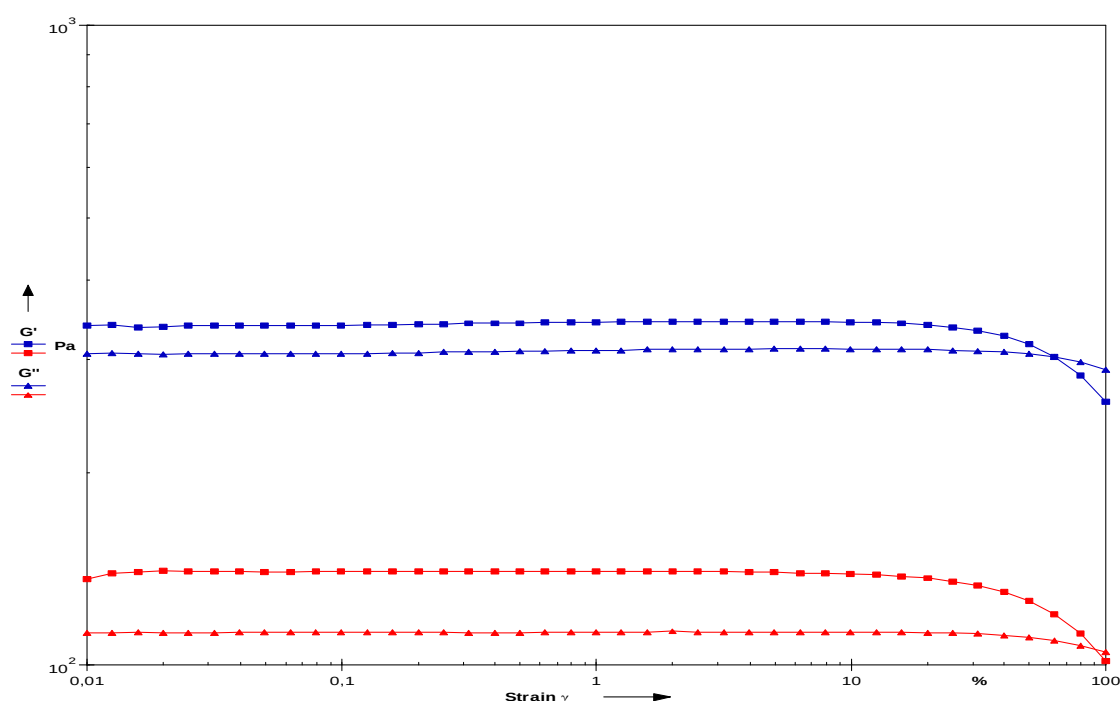


Slika 23: Spreminjanje G' in G'' z amplitudo strižne deformacije za 5% vodno disperzije HPMC polimera vzorca 1(K100LV) (modro) ter 10% vodno disperzije istega vzorca (rdeč e); amplitudni test pri frekvenci oscilacije 1,59 Hz in temperaturi 20°C.



Slika 24: Spreminjanje G' in G'' z amplitudo strižne deformacije za 1% vodno disperzije HPMC polimera vzorca 5 (K4M); amplitudni test pri frekvenci oscilacije 1,59 Hz in temperaturi 20°C.

Slika 23 prikazuje amplitudna testa vzorca 1 (K100LV) v dveh koncentracijah (5% in 10%), kjer opazimo, da imamo opravka s polimernima raztopinama ($G'' > G'$). Na sliki 24 je prikazan amplitudni test za 1% vodno disperzijo vzorca 5. Oblika krivulje oz. vrednosti obeh dinamičnih modulov (G' in G'') od amplitude strižne deformacije je značilnost polimernih raztopin. V območju LVO sta oba dinamična modula (G' in G'') neodvisna od amplitude strižne deformacije, ko pa je dosežena kritična amplituda strižne deformacije pa začne najprej upadati elastična komponenta G' , in šele pri višjih amplitudah strižne deformacije tudi viskozna komponenta G'' . Pri nadaljnjem povečevanju amplitude strižne deformacije upadata obe komponenti (sliki 23 in 24).

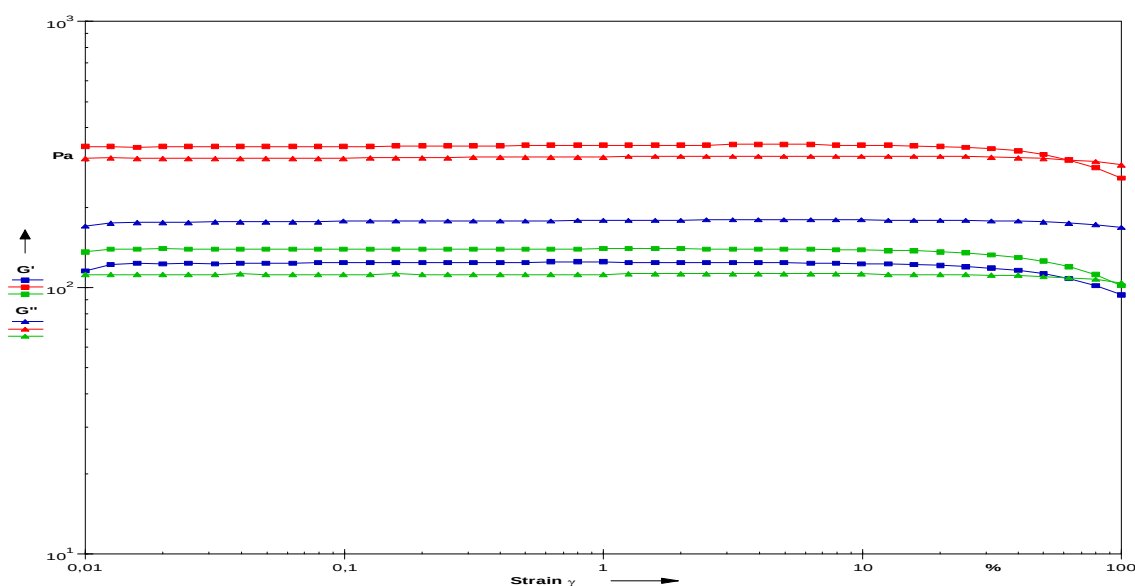


Slika 25: Spreminjanje G' in G'' z amplitudo strižne deformacije za 2% vodno disperzije HPMC polimera vzorca 11 (K100M) (rdeče) ter 4% vodno disperzije vzorca 9 (K15M) (modro): amplitudni test pri frekvenci oscilacije 1,59 Hz in temperaturi 20°C.

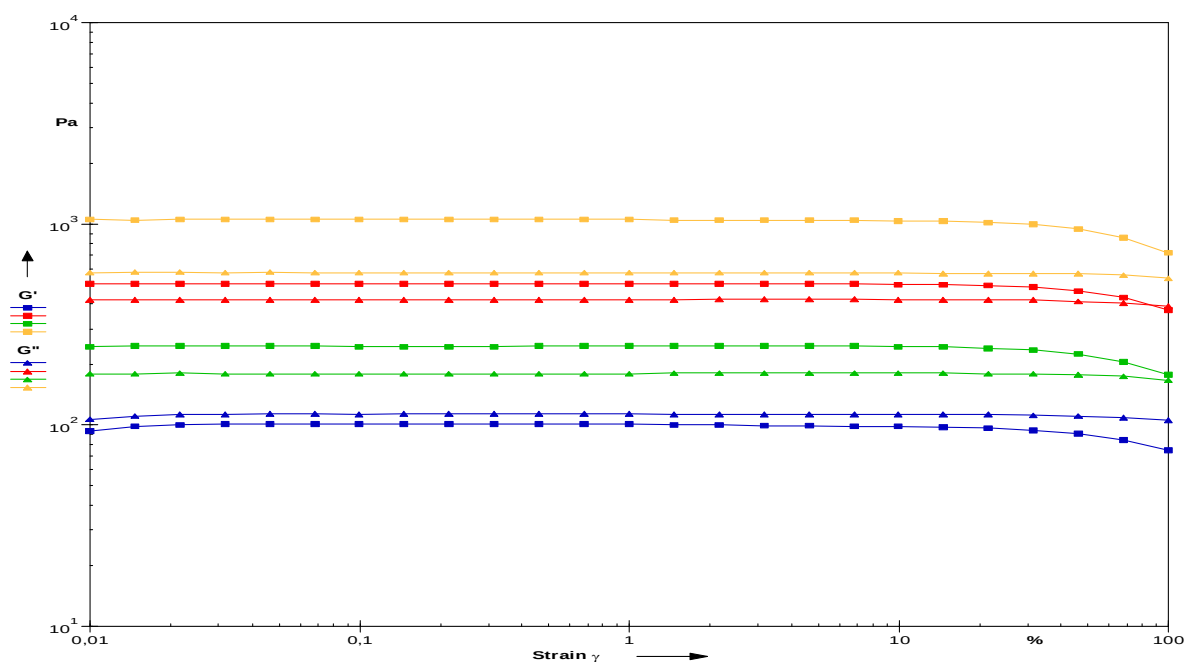
Pri polimerih HPMC K100LV in K4M v preskušanih koncentracijah ne moremo govoriti o gelski strukturi, pač pa le o koncentriranih polimernih disperzijah. V primeru, da bi presegli kritično koncentracijo polimera (omogoča nastanek gelske strukture) bi opazili, da pri določeni vrednosti amplitude strižne deformacije, ki določa prehod iz LVO v NVO, vrednost elastičnega modula G' izrazito pade. Spreminjanje viskoznega modula G'' z amplitudo strižne deformacije pa bi bilo močno odvisno od koncentracije polimera, kjer nad določeno koncentracijo polimera iz LVO v NVO vrednost viskoznostnega modula G'' najprej rahlo naraste in šele za tem izrazito pade (8). Na sliki 25 sicer nimamo opravka z močnim gelom

($G' > G''$), opazimo pa, da je elastični modul G' nad viskoznim modulom G'' , kar nakazuje na disperzijo s gibkim gelskim značajem. Slika 26 prikazuje dinamične module tako za polimerno raztopino (vzorec 4 - K4M), kot za polimerno raztopino s gibkim gelskim značajem (vzorca 9 - K15M in 11 - K100M). V primeru 6% raztopine polimera K15M ter 6% in 10% raztopine polimera K100M opazimo, da so vrednosti G' nad G'' , kar nakazuje na gelsko strukturo (slika 27). Ta je zlasti izrazita pri 10% raztopini K100M, kjer se vrednosti modulov razlikujeta za celo dekada.

