

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

JERNEJ KASTELIC

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2015

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

JERNEJ KASTELIC

**VPLIV SESTAVE DISPERZIJE ZA OBLAGANJE TABLET NA
IZBRANE LASTNOSTI FILMSKE OBLOGE**

**THE INFLUENCE OF TABLET FILM COATING DISPERSION
COMPOSITION ON SELECTED FILM COATING PROPERTIES**

ENOVIT MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2015

Magistrsko nalogo sem opravljal v farmacevtskem razvoju podjetja Krka, d.d. v Novem mestu, pod mentorstvom prof. dr. Franca Vrečerja, mag. farm.

Zahvala

Zahvaljujem se prof. dr. Francu Vrečerju, za strokovno pomoč in komentarje, ter Urošu Ocepku za pomoč pri uvajanju, strokovno pomoč pri eksperimentalnem delu in pomoč pri koordiniranju eksperimentalnega dela v podjetju.

Prav tako se zahvaljujem Nastji Bašelj za pomoč pri delu z analizatorjem teksture, Andreju Blatniku za pomoč pri meritvah površinske napetosti in delu z analizatorjem teksture, Davidu Jakše za slikanje vzorcev z vrstičnim elektronskim mikroskopom, Lidiji Gorenc za pomoč pri izvedbi meritev viskoznosti, Boštjanu Jermanu za izvedbo termogravimetrične analize ter Nejcju Koračinu za pomoč pri uporabi programa Matlab.

Zahvaljujem se družini in prijateljem za podporo.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo izdelal samostojno pod mentorstvom prof. dr. Franca Vrečerja, mag. farm.

Jernej Kastelic

Ljubljana, 2015

VSEBINA

POVZETEK	VI
ABSTRACT	VII
KLJUČNE BESEDE	VIII
KEY WORDS	VIII
SEZNAM OKRAJŠAV	VIII
1. UVOD	1
1.1. FILMSKO OBLAGANJE TABLET.....	1
1.2. SESTAVA FILMSKE OBLOGE.....	2
1.2.1 POLIMER.....	2
1.2.2. MEHČALA.....	3
1.2.3. BARVILA IN PIGMENTI	4
1.2.4. OSTALE POMOŽNE SNOVI.....	4
1.3. PROCES OBLAGANJA	5
1.3.1. MEHANIZEM TVORBE FILMA.....	7
1.3.2. OPREMA.....	9
1.4. LASTNOSTI OBLOGE	10
1.4.1. PERMEABILNOST FILMSKIH OBLOG ZA PLINE	10
1.4.2. MEHANSKE LASTNOSTI FILMSKIH OBLOG.....	13
1.5. ABRAZIVNOST OBLOŽENIH FARMACEVTSKIH OBLIK.....	14
2. DELOVNA HIPOTEZA	15
3. MATERIALI IN OPREMA	16
3.1. SESTAVA TABLETNE OBLOGE	16
3.2. OPREMA	18
4. METODE	19
4.1. IZDELAVA DISPERZIJ ZA OBLAGANJE.....	19
4.2. DOLOČANJE FIZIKALNIH LASTNOSTI DISPERZIJ	20
4.2.1. VISKOZNOST	20
4.2.2. POVRŠINSKA NAPETOST DISPERZIJ ZA OBLAGANJE.....	20

4.2.3.	GOSTOTA IN HITROST SEDIMENTACIJE DISPERZIJ.....	20
4.3.	OPTIMIZACIJA PARAMETROV NA SISTEMU ZA RAZPRŠEVANJE.....	21
4.4.	IZDELAVA PROSTIH FILMOV	21
4.5.	OBLAGANJE TABLET	22
4.6.	TEST PERMEABILNOSTI PROSTIH FILMOV ZA ZRAČNO VLAGO	24
4.7.	VREDNOTENJE MEHANSKIH LASTNOSTI PROSTIH FILMOV	26
4.8.	ELEKTRONSKA MIKROSKOPIJA VZORCEV FILMSKIH OBLOG	27
5.	REZULTATI IN RAZPRAVA.....	28
5.1.	FIZIKALNE LASTNOSTI DISPERZIJ ZA OBLAGANJE	28
5.1.1.	VISKOZNOST	28
5.1.2.	POVRŠINSKA NAPETOST.....	29
5.1.3.	GOSTOTA IN HITROST SEDIMENTACIJE.....	31
5.2.	OPTIMIZACIJA PARAMETROV RAZPRŠEVANJA	32
5.3.	PERMEABILNOST FILMOV ZA ZRAČNO VLAGO	41
5.4.	MEHANSKE LASTNOSTI FILMOV	49
5.5.	VPLIV PROCESA ATOMIZACIJE IN SESTAVE NA KAKOVOST FILMSKE OBLOGE.....	53
5.5.1.	VPLIV SESTAVE DISPERZIJE ZA OBLAGANJE.....	53
5.5.2.	VPLIV REŽIMA OBLAGANJA NA KAKOVOST FILMSKE OBLOGE	55
5.5.3.	VPLIV NAČINA IZDELAVE NA STRUKTURO PROSTIH FILMOV.....	56
5.5.4.	ŠTUDIJ ABRAZIVNOSTI FILMSKO OBLOŽENIH TABLET	57
6.	SKLEP.....	59
	LITERATURA	61
	PRILOGA	64

POVZETEK

Filmske obloge trdnih farmacevtskih oblik izkazujejo mnogotero funkcionalnost. Posebej pomembni sta zagotavljanje ustrezne kinetike sproščanja (podaljšano ali zadržano) in zaščita jedra pred vplivi iz okolja: plinov (vlage in/ali kisika) ter UV svetlobe. Med filmske obloge z nižano permeabilnostjo za vlago sodijo tudi obloge na osnovi polivinil alkohola. Te obloge vsebujejo še mehčalo ter pigment – titanov dioksid in sredstvo proti sprijemanju – smukec. Titanov dioksid in smukec sta v vodi netopni komponenti in lahko pomembno vplivata na lastnosti filmskih oblog, kot sta permeabilnost za zračno vlago ter mehanske lastnosti oblog. V nalogi smo preučevali omenjeni lastnosti filmskih oblog treh formulacij, ki so se razlikovale glede na vsebnost titanovega dioksida in smukca. Disperzijam za oblaganje smo določili izbrane fizikalne lastnosti, med katerimi sta za razprševanje disperzij najbolj pomembni njihova viskoznost in površinska napetost. Vse tri disperzije izkazujejo psevdoplastično obnašanje, viskoznost pa je odvisna predvsem od skupnega deleža raztopljenih komponent v disperziji. Pri procesu razprševanja se razlike v površinski napetosti niso izkazale kot pomembne.

Da smo lahko določili razlike med formulacijami, smo izdelali filme z razprševanjem disperzij na tanke ploščice iz umetne mase. Zaradi razlik v viskoznosti smo predhodno določili parametre razprševanja za vsako formulacijo posebej. Pri osnovnem pogoju 30 °C in 65 % relativne vlažnosti se je izkazalo, da filmi, ki vsebujejo višji delež titanovega dioksida in smukca, bolje preprečujejo prehod vlage kot tisti z nižjo vsebnostjo. Pri ostrejšem pogoju, 40 °C in 75 % relativne vlažnosti, so razlike v permeabilnosti filmov majhne, kar nakazuje na zmanjšanje koherentnosti filma in slabšo sposobnost zadrževanja vlage ne glede na delež titanovega dioksida in smukca.

Rezultati prebodnega testa, s katerim smo določevali mehanske lastnosti filmov, so pokazali, da delci titanovega dioksida in smukca povzročijo, da postane film bolj trd, hkrati pa manj raztegljiv in dosega nižje natezne trdnosti. Višja kot je njuna vsebnost v filmu, bolj so te lastnosti izražene.

Mikroskopska slikovna analiza obloženih tablet je pokazala, da imajo obloge z višjo vsebnostjo polimera boljšo sposobnost zlivanja polimera v tabletni oblogi, čeprav na izgled obloge v glavnem še vedno vpliva proces izdelave. Ugotovili smo, da je izgled tablet boljši pri drobnejši atomizaciji, pri čemer smo omejeni z intenzivnostjo sušenja kapljic med razprševanjem disperzije.

ABSTRACT

Film coatings of solid dosage forms show multiple functionalities. Especially important are the controlled release kinetics (prolonged, sustained release) and core protection from the external impact such as gasses (oxygen and/or water vapour) and UV light. Among coatings with decreased water vapour permeability are also those based on polymer polyvinyl alcohol. Such coatings also include plasticizer, pigment – titanium dioxide and antitacking agent – talc. Titanium dioxide and talc are water insoluble and can have an important influence on the film coating properties such as water vapour permeability and mechanical properties. Both before mentioned film coating properties of three different compositions depending of titanium dioxide and talc content were investigated in our study. Selected physical properties of the tested coating dispersions were determined. All three dispersions show pseudoplastic behaviour at tested shear rates. Viscosity is most influenced by the proportion of polymer in dispersion. It was shown that differences of surface tension among all of three formulations are not influenced in such manner as the viscosity.

In order to be able to show differences among tested formulations free films were produced by spraying coating dispersions on plastic plates. Atomization parameters were determined separately for each dispersion because differences in viscosity of dispersions play an important role on atomization. It was demonstrated that films tested at 30 °C and 65 % relative humidity with higher titanium dioxide and talc content show lower permeability than those with lower content. The differences in films permeability among formulations at 40 °C and 75 % relative humidity are less pronounced what was attributed to decreased continuity and ability of the film to make a barrier for water vapour, regardless of titanium dioxide and talc content.

Results of the film puncture test, which was used to determine the mechanical properties, show that titanium dioxide and talc particles make films harder, but they are also able to elongate less and have a lower tensile strength at the same time. The higher their proportion, the more expressed these effects are.

Microscopic image analysis of the tablet film coating shows that coatings with higher polymer proportion have higher ability to coalesce, though the major factor influencing the appearance of tablet coating surface is still the coating process. It was shown that the tablet appearance is improved with better atomization, though the spray drying effect is still the limiting factor for lowering droplet size.

KLJUČNE BESEDE

Oblaganje tablet, filmska obloga, lastnosti, razprševanje

KEY WORDS

Tablet coating, film coating, properties, atomization

SEZNAM OKRAJŠAV

AA – tlak atomizacije (ang. "atomization air")

CVCS – kritična volumska koncentracija suhe snovi

D – difuzijski koeficient

EC – etilceluloza

FO – farmacevtska oblika

HPMC – hidroksipropilmetil celuloza

MFFT – minimalna temperatura tvorjenja filma (ang. "minimal film forming temperature")

PA – tlak širine razprševanja (angl. "pattern air")

PEG – polietilen glikol

PS – pomožna snov

P_v – permeabilnost za zračno vlago

PVA – polivinil alkohol

RV – relativna vlažnost

S – topnostni koeficient

SEM – vrstični elektronski mikroskop

SR – hitrost razprševanja (ang. "spray rate")

T_g – temperatura steklastega prehoda

WVTR – hitrost prehajanja vlage (ang. "water vapor transmission rate")

ZU – zdravilna učinkovina

1. UVOD

Oblaganje je pomemben korak v proizvodnji mnogih trdnih farmacevtskih oblik (FO), kot so tablete, kapsule, granule in pelete.

V preteklosti so trdne FO oblagali s sladkornimi oblogami z namenom prikrivanja neustreznega okusa in videza. Kasneje se je razvilo filmsko oblaganje, ki je prineslo mnoge prednosti, predvsem pa je omogočilo prirejanje sproščanja ZU iz trdnih FO. Z razvojem novih polimerov z izboljšanimi lastnostmi je prešlo filmsko oblaganje od uporabe organskih topil na oblaganje z disperzijami na osnovi vode (1).

Poleg sladkornega in filmskega oblaganja poznamo danes še kompresijsko oblaganje, elektrostatsko oblaganje (suho in mokro), oblaganje s potapljanjem v disperzije ter druga (2).

1.1. FILMSKO OBLAGANJE TABLET

Filmska obloga je tanka polimerna obloga, nanešena na tabletno jedro, in je običajno debeline 20–100 μm .

Namen filmskega oblaganja tablet (1):

- maskiranje okusa ali vonja (veliko ZU je grenkega okusa),
- izboljšanje fizikalne in kemijske stabilnosti vgrajenih ZU in farmacevtskih izdelkov zaradi zaščite pred okoljskimi dejavniki (vlaga, kisik, svetloba),
- prekrivanje obarvane učinkovine (ZU je lahko obarvana in lahko obarva kožo ali obleko, nehomogena barva tablete pa lahko v pacientu vzbudi nezaupanje v zdravilo),
- ciljano sproščanje ZU v določenih delih gastrointestinalnega trakta (npr. odsotnost sproščanja/raztapljanja ZU v želodcu, ciljano sproščanje v debelem črevesju ...),
- omogočanje hitrejšega pakiranja v primarno embalažo ter manjša verjetnost poškodb tablet med pakiranjem,
- omogočanje prirejenega sproščanja (podaljšano, zadržano, pulzirajoče),
- lažje požiranje tablet.

1.2. SESTAVA FILMSKE OBLOGE

Filmska obloga se tvori tekom procesa oblaganja med izhlapevanjem topila iz disperzije za oblaganje. Glavne sestavine tekočine oz. disperzije za oblaganje so polimer, mehčalo (plastifikator), pigment, sredstvo proti lepljenju ter topilo oz. disperzni medij (3). Kot disperzni medij se uporablja voda ali pa organska topila iz skupin alkoholov (etanol, metanol, izopropanol), ketonov (aceton), estrov (etilacetat) in kloriranih ogljikovodikov (klorometan, diklorometan) (1). Zaradi varnostnih, okoljskih in stroškovnih razlogov oblaganje, kjer uporabljajo organska topila kot disperzno sredstvo, vse bolj zamenjujejo z oblaganjem z vodnimi disperzijami. V primerjavi z vodo so organska topila toksična tako za okolje kot za uporabnika zdravila, saj majhen del topila kljub intenzivnemu sušenju še vedno zaostane v zdravilu. Prav tako so organska topila dražja od vode, sistemi za vračanje topil oz. recikliranje le-teh iz zraka pa predstavljajo velik dodaten strošek. Z varnostnega vidika so organska topila problematična, ker so vnetljiva oziroma eksplozivna in predstavljajo nevarnost za operaterja. Ker imajo tekočine na osnovi vode višjo viskoznost in je izparilna entalpija vode veliko višja v primerjavi z organskimi topili, mora biti temu prilagojena tudi strojna oprema za oblaganje in sami procesni parametri (1). Sodobni oblagalniki imajo boljšo sposobnost sušenja in omogočajo razprševanje pod višjimi tlaki. Specifika nekaterih izdelkov je kljub vsemu taka, da le-ti še vedno zahtevajo oblaganje z organskimi topili – predvsem zaradi stabilnosti ZU, ki je lahko močno nagnjena k hidrolizi, ter velike fizikalne oz. mehanske nestabilnosti pomožnih snovi ob stiku z vodo (npr. nabrekanje razgrajeval).

1.2.1 POLIMER

Glavni gradnik filmskih oblog je polimer, ki je lahko naravnega, polysintetičnega ali popolnoma sintetičnega izvora. Običajno filmi iz samega polimera nimajo zadovoljivih fizikalnih in mehanskih lastnosti, saj so pogosto lomljivi in drobljivi. Za izboljšanje mehanskih lastnosti jim dodajamo mehčala.

Polimere lahko delimo v 3 skupine glede na vodotopnost oz. na učinek, ki ga dosežejo:

- Topni v vodi – omogočajo hitro sproščanje ZU, neodvisno od pH. V to skupino spadajo celulozni etri (hidroksipropil metil celuloza (HPMC), metil celuloza (MC), hidroksietil celuloza (HEC), hidroksipropil celuloza (HPC)) in polivinil alkohol (PVA) (1). Po svojem kemizmu izstopa kopolimer PVA in mehčala polietilenglikola (PEG) (4).

- Topni v odvisnosti od pH – za gastrozistentne oz. acidozistentne obloge. V to skupino sodijo nekateri celulozni estri (celuloza acetat ftalat (CAP), hidroksipropilmetil celulozni ftalat (HPMCP)), polivinil acetat ftalat (PVAP)), šelak, kopolimeri metakrilne kisline (Eudragit® L, Eudragit® S, Eudragit® FS). Njihova značilnost je, da so v kislem mediju neionizirani in s tem netopni, nad določenim pH, ki je značilen za vsak polimer posebej, pa so ionizirani in topni. V želodcu tako ne pride do raztapljanja obloge in s tem sproščanja ZU; do raztapljanja oz. razpada obloge pride, ko FO preide v duodenum, jejunum, ileum ali kolon, odvisno od vrste polimera oz. njegovega pKa (1, 5).

V to skupino prav tako spada metilakrilat aminoester kopolimer (Eudragit® E), ki je kationski polimer. Topen je v kislem mediju, do pH 5, in se zato uporablja za maskiranje okusa, ker je netopen v pogojih v ustih, topen pa je v kislih pogojih v želodcu (5).

- Netopni v vodi – uporabljajo se za podaljšanje sproščanja. V to skupino spadajo etilceluloza (EC), kopolimeri estrov metakrilata (Eudragit® RL, Eudragit® RS, Eudragit® NE) ter polivinil acetat (1,5).

V tej skupini je najpogosteje uporabljena EC. Za oblaganje tablet se uporablja v obliki raztopine organskih topil ali pa v obliki vodne koloidne disperzije, t.i. lateks sistem. Temperatura steklastega prehoda (T_g) EC je 129–133 °C, zato je potreben dodatek mehčal, ki učinkovito znižajo T_g , da se lahko tvori homogen film pri procesnih temperaturah, mnogo nižjih kot je T_g čistega polimera (6). Princip podaljšane sproščanja iz FO s takšno filmsko oblogo je difuzija ZU skozi polimerni film (7).

1.2.2. MEHČALA

Mehčala oz. plastifikatorji so običajno snovi nizkih molekularnih mas, ki izboljšajo mehanske lastnosti polimernih snovi. Filmi na osnovi polimerov brez dodatkov so običajno namreč krhki, lomljivi in imajo lahko slabe elastične lastnosti. Mehčalo deluje tako, da se njegova molekula vrine med polimerne molekule in tako zmanjša delež interakcij polimer – polimer. Interakcije med polimeri so namreč običajno šibkejše kot interakcije med polimerom in mehčalom. Pomembna značilnost je, da sta si polimer in mehčalo po kemizmu podobna. Glavni učinek mehčala je, da zniža T_g – temperaturo, pri kateri polimer preide iz trdega v zmehčano stanje (1, 3).

Mehčala razdelimo v 3 skupine glede na kemizem (1):

1. Polioli – glicerol, propilen glikol, polietilenglikoli (PEG)
2. Organski estri – ftalatni estri, citratni estri
3. Olja/gliceridi

1.2.3. BARVILA IN PIGMENTI

Barvila in pigmente v formulacijah oblog uporabljamo z namenom njihovega obarvanja. Obarvanje tablet omogoča uporabnikom lažje razločevanje različnih zdravil oz. razločevanje med različnimi jakostmi enakega zdravila. Nekateri pigmenti (npr. TiO_2) lahko izboljšajo stabilnost izdelka, ker preprečujejo dostop svetlobe do tabletnega jedra in tako preprečijo razpad na svetlobo občutljive ZU (3).

Anorganski pigmenti (železovi oksidi, TiO_2) so široko uporabljani, saj so regulatorno dobro sprejeti zaradi svoje inertnosti, njihova slabost pa je omejen nabor barv (bela, črna, rdeča, rumena). Iz tega vidika so organska barvila boljša, a so v vodi topna. Nevodotopnost barvil ima prednost, saj pri sušenju ne pride do migracije barvila in s tem do lisavosti obloge. Organska barvila zato modificirajo z njihovo adsorpcijo na aluminijev hidroksid, da postanejo nevodotopna; dobimo t.i. adsorbate (angl. "lake") (1).

Naravna barvila so regulatorno dobro sprejeta, vendar so pogosto občutljiva na svetlobo in zato manj uporabljana (1).

1.2.4. OSTALE POMOŽNE SNOVI

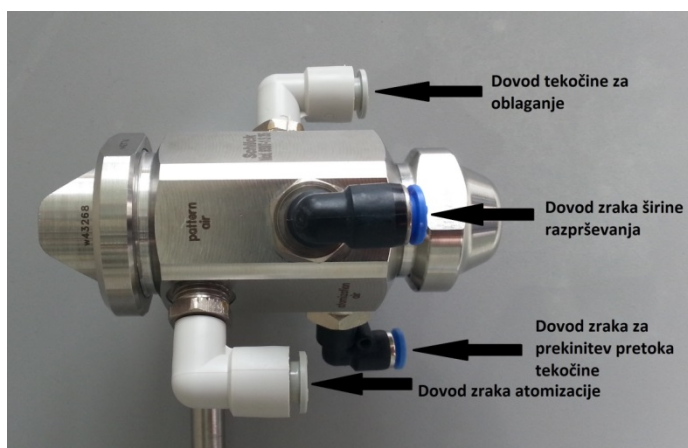
V formulacijo filmskih oblog lahko dodajamo še antiadhezive, površinsko aktivne snovi in protipenilce tako z namenom izboljšanja procesa oblaganja kot tudi izboljšanja same kakovosti obloge (3).

Za zmanjševanje lepljivosti dodajamo k formulacijam za filmsko oblaganje smukec, saj je polimer sam zelo lepljiv. Prav tako omogoča, da se tvori bolj gladka obloga, deluje pa tudi kot pigment. Formulacijam lahko dodajamo površinsko aktivne snovi za izboljšanje močljivosti tabletnih jeder, hitrejše razlitje razpršenih kapljic na tabletnem jedru ter boljšo homogenost tekočine za oblaganje. V nekaterih primerih se lahko disperzije za oblaganje penijo, zato so dodani protipenilci (1, 3).

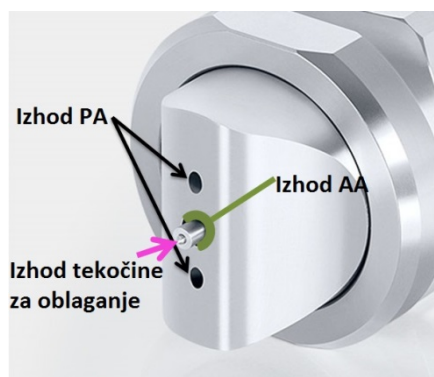
1.3. PROCES OBLAGANJA

Proces oblaganja lahko v glavnem razdelimo na 3 faze: temperiranje, razprševanje in končno sušenje. V fazi temperiranja se tablete ogrejejo na dovolj visoko temperaturo, da se lahko v naslednji fazi razpršena tekočina pravilno razprostire in posuši na površini tablet. Faza temperiranja ne sme biti predolga, saj lahko pride do prevelike obrabe tabletnih jeder. Obenem temperatura ne sme biti previsoka zaradi možne fizikalne in kemijske nestabilnosti tabletnih jeder in ZU (1).