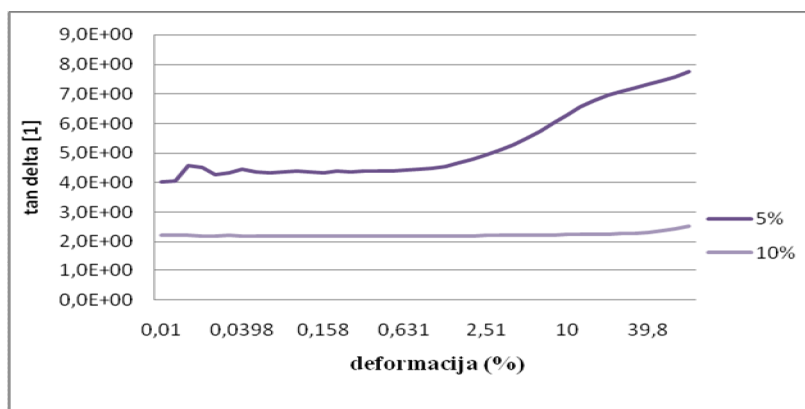
V splošnem velja, da imajo bolj strukturirani sistemi (geli), krajše viskoelastično območje, oziroma da je kritična amplituda deformacije nižje. Koncentrirane polimerne raztopine in gibki geli imajo kritično amplitudo višje v primerjavi z geli. Iz naših meritev amplitudnih testov smo ugotovili, da imajo preiskovani vzorci relativno široko LVO, kar nakazuje na to, da nimamo opravka z močnimi geli. Za nadaljnje frekvenčne reometrične teste smo določili amplitudo deformacije 0,3. Omenjena amplituda deformacije je za vse preizkušene sisteme pod kritično mejo in s tem zagotavlja linearne pogoje merjenja. Amplitudni testi so namenjeni določitvi LVO (kar je zelo pomembno), ne podajo pa veliko podatkov o lastnosti vzorca. Mehanski spektri vzorcev so si po obliki precej podobni, razlikujejo se le po vrednosti parametrov. Višje koncentrirani vzorci imajo vrednosti za $\tan \delta$ nižje, kar pomeni, da elastični delež s koncentracijo pridobiva glede na plastični (slika 28 in slika 29), oziroma koloidne raztopine z naraščajočo koncentracijo prehajajo v gibko gelsko strukturo.



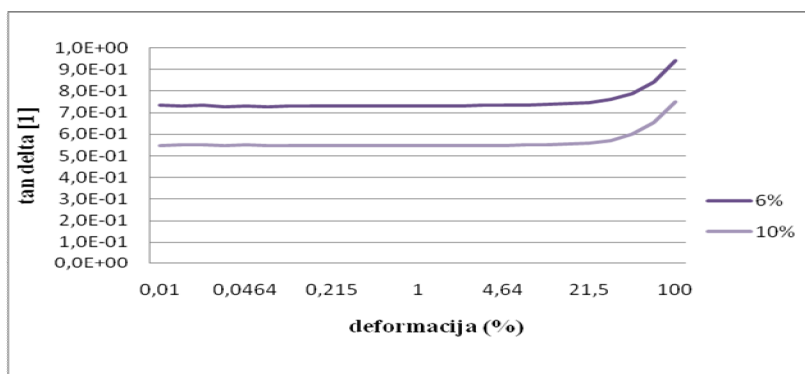
Slika 26: Spreminjanje G' in G'' z amplitudo strigne deformacije za 2% vodno disperzije HPMC polimera vzorca 11 (K100M) (zeleno) ter 4% vodni disperziji vzorca 9 (K15M) (rdeč) in vzorca 4 (K4M) (modro): amplitudni test pri frekvenci oscilacije 1,59 Hz in temperaturi 20°C.



Slika 27: Spreminjanje G' in G'' z amplitudo strigne deformacije za 6% in 10% vodne disperzije HPMC polimera vzorca 11 (K100M) (6% - zeleno, 10% - rumeno) ter vzorca 9 (K15M) (6% - modro, 10% - rdeč e): amplitudni test pri frekvenci oscilacije 1,59 Hz in temperaturi 20°C.



Slika 28: Tan delta (razmerje med G' in G'') v odvisnosti od amplitude deformacije za polimerno raztopino HPMC vzorca 1 (K100LV) različnih koncentracij (5%, 10%), $\omega = 1,59$ Hz in $T=20^\circ\text{C}$.

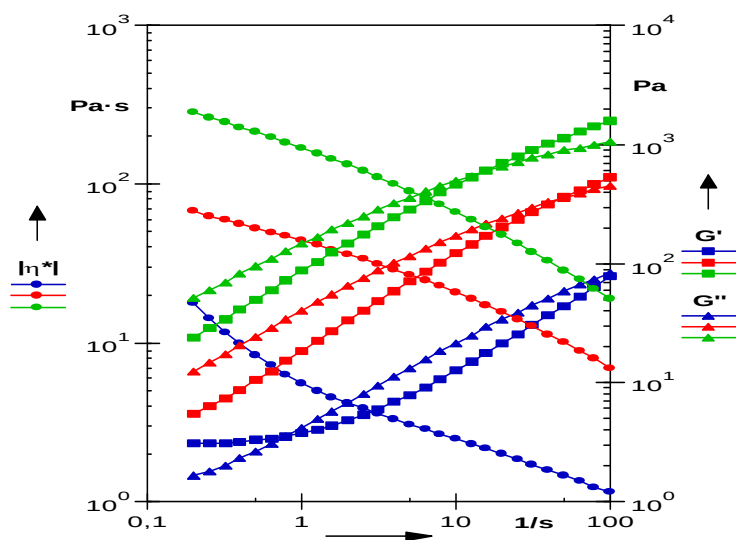


Slika 29: Tan delta (razmerje med G' in G'') v odvisnosti od amplitude deformacije za polimerno raztopino HPMC vzorca 11 (K100M) različnih koncentracij (6%, 10%), $\omega = 1,59$ Hz in $T=20^\circ\text{C}$.

- Frekvenčni testi

Frekvenčna odvisnost dinamičnih modulov predstavlja prstni odtis materiala (2). Posebno moramo biti pozorni na široko frekvenčnega območja v katerem izvajamo test. Med eksperimentom je potrebno doseči dovolj nizke ω , ki zagotavljajo odziv materiala kot posledico časovno neodvisnega strukturnega dogajanja (56). Zaradi nedestruktivne narave frekvenčnih testov je mogoče na osnovi poznavanja frekvenčne odvisnosti dinamičnih modulov v pogojih LVO sklepati na strukturne značilnosti proučevanega materiala. S pomočjo frekvenčnih testov smo želeli ugotoviti notranjo strukturo polimernih raztopin ter interakcije med polimernimi molekulami tako, da smo spremljali vrednosti dinamičnih modulov G' , G'' , $\tan \delta$ ter η^* . Na podlagi teh meritev smo lahko opredelili delež elastičnega in plastičnega doprinosa k viskoelastičnemu odzivu polimernih raztopin. Mehanski spektri frekvenčnih testov so prikazani na slikah od 30 do 34.

Slika 30 prikazuje odvisnost elastičnega G' in viskoznega G'' modula ter kompleksne viskoznosti $[\eta^*]$ od koncentracije polimera vzorca 7 (K4M). Oblika spektra 2% (m/m) vodne raztopine vzorca 7 kaže na polimerno raztopino, kjer se verige med seboj prepletajo. Tako elastični G' kot tudi viskozni G'' modul sta močno odvisna od frekvence.

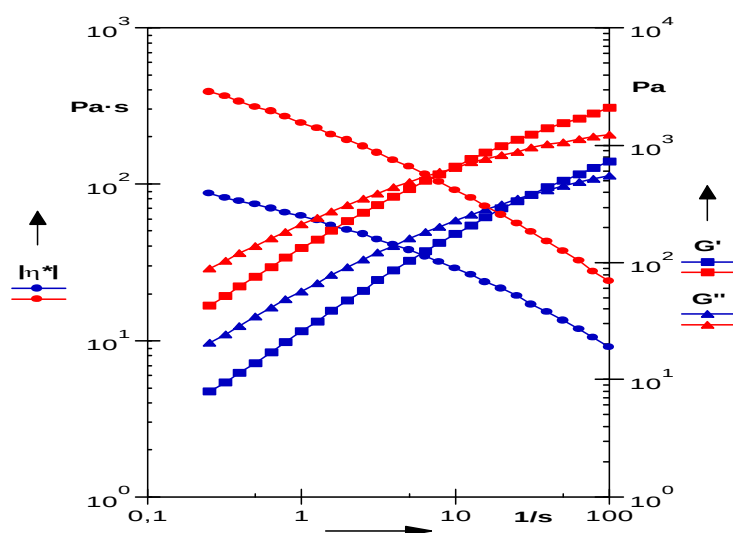


Slika 30: Odvisnost G' , G'' in $[\eta^*]$ od frekvence za vzorec 7 (K4M) različnih koncentracij (2% modro, 4% rdeče in 6% zeleno) pri konstantni amplitudi strižne deformacije 0,3 in temperaturi 20°C.

Podobno lahko trdimo tudi za 4 in 6% raztopine vzorca, le da se točka prekrivanja z višanjem koncentracije polimera premika k nižjim frekvencam. V primeru 2% raztopine polimera vzorca 7 (K4M) verjetno vidimo omejitev območja merjenja za uporabljen merilni sistem.

Pod toľ ko prekrigãnja prevladuje viskozni G'' modul nad elastiľnim G' , nad toľ ko prekrigãnja pa nasprotno. Pri niľjih frekvencah imajo polimerne verige dovolj ľasa, da sledijo vsiljenim spremembam, se uredijo v smeri vsiljene deformacije in se obnaľajo kot viskozne tekoľine. Z velãnjem frekvence pa so spremembe tako hitre, da jim polimerne verige ne morejo slediti, pri tem se obnaľajo kot elastiľno trdno telo (8, 51). Kompleksna viskoznost z velãnjem koncentracije in molekulske mase polimera naraľa, z velãnjem frekvence pa upada (slika 30 in 31).

Podobno kot za vzorec 7 (K4M) lahko trdimo tudi za ostale vzorce (slike 32-34), ki izkazujejo lastnosti polimernih raztopin.



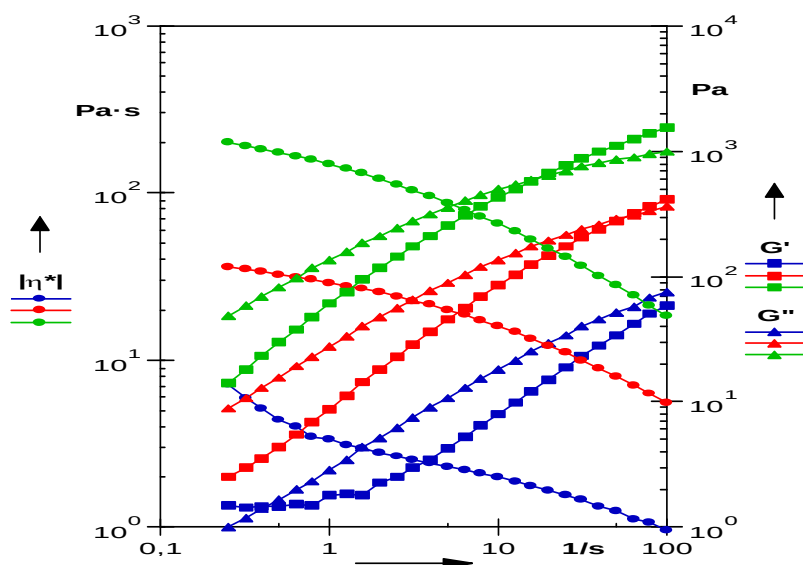
Slika 31: Odvisnost G' , G'' in $[\eta^*]$ od frekvence za vzorec 9 (K15M) razliľnih koncentracij (4% modro, 6% rdeľe).

Preglednica 13: Odvisnost toľke prekrigãnja od vrste polimera in njegove koncentracije.

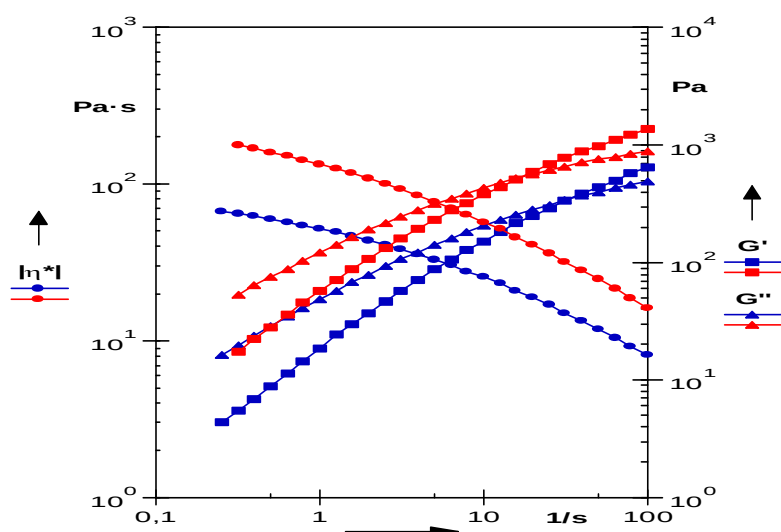
Oznaka v nalogi	Komercialno ime	Toľka prekrigãnja 4% (1/s)	Toľka prekrigãnja 6% (1/s)
4	Methocel K4M	/	15,8
5	Methocel K4M	25,1	7,94
7	Methocel K4M	39,8	12,6
13	Metolose 90SH-4000	25,1	7,94
19	Methocel E4M	50,1	15,8
20	Metolose 60SH-4000	31,6	15,8
22	Methocel F4M	39,8	20

Preglednica 13 podaja odvisnosti toľke prekrigãnja od vrste polimera in njegove koncentracije (4% in 6% vodne raztopine polimera) z nazivno viskoznostjo 4 000 mPas. Vzorci 4, 5 in 7 nakazujejo na veliko medserijsko varabilnost med proizvodnjami polimera HPMC istega

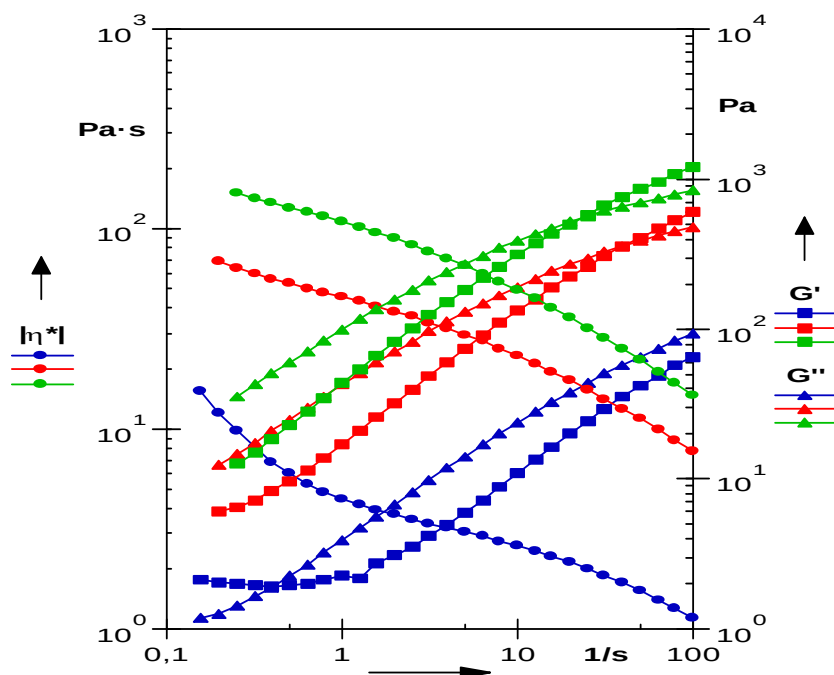
substitucijskega tipa proizvajalca Dow®. Omenjeni vzorci se razlikujejo tudi v vrednosti navidezne viskoznosti (kapilarna in rotacijska metoda merjenja - preglednici 11 in 12) iz česar lahko zaključimo, da imajo vzorci z nižjo navidezno viskoznostjo točko prekrivanja pri višjih frekvencah oscilacije. To potrjuje tudi primerjava med obema proizvajalcema (vzorec 5 in 13), ki imata podobne vrednosti navidezne viskoznosti in točke prekrivanja. Vzorci 19, 20 in 22 pripadajo bolj substituiranim tipom polimer HPMC. Opazimo, da večja stopnja substitucije polimera pomeni premik točke prekrivanja k večjim frekvencam oscilacije (6% raztopine polimera).



Slika 32: Odvisnost G' , G'' in $[\eta^*]$ od frekvence za vzorec 19 (E4M) različnih koncentracij (2% modro, 4% rdečo in 6% zeleno).

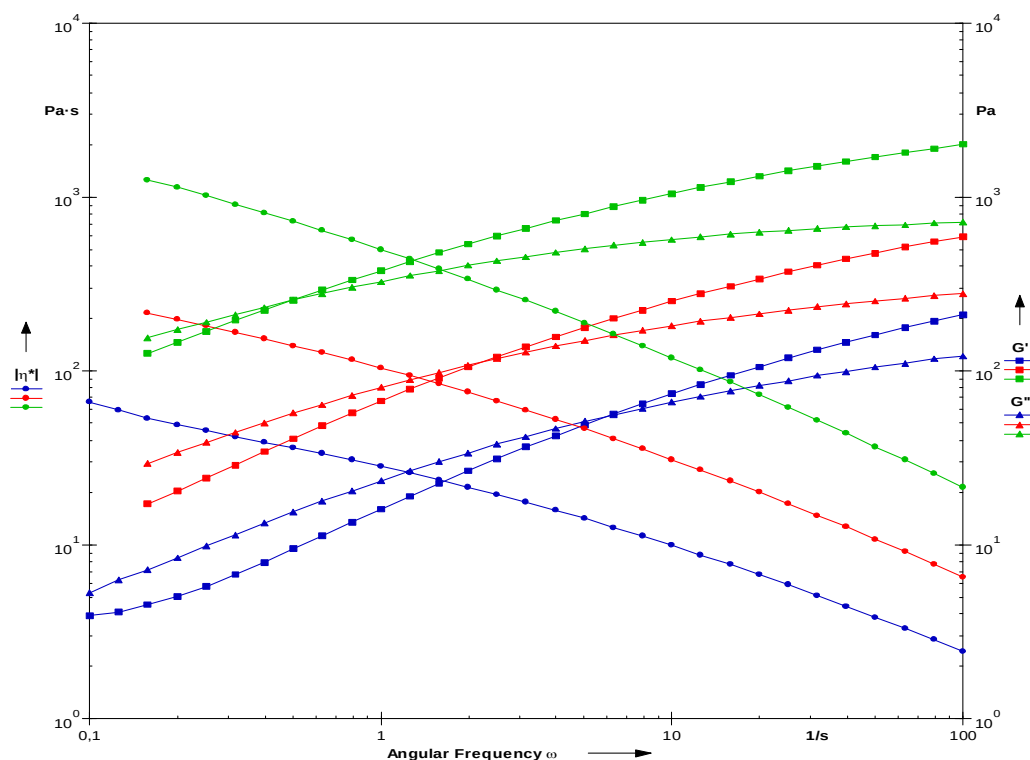


Slika 33: Odvisnost G' , G'' in $[\eta^*]$ od frekvence za vzorec 20 (60SH-4000) različnih koncentracij (4% modro, 6% rdečo).

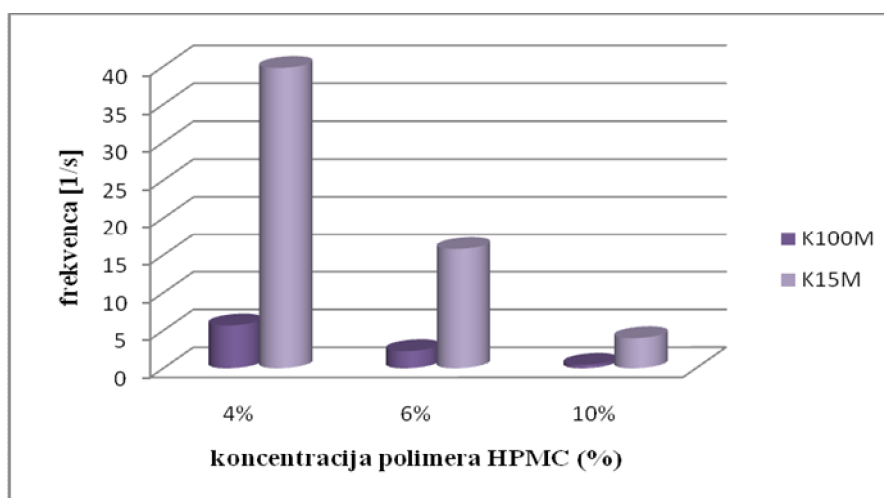


Slika 34: Odvisnost G' , G'' in $[\eta^*]$ od frekvence za vzorec 22 (F4M) različnih koncentracij (2% modro, 4% rdeče in 6% zeleno).

Prehajanje raztopin v gibko gelsko strukturo je opazna zlasti pri K100M (10% raztopina polimera), kjer lahko govorimo o gibki gelski strukturi (slika 35). Elastični modul G' prevladuje nad viskoznim G'' v večjem delu frekvenčnega območja v primeru 10% raztopine polimera K100M. Z nižanjem frekvence se modula ne približujeta k ničli, ampak k neki končni vrednosti (kar kaže na vrsto gele) (2, 8, 51). Iz slike 35 in slike 36 je razvidno, da se z večanjem koncentracije točka prekrivanja pomika k nižjim vrednostim frekvence oscilacije. Slika 36 prikazuje odvisnost točke prekrivanja od koncentracije polimera ter molekulske mase za vzorca K100M in K15M.



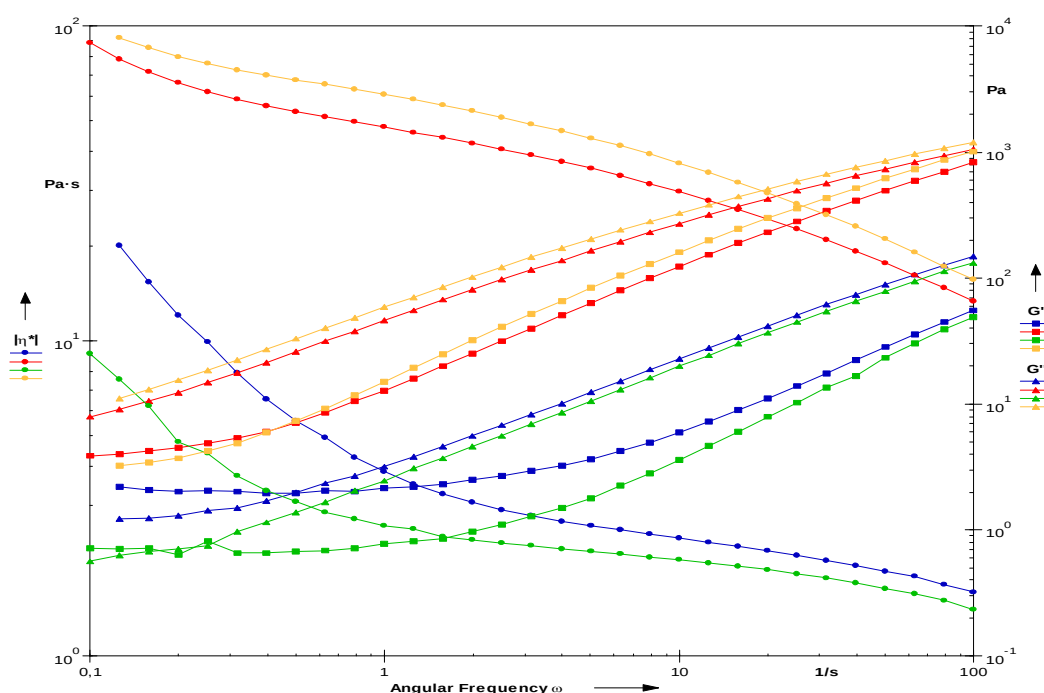
Slika 35: Odvisnost G' , G'' in $[\eta]^*$ od frekvence za vzorec 11 (K100M) različnih koncentracij (4% modro, 6% rdeč in 10% zeleno).