Najbolj pomembna je faza razprševanja, ki jo lahko obravnavamo kot dva med seboj povezana procesa: atomizacijo tekočine in sušenje omočenih jeder. Parametri atomizacije so: tlak zraka atomizacije tekočine za oblaganje (angl. "atomization air" – AA), tlak zraka širine razprševanja (angl. "pattern air" – PA), pretok tekočine za oblaganje (angl. "spray rate" – SR) ter tip in nastavitve sistema za atomizacijo. Na sliki 1 je predstavljena šoba za razprševanje z dovodi zraka in tekočine, na sliki 2 pa mesto izhoda AA, PA in tekočine za oblaganje iz enake šobe.



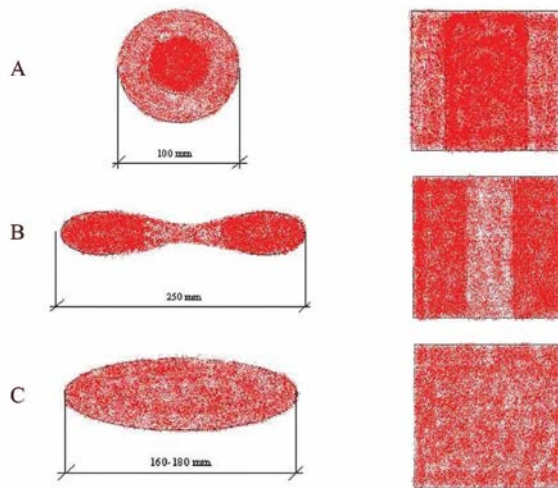
Slika 1: Šoba za razprševanje s priključki za dovod fluidov



Slika 2: Kapa šobe z izhodi AA, PA in tekočine za oblaganje (prirejeno po 8)

Da bi dosegli enakomernost debeline obloge med tabletami ter enakomernost debeline obloge po celotni površini posamezne tablete želimo, da je področje razprševanja čim večje. PA omogoči, da se oblika curka kapljic razširi iz ozke krožne na široko elipsoidno obliko. Povečevanje širine ima omejitve, ker se lahko curek kapljic razdeli na dva dela in opiše vzorec "osmice" z osrednjim delom, kjer je gostota kapljic nižja in tablete prejmejo manj tekočine za oblaganje (Slika 3, primer B) (9, 10).

Kapljice morajo biti dovolj velike, da se po stiku s tabletnim jedrom razlezejo in ob stiku z drugimi kapljicami tvorijo koherenten film. Če z atomizacijo ustvarimo premajhne kapljice, se te posušijo, še preden dosežejo tabletno jedro. Ta pojav (angl. "spray drying") je nezaželen ter vodi v slabo kakovost obloge in izgubo disperzije oz. materiala za oblogo.



Slika 3: Vzorec, ki ga opiše curek kapljic pri različnih vrednostih tlaka AA in PA (prirejeno po 9)

Levo, na sliki 3, je predstavljena oblika curka kapljic v prečni smeri, desno pa vzorec, ki ga pušči curek na obodu vrtečega bobna za oblaganje.

Primer A: Pretoka PA ni, zato je curek okrogel po prerezu v prečni smeri. Na sredini je območje premočenja.

Primer B: Pretok PA je previsok, zato je curek preveč stisnjen. V sredini curka je območje pomanjkanja razpršene tekočine.

Primer C: Ta primer predstavlja optimalno kombinacijo tlaka PA in tlaka AA. Film, ki nastane pri takšnih nastavitvah parametrov razprševanja, je bolj homogen kot film v primerih A in B.

V procesu atomizacije tekočine za oblaganje so udeležene 4 glavne sile (11):

- inercialna sila, ki je povezana z gibanjem tekočine oziroma njeno vztrajnostjo,
- aerodinamska sila, ki vpliva na vlek oz. strig tekočine,
- viskozne sile, ki vplivajo na disipacijo kinetične energije in
- sila površinske napetosti, ki teži k minimiziranju površinske energije.

Prva in druga sila težita k razbitju tekočine, tretja in četrta pa težita k njeni celovitosti. Bistvo atomizacije tekočine je, da je inercialna sila dovolj velika, da preseže viskozne sile.

Nestabilnosti in nihanja štirih sil na šobi se pokažejo kot valovanje in razburkanje na površini tekočine. Valovanje na površini tekočine doseže točko, ko se ustvarijo ugodni pogoji (kot so lokalno nizke viskozne sile in visoka površinska napetost), da kontinuirana tekočina razpade na kapljice. Ta razpad tekočine imenujemo primarna atomizacija. Če je premer kapljic nad mejno kritično vrednostjo, so kapljice nestabilne in v procesu sekundarne atomizacije razpadejo na manjše. Tako je končna distribucija velikosti kapljic odvisna od primarne in sekundarne atomizacije (11, 12).

Proces sušenja med fazo razprševanja nadzorujemo s parametri: pretok, temperatura in relativna vlažnost vhodnega zraka, temperatura izhodnega zraka in hitrost vrtenja bobna za oblaganje. Tekom sušenja mora biti hitrost odvajanja vlage enaka hitrosti dovajanja vlage na nasutje tablet. Ob preveč intenzivnem sušenju kapljice nimajo časa, da bi se razporedile po površini tablete in se zlije oz. koalescirale, kar vodi v hrapavo oz. nagubano površino obloge (angl. "orange peel"). Pri prenizki intenzivnosti sušenja pa se lahko zgodi, da se tablete med seboj zlepijo v skupke oz. aglomerate. Ko se tablete ponovno razdružijo, lahko obloga na eni tableti odstopi in se obdrži na drugi (angl. "chipping").

Po koncu faze razprševanja sledi faza končnega sušenja, ko znižamo preostalo količino topila do zahtevane koncentracije oz. vsebnosti.

1.3.1. MEHANIZEM TVORBE FILMA

Tvorbo filma si razlagamo na dva načina glede na to ali je tekočina za oblaganje raztopina ali disperzija polimernih delcev.

Polimerne raztopine: Ko kapljice zadenejo površino tablet se zlijejo med seboj oz. koalescirajo. Polimerne verige se med odparevanjem topila prepletajo, raztopina pa preide z nadaljnim odparevanjem topila prek gelske faze v koherenten film (13).

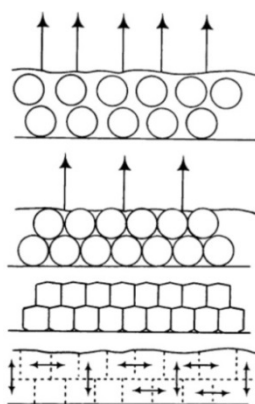
Kakovost filma je v veliki meri odvisna od tega, kako dobro se kapljice razlezejo po površini substrata npr. tabletnega jedra, oziroma kako dobro tekočina za oblaganje omoči tabletno jedro. Spremenljivke, ki vplivajo na močenje, so povezane z lastnostmi tabletnega jedra (hrapavost površine, poroznost, hidrofobnost) in tekočine za oblaganje (viskoznost, površinska napetost), ter procesnimi parametri, ki vplivajo na hitrost odparevanja in velikost kapljic. Kapljice z višjo koncentracijo polimera so bolj viskozne, zato je njihovo razprostiranje po površini tabletnega jedra težje. Viskoznost je lahko omejujoč dejavnik pri formuliranju tekočine za oblaganje, saj je potrebno za atomizacijo tekočin z visoko viskoznostjo uporabiti več energije oz. uporabiti višje nastavitve tlakov AA in PA.

Viskoznost lahko znižamo z uporabo tekočine za oblaganje z nižjo vsebnostjo polimera, a se temu primerno podaljša čas oblaganja. Za oblaganje z raztopinami so torej zaželene tekočine s čim višjo koncentracijo in čim nižjo viskoznostjo (13).

Polimerne disperzije na vodni osnovi: Pogosto se za filmsko oblaganje uporabljajo v vodi netopni polimeri. Ti so lahko glede na tip polimera v vodi dispergirani kot emulzije ali pa disperzije trdnih delcev polimera skupaj z mehčalom.

Za pretvorbo vodne polimerne disperzije v homogen film se morajo delci disperzije (iz polimera ali polimera z mehčalom) med seboj združiti s procesom koalescence (Slika 4). Ko kapljice z dispergiranimi delci zadenejo tableto, se ti med odparevanjem topila približujejo in deformirajo tako, da zapolnijo prostore, ki jih je prej zavzemalo topilo. Z nadaljnjim sušenjem se delci združujejo oz. koalescirajo. Za proces prepletanja polimernih verig in deformiranja polimernih delcev je potrebno zagotavljati primerno vlažnost procesa in vzdrževati temperaturo površine substrata za oblaganje nad minimalno temperaturo tvorjenja filma (MFFT – angl. "minimal film forming temperature"). Film, ki bo nastal pod to temperaturo, bo moten, nezvezen. Za razliko od filmov, ki jih tvorimo iz vodnih emulzij ali disperzij trdnih delcev, filmi iz raztopin polimera ne izkazujejo MFFT in lahko nastanejo tudi pri sobni temperaturi (13, 14, 15). V primeru, ko so dispergirani delci trdni, je MFFT močno povezana s temperaturo steklastega prehoda (T_g). Kljub temu, da mehčala znižajo T_g (in s tem MFFT) polimerov, je proces tvorbe zveznega filma iz trdnih delcev vprašljiv, saj je mobilnost polimernih verig trdnih delcev zelo nizka.

Nekateri polimeri po oblaganju zahtevajo temperiranje (angl. "curing") nad MFFT, če koalescenca med procesom oblaganja ni potekala v dovolj veliki meri. V tej fazi končnega temperiranja se film dodatno preoblikuje in utrdi (13).

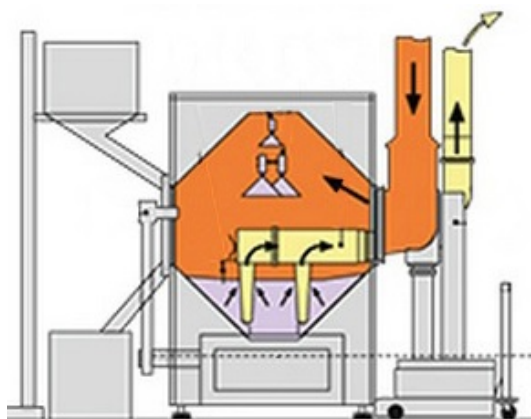


Slika 4: Shematski prikaz procesa koalescence iz emulzij ali disperzij trdnih delcev na vodni osnovi (1)

1.3.2. OPREMA

Sčasoma se je s prehodom filmskega oblaganja z uporabo organskih topil na oblaganje s tekočinami, ki vsebujejo vodo kot disperzni medij, spremenila tudi oprema za oblaganje. Voda ima višjo izparilno entalpijo kot organska topila, zato morajo imeti oblagalniki večjo sposobnost sušenja oz. večjo sušilno kapaciteto kot nekdanj.

Poznamo dve vrsti "šaržnih" bobnov za oblaganje: neperforirane (angl. "solid pan") in perforirane. Pri prvih zrak vstopa iz strani ali od vrha, potuje skozi nasutje tablet in izhaja skozi lemeže, ki so potopljeni v nasutje tablet (Sliki 5 in 6). Prednost teh bobnov je, da lahko oblagamo jedra katerikoli oblik, celo pelet, a je v tem primeru tok zraka ravno obraten kot pri oblaganju tablet (16).

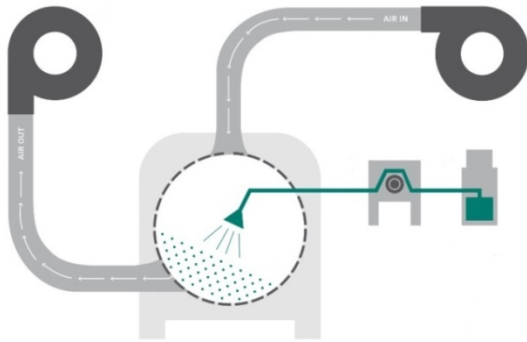


Slika 5: Shema oblagalnika z neperforiranim bobnom. Puščice prikazujejo pretok zraka v primeru oblaganja tablet (16).



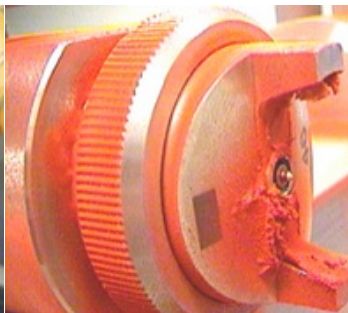
Slika 6: Lemeži, ki v primeru oblaganja tablet odvajajo zrak. Ležijo v nasutju tablet (17).

Pri perforiranih bobnih zrak vstopa iz zunanje strani skozi perforacije na steni bobna, potuje skozi nasutje tablet in izstopa na zunanji strani bobna, za nasutjem tablet (Slika 7). Prednost takšnega tipa bobna sta boljša sposobnost sušenja, kar pomeni nižje stroške energije, ter sprotno odstranjevanje trdnih delcev, ki bi se drugače lahko vključili v oblogo (18).



Slika 7: Shema oblagalnika s perforiranim bobnom (19)

Sistemov za atomizacijo je več vrst. Novejša je tehnologija ABC (Anti Bearding Cap), katere zasnova onemogoči turbulence na koncu šobe, ki so značilne za običajne šobe. ABC šoba (Slike 1, 2 in 9) preprečuje mašenje, nastanek "brade" in zastajanje materiala. Ta se lahko pri uporabi običajnih šob med procesom oblaganja odkruši s šobe in vključi v filmsko oblogo na tableti (Slika 8). Take tablete so nekakovostne in zato neprimerne za uporabo.



Slika 8: Problemi pri oblaganju z običajnimi šobami.

Slika 9: ABC šoba (9)

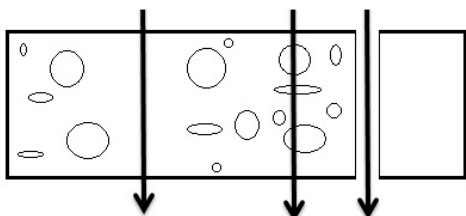
Levo pojav brade, desno nalaganje materiala (20).

1.4. LASTNOSTI OBLOGE

1.4.1. PERMEABILNOST FILMSKIH OBLOG ZA PLINE

ZU ali katera izmed PS je lahko občutljiva na pline (predvsem kisik) in vlago v zraku. Z izbiro primerne filmske obloge (polimer, pomožne snovi in disperzni medij oziroma topilo) in načrtovanjem optimalnega procesa izdelave obloge lahko izboljšamo stabilnost ZU. Največji poudarek je na permeabilnosti filmov za zračno vlago, saj je veliko ZU hidrolitsko nestabilnih.

Vlaga prehaja skozi film z difuzijo skozi polimerno ogrodje, skozi zračne mehurčke, ki so ujeti v film ali pa skozi pore v filmu (Slika 10). V kakšnem obsegu se bodo mehurčki in luknje pojavljale v filmu, je v veliki meri odvisno od procesnih pogojev izdelave filma. Permeabilnost zato ni odvisna samo od sestave obloge, ampak tudi od procesa izdelave (1, 21).



Slika 10: Poti prehoda plinov skozi film (prirejeno po 21)

Permeabilnost filmov za zračno vlago opišemo s procesoma difuzije in vezave vlage v film (Enačba 1) (22).

$$P_v = D \times S, \quad /1/$$

kjer je D difuzijski koeficient (enota: $\mu\text{m}^2/\text{h}$), S parameter topnosti (enota: $\text{mg}/\text{cm}^3 \times \text{kPa}$), P_v pa permeabilnost filma za vlago (enota: glej Enačbo 4).

Difuzijski koeficient je merilo intenzivnosti prehajanja vlage skozi pore in kanale filma. Parameter topnosti je merilo afinitete vlage do filma oz. kaže na topnost vlage v filmu.

Prehod vlage preko filmskih oblog lahko kvantitativno definiramo z naslednjimi parametri, ki jih navaja standard za določanje permeabilnosti ASTM E96:

- Hitrost prehajanja vlage (WVTR – angl. "water vapour transmission rate"): količina vlage, ki je prešla film določene površine v časovni enoti pri kontroliranih pogojih temperature in vlage (Enačba 2) (23).

$$\text{WVTR} = \frac{m}{s \times t} \left[\frac{\text{mg}}{\text{cm}^2 \times \text{h}} \right], \quad /2/$$

kjer je m masa vlage, ki jo film prepusti, s površina filma, t pa čas prehajanja vlage.

- Prepustnost za vlago: hitrost prehajanja vlage skozi film z upoštevanjem razlike parnih tlakov na obeh straneh filma pri kontroliranih pogojih temperature in vlage (Enačba 3). S prepustnostjo ovrednotimo učinkovitost prehajanja vlage skozi točno določen vzorec filma in zato ne spada med lastnosti materiala tako kot permeabilnost (23).

$$\text{Prepustnost} = \frac{m}{s \times t \times \Delta P} = \frac{\text{WVTR}}{\Delta P} \left[\frac{\text{mg}}{\text{cm}^2 \times \text{h} \times \text{kPa}} \right], \quad /3/$$

kjer je m masa vlage, ki jo film prepusti, s površina filma, t čas prehajanja vlage, ΔP pa razlika parnih tlakov na obeh straneh filma.

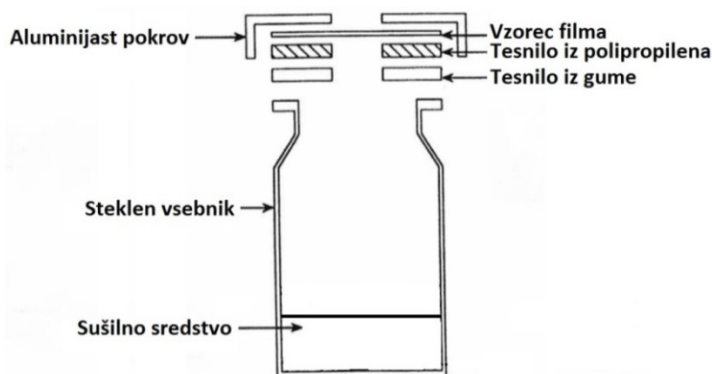
- Permeabilnost za vlogo (P_v): hitrost prehajanja vlage skozi film z upoštevanjem debeline filma in razlike parnih tlakov na obeh straneh filma pri kontroliranih pogojih temperature in vlage. Je produkt prepustnosti in debeline filma (Enačba 4) (23).

$$P_v = \frac{m \times d}{s \times t \times \Delta P} = \text{WVTR} \times \frac{d}{\Delta P} \left[\frac{\text{mg} \times \mu\text{m}}{\text{cm}^2 \times \text{h} \times \text{kPa}} \right], \quad /4/$$

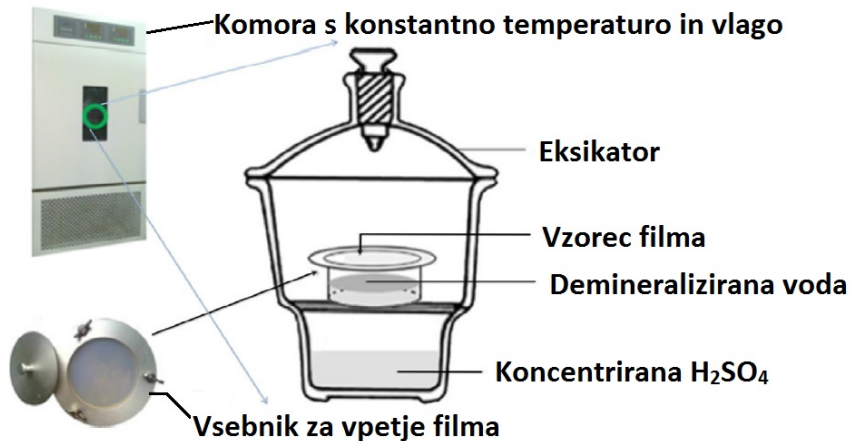
kjer je m masa vlage, ki jo film prepusti, d debelina filma, s površina filma, t čas prehajanja vlage, ΔP pa razlika parnih tlakov na obeh straneh filma.

Metode določanja P_v temeljijo na dveh osnovnih principih glede na smer prehajanja vlage oziroma princip ustvarjanja gradienta vlage. Prva možnost vključuje uporabo izsuševalnega sredstva (npr. CaCl_2 ali silikagel), ki se nahaja v vsebniku, na katerega je pripet film. Vlaga prehaja iz zunanosti preko filma in se veže na sušilno sredstvo oz. adsorbent vlage (Slika 11). Pri drugi možnosti je v vsebniku namesto adsorbenta vlage prečiščena voda. Ta povzroči nasičenje atmosfere v vsebniku in s tem gradient za prehod vlage skozi film iz vsebnika (Slika 12). Določitev hitrosti prehajanja vlage nam omogočijo periodična tehtanja vsebnikov.

Vrednost P_v , ki je določena pri eni nastavitvi pogojev, ne odraža vrednosti P_v pri drugi nastavitvi le-teh, zato je pomembno, da izberemo testne pogoje, ki so kar najbližje realnim pogojem uporabe obloženih FO.



Slika 11: Celica za določanje permeabilnosti filmov z uporabo sušilnega sredstva (prirejeno po 24)

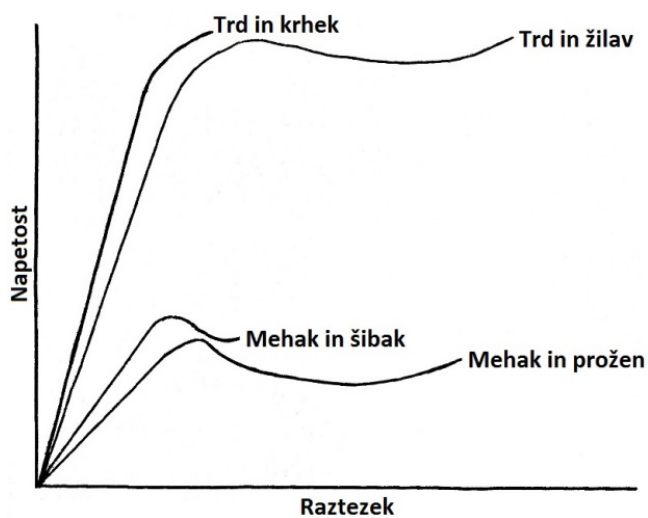


Slika 12: Priprava za določanje permeabilnosti z demineralizirano vodo v vsebniku (prirejeno po 25)

1.4.2. MEHANSKE LASTNOSTI FILMSKIH OBLOG

Obložene tablete so podvržene mnogim mehanskim obremenitvam tako v času proizvodnje kot tudi pred in med uporabo. Da obloga ne počí, je še posebej pomembno pri oblogah s prirejenim sproščanjem, saj imajo lahko napake oz. poškodbe oblog mnoge neželene, lahko tudi usodne učinke (npr. "dose dumping").