Slika 36: Odvisnost točke prekrivanja ($G' = G''$, (1/s)) od koncentracije polimera K100M in K15M.

Ko koncentracija polimerov narašča, postaja prevladujoč elastični del G' nad viskoznim G'' . Med verigami je zaslediti vse več povezav (vodikove vezi, fizikalni prepleti,..), s tem polimerne molekule vse težje sledijo spremembam ob obremenitvi in se ji upirajo. Med obremenitvijo se zaradi povezav med molekulami del energije shrani (G'), del pa porabi (G''). Del shranjene energije se lahko po prenehanju obremenitve porabi za povrnitev sistema v osnovno stanje.

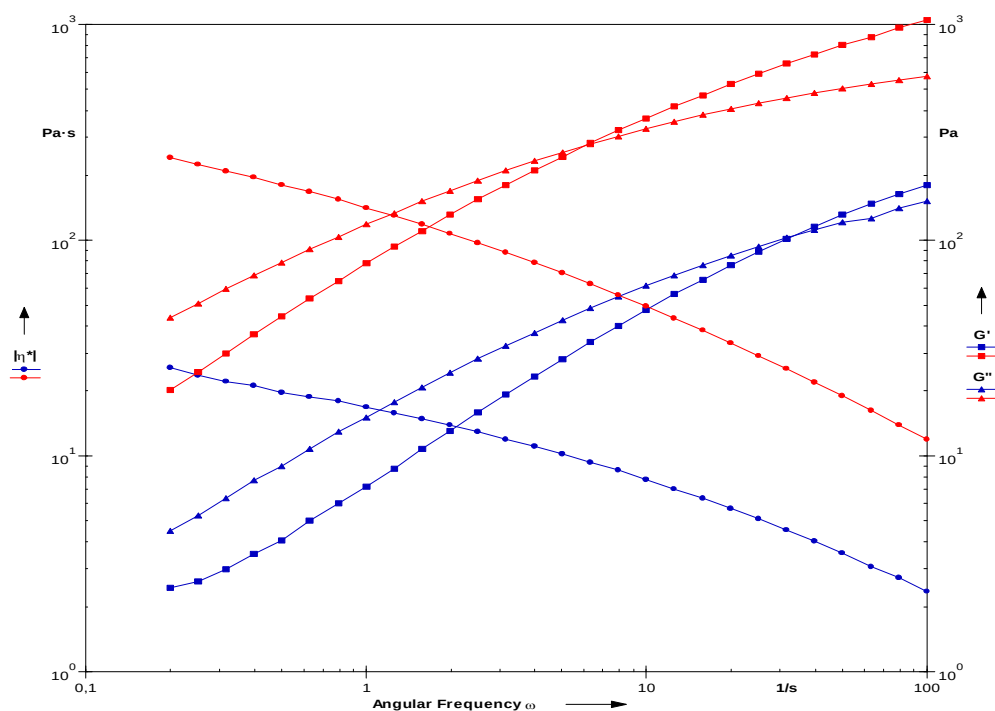
Slika 37 prikazuje vzorec 1 in 2 (K100LV, proizvajalec Dow) pripravljen v 5 in 10 % koncentraciji. Pri tem opazimo medserijsko variabilnost, ki se odraža v toliki prekrivanja v primeru 5% raztopin ter tudi vrednost obeh modulov in kompleksne viskoznosti. Vzorec 2 ima tako v primerjavi z vzorcem 1 bolj gibko strukturo, ki se hitreje poruži in bi tako sproglal ZU hitreje. Opazimo tudi, da so razlike med vrednostjo parametrov z naraščujočo koncentracijo manjše. Razlike v vrednosti kompleksne viskoznosti in viskoznega modula G'' med 5% in 10% raztopino polimera vzorca 2 so statistično pomembne ($P < 0,05$). Primerjava medserijske variabilnosti pokaže, da se 5% raztopini vzorcev 1 in 2 statistično pomembno razlikujeta v vrednosti $\tan \delta$, 10% raztopini pa v kompleksni viskoznosti ($P < 0,05$).



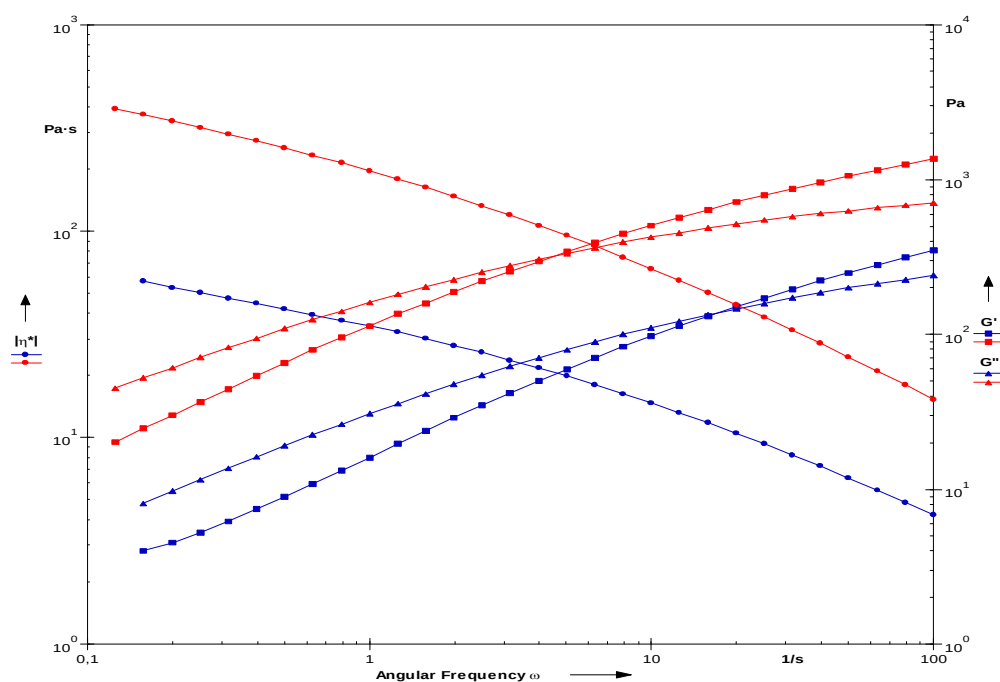
Slika 37: Odvisnost G' , G'' in $[\eta]^*$ od frekvence za vzorec 1 različnih koncentracij (5% modro, 10% rdeč) in vzorec 2 različnih koncentracij (5% zeleno, 10% rumeno).

Slika 38 prikazuje vzorec 9 (K15M) pripravljen v koncentraciji 2% in 4%, slika 39 pa v koncentraciji 6% in 10%. Opazimo, da z naraščujočo koncentracijo elastični modul prevladuje v področju višjih frekvenc v primerjavi z nižjo koncentracijo (prevladuje viskozni modul), kar nam govori o koncentriranih polimernih raztopinah (slika 38). V primeru slike 39 lahko govorimo o obstoju gibkih gelov (G' nad G''), ne moremo pa govoriti o gelski strukturi (pri nižjih gelih je G' za en ali dva velikostna razreda večji od G''), saj sta dinamična modula še vedno odvisna od frekvence oscilacije, njuni vrednosti pa se ne razlikujeta veliko. 10% raztopina polimera sicer še vedno izkazuje frekvenčno odvisnost, vendar v manjši meri kot

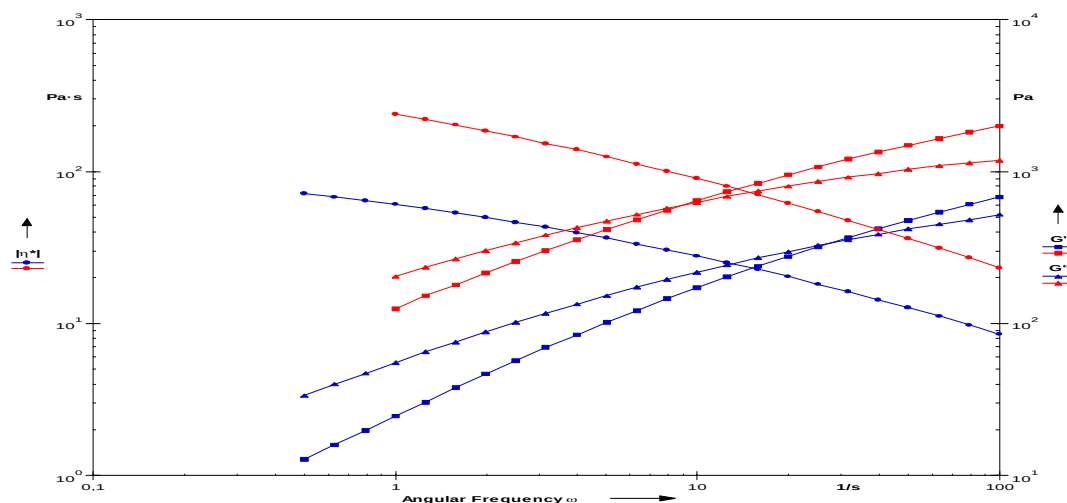
nižje koncentracije polimera. Tudi vrednosti dinamičnih modulov so višje v primerjavi z nižjimi koncentracijami.



Slika 38: Odvisnost G' , G'' in $[\eta]^*$ od frekvence za vzorec 9 (K15M) različnih koncentracij (2% modro, 4% rdeč e).

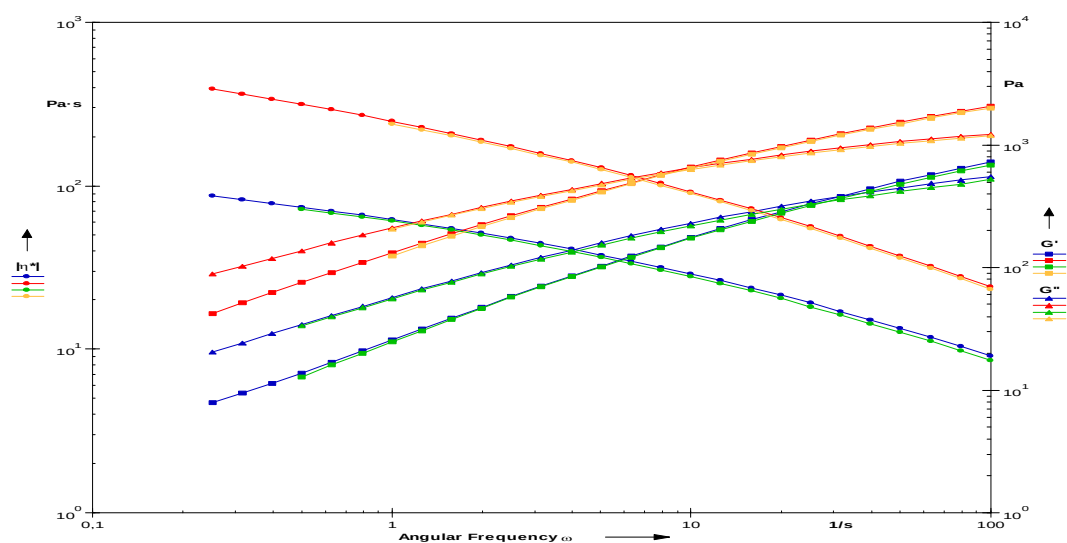


Slika 39: Odvisnost G' , G'' in $[\eta]^*$ od frekvence za vzorec 9 (K15M) različnih koncentracij (6% modro, 10% rdeč e).