Mehanske lastnosti filmske obloge določamo s testi natezne trdnosti (angl. "stress-strain test"). Diagram testa natezne trdnosti prikazuje slika 13. Źeljen idealni polimerni film je trd in žilav. To pomeni, da ima visoko natezno trdnost, velik raztezek, preden počí, in visok elastični modul (15).



Slika 13: Napetost materiala v odvisnosti od raztezka štirih materialov

Napetost je definirana kot kvocient med silo obremenitve in presekom filma, na katerega sila deluje (Enačba 5):

$$\sigma = \frac{F}{A} \text{ [MPa] ,} \quad /5/$$

kjer je σ napetost, F maksimalna sila obremenitve, A pa presek filma.

Raztezek je kvocient med dolžino, za katero se je film podaljšal, in začetno dolžino filma (Enačba 6):

$$\varepsilon = \frac{\Delta L}{L} \times 100 \% , \quad /6/$$

kjer je ε raztezek filma, ΔL sprememba dolžine filma, L pa začetna dolžina filma.

Naklon začetnega linearnega dela predstavlja modul elastičnosti in je merilo za togost filma. Iz naklona linearnega dela lahko sklepamo tudi o trdoti materiala: večji kot je naklon, bolj trd je material in obratno.

Natezna trdnost je maksimalna napetost, ki jo film vzdrži oz. se ta ne pretrga (Enačba 7). Ni pa nujno, da je to napetost materiala v trenutku, ko le-ta počí (1, 14).

$$\sigma_{\max} = \frac{F_{\max}}{A} \text{ [MPa] ,} \quad /7/$$

kjer je σ_{\max} natezna trdnost, F_{\max} največja sila, ki jo material vzdrži, A pa presek filma.

Žilavost pomeni, da lahko material absorbira energijo in se plastično deformira, ne da bi počil. Ovrednotimo jo s površino pod krivuljo diagrama natezne trdnosti. Da je torej material žilav, mora biti močan in prožen hkrati (1).

1.5. ABRAZIVNOST OBLOŽENIH FARMACEVTSKIH OBLIK

Abrazivnost filmskih oblog trdnih FO, posebej tablet, se pogosto pokaže v obliki sivih lis (angl. "scuffing"). Te se kažejo kot temnejše obarvanje na izbočenih delih tablet, ki so obložene z belo oblogo, ki vsebuje titanov dioksid. Pri formulacijah, ki imajo visok delež TiO_2 , pride do prask oz. do nanoabrazije površine bobna za oblaganje, saj je TiO_2 po Mohsovi lestvici bolj trd kot jeklo. Nekaj tako odstranjenega jekla oksidira, nekaj pa ga drugače reagira, kar povzroči sivo obarvanje obloge. V izogib temu pojavu lahko skrajšamo čas oblaganja (npr. z uporabo disperzij višjih koncentracij) ali pa boben pred samim procesom obložimo z materialom, ki bo uporabljen za oblaganje. Možna je tudi uporaba formulacij z nižjo vsebnostjo TiO_2 (19, 26).

2. DELOVNA HIPOTEZA

Iz literature je znano, da lahko s spremembami sestave (tako kvali- kot kvantitativnimi) filmske obloge spreminjamo njene lastnosti kot so npr. funkcionalnost, izgled, struktura in druge. PVA se pogosto uporablja pri oblaganju tablet z namenom zaščite le-teh pred vlago, saj filmske obloge na osnovi PVA omogočajo zmanjšan obseg difuzije vlage v tabletno jedro.

V prvem delu našega eksperimentalnega dela bomo preverili vpliv deleža netopnih komponent disperzije za oblaganje na izbrane lastnosti iz nje izdelanih filmov. Pripravili bomo tri različne disperzije, ki temeljijo na PVA in se razlikujejo v kvantitativnih deležih TiO_2 in smukca. Dve od uporabljenih formulacij filmskih oblog sta komercialno dostopni in ju bomo pred uporabo samo dispergirali v vodi, tretjo pa bomo pripravili sami direktno iz posameznih surovin. Najprej bomo določili optimalne parametre razprševanja za oblaganje z navedenimi oblagalnimi disperzijami, to sta tlak atomizacije in tlak širine, hitrost razprševanja pa bomo v vseh treh disperzijah uporabili enako. Ker se fizikalne lastnosti tekočin za oblaganje med seboj razlikujejo, bomo optimizirali obe nastavitvi tlakov za vsako od treh disperzij posebej. Vsem trem disperzijam bomo določili viskoznost, površinsko napetost, gostoto in hitrost sedimentacije ter poskušali ugotoviti korelacijo med parametri razprševanja in omenjenimi fizikalnimi lastnostmi. Izvedli bomo študijo permeabilnosti izdelanih filmov za zračno vlago, saj gre za funkcionalno oblogo, ki ima dobre barierne lastnosti za difuzijo vlage. Študije bomo izvedli s t.i. prostimi filmi, ki jih bomo pripravili z razprševanjem v oblagalniku na PVC ploščice.

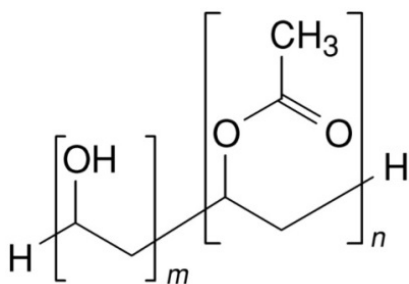
V nadaljevanju eksperimentalnega dela bomo izdelali tabletna jedra brez ZU in jih obložili z izbranimi tremi disperzijami pri predhodno določenih parametrih razprševanja. Opazovali bomo pojav abrazije površine oblagalnega bobna, ki se kaže v pojavu sivih lis na površini obloženih tablet in v ta namen ustvarili skrajne pogoje, kjer lahko sive lise pričakujemo. S tem bomo ugotovili, pri katerih pogojih in pri kateri sestavi disperzije za oblaganje sive lise ne nastanejo oz. je abrazivnost filmske obloge v sprejemljivih mejah. Obložene tablete bomo opazovali z vrstičnim elektronskim mikroskopom in primerjali strukturo obloge vseh treh formulacij ter vpliv parametrov razprševanja na strukturo filmske obloge.

3. MATERIALI IN OPREMA

3.1. SESTAVA TABLETNE OBLOGE

- Opadry® II – v nadaljevanju formulacija A
Proizvajalec: Colorcon GmbH, Idstein, Nemčija
- Opadry® II – v nadaljevanju formulacija B
Proizvajalec: Colorcon GmbH, Idstein, Nemčija
- PVA (Polyvinyl alcohol 5-88)

PVA je sintetičen polimer, ki ga pridobijo s popolno ali delno hidrolizo polivinil acetata pod kislimi ali bazičnimi pogoji. Njegove fizikalne in fizikalno-kemijske lastnosti, kot so topnost, elastičnost, natezna trdnost in adhezivnost, so odvisne od dolžine polivinil acetatne verige in stopnje hidrolize (27).



Slika 14: Strukturna formula PVA. Razmerje n/m pove stopnjo hidrolize (28).

Uporabljen je tip 5-88, kar pomeni, da je viskoznost 4 % vodne raztopine pri 20 °C 5 mPa·s, ter da je stopnja hidrolize polivinil acetata 88 %. Spada med PVA nizke viskoznosti (7, 29).

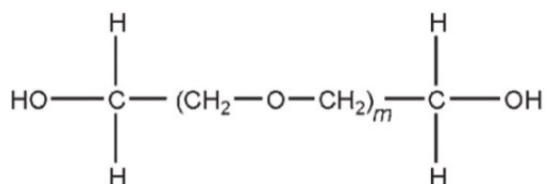
Uporaba v farmaciji: stabilizator emulzij, povečevalec viskoznosti tekočih formulacij (npr. oftalmikov), polimer za filmsko oblaganje trdnih FO (7).

Videz: bel do rumenkasto bel prah ali granule brez vonja (7).

Molekulska masa: 27.000 g/mol (7)

Proizvajalec: Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija.

- PEG 4000 (Polyglycol 4000 P)



Slika 15: Strukturna formula PEG (7)

Kemijsko so PEG-i polimeri etilenoksida, ki se med seboj razlikujejo po številu m (Slika 15). V primeru PEG stopnje 4000 je število $m = 69,0\text{--}84,0$, povprečna molekulska masa pa je $3.000\text{--}4.800$ g/mol (7).

Uporaba v farmaciji: sestavina mazilnih podlag in svečk, mehčalo za filmsko oblaganje, modifikator viskoznosti disperznih medijev.

Videz: Nad stopnjo 1000 se PEG-i pojavljajo trdnem agregatnem stanju. Je bel ali skoraj bel prašek. Ima blago sladkoben vonj.

Molekulska masa: $3.000\text{--}4.800$ g/mol

Proizvajalec: Clariant SE, Muttenez, Švica.

- Smukec (Talc Luzenac Pharma)

Zmlet, prečiščen, hidratiran magnezijev silikat. Lahko vsebuje majhen delež aluminijevih silikatov in železa (7).

Uporaba v farmaciji: sredstvo proti lepljenju, polnilo, drsilo pri proizvodnji tablet in kapsul ter praškov (7).

Videz: Zelo fin, bel do sivkasto bel kristaliničen prašek, brez vonja, masten na otip (7).

Molekulska masa: $379,3$ g/mol (7)

Proizvajalec: Imerys Talc S.p.A., Porte, Italija.

- Titanov dioksid (Tioxide Purity)

Uporaba v farmaciji: bel pigment v filmskih oblogah in dermalnih pripravkih (7).

Videz: Bel prašek, brez vonja (7).

Molekulska masa: $79,88$ g/mol (7)

Proizvajalec: Tioxide Europe S.r.l, Ternate, Italija.

- Železov oksid (rdeči) (Fe_2O_3)

Uporaba v farmaciji: barvilo.

Videz: Rdeč prašek.

Molekulska masa: 159,70 g/mol (7)

Proizvajalec: Rockwood pigments S.p.A, Torino, Italija.

3.2. OPREMA

- Mešalo RE 166, Janke&Kunkel IKA WERK, Nemčija
- Homogenizator Ultraturax T50, Janke&Kunkel IKA Labortechnik, Nemčija
- Homogenizator Ultraturax T25 basic, Janke&Kunkel IKA WERK, Nemčija
- Magnetno mešalo z gretjem RCT basic, IKA WERK, Nemčija
- Tehnica PB3002, Mettler Toledo, Švica
- Tehnica PG5001-S, Mettler Toledo, Švica
- Tehnica XP205, Mettler Toledo, Švica
- Tehnica Cubis MSA225S, Sartorius, Nemčija
- Oblagalnik Manesty XL-014, Oystar Manesty, Velika Britanija
- Razprševalna pištola 930 S35, Schlick, Nemčija
- Viskozimeter MCR 502, Anton Paar, Avstrija
- Tenziometer Sigma 700 KSV, Attension, Švedska
- Analizator teksture TA.XT Plus, Texture Technologies, ZDA
- Prenosni higrometer in termometer Humicap HM40, Vaisala, Finska
- Termogravimeter TGA/DSC 1, Mettler Toledo, Švica
- Vrstični elektronski mikroskop ULTRA plus, ZEISS, Nemčija

4. METODE

4.1. IZDELAVA DISPERZIJ ZA OBLAGANJE

V nalogi smo izdelali in testirali tri formulacije filmske obloge, katere glavna sestavina je polimer PVA. V nadaljevanju besedila bomo formulacije označevali z oznakami A, B in C, z izrazom *suha snov* pa bomo poimenovali TiO_2 in smukec, saj gre za v vodi netopni komponenti. Formulacija A ima najvišji delež suhe snovi, formulacija C pa najnižji.

Za izdelavo prostih filmov in za oblaganje smo izdelali disperzije z 20 % masnim deležem trdne snovi. Formulaciji A in B, katerih sestavine so bile v izbranem razmerju že pomešane, smo prejeli od proizvajalca Colorcon, formulacijo C pa smo iz posameznih komponent izdelali sami. Prahove smo s propellerskim mešalom pred uporabo suspendirali v prečiščeni vodi, pri čemer smo sledili navodilu proizvajalca. Prah smo vsuli v vrtinec, ki ga je ustvarilo mešalo. Proizvajalec priporoča, da je premer mešala $1/3$ – $1/4$ premera posode, prav tako pa naj bosta premer posode in višina, do katere sega tekočina, enaka. Po dodatku vse trdne snovi v prečiščeno vodo, smo disperzijo pustili mešati najmanj 45 min pri nizkih obratih mešala.

Formulacijo C smo pripravili iz posameznih komponent, ki smo jih v pateni po pravilu rastočih mas pomešali v homogeno zmes. Kljub temu, da smo z mletjem PVA znižali velikost delcev, smo s predhodnim poskusom ugotovili, da raztapljanje še vedno poteka počasi. Celotno zmes smo zato vmešali v prečiščeno vodo, temperirano na $50\text{ }^\circ\text{C}$. Postopek in pogoji dispergiranja so bili enaki kot pri izdelavi disperzij A in B.

Za optimizacijo parametrov razprševanja in izdelavo prostih filmov smo delu disperzij A in B dodali rdeči železov oksid ter zmes homogenizirali z ultraturaxom pribl. 15 min. Homogenizirano zmes smo nato s propellerskim mešalom združili z ostalo disperzijo. Železov oksid smo dodali disperzijam z namenom izboljšanja kontrasta razpršene disperzije na PVC ploščice, saj je sama disperzija bele barve. S tem smo omogočili, da je vizualno ločevanje razpršene disperzije od podlage lažje. Delež dodanega železovega oksida je majhen, zato ga v nadaljevanju naloge nismo upoštevali pri vplivu na permeabilnost filmov za zračno vlago in vplivu na mehanske lastnosti filmov. Z izrazom *suha snov* smo označevali samo TiO_2 in smukec. Železovega dioksida v disperzijo formulacije C nismo dodali, saj večji kontrast pri uporabljeni metodi določevanja parametrov razprševanja ni bil potreben.

Disperzijam za oblaganje tablet nismo dodali železovega oksida.

4.2. DOLOČANJE FIZIKALNIH LASTNOSTI DISPERZIJ

4.2.1. VISKOZNOST

Test določevanja viskoznosti smo izvedli z reometrom Anton Paar MCR 502, meritve pa vodili s programom Rheoplus. Uporabljen je bil merilni sistem CC27, ki je namenjen merjenju viskoznosti tekočin nizkih viskoznosti. Po termostatiranju vzorca na 20 °C smo izvedli meritev pri strižnih hitrostih od 1 do 1000 s⁻¹.

Meritve s tem instrumentom in izbranim merilnim sistemom so izredno ponovljive, zato smo meritev z vsako disperzijo izvedli le enkrat.

4.2.2. POVRŠINSKA NAPETOST DISPERZIJ ZA OBLAGANJE

Meritve smo izvedli s tenziometrom Sigma 700 KSV z Wilhelmijevo metodo s ploščico. Vzorca nismo temperirali, zato so bile vse meritve izvedene pri sobni temperaturi 22 °C. Medtem ko se ploščica, ki je usmerjena pravokotno na gladino, pomika iz tekočine, se beleži sila, s katero tekočina deluje na ploščico. Računalniški program izračuna površinsko napetost kot kvocient maksimalne sile, beležene med potovanjem ploščice, in obsegom ploščice poznanih dimenzij. Izvedli smo tri meritve za vsako formulacijo.

4.2.3. GOSTOTA IN HITROST SEDIMENTACIJE DISPERZIJ

Gostoto smo določili s tehtanjem vsebnikov z znanim volumnom (Enačba 8). Z vsako disperzijo smo izvedli tri ponovitve.

Enačba 8:

$$\rho = \frac{m_2 - m_1}{V} \text{ [g/mL] ,} \quad /8/$$

kjer je ρ gostota disperzije, m_2 masa polnega vsebnika, m_1 masa praznega vsebnika, V pa volumen vsebnika.

Hitrost sedimentacije smo določili z uporabo prozorne cevke z merilom in notranjim premerom 2,5 mm. Po redispergiranju disperzij in njihovem apliciranju v cevke smo ob poljubnih časovnih točkah beležili razdaljo, za katero so sedimentirali delci suhe snovi. Hitrost sedimentacije je naklon diagrama časovne odvisnosti sedimentacije. Z vsako disperzijo smo izvedli tri ponovitve.

4.3. OPTIMIZACIJA PARAMETROV NA SISTEMU ZA RAZPRŠEVANJE

Optimizacijo parametrov razprševanja, izdelavo prostih filmov in oblaganje tablet smo izvedli v oblagalniku Manesty XL-014 z bobnom premera 610 mm, ki je hkrati največji boben na voljo za ta oblagalnik. Šoba za razprševanje je model 930 S35 proizvajalca Schlick, s premerom igle 1,5 mm. Gre za šobo tipa ABC, uporablja pa se jo tako v proizvodnji, kot tudi v laboratorijskem merilu oz. majhnih proizvodnih serijah.

Hitrost razprševanja (SR) je enaka tekom celotnega poskusa, tj. 25 g/min. Tlak zraka atomizacije (AA) in tlak zraka širine razprševanja (PA) pa smo spreminjali tako, da smo dobili primerno obliko curka in velikost kapljic. Disperzije se med seboj precej razlikujejo v viskoznosti, zato smo določili tlaka parametrov AA in PA za vsako formulacijo posebej.

Formulacija A: Oddaljenost šobe od oboda bobna je bila nastavljena na 20 cm. Z obojestranskim lepilnim trakom smo na obod bobna namestili PVC ploščico dimenzij 21 x 16 cm ter pri hitrosti vrtenja bobna 6 obr/min razprševali disperzijo s hitrostjo 25 g/min. Ploščica je območje razprševanja prešla 6-krat. Iz vzorca, ki ga je pustil curek na PVC ploščici, smo ocenjevali njegovo obliko (glej Sliko 3, desno) ter velikost in enakomernost velikosti kapljic. Intenzivnost procesa sušenja kapljic med razprševanjem smo ocenili glede na hrapavost posušenega vzorca na PVC ploščici. Postopek z novimi ploščicami smo ponavljali z različnimi nastavitvami parametrov AA in PA.

Formulacija B: Postopek določevanja je enak kot za formulacijo A. Poleg razprševanja na PVC ploščice smo preverili obliko curka z razprševanjem na črno podlago (papir) na oddaljenosti pribl. 10 cm od šobe. Ta test nudi dobro neposredno oceno oblike curka in velikosti kapljic oziroma nastavitvev in razmerje AA in PA (glej Sliko 3, levo).

Formulacija C: Ker je razprševanje na ploščice časovno in stroškovno neugoden postopek, smo nastavitvi AA in PA za formulacijo C določili samo s testom z razprševanjem na črno podlago (papir). Oddaljenost je v vseh primerih pribl. 10 cm od šobe, čas razprševanja pa 1–2 s.

4.4. IZDELAVA PROSTIH FILMOV

V okviru naloge smo izdelali filme različnih debelin, ki smo jih uporabili v poskusih za določanje permeabilnosti in mehanskih lastnosti filmov.

Na obod bobna smo z obojestranskim lepilnim trakom pritrdili štiri PVC ploščice dimenzij 21 x 16 cm ter nastavili oddaljenost šobe od ploščic na 20 cm. Z namenom izdelave filmov treh debelin smo razprševanje razdelili na tri časovne intervale po 5 min razprševanja in 5 min sušenja. Po dveh intervalih razprševanja in sušenja smo dve ploščici vzeli iz kotla in ju nadomestili z novima ter nadaljevali z zadnjim intervalom razprševanja in sušenja. Po odvzemu iz kotla so se filmi sušili na zraku pri sobni temperaturi.

Z različnimi nastavitvami procesnih parametrov smo izvedli 12 poskusov izdelave filmov, kot to prikazuje tabela 1. Za nadaljnjo analizo smo se odločili uporabiti samo filme poskusov 1, 11 in 12, saj ti najboljše predstavljajo posamezno formulacijo.

Izdelali smo tudi prost film z metodo ulivanja disperzije za oblaganje na PVC ploščico z namenom primerjave obeh metod izdelave prostih filmov.

Tabela 1: Nastavitve parametrov pri poskusih izdelave prostih filmov

	formulacija	AA [bar]	PA [bar]	SR [g/min]	pretok zraka [m ³ /h]	ΔP [kPa]	T vh. zraka [°C]	T izh. Zraka [°C]	vlažnost vh. zraka [g/m ³]	hitrost vrtenja bobna [obr/min]
1	A	1	2	25	200	-100	50	42	3,5	19
2	A	1	1	25	200	-100	50	42	3,5	19
3	A	1	2	25	200	-100	50	42	3,5	19
4	A	1	1	25	200	-100	50	42	3,5	19
5	B	1	2	25	200	-100	50	42	3,5	19
6	B	1	2	15	200	-100	50	42	3,5	19
7	B	1,2	1,7	25	200	-100	50	42	3,5	19
8	A	1	2	25	250	-100	50	42	3,5	18
9	B	1,2	1,7	25	250	-100	50	42	3,5	18
10	B	1	0,7	25	250	-100	50	42	3,5	18
11	B	1,5	1,7	25	250	-100	50	42	3,5	6
12	C	1,5	1,5	25	250	-100	50	42	3,5	6

4.5. OBLAGANJE TABLET

Oblaganje smo izvajali v kotlu Manesty XL-014. Uporabili smo največji boben za ta oblagalnik (premer 610 mm), njegova maksimalna polnjenost pa je odvisna od vrste tabletnih jeder oz. od nasipnega volumna tablet. Maksimalna polnjenost s tabletnimi jedri, ki smo jih uporabili v naših poskusih, je 11 kg. Uporabili smo placebo tabletna jedra ovalne, bikonveksne oblike, dimenzij 18 x 9 mm, dveh debelin: 4,3 mm in 5,5 mm.