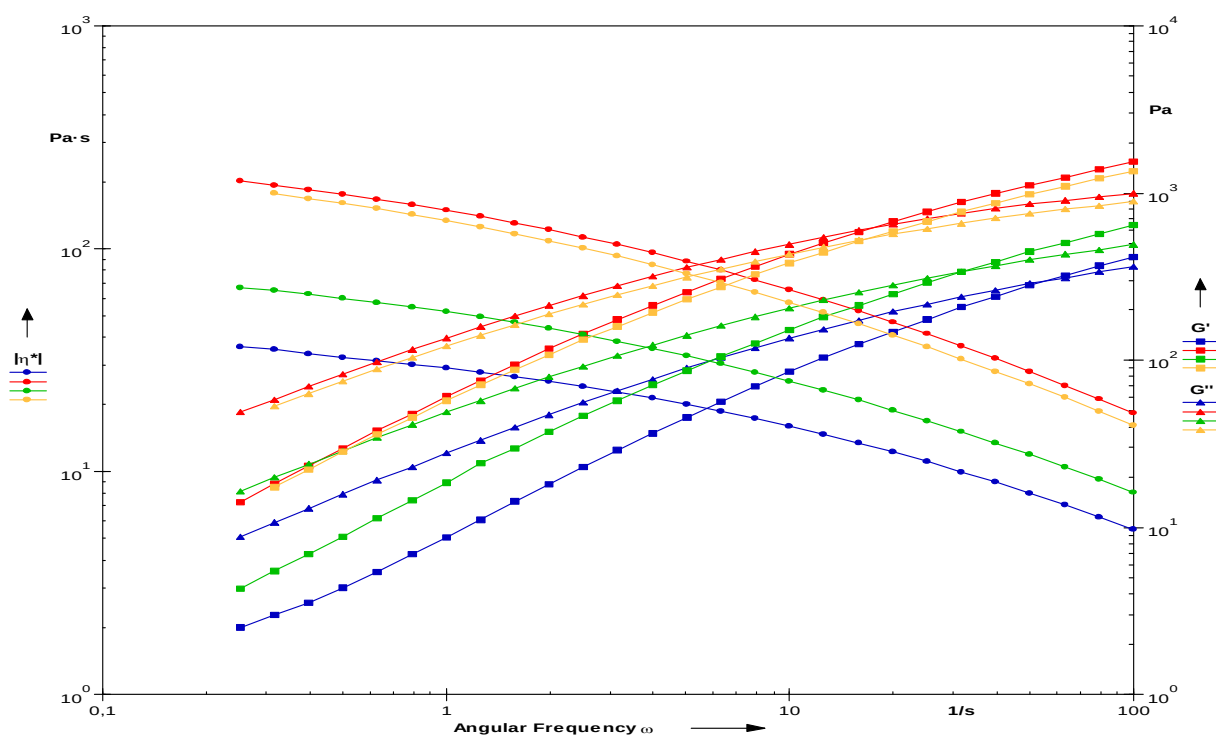
Slika 40: Odvisnost G' , G'' in $[\eta^*]$ od frekvence za vzorec 13 (90SH-4000) različnih koncentracij (4% modro, 6% rdeč e).

Slika 40 predstavlja odvisnost dinamičnih modulov G' in G'' in $[\eta^*]$ vzorca 13 različnih koncentracij z nazivno viskoznostjo 4 000 mPas proizvajalca Shin Etsu[®]. Primerjali smo tudi vrednosti dinamičnih modulov G' in G'' ter navidezne viskoznosti polimerov različnih proizvajalcev (vzorca 5 K4M in 13 90SH-4000) (slika 41). Ugotovili smo, da sta si vzorca zelo podobna, kljub temu da se razlikujeta med sabo po proizvajalcu. Iz tega lahko sklepamo, da bi se hidrofilne ogrodne tablete izdelane iz omenjenih dveh vzorcev pri raztapljanju obnažale podobno, saj se vrednosti dinamičnih modulov skoraj prekrivajo. Vzorca se ne razlikujeta tudi po vseh ostalih prej merjenih parametrih (C_p , navidezni viskoznosti določeni s kapilarnim in rotacijskim viskozimetrom).

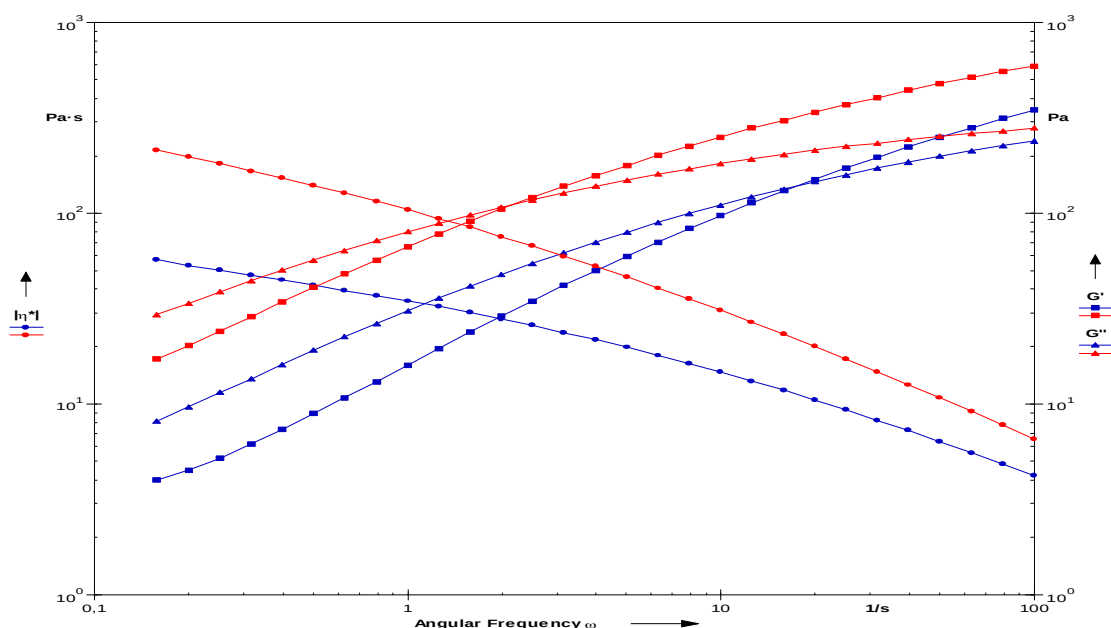


Slika 41: Odvisnost G' , G'' in $[\eta^*]$ od frekvence za vzorca 5 (K4M) (4% modro, 6% rdeč e) in 13 (90SH-4000) različnih koncentracij (4% zeleno, 6% rumeno).

Variabilnost med proizvajalcema smo preuili tudi pri substitucijskem tipu 2910 (slika 42). Ugotovili smo manjše razlike v vrednosti dinamiinih modulov in kompleksne viskoznosti za 6% polimerni raztopini. Zanimivo pa je, da se vrednost kompleksne viskoznosti statistiino pomembno razliini ($P < 0,05$) pri 4% polimernih raztopinah. Opazimo tudi, da se vrednosti dinamiinih modulov nekoliko razlikujeta, torej v tem primeru ima vzorec 19 (E4M) bolj poruiliivo strukturo kot vzorec 20 (60SH-4000), posledii no pa bi vzorec 19 (E4M) hitreje sproil al ZU kot vzorec 20 (60SH-4000) (polimerne verige bi se hitreje odpletale in erodirale). Na to nakazujejo tudi rezultati viskoznosti (kapilarna - preglednica 11 in rotacijska - preglednica 12), kot tudi toli ka zamotnitve (preglednica 10), saj so vse vrednosti niije kot za vzorec 20.

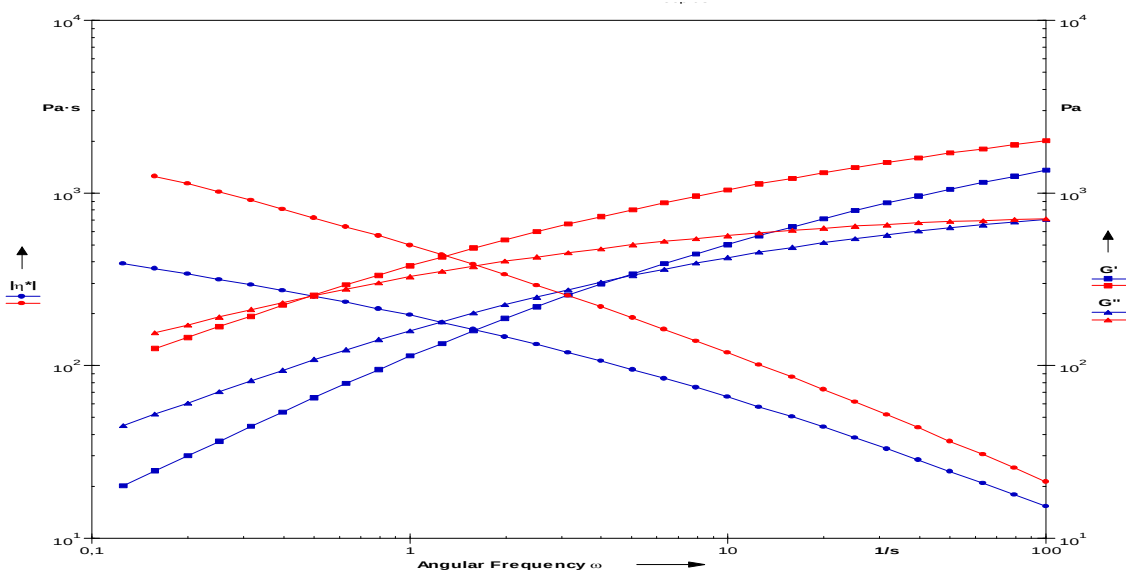


Slika 42: Odvisnost G' , G'' in $[\eta^*]$ od frekvence za tip substitucije 2910 vzorca 19 (E4M) (4% modro, 6% rdele) in 20 (60SH-4000) razliinih koncentracij (4% zeleno, 6% rumeno).