Izvedli smo skupno 11 oblaganj, od katerih smo pri treh uporabili skrajne pogoje za nastanek sivih lis. To pomeni, da so tablete čim bolj drsele po kotlu, a se hkrati še vedno dobro oblagale. Za doseg takega učinka smo oblagali tanjše tablete skupne mase 6 kg, kar pomeni, da napolnjenost bobna za oblaganje ni bila optimalna, oziroma je znašala 55 % maksimalne napolnjenosti. Po koncu faze razprševanja je sledila faza sušenja, ki je pri vseh oblaganjih trajala enako dolgo: 10 min. Fazo sušenja smo podaljšali na 10 min z namenom, da bi sive lise zanesljivo nastale, v kolikor bi formulacija obloge ta pojav sploh omogočala. S formulacijama A in B smo oblagali pri treh različnih kombinacijah nastavitve parametrov razprševanja AA, PA in SR (Tabela 2). Spremembo nastavitve smo poimenovali kot režim oblaganja, tj. običajno, bolj suho in bolj vlažno oblaganje. Ostali parametri oblaganja so ostali enaki (Tabela 3). Pri oblaganjih 5–8 smo uporabili parametre razprševanja, ki so optimalni za formulacijo A, čeprav smo oblagali s formulacijo B.

Tabela 2: Nastavitve parametrov razprševanja glede na režim oblaganja.

Režim	AA [bar]	PA [bar]	SR [g/min]
običajno	1,0	2,0	25
suho	1,0	2,5	15
vlažno	1,0	1,0	35

Fazo razprševanja smo zaključili, ko so tablete pridobile 3 % začetne mase. Pridobivanje mase obloge med oblaganjem smo spremljali s periodičnim tehtanjem 10 tablet, ki smo jih naključno izbrali izmed nasutja tablet v bobnu.

Tabela 3: Nastavitve parametrov oblaganja 1–11.

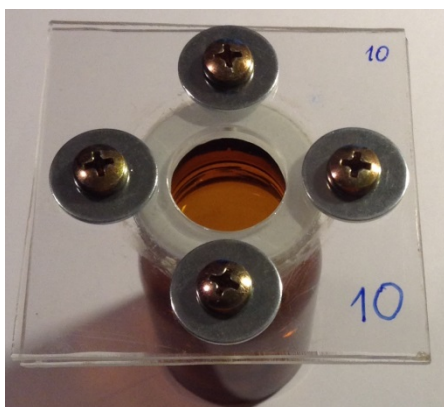
št. obl	formulacija obloge	debelina tbl. Jedra [mm]	polnitev bobna [kg]	AA [bar]	PA [bar]	SR [g/min]	pretok vh. zraka [m ³ /h]	T. vh. zraka [°C]	T izh. Zraka [°C]
1	A	4,3	6	1	2	25	400	63	44
2	A	5,5	11	1	2	25	400	63	44
3	A	5,5	11	1	2,5	15	400	61	44
4	A	5,5	11	1	1	35	400	63	44
5	B	4,3	6	1	2	25	400	63	44
6	B	5,5	11	1	2	25	400	63	44
7	B	5,5	11	1	2,5	15	400	63	44
8	B	5,5	11	1	1	35	400	63	44
9	B	5,5	11	1,5	1,7	25	400	60	45
10*	C	4,3	6	1,5	1,5 (2,0)	25 (15)	400	60	45
11	C	5,5	11	1,5	2	25	400	65	45

* sprememba PA in SR med procesom oblaganja

4.6. TEST PERMEABILNOSTI PROSTIH FILMOV ZA ZRAČNO VLAGO

Osnova testa je beleženje prirasta mase adsorbenta vlage le na račun vlage, ki prehaja film. Za določitev P_v smo zasnovali in izdelali 18 enakih priprav za vpetje filmov (Slika 16). Pokrovom steklenih vsebnikov z volumnom 80 mL smo izvrtali odprtino s premerom 22 mm in nanje z vodoodpornim sekundnim lepilom pričvrstili nosilec za film iz pleksi stekla. Temu smo prav tako izvrtali odprtino s premerom 22 mm. Med pokrov in steklen vsebnik smo namestili tesnilo iz umetne mase, zato da vlaga med poskusom ne bi prehajala med njunim stikom. Omogočili smo, da je bila edina možna pot vlage v steklen vsebnik le skozi film.

V nadaljevanju besedila bomo nosilec za vpetje filma imenovali adapter, steklen vsebnik z adapterjem pa viala.



Slika 16: Viala – steklen vsebnik z adapterjem za vpetje filma

Za sušilno sredstvo smo uporabili silikagel. S predhodnim poskusom se je izkazalo, da je 5 g silikagela dovolj za pravo kapaciteto vezave vlage. Izbrana količina je dovolj velika za spremljanje prehoda vlage preko filmov skozi obdobje do enega tedna, kar je dovolj za določitev P_v .

Testirali smo filme, ki smo jih izdelali v oblagalniku z razprševanjem na PVC ploščice. Izrezali smo vzorce dimenzij 4 x 4 cm.

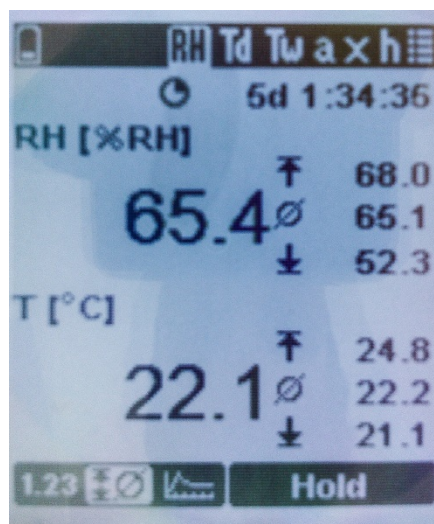
Med prvim vrednotenjem P_v smo viale shranjevali v klimatskih komorah s konstantnimi pogoji 30 °C/65 % RV in 40 °C/75 % RV. Posamezne viale smo stehali 26, 67 in 141 ur po začetku poskusa.

Da bi ugotovili, kako vlaga in temperatura posamezno vplivata na strukturo filma in posledično na P_v , smo izvedli drugo vrednotenje P_v . V nadaljevanju dela smo viale

shranjevali še na pogojih 22 °C/65 % RV in 22 °C/100 % RV. Oba pogoja smo ustvarili v eksikatorju (Slika 17). 65 % RV smo dosegli z uporabo predpisane mešanice glicerola in vode, 100 % nasičenje v drugem eksikatorju pa z uporabo demineralizirane vode. Skozi celoten čas poskusa smo temperaturo in RV v prvem eksikatorju spremljali s termo- in higrometrom (Slika 17). Steklениčke smo stehali 25, 45 in 122 ur po začetku poskusa.



Slika 17: Izvajanje vrednotenja permeabilnosti 2 na pogojih 22 °C/65 % RV in 22 °C/100 % RV v eksikatorjih



Slika 18: Določitev povprečne temperature in RV v eksikatorju

Pred pričetkom poskusa smo stehali vial skupaj s silikagelom in filmi vpetimi v adapterje ter posebej še adapterje s filmi. Na ta način smo upoštevali samo prirast mase silikagela, ne pa tudi maso vlage, ki jo je absorbiral sam film. Za natančnejšo preučitev absorpcije vlage v filme smo določili njihovo vsebnost vlage. Vsebnost smo določili s termogravimetrično analizo z uporabo naprave TGA/DSC 1 proizvajalca Mettler Toledo. Filme smo predhodno hranili na pogojih, pri katerih smo izvajali vrednotenje P_v .

Parametri uporabljene termogravimetrične metode:

- hitrost segrevanja: 10 °C/min,
- začetna temperatura: 25 °C,
- pretok dušika: 40 L/min,
- vsebnik za vzorce: aluminijevi lončki s pokrovčkom ($V = 100 \mu\text{L}$).

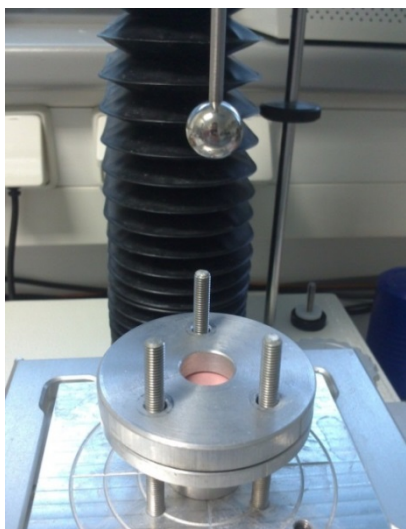
Načrt vrednotenja P_v prikazuje tabela 4. Odprti viali z natehtanim silikagelom smo uporabili za kontrolo. Nanju nismo pritrdili filmov, zato je lahko vlaga prosto prehajala do silikagela. Tako pri prvem kot drugem vrednotenju P_v so bili uporabljeni isti filmi.

Tabela 4: Načrt vrednotenja P_v

viala	klimatski pogoj		formulacija	debelina filma (μm)
	vrednotenje permeabilnosti 1	vrednotenje permeabilnosti 2		
odprta	30 °C/65 % RV	22 °C/65 % RV	/	/
odprta	40 °C/75 % RV	22 °C/100 % RV	/	/
1	30 °C/65 % RV	22 °C/65 % RV	A	41
2	30 °C/65 % RV	22 °C/65 % RV	A	95
3	30 °C/65 % RV	22 °C/65 % RV	A	125
4	40 °C/75 % RV	22 °C/100 % RV	A	55
5	40 °C/75 % RV	22 °C/100 % RV	A	92
6	40 °C/75 % RV	22 °C/100 % RV	A	133
7	30 °C/65 % RV	22 °C/65 % RV	B	101
8	30 °C/65 % RV	22 °C/65 % RV	B	112
9	30 °C/65 % RV	22 °C/65 % RV	B	169
10	40 °C/75 % RV	22 °C/100 % RV	B	103
11	40 °C/75 % RV	22 °C/100 % RV	B	109
12	40 °C/75 % RV	22 °C/100 % RV	B	171
13	30 °C/65 % RV	22 °C/65 % RV	C	106
14	30 °C/65 % RV	22 °C/65 % RV	C	159
15	30 °C/65 % RV	22 °C/65 % RV	C	234
16	40 °C/75 % RV	22 °C/100 % RV	C	105
17	40 °C/75 % RV	22 °C/100 % RV	C	159
18	40 °C/75 % RV	22 °C/100 % RV	C	235

4.7. VREDNOTENJE MEHANSKIH LASTNOSTI PROSTIH FILMOV

Za vrednotenje mehanskih lastnosti filmov smo iz filmov, izdelanih v poskusih 1, 11 in 12 z razprševanjem na PVC ploščice, izrezali kvadratne vzorce dimenzij 3 x 3 cm. Vzorci izbranih poskusov najbolje predstavljajo posamezno formulacijo: poskus 1 (formulacija A), poskus 11 (formulacija B), poskus 12 (formulacija C). Testirali smo največje število vzorcev, ki smo jih lahko pridobili iz osrednjega dela filma na PVC ploščici, tj. 12 vzorcev poskusa 1, 30 vzorcev poskusa 11 in 29 vzorcev poskusa 12. Testiranje vzorcev s prebodnim testom smo izvedli na napravi Texture Analyzer TA.XT Plus, ki smo jo vodili prek programa Exponent. Uporabljena je bila metoda "Film support rig" in nastavek z večjo kroglico (premer 12 mm) (Slika 19). Za zaznavanje sile smo uporabili sondo z maksimalno obremenitvijo 5 kg.



Slika 19: Prebodni test – nastavek za vpetje filma in kroglični nastavek

Nastavitve metode:

- hitrost nastavka pred testom (približevanje filmu): 2,0 mm/s,
- hitrost nastavka med testom (test se začne, ko se kroglični nastavek dotakne filma, hkrati se začne beleženje sile in odmika): 0,5 mm/s,
- hitrost nastavka po testu: 10,0 mm/s,
- gostota beleženja točk med testom: 500 točk/s,
- maksimalna globina krogličnega nastavka po začetku testa (prilagojena glede na sposobnost raztezka posamezne skupine filmov): 2,5–5,0 mm,
- nastavek se vrne na pozicijo pred začetkom testa.

4.8. ELEKTRONSKA MIKROSKOPIJA VZORCEV FILMSKIH OBLOG

Za analizo morfoloških lastnosti filmske obloge obloženih tablet smo uporabili vrstični elektronski mikroskop (SEM) ULTRA plus proizvajalca ZEISS (Nemčija) s programsko opremo ULTRA PLUS-45-01 NTS SmartSEM. Izbrali smo naključne vzorce tablet oblaganj 2, 3, 4, 9 in 11 ter jih pripravili glede na željeno področje opazovanja. Priprava obsega prelom tablet v prečni smeri ter vzdolžni prerez tablet z uporabo naprave mikrotom. Vzorce smo s samolepilno karbonsko folijo namestili na aluminijast nosilec, jih vstavili v komoro ter vzpostavili podtlak. Po vzpostavitvi podtlaka smo izvedli slikanje pri napetosti 1,00 kV.

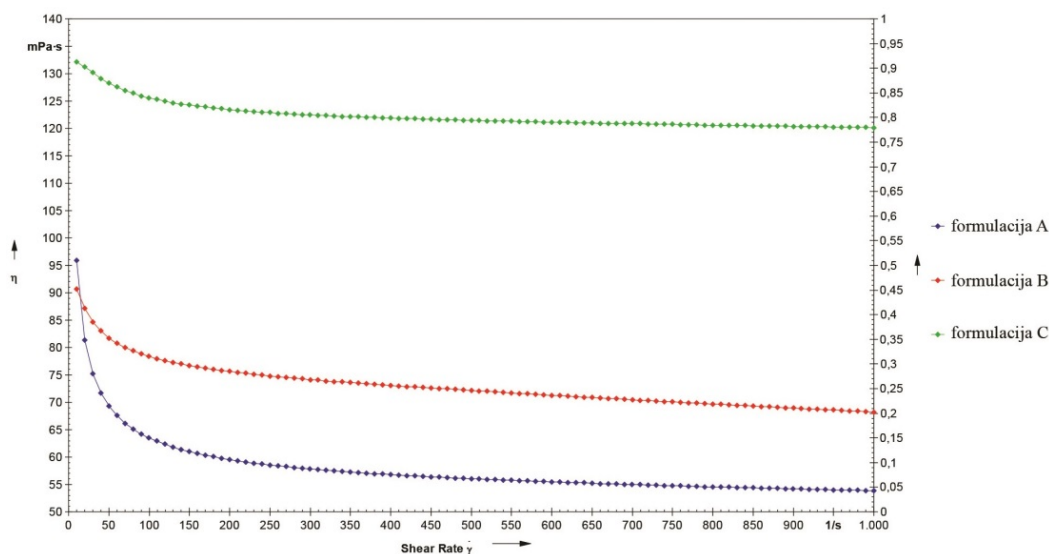
Slikali smo oblogo ob prečnem prelomu tablet (metoda imenovana fraktografija) ter površino posamezne tablete oblaganj 2, 3, 4, 9 in 11. Prav tako smo slikali prečni prerez filmske obloge tablet oblaganj 2, 9, in 11. S slikami vzorcev 2 (formulacija A), 9 (formulacija B) in 11 (formulacija C) smo primerjali vpliv sestave disperzije na strukturo in izgled obloge. S slikami vzorcev oblaganj 3 in 4 pa smo primerjali vpliv dveh režimov oblaganja na strukturo in izgled obloge. Za primerjavo načina izdelave prostih filmov smo slikali prečni prerez prostega filma, izdelanega z ulivanjem disperzije na PVC ploščico, in prečni prerez filma, izdelanega z razprševanjem na PVC ploščico.

5. REZULTATI IN RAZPRAVA

5.1. FIZIKALNE LASTNOSTI DISPERZIJ ZA OBLAGANJE

5.1.1. VISKOZNOST

V prvem delu našega eksperimentalnega dela smo najprej ovrednotili viskoznost izdelanih disperzij za oblaganje. S programsko opremo Rheoplus smo izrisali viskoznostne diagrame.



Slika 20: Viskoznostni diagrami 20 % (masni delež) disperzij formulacij A, B in C

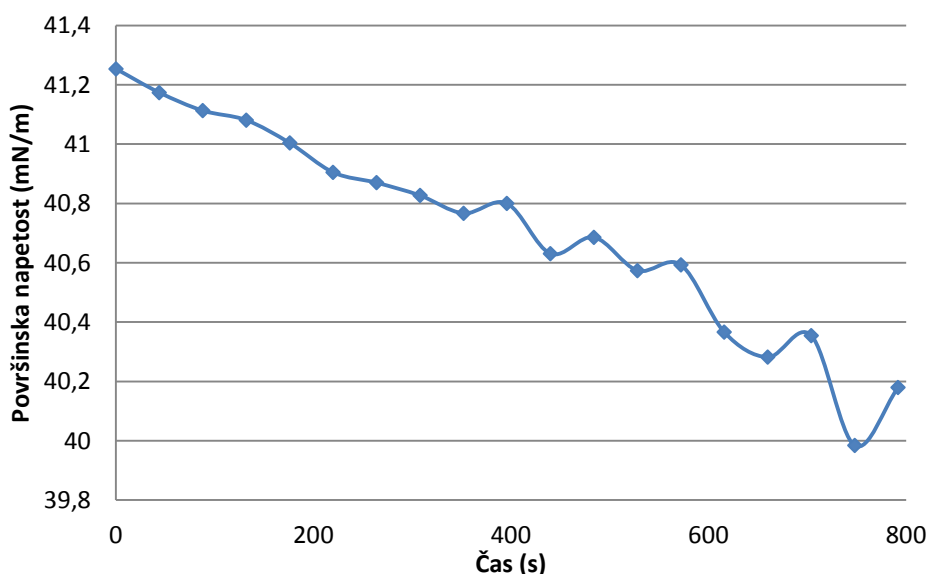
Iz diagramov viskoznosti (Slika 20) lahko sklepamo na psevdoplastično obnašanje disperzij za oblaganje vseh treh formulacij, saj viskoznost z naraščajočo strižno obremenitvijo pada. Prvi razlog za tako obnašanje je ureditev oz. orientacija polimernih molekul vzdolž strižnega toka. Posledično se zmanjša notranje trenje med molekulami, dolge polimerne verige pa z naraščajočo strižno obremenitvijo vedno lažje zdrsnejo ena ob drugi. Drugi razlog je drugačno obnašanje trdnih delcev v disperziji pri naraščajoči strižni obremenitvi. Solvatni plašč, s katerim so obdani delci TiO_2 in smukca, se ob naraščajoči strižni obremenitvi zmanjšuje. Tako pride do zmanjševanja učinkovitega hidrodinamskega volumna trdnih delcev in posledično padca viskoznosti. Drugi razlog je bolj veljaven pri nižjih strižnih hitrostih (do 150 s^{-1}), kar potrjuje tudi dejstvo, da je začetno znižanje viskoznosti največje pri formulaciji A, ki vsebuje največ TiO_2 in smukca, najmanjši začetni padec viskoznosti pa pri formulaciji C, ki vsebuje najmanj suhe snovi. Prvi omenjeni vpliv se kaže skozi celotno območje strižnih hitrosti, pri katerih smo določevali viskoznost disperzij (30).

Viskoznost disperzij z 20 % (masni delež trdne snovi) pri strižni hitrosti 1000 s^{-1} : 53,9 mPa·s – formulacija A, 68,2 mPa·s – formulacija B in 120,0 mPa·s – formulacija C, medtem ko je viskoznost vode pri $20 \text{ }^\circ\text{C}$ 1,0 mPa·s. Viskoznost je torej pri visokih strižnih hitrostih odvisna predvsem od skupnega deleža raztopljenih komponent (predvsem od deleža polimera). V formulaciji C je delež polimera najvišji, v formulaciji A pa najnižji.

Poleg oblog na osnovi PVA se za takojšnje (hitro) sproščanje ZU iz obloženih tablet pogosto uporabljajo obloge na osnovi HPMC, zato je smiselna primerjava viskoznosti njunih disperzij. Viskoznosti disperzij na osnovi nizkomolekularnih HPMC, ki se uporabljajo za filmsko oblaganje, so višje od tistih s PVA, zato se za oblaganje uporabljajo disperzije HPMC z nižjimi koncentracijami polimera (do 15 %). To pomeni, da je čas oblaganja s HPMC daljši od časa oblaganja s PVA. Viskoznost HPMC disperzij je odvisna od stopnje polimerizacije polimera in njegove koncentracije. Primer iz literature (15) pravi, da je viskoznost 7,5 % (masni delež polimera) disperzije HPMC z nominalno viskoznostjo 6 mPa·s (viskoznost 2 % disperzije pri $20 \text{ }^\circ\text{C}$) oz. povprečno molsko maso HPMC 29.400 g/mol pri $20 \text{ }^\circ\text{C}$ 100 mPa·s. Za razliko od disperzij v naši študiji disperzija HPMC ni vsebovala drugih dodatkov. Ta primerjava viskoznosti disperzij HPMC in PVA je groba, a kljub temu smiselna, saj pokaže, da so razlike v viskoznosti velike. HPMC disperzije za razliko od PVA disperzij izkazujejo Newtonsko obnašanje (15).

5.1.2. POVRŠINSKA NAPETOST

Najprej smo določili površinsko napetost disperzije formulacije A. Metodo smo nastavili tako, da je aparatura izvedla 19 zaporednih meritev oz. potapljanj Wilhelmijske ploščice v disperzijo, med posameznima meritvama pa je preteklo 44 sekund. Časovni potek spreminjanja površinske napetosti prikazuje diagram na sliki 21.



Slika 21: Diagram odvisnosti površinske napetosti disperzije formulacije A v odvisnosti od časa od začetka poskusa

Sčasoma površinska napetost disperzije s sedimentiranjem trdnih delcev pada. Na račun sedimentacije trdnih delcev se v zgornji plasti hkrati povečuje delež polimera in mehčala oz. njuna relativna koncentracija. Sklepali smo, da bo površinska napetost disperzij formulacij B in C, ki vsebujeta manj trdnih delcev kot formulacija A, nižja. Naše sklepanje se je izkazalo za pravilno. Za vrednosti površinskih napetosti smo vzeli povprečje prvih treh zaporednih meritev ter izračunali standardno deviacijo. S testom ANOVA ($\alpha = 0,05$) smo pokazali, da se določene površinske napetosti disperzij za oblaganje statistično razlikujejo. Kot prikazuje tabela 5, so razlike v površinski napetosti med disperzijami kljub temu majhne, zato sklepamo, da nimajo tako velikega vpliva na proces razprševanja kot razlike v viskoznosti.