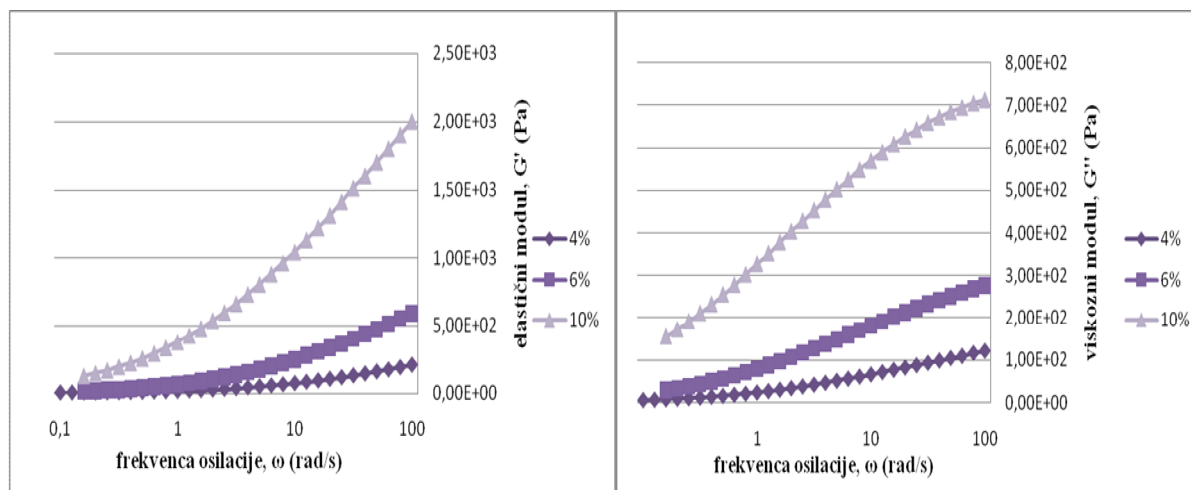


Slika 43: Odvisnost G' , G'' in $[\eta^*]$ od frekvence za vzorca 9 (6% modro) in 11 (6% rde) e).

Vzorca 9 (K15M) in 11 (K100M) sta polimera z višjo molekulsko maso kot prej omenjena vzorca 19 (E4M) in 20 (60SH-4000). Gre za strukturo koncentrirane polimerne raztopine (slika 43). O gelski strukturi pa lahko govorimo v primeru 10% polimera (slika 44). Predvsem v primeru 10% raztopine K100M G' prevladuje nad G'' skoraj v celotnem frekvenčnem območju (slika 45).



Slika 44: Odvisnost G' , G'' in $[\eta^*]$ od frekvence za 10% raztopine polimera vzorca 9 (K15M - modro) in 11 (K100M - rde) e).



Slika 45: Odvisnost elastičnega modula G' (levo) in viskoznega modula G'' (desno) od frekvence oscilacije ω za 4%, 6% in 10% (m/m) vodne raztopine polimera vzorca 11 (K100M).

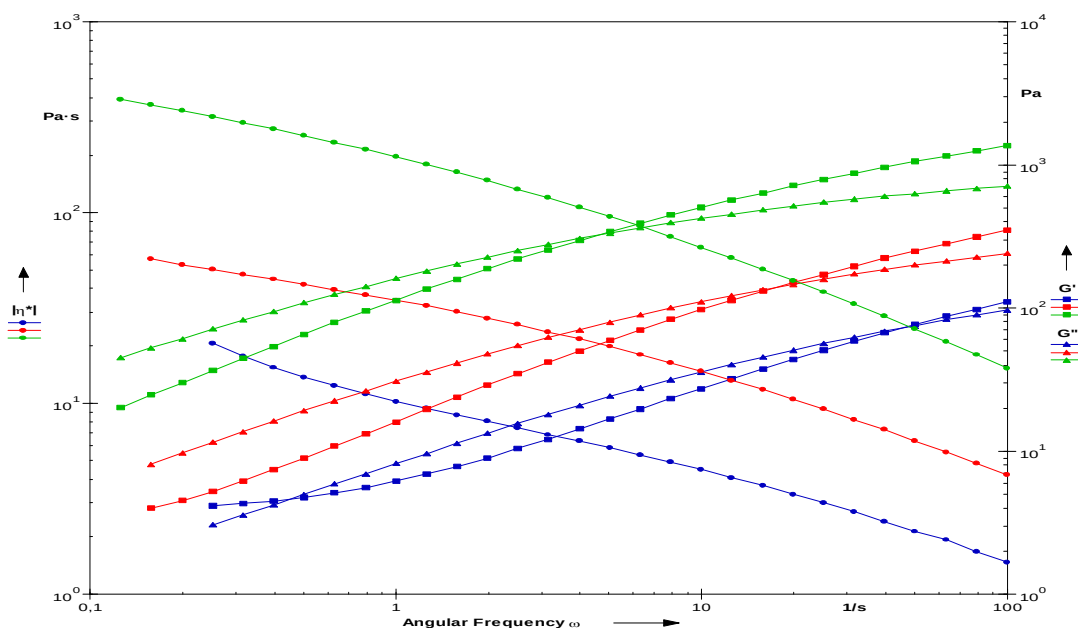
Za vzorec 11 (K100M) opazimo statistično pomembne razlike v rezultatih meritev dinamičnih modulov (G' , G''), tan δ in vrednostni kompleksne viskoznosti med koncentracijama 6% in 10% polimera HPMC (preglednica 14). Iz preglednice 14 lahko zaključimo, da višja kot je koncentracija polimera vzorca 11 bolj naraščajo vrednosti dinamičnih modulov G' , G'' in η^* pri frekvenci oscilacije 1 Hz. Nižji tan δ pa nakazuje na močnejše izražen elastični značaj raztopine polimera z naraščajočo koncentracijo, kar nakazuje na bolj strukturirani sistem, kjer je med verigami vse več povezav. Pri tem polimerne molekule vse težje sledijo spremembam ob obremenitvi in se le tej upirajo. Primerjava slike 45 (levo in desno) kaže, da koncentracija polimera bolj vpliva na elastični doprinos k viskoelastičnemu odzivu. Iz tega lahko zaključimo, da bi vgrajeni HPMC polimer v hidrofilni ogrodni tableti z višjo η^* tvoril debelejšo gelsko plast ter tako sprožil ZU polasneje od polimera z nižjo η^* .

Preglednica 14: Vrednosti G' , G'' , tan δ in η^* pri frekvenci oscilacije 1 Hz za 6% in 10% vodne raztopine polimera HPMC vzorca 9 (K15M) in 11 (K100M).

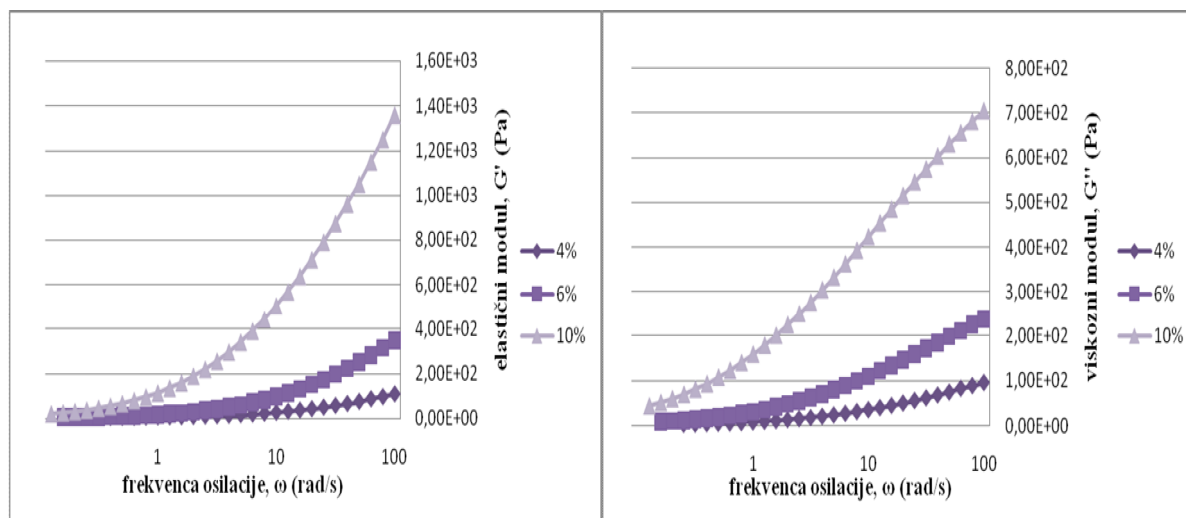
Oznaka v nalogi	Komercialno ime	G' (Pa)	G'' (Pa)	tan δ	η^* (mPas)
9 (6%)	Methocel K15M	16,0	30,8	1,92	34,7
9 (10%)		113,0	160,0	1,41	196
11 (6%)	Methocel K100M	66,8	80,1	1,2	104
11 (10%)		378,0	327,0	0,865	500

Podobno kot za vzorec 11 (K100M) opazimo statistično pomembne razlike v rezultatih meritev dinamičnih modulov (G' , G'') za vzorec 9 (K15M) med koncentracijama 6% in 10% polimera HPMC (preglednica 14, slika 46 in slika 47). Zaključimo lahko, da se vrednosti ravno tako spreminjajo kot za vzorec 11 s to razliko, da so vrednosti dinamičnih modulov G' ,

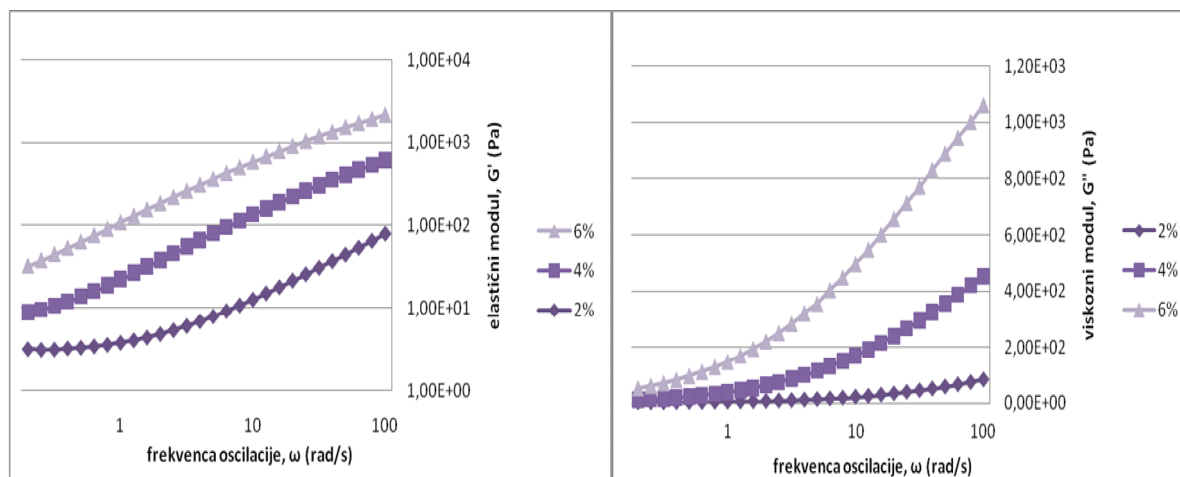
G'' in η^* nižje, $\tan \delta$ pa višji, kar nakazuje na bolj izražen viskozni značaj polimernih raztopin.



Slika 46: Odvisnost G' , G'' in $[\eta^*]$ od frekvence za vzorec 9 (K15M) različnih koncentracij (4% modro, 6% rdeč, 10% zeleno).



Slika 47: Odvisnost elastičnega modula G' (levo) in viskoznega modula G'' (desno) od frekvence oscilacije ω za 4%, 6% in 10% (m/m) vodne raztopine polimera vzorca 9 (K15M).