Tabela 5: Vrednosti površinske napetosti pri sobni temperaturi in standardna deviacija treh ponovitev

tekočina	površinska napetost	σ (N = 3)
formulacija A	41,18 mN/m	0,07 mN/m
formulacija B	40,94 mN/m	0,05 mN/m
formulacija C	40,65 mN/m	0,07 mN/m
demin. voda	72,75 mN/m	

5.1.3. GOSTOTA IN HITROST SEDIMENTACIJE

Tabela 6: Vrednosti gostote in hitrosti sedimentacije disperzij za oblaganje

	gostota [g/mL]	σ [g/mL]	hitrost sedimentacije [mm/h]	σ [mm/h]
formulacija A	1,087	0,001	1,32	0,37
formulacija B	1,063	0,002	18,82	2,26
formulacija C	1,060	0,001	25,30	1,86

Iz tabele 6 je razvidno, da se med oblaganjem delci TiO_2 in smukca še posebej intenzivno posedajo pri formulacijah B in C. Zato je potrebno intenzivno mešanje disperzije med procesom oblaganja. Viskoznost disperzij nima tolikšnega vpliva na sedimentacijo, kot bi pričakovali, saj je hitrost sedimentacije najvišja pri disperziji z najvišjo viskoznostjo. Verjetno je glavni vpliv na sedimentacijo delcev oviranje le-teh med seboj, zato je premikanje oz. posedanje delcev manj intenzivno pri disperzijah formulacije z višjim deležem suhe snovi.

Gostota disperzij z naraščajočim deležem suhe snovi raste (Tabela 6). Razlike v gostoti med formulacijami so majhne, prav tako tudi razlike v površinski napetosti. Zato ima največji vpliv na razlike v atomizaciji disperzij A, B in C ravno njihova viskoznost, saj se viskoznosti disperzij močno razlikujejo.

5.2. OPTIMIZACIJA PARAMETROV RAZPRŠEVANJA

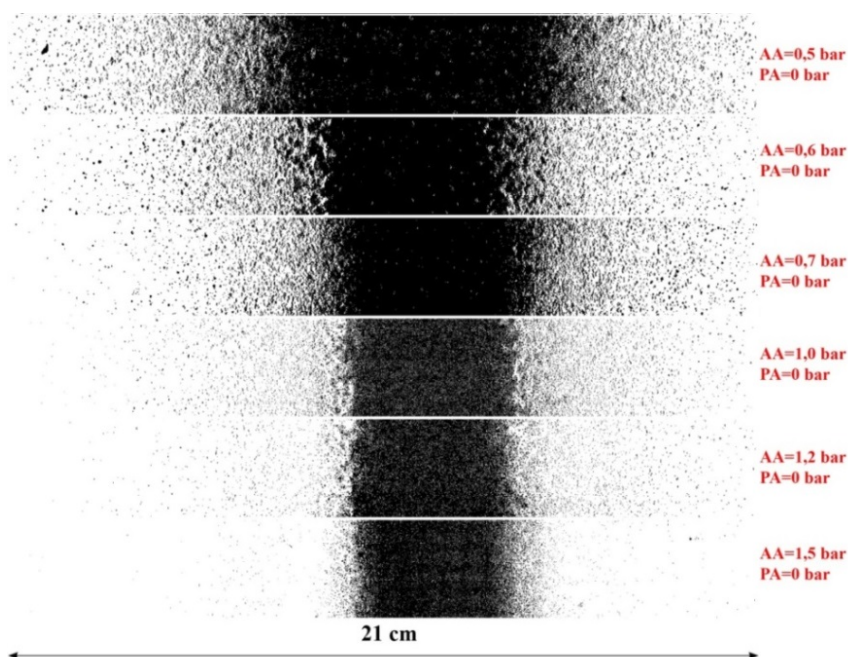
Viskoznosti treh preučevanih disperzij se med seboj močno razlikujejo, zato smo za bolj kakovostno oblaganje določili parametra razprševanja AA in PA za vsako disperzijo posebej. Tlaka AA in PA sta določena pri SR 25 g/min pri vseh treh disperzijah.

Posnetke PVC ploščic z razpršeno disperzijo za oblaganje smo obdelali s programom Matlab, in sicer s funkcijo "threshold", ter s tem dobili kontrastne posnetke vzorcev, ki jih je med seboj lažje primerjati kot originalne posnetke. Velikost kapljic in intenzivnost procesa sušenja kapljic med razprševanjem smo ocenili iz originalnih vzorcev, širino osrednjega dela curka in razpršenost disperzije ob osrednjem curku pa smo primerjali iz kontrastnih posnetkov.

Formulacija A

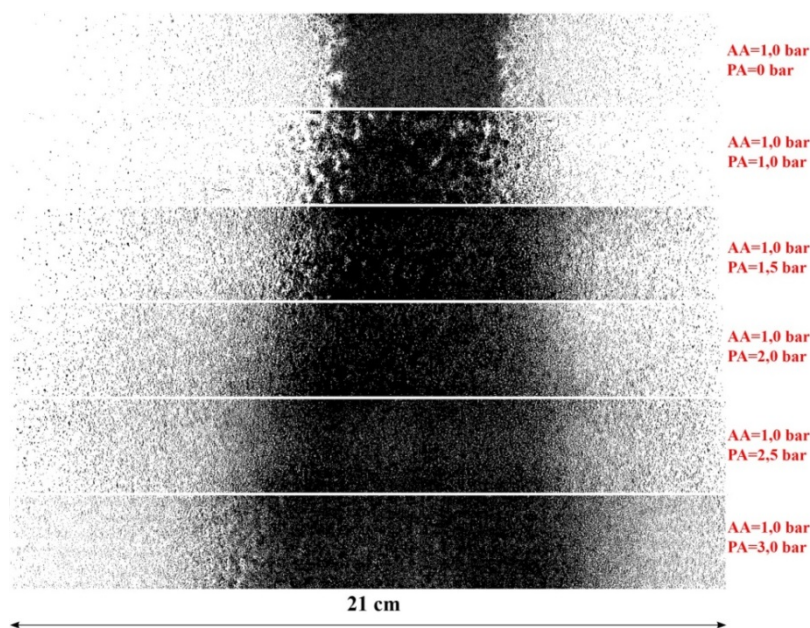
Sprva smo primerjali vpliv AA in PA na obliko curka posamezno, nato pa lastnosti curka pri več kombinacijah AA in PA.

Slika 22 prikazuje, kako AA vpliva na obliko curka kapljic, medtem ko vpliva PA ni. Širina curka se močno zoži pri povečanju tlaka z 0,5 bar preko vmesnih tlakov na 1 bar. Nadaljnje oženje osrednjega dela curka s povečevanjem tlaka AA ni več tako intenzivno, manjša se samo gostota kapljic ob osrednjem delu curka. S povečevanjem tlaka AA povečujemo pretok AA in s tem hitrost kapljic, zato je manj možnosti za raztros kapljic ob osrednjem curku.



Slika 22: Vpliv AA na obliko curka kapljic brez vpliva PA

Na sliki 23 je viden vpliv višanja tlaka PA na širino curka kapljic. Širina curka se močno poveča pri povečavi PA z 1,0 bar na 2,0 bar. Z nadaljnjim višanjem tlaka PA se širina curka še povečuje, a je že pri tlaku 2,5 bar nekoliko opazno področje "osmice", kar pomeni, da je vpliv PA prevelik. Pri tlaku PA 3,0 bar je "osmica" zelo opazna. Za najboljše nastavitve AA in PA nista pomembni samo širina in oblika curka, ampak tudi velikost kapljic. Uporabljena metoda nam ne omogoča natančne določitve velikosti kapljic, zato smo lahko primernost kapljic zgolj ocenili iz originalnih posnetkov. Iz kontrastnih posnetkov je velikost kapljic težje oceniti.



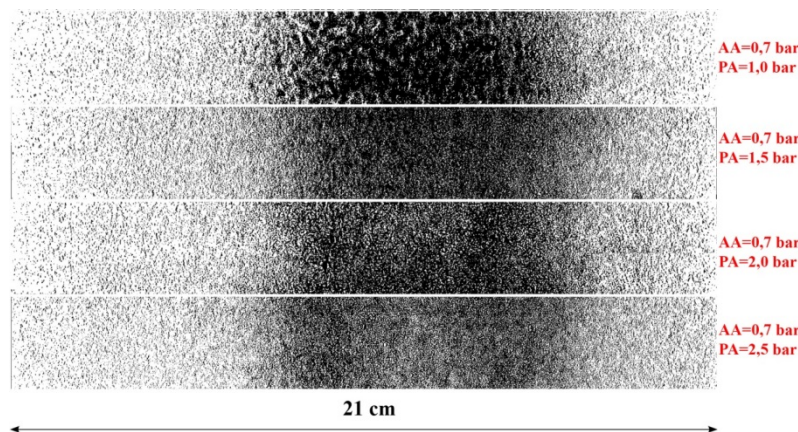
Slika 23: Vpliv PA na curek kapljic pri tlaku AA 1,0 bar

Raziskovalci Wang in sodelavci (31), ki so preučevali vpliv procesnih parametrov na učinkovitost filmskega oblaganja, so z računalniškim modeliranjem pokazali, da se kapljice velikosti 10 μm in manj delno ali v celoti posušijo, še preden zadenejo površino tablet, iz sistema pa se odstranijo z zrakom za sušenje. Potrdili so, da večje kapljice iz šobe izstopajo z višjo hitrostjo ter se med potovanjem manj sušijo kot manjše kapljice. Večje kapljice imajo namreč nižje razmerje površine in volumna kot manjše. Študija raziskovalcev Mueller in Kleinebudde (32) navaja, da je za bolj kakovosten izgled obloge oz. boljšo gladkost le-te pomembno, da je tlak AA čim višji, saj naj bi višja hitrost kapljic pomenila boljše razprostiranje le-teh po površini substrata. Obenem se z višanjem AA znižuje velikost kapljic, zato sklepamo, da je potreben kompromis med velikostjo kapljic in njihovo hitrostjo. Z atomizacijo moramo torej ustvariti kapljice, ki bodo dovolj majhne in imele dovolj veliko hitrost (kinetično energijo) za učinkovito razprostiranje po tabletni

površini. Hkrati naj bi bil delež kapljic manjših od 10 μm čim manjši v izogib sušenju kapljic med razprševanjem.

Iz originalnih posnetkov vzorcev slike 23 smo ocenili, da je curek kapljic nad tlakom PA 2,0 bar preveč fin in zato količina prezgodaj posušenih kapljic prevelika.

Preverili smo vpliv PA pri tlaku AA je 0,7 bar, kar prikazuje slika 24.



Slika 24: Vpliv PA na curek kapljic pri tlaku AA 0,7 bar

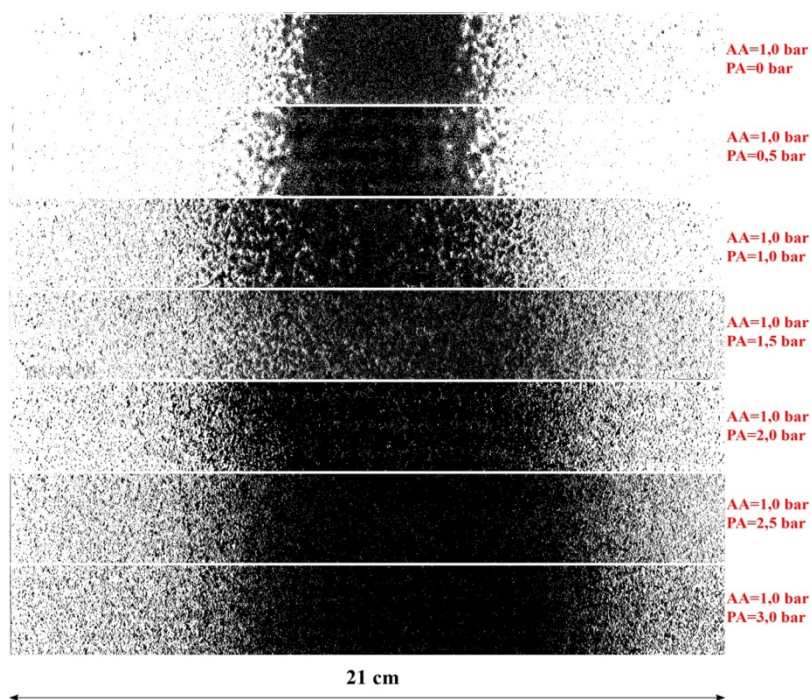
Iz slike 24 smo ocenili, da je "osmica" pri tlaku PA 2,0 bar rahlo opazna, pri tlaku PA 2,5 bar je ta zelo izrazita.

Primerjava kombinacije tlakov AA in PA (AA = 0,7 bar, PA = 2,0 bar (Slika 24) in AA = 1,0 bar, PA = 2,0 bar (Slika 23)) pokaže, da višji tlak AA bolj ugodno vpliva na obliko curka kapljic in velikost le-teh. Kombinacijo tlakov AA 1,0 bar in PA 2,0 bar smo zato izbrali kot najprimernejšo za formulacijo A. Finejšo nastavitvev tlakov je s to metodo težje določiti, saj manjše spremembe v nastavitvi tlakov ne pokažejo dovolj velikih razlik v parametrih curka kapljic.

Formulacija B

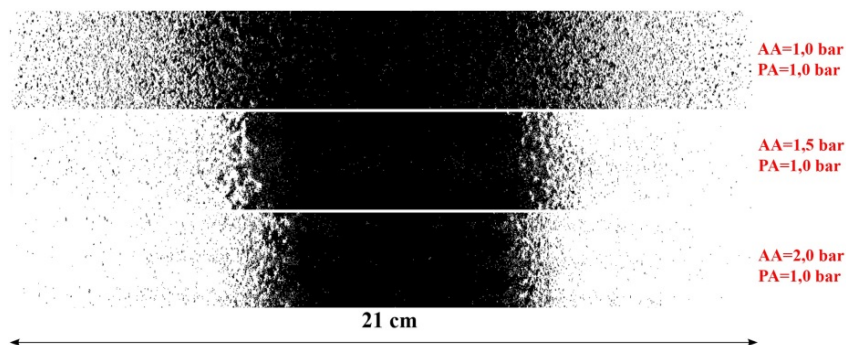
Najboljše nastavitve tlakov AA in PA formulacije B smo določili s primerjavo kontrastnih posnetkov in vzorcev, pridobljenih z razprševanjem na črno podlago.

Na sliki 25 je prikazan vpliv PA pri enakem tlaku AA 1,0 bar. Največje spremembe v curku kapljic se zgodijo pri spremembi tlaka PA od 0 bar do 1,5 bar. Nadaljnje povečanje tlaka PA curek še razširi, hkrati pa se povečuje delež kapljic, ki se posušijo že med potovanjem do površine podlage. Intenzivnost sušenja kapljic med razprševanjem smo ocenili z oceno hrapavosti originalnega vzorca.

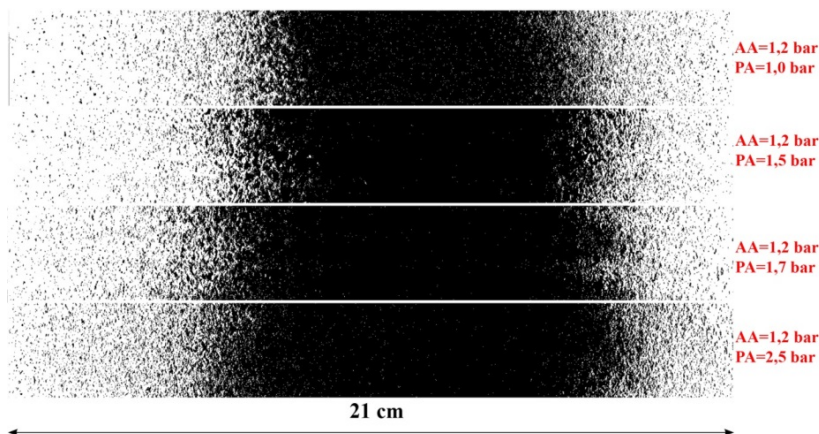


Slika 25: Vpliv PA na obliko curka kapljic pri enakem tlaku AA 1,0 bar

Preverili smo vpliv AA na širino curka kapljic, kar prikazuje slika 26. S povečevanjem AA z 1,0 bar na 2,0 bar se velikost kapljic zmanjša, curek kapljic pa se zoži, saj je ta zaradi višjega pretoka AA bolj usmerjen. Iz originalnih posnetkov smo na podlagi velikosti kapljic ocenili, da je najbolj primeren tlak AA med 1,0 bar in 1,5 bar. Zato smo preverili vpliv PA pri tlaku AA 1,2 bar, kar prikazuje slika 27.

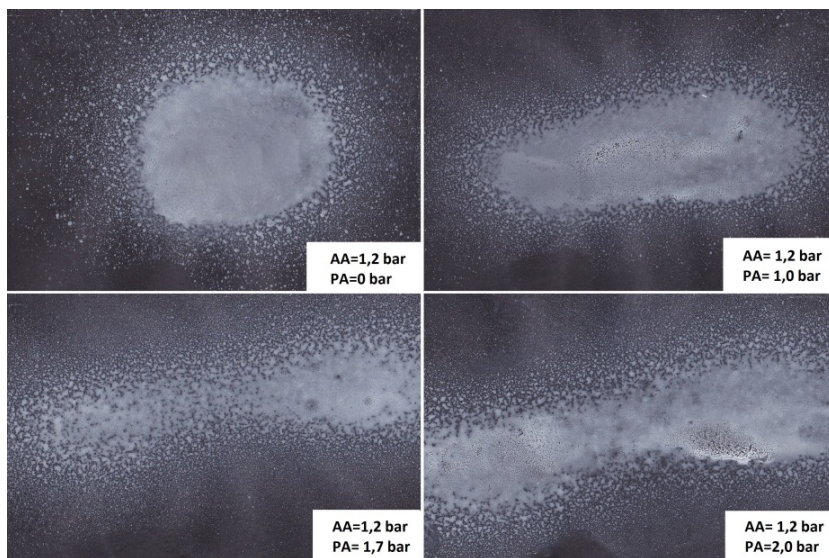


Slika 26: Vpliv AA in PA na širino curka kapljic



Slika 27: Vpliv PA na obliko curka kapljic pri tlaku AA 1,2 bar

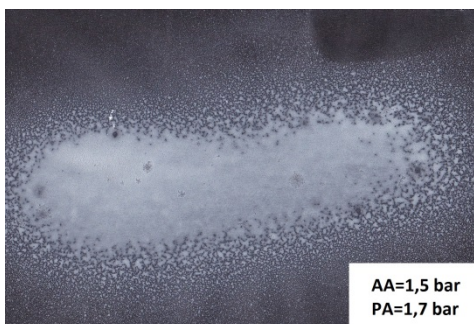
Iz slike 27 in na podlagi vizualne ocene originalnih posnetkov smo ugotovili, da je nastavitve tlakov AA 1,2 bar in PA 1,7 bar najprimernejša zaradi primerne velikosti kapljic in nizke intenzivnosti sušenja le-teh med razprševanjem. Pri tlaku PA 2,5 bar je kljub širšemu curku (kar bi bilo zaželeno) delež posušenih kapljic med razprševanjem prevelik. Nastavitve parametrov AA in PA smo preverili še z razprševanjem na črno podlago (Slika 28).



Slika 28: Vzorec na črni podlagi, ki kaže na obliko curka kapljic pri izbranih tlakih AA in PA

Iz slike 28 lahko razberemo, kako se curek spremeni od krožne oblike pa do "osmice". Izmed prikazanih je najprimernejša oblika curka pri nastavitvah tlakov AA 1,2 bar in PA 1,0 bar, vendar je tak curek kapljic še preozek, saj ga je moč še razširiti s povečevanjem tlaka PA. Kot smo pokazali z metodo z razprševanjem disperzije formulacije B na PVC ploščice, je širina curka najširša pri nastavitvi tlakov AA 1,2 bar in

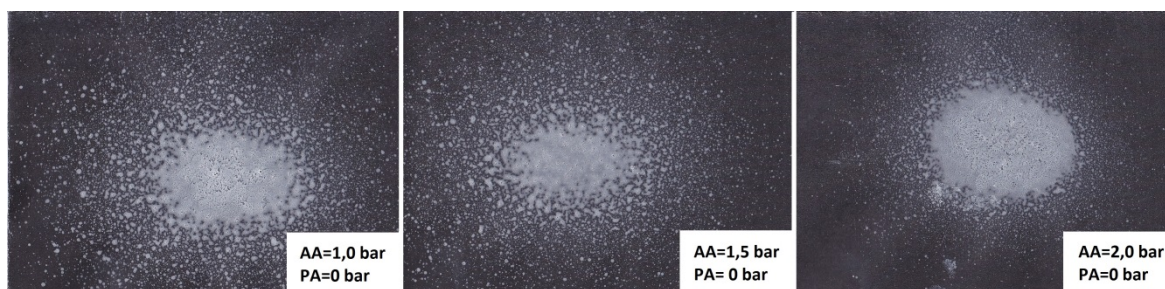
PA 1,7 bar. Iz slike 28 je razvidno, da curek kapljic pri omenjenih parametrih še vedno opiše obliko "osmice". Sprememba nastavitve tlakov AA z 1,2 bar na 1,5 bar, pri čemer je PA 1,7 bar enak v obeh primerih, spremeni obliko curka iz oblike "osmice" v elipsoidno obliko (Sliki 28 in 29 levo). Na osnovi rezultatov obeh metod smo kombinacijo tlakov AA 1,5 bar in PA 1,7 bar izbrali kot najprimernejšo za formulacijo B.



Slika 29: Vzorec na črni podlagi, ki ga opiše curek kapljic pri najboljši nastavitvi tlakov AA in PA za formulacijo B

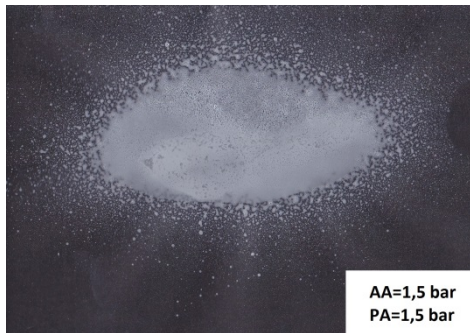
Formulacija C

Nastavitvi AA in PA za atomizacijo formulacije C smo določili samo s primerjavo vzorcev z razprševanjem na črno podlago. Najprej smo preverili vpliv AA brez vpliva PA (Slika 30). Na sliki 30 opazujemo, kako višanje tlaka AA vpliva na znižanje velikosti kapljic ter zmanjševanje deleža kapljic ob osrednjem curku.



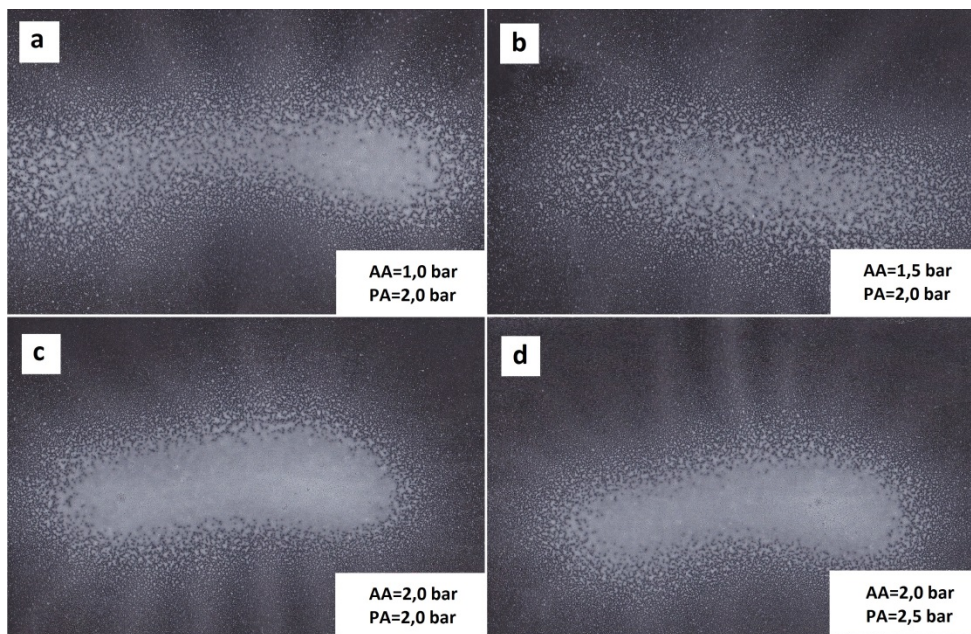
Slika 30: Vpliv AA na obliko curka in velikost kapljic, brez vpliva PA

Pri nastavitvi AA 1,5 bar smo preverili vpliv PA na širino curka (Slika 31). Curek kapljic na sliki 31 ima primerno elipsoidno obliko, vendar je možno tak curek z višanjem tlaka PA še razširiti do začetka oblike "osmice".



Slika 31: Vzorec, ki ga opiše curek pri nastavitvah tlakov AA 1,5 bar in PA 1,5 bar

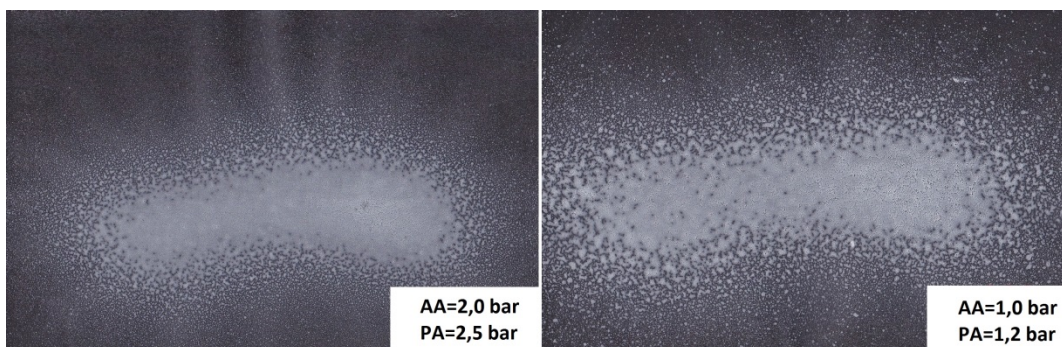
Primerjali smo vpliv štirih kombinacij tlakov AA in PA na velikost kapljic in obliko curka (Slika 32). Curku kapljic, ki ob nastavitvah tlaka AA 1,0 bar in PA 2,0 bar opiše oblike "osmice" (Slika 32, primer a), se z višanjem tlaka AA z 1,0 bar preko 1,5 bar na 2,0 bar spremeni oblika v elipsoidno (Slika 32, primer c). Razlog za to je, da PA pri višjih tlakih AA nima tolikšnega vpliva na zoženje curka kot pri nižjih tlakih AA. S povišanjem tlaka PA z 2,0 bar na 2,5 bar pri tlaku AA 2,0 bar curek kapljic zopet opiše obliko "osmice" (Slika 32, primer d). Najprimernejša nastavitvev tlaka AA in PA glede širine curka kapljic (brez pojava "osmice") in velikosti kapljic je AA 1,5 bar in PA 2,0 bar (Slika 32, primer b).



Slika 32: Vzorci, ki jih opiše curek kapljic pri različnih nastavitvah tlaka AA.

AA in PA sta medsebojno odvisna, zato ne moremo govoriti o vplivu posameznega na obliko curka kapljic. Slika 33 prikazuje primerjavo dveh velikostno različnih nastavitvev tlaka AA in PA, njuno razmerje pa je približno enako. Oblika obeh curkov je primerljiva,

velikost kapljic pa je v primeru z višjima nastavitvama AA in PA manjša, saj je razmerje med skupnim pretokom AA in PA ter pretokom tekočine za oblaganje približno dvakrat višje kot pri nižji nastavitvi tlakov. Z višanjem pretokov AA in PA namreč v sistem vnašamo več energije za atomizacijo tekočine.



Slika 33: Oblika curka kapljic, ki ga ta opiše pri dveh velikostno različnih nastavitvah tlaka AA in PA

Vpliv fizikalnih lastnosti disperzij za oblaganje na atomizacijo

Tabela 7: Najprimernejše nastavitve tlakov AA in PA ter vrednosti viskoznosti in površinske napetosti formulacij A, B in C

	AA (bar)	PA (bar)	η (mPa s) pri 1000 s^{-1}	γ (N/m)
A	1,0	2,0	53,9	41,18
B	1,5	1,7	68,2	40,94
C	1,5	2,0	120,0	40,65

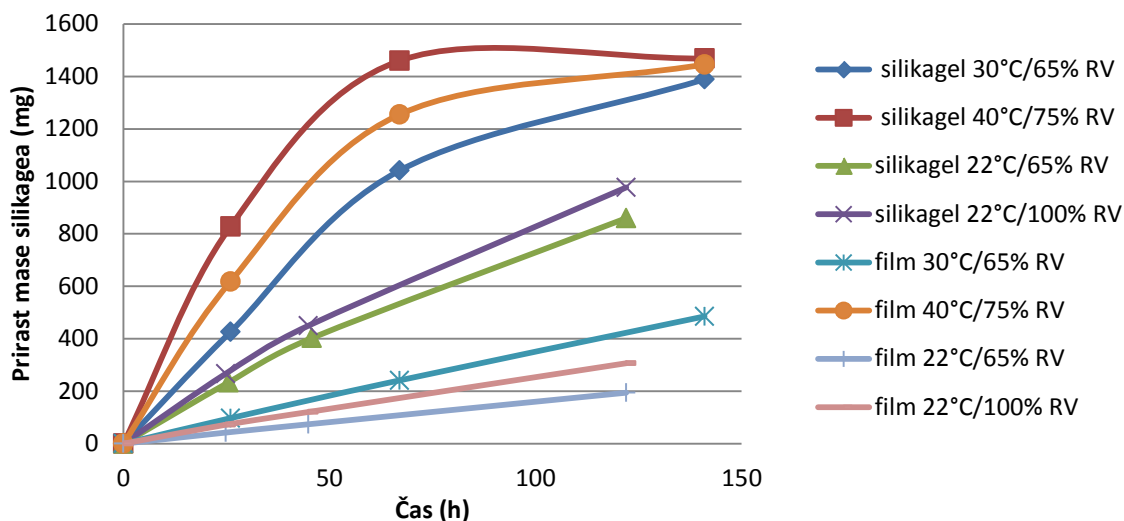
Razlike v površinski napetosti med disperzijami niso tako velike, da bi vplivale na atomizacijo v taki meri kot razlike v viskoznosti. Z višanjem viskoznosti disperzij je potrebno v sistem vnesti več energije, da dosežemo primerljivo atomizacijo. Ta vnos energije smo povečali z višanjem pretoka AA in PA. Kot omenja študija raziskovalcev Wang in sodelavcev (31), AA najbolj vpliva na hitrost kapljic, medtem ko ima PA večji vpliv na velikost kapljic. Sklepamo torej, da ima AA večji vpliv na primarno atomizacijo tekočine, ko se tok tekočine razbije na ligamente in kapljice, PA pa večji vpliv na sekundarno atomizacijo, ko se velikost kapljic še dodatno zmanjša. Povečevanje tlakov AA in PA z naraščajočo viskoznostjo disperzij (Tabela 7) se je pokazalo za smiselno. Najprimernejši nastavitvi PA skupaj z AA smo določili na podlagi oblike curka kapljic, velikost teh pa smo z uporabljenima metodama lahko zgolj ocenili. Za natančnejše vrednotenje vpliva formulacij in parametrov razprševanja na velikost in obliko kapljic bi se

lahko poslužili pristopa slikanja kapljic s hitro kamero in mikroskopom, kot je opisano v magistrskem delu N. Koračina (33).

Izbrane nastavitve veljajo pri SR 25 g/min. Vpliva tega parametra na atomizacijo v našem delu nismo preverjali.

5.3. PERMEABILNOST FILMOV ZA ZRAČNO VLAGO

Na vsakem od štirih izbranih klimatskih pogojev shranjevanja vial je bila kot kontrola hranjena tudi viala brez vpetega filma. Prirast mase silikagela na račun sorpcije zračne vlage prikazuje slika 36. Na njej so vrisani tudi diagrami prirasta mase silikagela za vzorce filmov, za katere se je izkazalo, da so imeli največjo hitrost priraščanja pri izbranem pogoju.



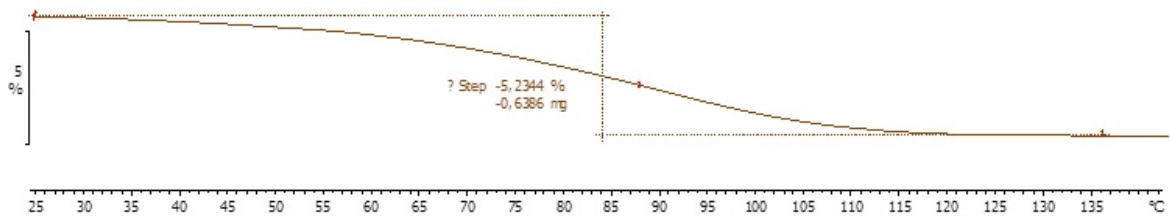
Slika 36: Prirast mase silikagela v odvisnosti od časa

Iz diagramov na sliki 36 razberemo, da hitrost vezave vlage na silikagel ni omejujoč dejavnik, zato je ta odvisna samo od hitrosti prehajanja vlage skozi filme. Izjema je pogoj 40 °C/75 % RV, saj je maksimalna hitrost prehajanja skozi film podobna hitrosti adsorpcije vlage na silikagel. Pri tem pogoju silikagel doseže maksimalno kapaciteto vezave vlage po približno treh dneh, zato upoštevamo samo dve meritvi in ne treh, kot smo to storili pri ostalih treh pogojih.

Parni tlak vode, ki se ga upošteva v izračunih, je razlika parnih tlakov vode na obeh straneh filma. Predpostavili smo, da je parni tlak vode v viali enak nič, saj naj bi silikagel adsorbiral vso vlago, ki preide film. Tako lahko v izračunih upoštevamo samo parni tlak vode pri izbranih pogojih poskusa.

Analiza vsebnosti vlage v filmih

Z analizo smo želeli ugotoviti, kolikšen vpliv ima absorpcija vlage v film na priraščanje mase vial. Na sliki 37 je primer termogravimetrične analize vzorca filma. Krivulja prikazuje temperaturno odvisnost izgube mase filma na račun vezane vlage.



Slika 37: Primer grafa termogravimetrične analize

Tabela 8: Vsebnost vlage v filmih (v %) določena s termogravimetrijo

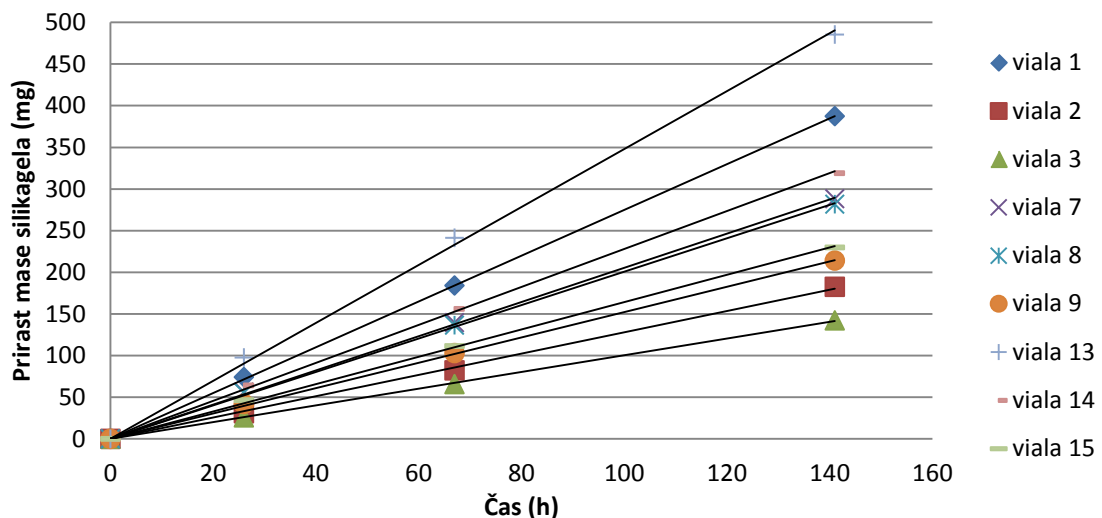
Form.	Sobni pogoj	22 °C/65 % RV	22 °C/100 % RV	30 °C/65 % RV	40 °C/75 % RV
A	2,5	3,8	5,3	3,8	5,7
B	3,1	5,0	7,1	4,6	7,2
C	3,4	5,3	7,0	5,2	7,5

Rezultati termogravimetrične analize so prikazani v tabeli 8. Iz nje je razvidno, da filmi pri uporabljenih klimatskih pogojih vežejo del vlage, pri čemer je količina v film vezane vlage odvisna od temperature in RV v okolju. Na osnovi rezultatov smo se odločili, da pri izračunih permeabilnosti filmov za vlago upoštevamo korekcijo za v film vezano vlago.

Vrednotenje permeabilnosti 1

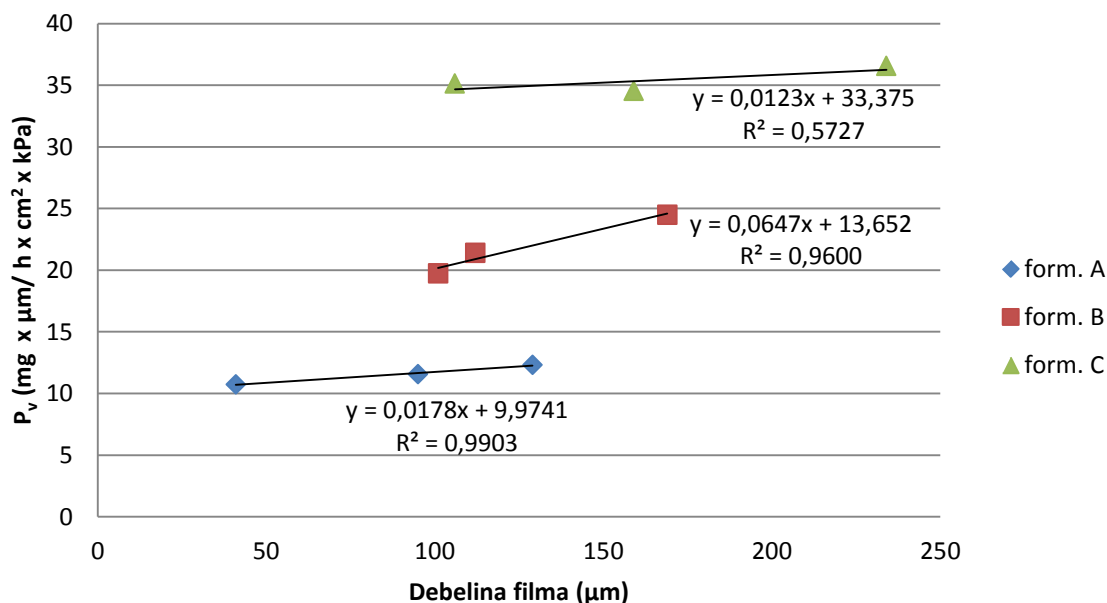
30 °C/65 % RV

Parni tlak vode pri tem pogojju je 2,76 kPa (34).



Slika 38: Diagram časovne odvisnosti količine vlage, ki se je adsorbirala na silikagel. Upoštevan je že popravek za maso, ki jo je absorbiral film.

Prirast mase silikagela s časom je linearen, kot prikazuje slika 38. Iz podatka o velikosti površine filma, skozi katero prehaja vlaga, debelini filmov ter parnem tlaku vode pri izbranem pogoju smo izračunali parametre, ki opisujejo prehod vlage skozi filme (Enačbe 2, 3 in 4). Vrednosti parametrov prikazuje tabela 1 v prilogi. Slika 39 prikazuje primerjavo odvisnosti P_v izbranih filmov do njihove debeline.



Slika 39: Diagram vrednosti P_v filmov formulacij A, B in C v odnosu do njihove debeline

Iz slike 39 je razvidno, da se formulacije glede P_v med seboj razlikujejo. Ugotovitev se sklada s predvidevanjem, da naj bi filmi z višjo vsebnostjo suhe snovi (TiO_2 in smukec) bolje zadrževali vlago, saj je suha snov boljša bariera za vlago kot polimer. Formulacija C, ki ima najmanjšo vsebnost suhe snovi, vlago zadržuje slabše kot formulacija B, ta pa slabše kot formulacija A, ki vsebuje največ suhe snovi. Te ugotovitve se skladajo z ugotovitvami objavljenih študij raziskovalcev Okhamafe, Iwebor in York (35, 36), ki pravijo, da se parameter topnosti (glej enačbo 1) z višanjem deleža smukca in TiO_2 znižuje, saj se s tem hkrati znižuje tudi topnost vlage v filmu. Vlaga namreč lahko interagira samo s polimernim ogrodjem (polimerom in mehčalom), ne pa z delci suhe snovi. Prav tako naj bi višji delež suhe snovi zmanjšal difuzijski koeficient, ker predstavljajo delci suhe snovi oviro za difuzijo vlage in zato bolj ukrivijo difuzijsko pot.

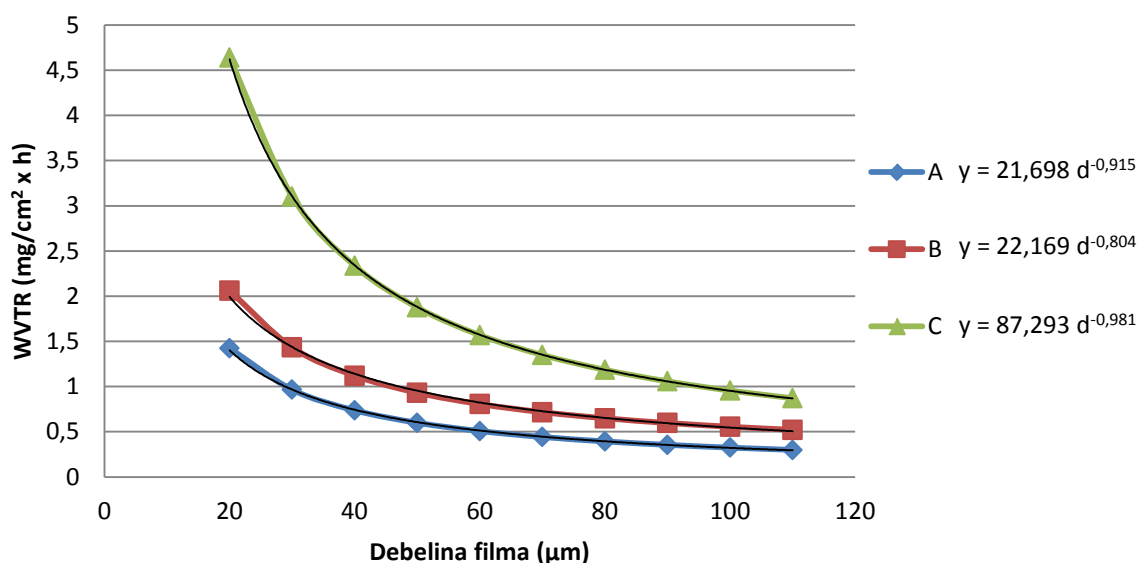
Kot je predlagal Chatfield (37), P_v filmske obloge z naraščajočo vsebnostjo suhe snovi upada vse do volumske koncentracije suhe snovi v oblogi, ko P_v spet naraste. To koncentracijo imenujemo kritična volumska koncentracija suhe snovi (CVCS) in je odvisna od vrste in tipa polimera ter lastnosti suhih snovi. Film, ki so nad CVCS, imajo

več razpok in špranj zaradi manjše sposobnosti polimernega ogrodja, da bi delce suhe snovi povezovalo skupaj. P_v formulacije A je nižja kot P_v formulacije B, zato sklepamo, da koncentracija suhe snovi v formulaciji A še ne presega CVCS. V primeru, ko bi bila koncentracija nad CVCS, bi bila P_v formulacije A blizu ali pa višja od P_v formulacije B.

Iz slike 39 je razvidno, da gre za linearno odvisnost P_v testiranih filmov od njihove debeline. Takšno odvisnost so opazili tudi v drugih objavljenih študijah (21, 38). Koeficienti korelacije na sliki 39 kažejo na visoko stopnjo linearne korelacije za formulaciji A in B, medtem ko je koeficient za formulacijo C nizek. S testiranjem večih filmov enake debeline bi napake v filmih manj vplivale na rezultat, obenem bi bila izboljšana tudi linearna korelacija. Testirali smo tri filme posamezne formulacije, zato imajo napake v filmu, kot so lokalne zadebelitve, pore in mehurčki, večji vpliv. Kljub temu rezultati dobro pokažejo razlike med formulacijami, saj so napake v filmu manjšega pomena.

Pojav naraščanja P_v z debelino filma si razlagamo na način, ki ga omenja študija raziskovalcev Park in Chinnan (21). Ta študija razlaga, da lahko polimerno ogrodje zaradi afinitete do vlage rahlo nabreka. S povečevanjem debeline filma naj bi bil ta učinek vedno bolj izrazit, kar se kaže v spremenjeni strukturi filma oz. višanju difuzijskega koeficienta (D) z debelino filma (21).

Da bi natančneje pokazali, kako naraščanje P_v filmov z njihovo debelino vpliva na prehajanje vlage (WVTR), smo preko enačb premic na sliki 39 ter enačbe 4 izračunali hitrost prehajanja vlage v odvisnosti od debeline filma (Slika 40).