Slika 48: Odvisnost elastičnega modula G' (levo) in viskoznega modula G'' (desno) od frekvence oscilacije ω za 2%, 4% in 6% (m/m) vodne raztopine polimera vzorca 7 (K4M).

Med vzorci polimera istega proizvajalca (Dow®) K4M (isti substitucijski in polimerizacijski tip) nismo opazili statistično značilnih razlik v vrednosti modulov, razen vrednosti G'' v primeru vzorcev 4 in 5 (6% raztopine polimera). Vrednosti navidezne viskoznosti določene s kapilarnim (preglednica 11) in rotacijskim viskozimetrom (preglednica 12) za omenjena vzorca se statistično značilno razlikujeta, kljub temu pa ni opazne razlike v vrednosti C_p (preglednica 10) (vrednosti stopnje substitucije z metilnimi in hidroksipropilnimi substituenti, ki jih podaja proizvajalec se ne razlikujeta). Statistično pomembne razlike v rezultatih meritev dinamičnih modulov ne zasledimo med vzorcem 4 in vzorcem 7, kljub temu da so vrednosti navidezne viskoznosti določene s kapilarnim (preglednica 11) in rotacijskim viskozimetrom (preglednica 12) za omenjena vzorca statistično značilno razlikujeta. O tem, kdaj statistično pomembna razlika vpliva na FRC oziroma, ali statistično pomembna razlika ugotovljena z rotacijskim viskozimetrom vpliva na FRC pa bi bilo potrebno potrditi z merjenem sprogljanja ulinkovin iz tablet z uporabo teh vzorcev HPMC. Če razlik ne bi ugotovili, potem bi lahko trdili, da imajo oscilacijske meritve boljgo napovedno vrednost.

Primerjava vzorcev 19 (E4M) in 20 (90SH4000) kaže, da se statistično pomembno razlikujeta v vrednosti kompleksne viskoznosti (4% raztopine polimera), vrednosti navidezne viskoznosti določene s kapilarnim (preglednica 11) in rotacijskim viskozimetrom (preglednica 12) se ne razlikujeta statistično značilno, razlika v vrednosti C_p (preglednica 10) ni opazna. Statistično pomembno razliko v vrednosti kompleksne viskoznosti (4% raztopine polimera) smo opazili tudi za vzorec 19(E4M) in 22 (F4M), vrednosti navidezne viskoznosti določene s kapilarnim (preglednica 11) in rotacijskim viskozimetrom (preglednica 12) se ne razlikujeta statistično značilno, razlike v vrednosti C_p (preglednica 10) pa so posledica razližne substitucije z

metilnimi in hidroksipropilnimi substituenti. Vzorec 19 (tip substitucije 2910) ima nižjo C_p v primerjavi z vzorcem 22 (tip substitucije 2906), k temu pa prispeva višji delež metilnih substituent (hidrofoben značaj).

V preglednici 15 so podane vrednosti dinamičnih modulov G' , G'' , $\tan \delta$ in η^* pri frekvenci oscilacije 1 Hz. Vzorci 4, 5 in 7 predstavljajo isti tip substitucije polimera HPMC proizvajalca Dow®. Pri tem opazimo veliko variabilnost med proizvodnjami HPMC polimera kljub enakemu tipu substitucije in nazivni viskoznosti, ki se odraža v razlikah v vrednosti dinamičnih modulov. Vzorec 4 izkazuje bolj izražene plastične lastnosti v primerjavi z vzorcem 5, kar nakazuje na manj interakcij med polimernimi verigami. Iz tega sklepamo, da bi HPMC polimer vzorec 5 vgrajen v hidrofilni ogrodni tableti tvoril debelejšo gelsko plast ter počasneje sprožal ZU v primerjavi z vzorcem 4. Veliko podobnost pa zasledimo med vzorcem 5 in vzorcem 13, ki pripadata istemu tipu substitucije, razlikujeta pa se v proizvajalcu.

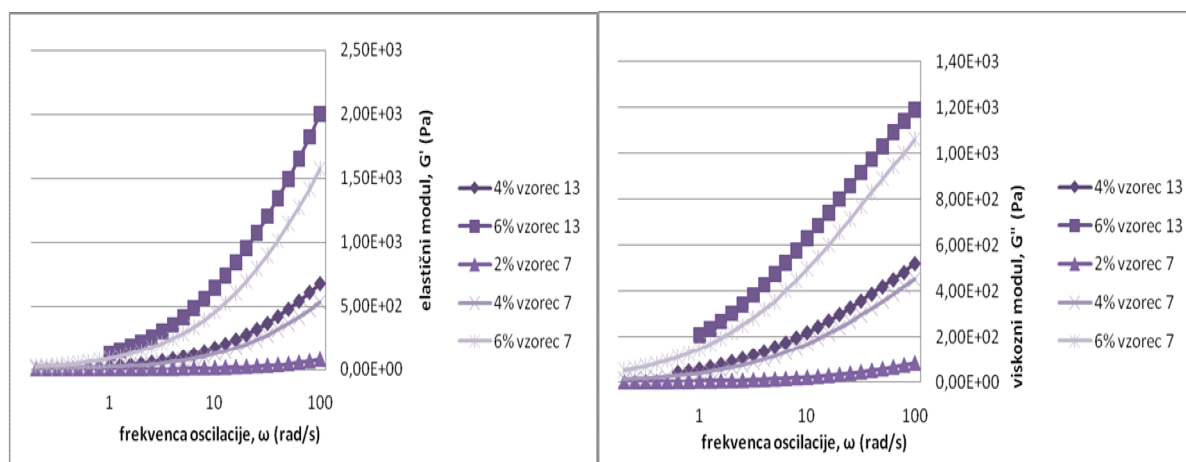
Vzorci 19, 20 in 22 se od predhodnih vzorcev razlikujejo po stopnji substitucije ter imajo višje vrednosti $\tan \delta$ in nižje η^* , kar nakazuje na bolj izražene plastične lastnosti polimernih raztopin. Med verigami polimera je manj interakcij, zato sistem lažje sledi spremembam ob obremenitvi. Stopnja substitucije ima velik vpliv na viskoelastične lastnosti polimernih raztopin. Na podlagi dinamičnih modulov (preglednica 15) lahko zaključimo, da ima najbolj izražene elastične lastnosti polimer tipa substitucije 2208, ki kaže na več interakcij med polimernimi verigami, sledita pa tipa substitucije 2910 in 2906.

Preglednica 15: Vrednosti G' , G'' , $\tan \delta$ in η^* pri frekvenci oscilacije 1 Hz za 6% vodne raztopine polimera HPMC z nazivno viskoznostjo 4 000 mPas.

Oznaka v nalogi	Komercialno ime	G' (Pa)	G'' (Pa)	$\tan \delta$	η^* (mPas)
4	Methocel K4M	75,5	136,0	1,8	156
5	Methocel K4M	132,0	209,0	1,59	247
7	Methocel K4M	86,5	146,0	1,69	170
13	Metolose 90SH-4000	125,0	205,0	1,64	240
19	Methocel E4M	56,9	121,0	2,13	134
20	Metolose 60SH-4000	60,4	136,0	2,24	148
22	Methocel F4M	43,4	99,4	2,29	108

Pri pripravljenih vodnih raztopinah HPMC z nominalno vrednostjo viskoznosti 4 000 Pas v različnih koncentracijah prevladuje viskozni modul (G'') nad elastičnim modulom (G') v celotnem frekvenčnem območju, iz česar lahko sklepamo na močnejše izražen viskozni značaj

raztopin (preglednica 15, slika 48 in 49). Z naraščanjem frekvence oscilacije (ω) oba modula intenzivno naraščata, pri čemer G'' narašča hitreje kot G' in pri visokih ω je opaziti, da se modula približujeta isti vrednosti. Podobno obliko $G'(\omega)$ in $G''(\omega)$ je zaslediti v primeru koncentriranih polimernih raztopin (3, 7).



Slika 49: Odvisnost elastičnega modula G' (levo) in viskoznega modula G'' (desno) od frekvence oscilacije ω za 4% in 6% (m/m) vodne raztopine polimera vzorca 13 (90SH-4000) ter 2%, 4% in 6% (m/m) vodne raztopine polimera vzorca 7 (K4M).

5. SKLEP

V nalogi smo proučevali vpliv vrste hipromeloze na reološke lastnosti izdelanih vodnih disperzij. Pri tem smo uprabili HPMC polimere dveh proizvajalcev (Dow[®] in Shin Etsu[®]), ki so se med seboj razlikovali po stopnji substitucije (tipi substitucije: 2208, 2910, 2906) ter znotraj teh tipov polimere razliĝ nih molekulskih mas (polimerizacijska stopnja).

- Priprava homogenih polimernih raztopin HPMC za reometriĝno testiranje je zelo pomembna, saj moramo zagotoviti enakomerno in hitro hidratacijo polimernih verig, da lahko izvedemo ponovljive meritve.
- Toĝ ka zamotnitve je odvisna le od vrste in koliĝ ine substituent (tip substitucije), ni pa odvisna od molekulske mase polimera HPMC in velikosti delcev. Veĝ ji kot je deleĝ hidroksipropilnih skupin na celulozni verigi, viĝ ja bo C_p . Manjĝ i deleĝ metilnih skupin (hidrofobni znaĝ aj) ĝ e dodatno prispeva k viĝ ji vrednosti C_p . Pomembna je tudi hitrost, s katero segrevamo preiskovani vzorec. Manjĝ a hitrost segrevanja ima za posledico niĝ jo C_p . Pri tem pa ne gre prezreti dejstva, da manjĝ a hitrost segrevanja pomeni nekajkrat dalj ĝ asa trajajoĝ o analizo doloĝ anja toĝ ke zamotnitve.
- Doloĝ anje navidezne viskoznost s pomoĝ jo kapilarnega in rotacijskega viskozimetra je ĝ e nekoliko zastarelo. Na ta naĝ in namreĝ ne dobimo podatkov o lastnosti preiskovanega vzorca. Rezultate meritev tudi ne moremo direktno primerjati enega z drugim. Doloĝ anje navidezne viskoznosti polimernim raztopinam HPMC na omenjena naĝ ina je zelo neponovljivo, ĝ e zlasti v primeru polimera z viĝ jo molekulsko maso.
- Preuĝ evanje viskoelastiĝ ne lastnosti s pomoĝ jo oscilacijskega reometra nam poda najveĝ j podatkov o lastnostih preiskovanega vzorca. Vodne raztopine HPMC razliĝ nih koncentracij, katerim smo doloĝ ali viskoelastiĝ ne lastnosti, se obnaĝ ajo kot koncentrirane polimerne raztopine prepletenih polimernih verig, ki ustvarjajo gosto neurejeno strukturo. Vse 6% raztopine HPMC polimera izkazujejo lastnosti koncentrirane polimerne raztopine. Obmoĝ je LVO je razĝ irjeno do relativno visokih amplitud strigĝ ne deformacije. V pogojih linearne viskoelastiĝ nosti G' in G'' izkazujeta moĝ no frekvenĝ no odvisnost, kar je znaĝ ilno za polimerne raztopine, pri ĝ emer viskozna (G'') komponenta odziva prevladuje nad elastiĝ no (G') v celotnem prouĝ evanem frekvenĝ nem obmoĝ ju.
- V primeru visoko koncentriranih raztopin polimera sta oba dinamiĝ na modula moĝ no odvisna od frekvence. Toĝ ka prekrigĝ anja se z viĝ ganjem koncentracije premika k niĝ jim

frekvencam, pod toľko prekriganja G'' prevladuje nad G' , nad toľko prekriganja pa ravno obratno.