Slika 40: Diagrami odvisnosti hitrosti prehajanja vlage v odvisnosti od debeline filma

Odvisnost hitrosti prehajanja vlage (WVTR) od debeline filma prikazuje enačba 9:

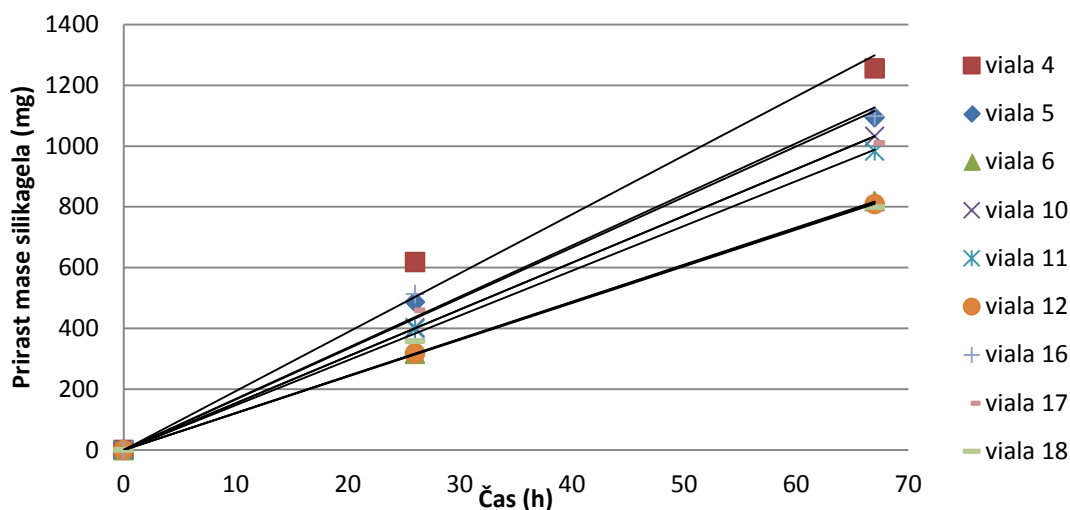
$$WVTR = k \times d^{-n}, \quad /9/$$

kjer sta k in n koeficienta funkcije, značilna za vsako formulacijo (prikazana na sliki 40), d pa debelina filma.

Vrednost koeficienta n hipotetične formulacije, katere filmi bi izkazovali enako P_v neodvisno od debeline, bi bila enaka 1. V tem primeru bi šlo za obratno sorazmerje WVTR in debeline filma (glej enačbo 4) – WVTR bi bila višja/nížja za isti faktor, kot bi bila manjša/večja debelina filma. Eksperimentalno smo pokazali, da P_v ni neodvisna od debeline, ampak z debelino filma narašča (Slika 39). V realnosti to pomeni nekoliko višje vrednosti WVTR, kot bi bile, če P_v ne bi naraščala z debelino filmov. Koeficient n se med formulacijami razlikuje glede na odvisnost P_v od debeline filma oz. je odvisen od naklona premic na diagramu na sliki 39. Višji kot je naklon, nižja je vrednost koeficienta n . Koeficient n formulacije B se zato najbolj razlikuje od vrednosti 1 (Slika 40), saj P_v z debelino filmov te formulacije najbolj narašča.

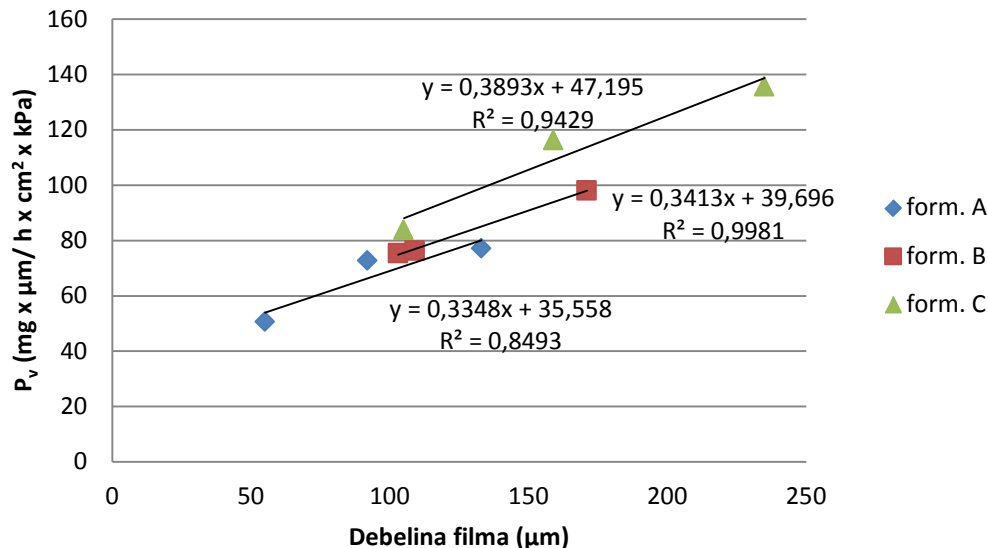
40 °C/75 % RV

Parni tlak vode pri tem pogoju je 5,54 kPa (34).



Slika 41: Diagram čiasovne odvisnosti količine vlage, ki se je adsorbirala na silikagela. Upoštevan je že popravek za maso, ki jo je absorbiral film.

Iz podatka o velikosti površine filma, skozi katero prehaja vlaga, debelini filmov ter parnem tlaku vode pri izbranem pogoju smo izračunali parametre, ki opisujejo prehod vlage skozi filme (Enačbe 2, 3 in 4). Vrednosti parametrov prikazuje tabela 2 v prilogi. Slika 42 prikazuje odvisnost vrednosti P_v izbranih filmov od njihove debeline.



Slika 42: Diagram vrednosti P_v filmov formulacij A, B in C v odvisnosti od njihove debeline

Pogoj 40 °C/75 % RV je ostrejši kot pogoj 30 °C/65 % RV, zato pride do spremembe v strukturi filma in posledično do povišanja P_v (primerjava številčnih vrednosti P_v na slikah 39 in 42). Višja vsebnost vlage v filmih (glej tabelo 8) in višja temperatura vplivata na zmeščanje polimernega ogrodja, zato postane film manj koherenten. Ob delcih suhe snovi nastanejo nove razpoke in špranje, skozi katere lahko vlaga prehaja lažje kot čez polimerno ogrodje. Opazimo, da film pri ostrih pogojih zadržuje vlago enako (ne)učinkovito ne glede na vsebnost suhe snovi, saj so razlike v P_v med formulacijami A, B in C majhne (slika 41).

Vrednotenje permeabilnosti 2

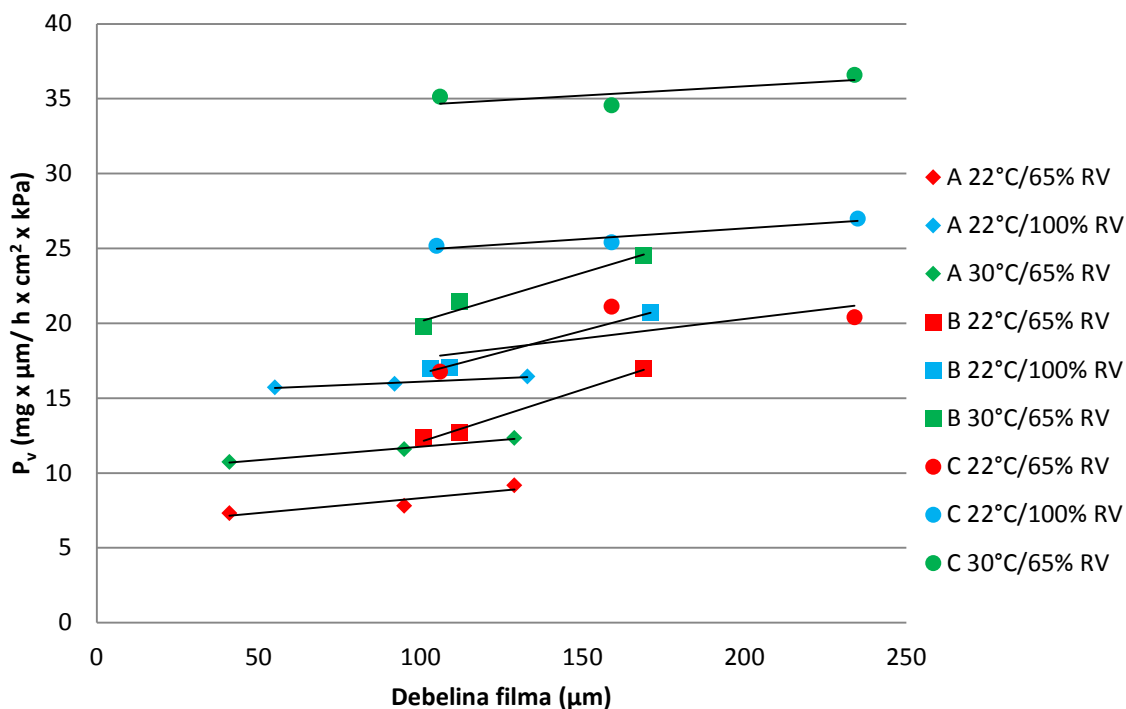
Klimatska pogoja (30 °C/65 % RV in 40 °C/75 % RV) vrednotenja prepustnosti filmov se pri prvem vrednotenju P_v razlikujeta tako v RV kot temperaturi, zato je nemogoče sklepati o vplivu posameznega. Z drugim vrednotenjem smo želeli opredeliti ali ima na P_v večji vpliv povišana temperatura ali povišana RV. Zato smo izvedli dodatno študijo, pri kateri smo filme vrednotili pri sobni temperaturi (22 °C) in relativni vlažnosti 65 oz. 100 %. S tem smo želeli ugotoviti prispevek tako temperature kot relativne vlažnosti.

22 °C/65 % RV in 22 °C/100 % RV

Parni tlak pri prvem pogojju je 1,72 kPa, pri drugem pa 2,65 kPa (34).

Izračune parametrov, ki opisujejo prehod vlage skozi filme pri drugem vrednotenju P_v , smo izvedli na enak način kot pri prvem vrednotenju. Vrednosti parametrov so prikazane v tabelah 3 in 4 v prilogi. Slika 43 prikazuje odnos vrednosti P_v izbranih filmov od njihove

debeline pri treh izbranih pogojih. S primerjavo rezultatov na sliki 43 smo sklepali o vplivu temperature in RV na strukturo filma.



Slika 43: Diagrami P_v filmov formulacije A, B in C v odvisnosti od debeline filma

Diagrame P_v v odvisnosti od debeline filma na sliki 43 lahko podamo v obliki linearne enačbe (Enačba 10):

$$P_v = a \times d + b, \quad /10/$$

kjer je P_v permeabilnost filma ($\text{mg} \times \mu\text{m} / \text{h} \times \text{cm}^2 \times \text{kPa}$), d debelina filma (μm), a in b pa konstanti. Vrednosti konstant a in b prikazuje tabela 5 v prilogi.

Rezultati kažejo (Slika 43), da ima na P_v filmov formulacije A višja RV večji vpliv kot povišana temperatura. Pri formulacijah B in C je vpliv temperature na P_v večji od vpliva RV. Kot je razvidno iz tabele 8, je vsebnost vlage v filmih na pogoju 22 °C/100 % RV višja kot pri pogoju 30 °C/65 % RV. Razlagamo si, da zaradi prisotnosti višje količine vlage polimerno ogrodje nekoliko popusti, zato P_v filmov formulacije A naraste. Ker je polimerno ogrodje formulacij B in C zaradi nižje vsebnosti suhe snovi bolj zgoščeno, to ne izgubi koherentnosti v tolikšni meri kot polimerno ogrodje filma formulacije A. Vpliv temperature je zato večji pri filmih formulacij B in C.

Primerjava permeabilnosti filmov PVA in HPMC

Uporaba filmskih oblog iz HPMC in PVA je pogosto primerljiva, saj gre v obeh primerih za obloge z nezakasnjenim sproščanjem ZU iz FO. Med drugim lahko primerjamo njihovo P_v .

Iz podatka o WVTR iz literature (15) smo izračunali P_v filma iz HPMC nominalne viskoznosti 6 mPa·s. Vrednost WVTR filma debeline 100 μm pri pogoju 20 °C/75 % RV je 194 $\text{g/m}^2 \times 24 \text{ h}$. Parni tlak pri tem pogoju je 1,75 kPa. Preračunano vrednost smo primerjali s P_v filmov debeline 100 μm formulacij A, B in C pri pogoju 22 °C/100 % RV, saj je ta pogoj najbližje tistemu iz literature. P_v 100 μm filmov formulacije A, B in C smo izračunali z uporabo enačbe 10.

Vrednosti P_v 100 μm filmov HPMC in 100 μm filmov formulacij A, B in C:

$$P_v (\text{HPMC}, 6 \text{ mPa}\cdot\text{s}) = 46,1 \text{ mg} \times \mu\text{m/h} \times \text{cm}^2 \times \text{kPa}$$

$$P_v (\text{form. A}) = 16,1 \text{ mg} \times \mu\text{m/h} \times \text{cm}^2 \times \text{kPa}$$

$$P_v (\text{form. B}) = 16,6 \text{ mg} \times \mu\text{m/h} \times \text{cm}^2 \times \text{kPa}$$

$$P_v (\text{form. C}) = 24,9 \text{ mg} \times \mu\text{m/h} \times \text{cm}^2 \times \text{kPa}$$

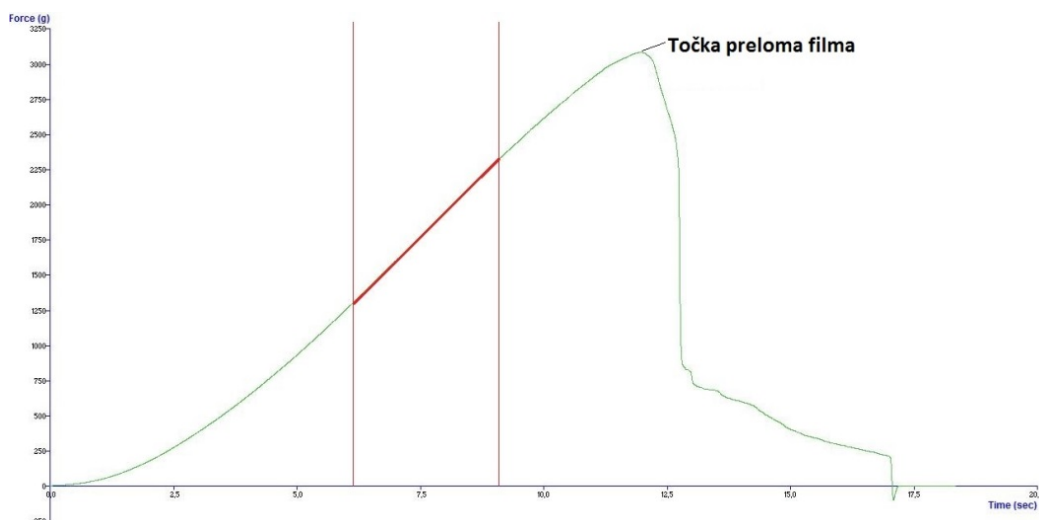
Pokazali smo, da je P_v filma HPMC višja kot P_v filmov formulacij A, B in C, kar dokazuje prednost oblog PVA pred oblogami HPMC. Pogoj 22 °C/100 % RV (uporabljen v našem eksperimentalnem delu) je ostrejši od pogoja 20 °C/75 % RV, zato bi pričakovali še višje razlike v P_v HPMC in PVA, če bi uporabili podatke, pridobljene pri enakih pogojih temperature in RV.

5.4. MEHANSKE LASTNOSTI FILMOV

Za vrednotenje mehanskih lastnosti smo izbrali tri najpomembnejše karakteristike diagrama sile v odvisnosti od časa (Slika 44), ki imajo analogijo s karakteristikami testa natezne trdnosti. Tabela 10 prikazuje karakteristike prebodnega testa in testa natezne trdnosti, ki so primerljive glede na informacijo, ki jo podajo. Iz naklona linearnega dela sklepamo o togosti materiala, medtem ko iz globine krogličnega nastavka in sile pri pretrganju filma sklepamo o žilavosti filmov.

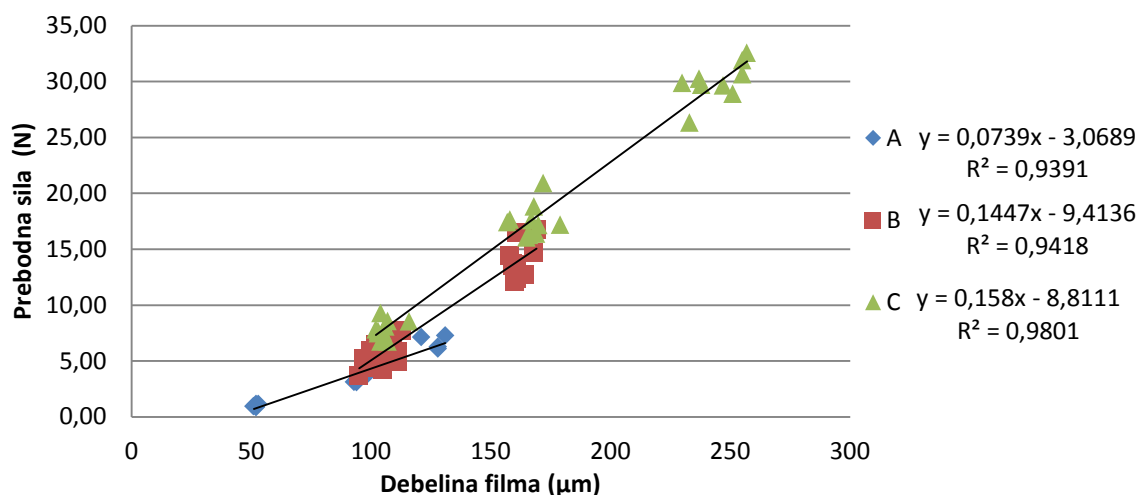
Tabela 10: Podobnost karakteristik prebodnega testa in testa natezne trdnosti.

Prebodni test	Test natezne trdnosti
Sila, potrebna za pretrganje filma	Natezna trdnost
Globina kroglice tik pred pretrgom	Maksimalna deformacija pred pretrgom
Naklon linearnega dela	Naklon začetnega linearnega dela

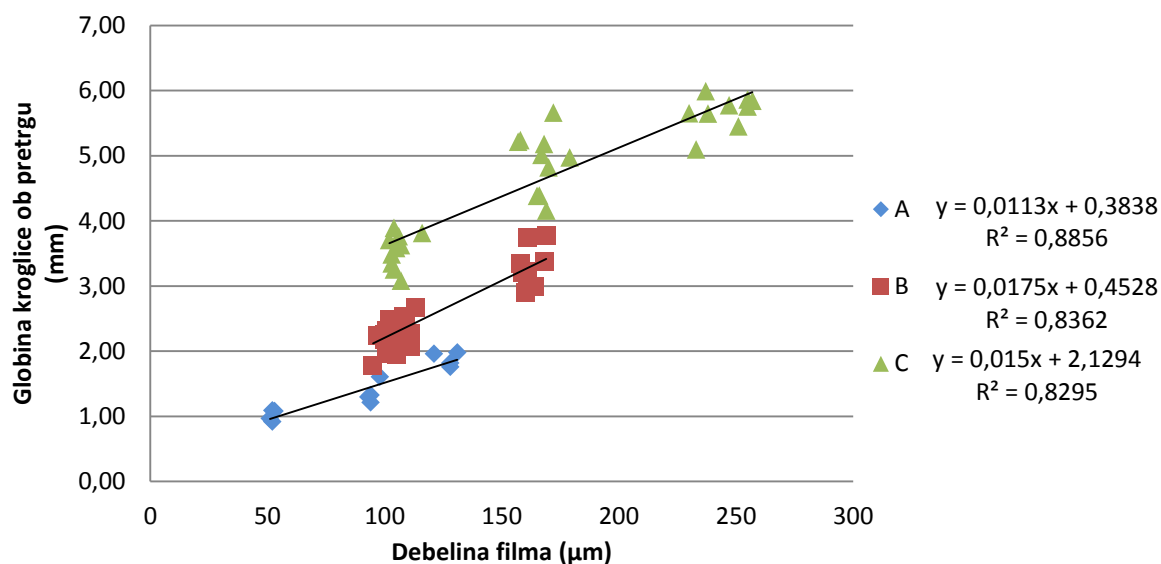


Slika 44: Primer diagrama sile, s katero kroglični nastavek deluje na film, v odvisnosti od časa

Karakteristike posameznega testiranega vzorca filma v odvisnosti od njegove debeline so prikazane na diagramih na slikah 45, 46 in 47. Korelacija med posamezno karakteristiko in debelino filmov posamezne formulacije se je izkazala kot linearna, kar se kaže tudi v visokih koeficientih korelacije R^2 . Sipanje rezultatov iste formulacije je največje pri odvisnosti globine krogličnega nastavka ob pretrgu v odvisnosti od debeline filma (Slika 46). Razlogi za sipanje rezultatov so nastanek razpoke naključne oblike, raznolikost med naključnimi strukturnimi elementi vzorcev (pogostost por, luknjic, trdnih vključkov vidnih velikosti) in manjše razlike pri vpetju vzorca v nosilec (npr. ekscentričnost kroglice na krožno testno površino filma, neenakost v sili zategovanja vijakov nosilca filmov).