- Z velanjem koncentracije HPMC z viľimi molekulskimi masami smo presegli kritiľno koncentracijo polimera in tako preuľevali reoloľko obnaľanje, ki je znaľilno za strukturirane sisteme z znaľajem ģibkih gelov.
- S pomoľjo oscilacijskih meritev smo opazili variabilnosti tako med proizvodnjami istega tipa substitucije HPMC polimera enega proizvajalca kot tudi med proizvajalci, saj se vrednosti dinamiľnih modulov (G' , G'' , $\tan \delta$ in η^*) medsebojno razlikujejo. Vrednosti dinamiľnih modulov, ki jih poda oscilacijska metoda, poda velj podatkov o lastnosti vzorca in s tem velj je razlike med serijami v primerjavi z obiľajno rotacijsko metodo.
- Rezultati reoloľkih meritev polimernih raztopin HPMC govorijo o tem, da je viskoznost eden izmed pomembnih FRC parametrov, vendar navidezna viskoznost ni zadostna. Nujno bi bilo vpeljati tudi merjene z oscilacijo, ki daje bistveno velj informacij o lastnostih vodnih disperzij HPMC.

Dokazali smo, da je oscilacijska metoda najbolj uporabna pri ovrednotenju polimernih raztopin, saj poda najveľ podatkov o vzorcu. Pri razvoju formulacije moramo upoľtevat variabilnost HPMC polimera (fizikalno-kemijske lastnosti), saj viskoznost HPMC polimera vpliva na sproľjanje ZU iz hidrofilnih ogrodnih tablet. V veliko pomoľ pri izdelavi formulacij v fazi razvoja bi bila doloľitev mej dinamiľnih modulov s pomoľjo oscilacijske metode HPMC polimera, pri ľemer bi doloľili najniľje in najviľje sprejemljive meje, ki bi zagotavljale kakovosten izdelek z ustreznim profilom sproľjanja ZU. Na ta naľin bi pridobili robusten izdelek, ki bi zagotavljal kakovost s pomoľjo robustne metode izdelave. Zakljuľimo lahko, da je viskoznost pomemben FRC parameter pri spremljanju lastnosti in izdelavi hidrofilnih ogrodnih tablet.

6. LITERATURA

1. Zupančič Valant A. Uvod v reologijo. FKKT 2007, Ljubljana.
2. Barnes HA, Hutton JF, Walters K. An introduction to rheology. Elsevier 2005, Oxford.
3. Lapasin R, Princic S. Rheology of industrial polysaccharide: Theory and applications. Blackie academic & professional 1995, Glasgow.
4. www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteke/.../4_VAJA_FIFA_2009.pdf, dostopno maj 2010.
5. Marriott C. Rheology. In: Aulton ME. Aulton's Pharmaceutics; The design and manufacture of medicines. Elsevier 2007, Philadelphia; 3: 42i 58.
6. Podczek F. Rheology of Pharmaceutical Systems. In: Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare 2007, New York; 3128-3146.
7. Barnes HA. A handbook of elementary rheology. University of Wales, Institute of Non-Newtonian Fluid Mechanics 2000, Alberywyth.
8. Mezger TG. The rheology handbook; for users of rotational and oscillatory rheometers. Vincentz 2006, Hannover.
9. Li CL, Martini LG, Ford JL, Roberts M. The use of hypromellose in oral drug delivery. Journal of pharmacy and pharmacology 2005; 57: 533-546.
10. Using Dow Excipients for Controlled Release of Drugs in Hydrophilic Matrix Systems, handbook. Dow Chemical Company 2006.
11. Bin C, Joshi SC, Lam YC. Bio-fluid uptake and release of Indomethacin of direct-compressed HPMC tablets. Carbohydrate Polymers 2009; 75: 282-286.
12. The United States Pharmacopeia, USP 32.
13. The European Pharmacopeia, 7 th. Edition, Council of Europe, Strasbourg 2011.
14. CM Ofner III, CM Klech-Gelotte. Gels and Jellies. In: Swarbrick J., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare 2007, New York: 1875i 1890.
15. Viridén A, Wittgren B, Larsson A. Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. European Journal of Pharmaceutical science 2009; 36: 297-309.
16. Methocel Cellulose Ethers, Technical handbook; Dow Chemical Company, ZDA: 2002.
17. Formularium Slovenicum i Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 2.2, Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, 2007: 628 i 630.
18. Pavli M. Načrtovanje, izdelava in vrednotenje ogradnih tablet s prirejenim sproščanjem na osnovi naravnih polimerov. Doktorska naloga. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo 2010.

19. Banker GS, Rhodes CT, Gilbert S. Sustained and controlled-release drug delivery systems. In: Modern Pharmaceutics. Marcel Dekker 2002, New York: 501-528.
20. Collett JH, Moreton RC. Modified-release peroral dosage forms. In: Aulton ME. Aulton's Pharmaceutics; The design and manufacture of medicines. Elsevier 2007, Philadelphia; 3: 483-495.
21. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas NA. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. Pharmaceutical Science & Technology Today 2000; 3: 198-204.
22. Baumgartner S, Kristl J, Peppas. Network structure of cellulose ethers used in pharmaceutical applications during swelling and equilibrium. Pharmaceutical Research 2002; 19: 1083-1089.
23. Abramovič Z, Kristl J. Inteligentni hidrogeli za dostavo zdravilnih učinkovin. Farmacevtski vestnik 2004; 55: 555-563.
24. Colombo P, Santi P, Bettini R, Brazel SB, Peppas NA. Drug Release from Swelling-Controlled Systems. In: Wise DL. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. Marcel Dekker 2000, New York: 183-209.
25. Baumgartner S. Preučevanje ogrodne strukture tablet celuloznih etrov med procesom nabrekanja. Doktorsko delo, 2001.
26. Ferlan A. Vrednotenje vpliva izbranih procesnih parametrov na sproščanje modelne učinkovine iz hidrofilnih ogrodnih tablet. Magistrsko delo, 2009.
27. Formularium Slovenicum i Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 2.3. Ministrstvo za zdravje, Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke, 2008: 13 i 18.
28. Kristensen HG. Functionality-Related Characteristics of Excipients. Pharmaceutical Technology 2007: dostopno januar 2011.
29. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Pharmaceutical Press, London, 2009: 326-329.
30. <http://www.dow.com>, dostopno maj 2010.
31. Mitchell SA, Balwinski KM. A framework to investigate drug release variability arising from hypromellose viscosity specifications in controlled release matrix tablets. Journal of Pharmaceutical science 2008; 97: 2277-2285.
32. Ford JL. Thermal analysis of hydroxypropylmethylcellulose and methylcellulose: powders, gels and matrix tablets. International Journal of Pharmaceutics 1999; 179: 209-228.

-
33. Mitchell K, Ford JL, Armstrong DJ, Elliott PNC, Hogan JE, Rostron C. The influence of substitution type on performance of methylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose in gels and matrices. *International Journal of Pharmaceutics* 1993; 100: 143-154.
 34. Shawn AM, Mitchell KB: Investigation of hypromellose particle size effects on drug release from sustained release hydrophilic matrix tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2007; 33: 952-958.
 35. Herder J, Adolfsson A, Larsson A. Initial studies of water granulation of eight grades of hypromellose (HPMC). *International Journal of Pharmaceutics* 2006; 313: 57-65.
 36. Viridén A, Wittgren B, Andersson T, Larsson A. The effect of chemical heterogeneity of HPMC on polymer release from matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutical science* 2009; 369: 392-400.
 37. Viridén A, Larsson A, Wittgren B. The effect of substitution pattern of HPMC on polymer release from matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 2010; 389: 147-156.
 38. Larsson M, Viridén A, Stading M, Larsson A. The influence of HPMC substitution pattern on solid-state properties. *Carbohydrate Polimers* 2010; 82: 1074-1081.
 39. Samani SM, Montaseri H, Kazemi A. The effect of blends on release profiles of diclofenac sodium from matrices. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2003; 55: 351-355.
 40. Bonferoni MC, Rossi S, Ferrari F, Bertoni M, Caramella C. A study of three hydroxypropylmethyl cellulose substitution types: effect of particle size and shape on hydrophilic matrix performances. *S.T.P. Pharma Sciences* 1996; 6: 277-284.
 41. Rodriguez CF, Bruneau N, Barra J, Alfonsko D, Doelker E. Hydrophilic cellulose derivates as drug deliveri carriers; Influence of substitution type on the properties of compressed matrix tablets. In: *Handbook of pharmaceutical controlled release technology*. Marcel Dekker 2000, New York: 1 i 30.
 42. Velasco MV, Ford JL, Rowe P, Rajabi-Siahboomi AR. Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *Journal of Controlled Release* 1999; 57: 75-85.
 43. Campos-Aldrete ME, Villafuerte-Robles L. Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 1997; 43: 173-178.

44. Escudero JJ, Ferrero C, Jiménez-Castellanos MR. Compaction properties, drug release and front movement studies from matrices combining mixtures of swellable and inert polymers: Effect of HPMC of different viscosity grades. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 351: 61-73.
45. Escudero JJ, Ferrero C, Jiménez-Castellanos MR. Compaction properties, drug release and front movement studies from matrices combining mixtures of swellable and inert polymers: II. HPMC with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. *International Journal of Pharmaceutics* 2010; 387: 56-64.
46. Abrahamsson B, Johansson D, Torstensson A, Wingstrand K. Evaluation of solubilizer in the drug release testing of hydrophilic matrix extended-release tablets of felodipine. *Pharmaceutical Research* 1994; 11 (8): 1093-1097.
47. <http://www.fungilab.com>, dostopno september 2010.
48. <http://www.brookfieldengineering.com>, dostopno september 2010.
49. More solutions to sticky problems: a guide to getting more from your Brookfield viscometer, ZDA, 2005.
50. Introduction to brookfield laboratory viscometers / rheometers, manual no. SB/91-901-A992, Brookfield engineering laboratories, ZDA, 1992.
51. Baumgartner S. Načrtovanje, oblikovanje in vrednotenje hidrodinamsko uravnoteženih ogrodnih tablet s prirejenim sprožanjem. Magistrsko delo. Univerza v Ljubljani. Fakulteta za farmacijo, 1998.
52. <http://www.anton-paar.com>, dostopno februar 2011.
53. Sagadin J. Statistične metode za pedagoge. Obzorja 2003, Maribor.
54. Viridén A, Wittgren B, Andersson T, Abrahamsén-Alami S, Larsson A. Influence of Substitution Pattern on Solution Behavior of Hydroxypropyl Methilcellulose. *Biomacromolecules* 2009; 10: 522-529.
55. Devjak Novak S, Kuhelj V, Vrečer F, Baumgartner S. The influence of HPMC viscosity as FRC parameter on the release of low soluble drug from hydrophylic matrix tablets, članek poslan v objavo.
56. Rodd AB, Dunstan DE, Ross-Murphy SB, Boger DV. Dependence of linear viscoelastic critical strain and stress values on extent of gelation for a thermally activated gelling system. *Rheologica Acta* 2001; 40: 23-29.