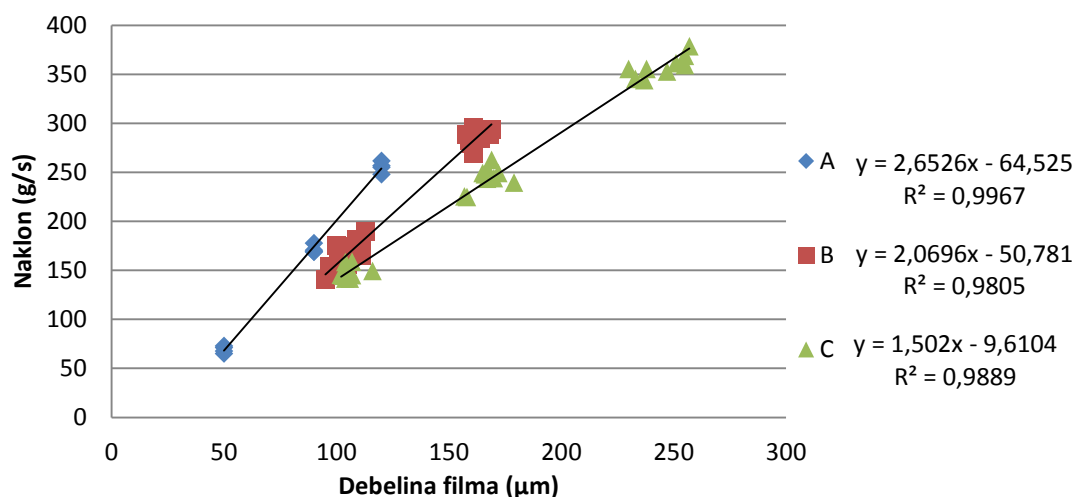


Slika 45: Diagram odvisnosti prebodne sile v odvisnosti od debeline filma



Slika 46: Diagram odvisnosti globine kroglice od debeline filma

Iz diagramov slik 45 in 46 smo ugotovili, da filmi formulacije C dosegajo višje raztezke, ter vzdržijo večje mehanske obremenitve, torej so bolj žilavi kot filmi formulacij B in A. Ugotovitev, da se največji raztezek in natezna trdnost z nižanjem vsebnosti suhe snovi zvišujeta, se ujema z ugotovitvami študije raziskovalcev Okhamafe in York (39). Višji delež suhe snovi pomeni nižji delež vezi v polimernem ogrodju (vodikove vezi) ob hkratnem povišanju deleža interakcij polimernega ogrodja in delcev suhe snovi (dipol – dipol vezi). Kljub temu natezna trdnost z naraščanjem deleža suhe snovi pada, saj je jakost vezi med molekulami v polimernem ogrodju znatno višja od jakosti vezi med polimernim ogrodjem in delci suhe snovi. Maksimalni raztezek se z višanjem deleža suhe snovi zmanjšuje, ker se znižuje kapaciteta deformacij filma (38).



Slika 47: Diagram odvisnosti naklona linearnega dela diagrama prebodnega testa v odvisnosti od debeline testiranih vzorcev

Tabela 11: Vrednosti karakteristik mehanskih lastnosti filmov normaliziranih na debelino filma 100 μm .

Formulacija	Prebodna sila [N]	Globina kroglice [mm]	Naklon linearnega dela [g/s]
A	4,32	1,51	200,7
B	5,05	2,20	156,2
C	6,99	3,63	140,6

Iz diagrama slike 47 in rezultatov v tabeli 11 lahko sklepamo na togost filmov oz. na sposobnost le-teh, da se upirajo deformaciji. Filmi formulacije A so bolj rigidni kot filmi formulacije B, ti pa bolj rigidni od filmov formulacije C. Torej več suhe snovi kot film vsebuje, bolj rigiden je. Naše ugotovitve se skladajo z ugotovitvami študije raziskovalcev Okhamafe in York (39), ki ugotavljata, da je razlog ta, da delci suhe snovi, ki so trši v primerjavi s polimernim ogrodjem, nadomestijo polimerno ogrodje. Prav tako se med suho snovjo in ogrodjem tvorijo nove vezi (predvsem dipol – dipol), ki otežijo mobilnost polimernega ogrodja ob stiku z delcem suhe snovi. Ob delovanju zunanjih sil se te prenašajo po filmu naprej, kar se kaže v višji trdoti materiala.

Povzamemo lahko, da so filmi formulacije A trši, dosežajo nižje raztezke in imajo slabšo natezno trdnost, torej so bolj krhki v primerjavi s filmi formulacij B in C. Z vidika mehanskih lastnosti je interpretacija kakovosti oblog odvisna od izvora sil, ki delujejo na filmsko oblogo – ali je obremenitev zunanjega izvora ali pa deluje s strani tabletnega jedra. Pri zunanjih obremenitvah izkazuje obloga formulacije A boljše mehanske lastnosti kot formulaciji B in C. Bolje je namreč, da se obloga pri zunanjih obremenitvah plastično ne deformira, ampak ostane nespremenjena – tako se ohrani tudi ustrezen izgled obloge. Pri

obremenitvah na filmske obloge s strani jedra, ki nastanejo bodisi zaradi elastične relaksacije jedra bodisi nabrekanja jedra zaradi absorpcije vlage, je bolj zaželeno, da se obloga plastično deformira, kakor da počí. Pri obremenitvah zunanjega izvora torej najboljše mehanske lastnosti izkazuje formulacija A, pri obremenitvah s strani jedra pa formulacija C. Mehanske lastnosti formulacije B se uvrščajo med mehanske lastnosti formulacij A in C.

Potrebno je poudariti, da naklon linearne delo na diagramu prebodnega testa ne predstavlja merila elastičnih lastnosti filma, tako kot jih predstavlja začetni naklon na diagramu natezne trdnosti. Pri metodi, ki smo jo uporabili pri prebodnem testu, je namreč film že v področju plastične deformacije, elastičnih lastnosti pa s to metodo ne moremo določiti.

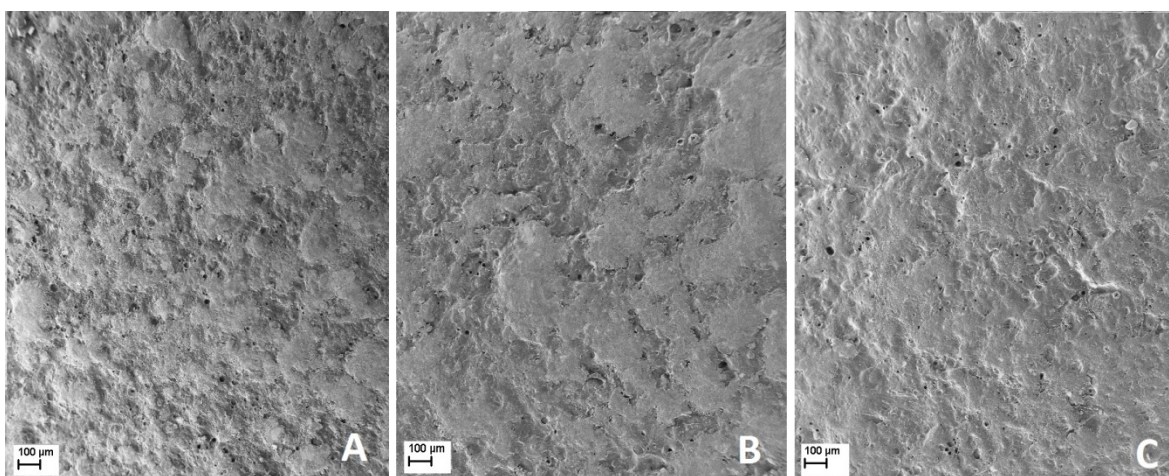
Za zanesljivejšo določitev mehanskih lastnosti bi bilo potrebno testirati vzorce filmov v večjem razponu debelin (npr. 20–200 μm ter več kot tremi debelinami vsake formulacije). Debeline filmov formulacij A, B in C se močno razlikujejo, saj je med postopkom izdelave filmov, uporabljenim v študiji, težko nadzorovati oz. oceniti debelino nanesenega filma med postopkom razprševanja.

Kljub temu, da se testa za določanje mehanskih lastnosti razlikujeta, pa je možno tudi iz rezultatov prebodnega testa določiti določene parametre mehanskih lastnosti. To so v študiji pokazali raziskovalci Preis, Knop in Breitreutz (40). Namesto nastavka s kroglico so uporabili cilindrični nastavek, ki ima med testom v primerjavi s krogličnim nastavkom enako kontaktno površino in pri katerem trenje na stiku s filmom ne pride do izraza v tolikšni meri. V naši nalogi smo uporabili kroglični nastavek z veliko kontaktno površino, zato tipičnih parametrov mehanskih lastnosti nismo mogli določiti.

5.5. VPLIV PROCESA ATOMIZACIJE IN SESTAVE NA KAKOVOST FILMSKE OBLOGE

5.5.1. VPLIV SESTAVE DISPERZIJE ZA OBLAGANJE

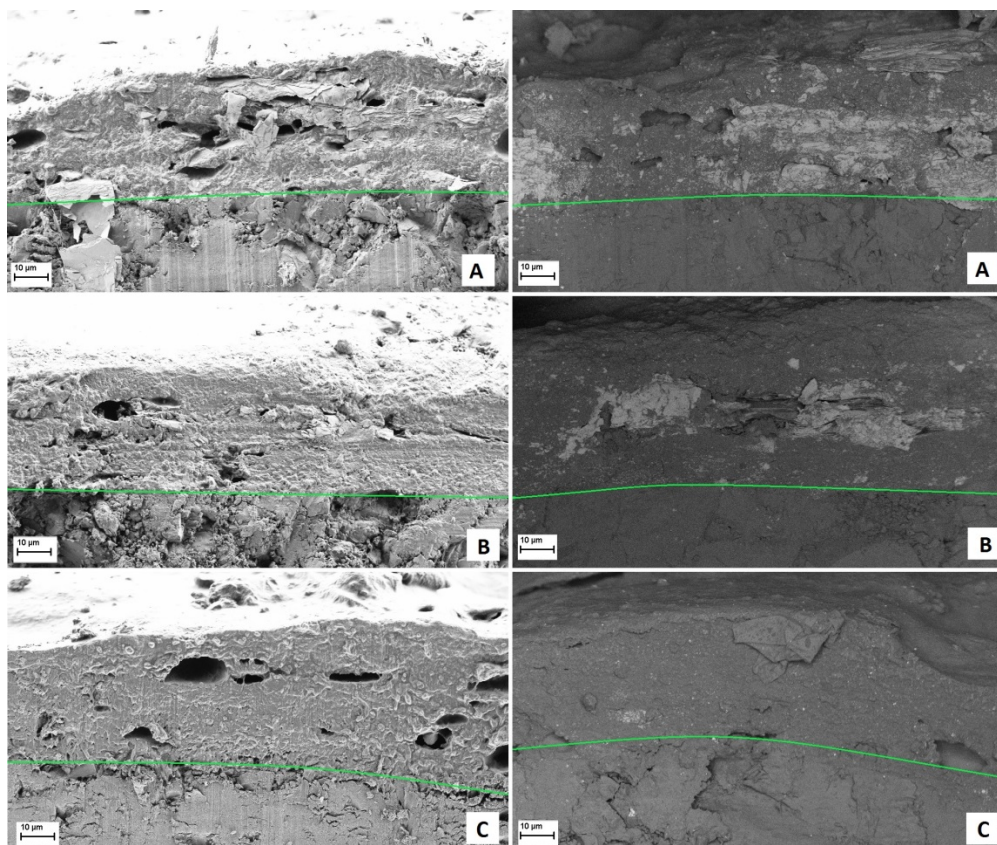
Slikali smo površino tablet, ki smo jih obložili z disperzijo posamezne formulacije pri določenih optimalnih nastavitvah razprševanja. Tablete 2. oblaganja najbolje predstavljajo formulacijo A, tablete 9. oblaganja formulacijo B, tablete 11. oblaganja pa formulacijo C. S slik površine tablet (Slika 48), posnetih s SEM pod najmanjšo povečavo (100x), smo opazovali in sklepali o vplivu sestave disperzije na gladkost površine obloge.



Slika 48: Površine tabletnih oblog formulacij A, B in C

Iz slike 48 je razvidno, da naj bi bila najbolj gladka obloga formulacije C, najbolj hrapava pa obloga formulacije A. Na makroskopskem nivoju je stanje ravno obratno, saj je izgled tablet formulacije A najboljši izmed vseh treh. Iz slike 48 prav tako sklepamo, da je koalescenca kapljic boljša pri formulaciji C, slabša pa pri formulacijah A in B. Razlog za boljšo koalescenco je težnja raztopljenih komponent, da tvorijo homogeno celoto. Suha snov namreč predstavlja ovire za zlivanje kapljic in homogenost obloge. Sklepamo, da boljša koalescenca kapljic še ne pomeni boljšega izgleda tablet, saj nanj najbolj vpliva proces oblaganja. S finejšo atomizacijo bi najboljši izgled tablet dosegli s formulacijo C. Opazili smo, da tablete z oblogo formulacije C že po kratkem času po stiku z vlago na rokah postanejo precej lepljive in na koži pustijo "masten" občutek. Dejstvo je, da je zaradi nizke vsebnosti smukca, ki deluje kot sredstvo proti lepljivosti, taka obloga kljub nekaterim prednostim manj primerna za uporabo. Pri oblogah B in A takšnega občutka lepljivosti ni.

Slikali smo prerez obloge tablet oblaganj 2, 9 in 11, kar prikazuje slika 49. Razvidno je, da je obloga formulacije A najbolj porozna, saj delci smukca zaradi svoje velikosti preprečujejo zlivanje polimernega ogrodja. Levo na sliki 49 so vidni delci suhe snovi, ki po barvi izstopajo iz polimernega ogrodja, ki je temnejše barve.



Slika 49: Prerez filmsko obloženih tablet formulacij oblog A, B in C pod 2.000-kratno povečavo. Levo: detekcija z SE2 detektorjem elektronov, desno: detekcija z ESB detektorjem elektronov. Zelena črta označuje mejo med filmsko oblogo in tabletnim jedrom.

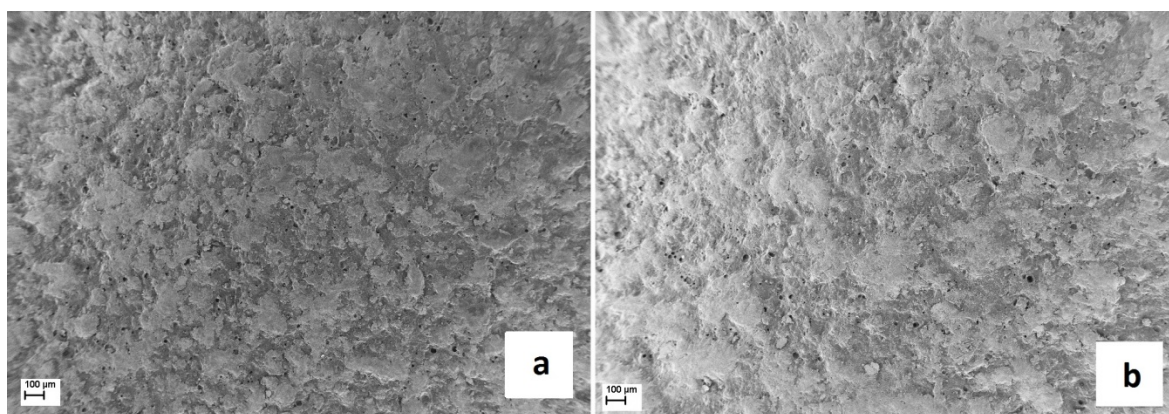
Delci smukca imajo lamelarno strukturo, delci TiO_2 pa so vidni v skupkih posameznih delcev ter so nanometrskih velikosti, torej so mnogo manjši od delcev smukca (Slika 50). Povprečne debeline filmske obloge smo določili z uporabo SEM. Debelina obloge tablet oblaganja 2 je 32 µm, oblaganja 9 33 µm, oblaganja 11 pa 35 µm, kar kaže na dobro ponovljivost oblaganja.



Slika 50: Filmska obloga formulacije A pod 10.000-kratno povečavo. Levo smukec z lamelarno strukturo, desno delci TiO₂, ujeti v polimernem ogrodju.

5.5.2. VPLIV REŽIMA OBLAGANJA NA KAKOVOST FILMSKE OBLOGE

S SEM smo pod 100-kratno povečavo slikali površino tablet, obloženih pri 3. in 4. oblaganju. Oblaganju 3 (suh režim) in 4 (vlažen režim) se razlikujeta v velikosti atomizacije tekočine za oblaganje. Kapljice, ustvarjene z atomizacijo pri 3. oblaganju, so manjše v primerjavi s tistimi pri 4. oblaganju. Pogoji in nastavitve parametrov atomizacije obeh režimov so prikazane v tabeli 2.

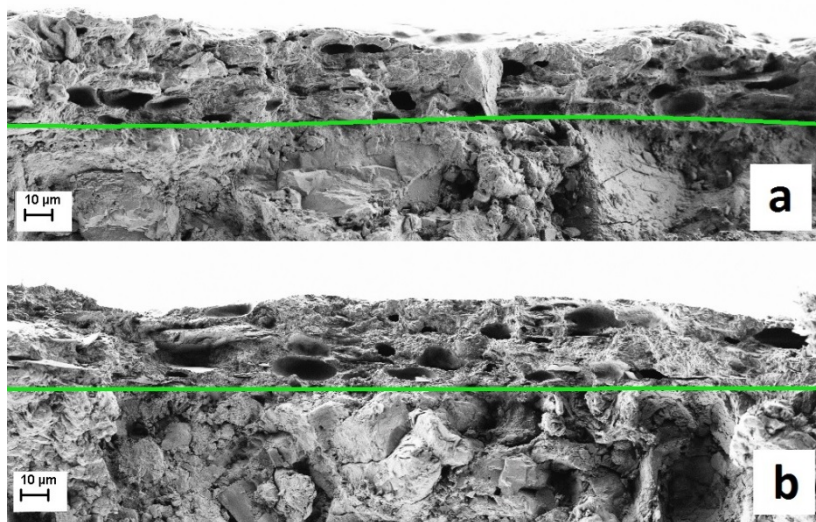


Slika 51: Površina tabletnih oblog formulacije A. (a) oblaganje 3 – suh režim, (b) oblaganje 4 – vlažen režim.

Površina filmske obloge v primeru a na sliki 51 izgleda bolj hrapavo kot v primeru b. Na makroskopskem nivoju je stanje ravno obratno, saj površina obloge, izdelane pri vlažnem

režimu, izgleda bolj hrapavo kot obloga, izdelana pri suhem režimu. Potrdili smo, da je izgled tablet boljši pri načinu atomizacije, pri katerem se tvorijo manjše kapljice.

Za primerjavo v strukturi obloge smo slikali prelom tablet, obloženih pri 3. in 4. oblaganju (Slika 52). Slike preloma nam v primerjavi s slikami prereza obloge nudijo več informacij o strukturi obloge (npr. poroznosti).

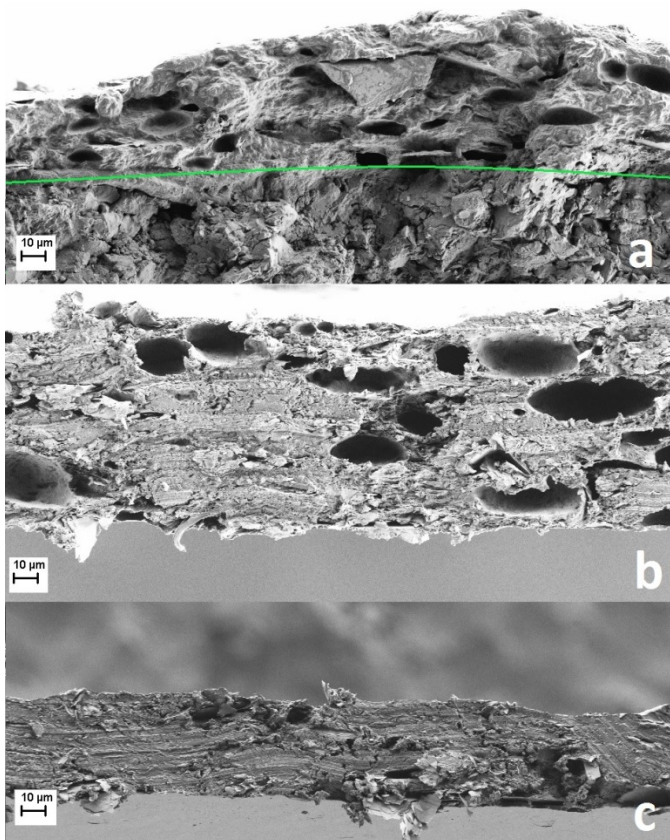


Slika 52: Slika preloma tablet: (a) oblaganje 3 – suh režim, (b) oblaganje 4 – vlažen režim. Zelena črta označuje mejo med filmsko oblogo in tabletnim jedrom.

Iz slike 52 ni razvidnih večjih razlik v poroznosti filmskih oblog. Pričakovali bi, da bo poroznost filmskih oblog, izdelanih pri suhem režimu, višja zaradi slabše koalescence kapljic ter bolj intenzivnega procesa sušenja kapljic med razprševanjem.

5.5.3. VPLIV NAČINA IZDELAVE NA STRUKTURO PROSTIH FILMOV

S slikovno analizo smo primerjali vpliv načina izdelave prostih filmov na njihovo strukturo in ju primerjali s strukturo filmske obloge na tabletnem jedru (Slika 53). Izkazalo se je, da je poroznost prostega filma, izdelanega z razprševanjem, primerljiva poroznosti filmskih oblog na tabletnem jedru, medtem ko je prost film, izdelan z ulivanjem, neporozen v primerjavi s filmsko oblogo na tabletnem jedru. Dejstvo, da smo v nalogi za določevanje lastnosti filmov uporabili proste filme, izdelane z razprševanjem, kaže na to, da so pridobljeni rezultati bolj realni v primerjavi s tistimi, ki bi jih dobili z uporabo ulitih prostih filmov, kar je pogosto uporabljano v objavljenih znanstvenih člankih.



Slika 53: Slike oblog pod 2.000-kratno povečavo. (a) prelom tabletne obloge, (b) prečni prerez filma izdelanega z razprševanjem na PVC ploščico, (c) prečni prerez filma izdelanega z ulivanjem disperzije za oblaganje na PVC ploščico. Zelena črta na sliki (a) označuje mejo med filmsko oblogo in tabletnim jedrom.

5.5.4. ŠTUDIJ ABRAZIVNOSTI FILMSKO OBLOŽENIH TABLET

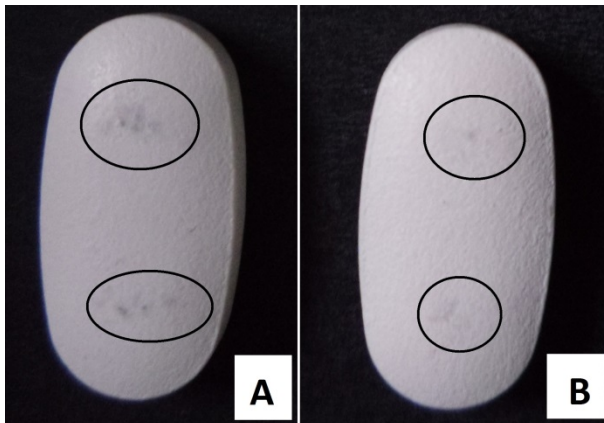
Vzorci filmsko obloženih tablet, izdelanih v oblaganjih 1, 5 in 10, so bili namenjeni študiju abrazivnosti obloženih tablet (pojav sivih lis na površini obloženih tablet) oz. njihove filmske obloge kot posledice vgrajenega netopnega TiO_2 in smukca.

Abrazivnost, ki se med drugim kaže v pojavu sivih lis, je večja takrat, ko konveksni deli tablet drsijo po obodu oblagalnega bobna. Večjo pogostost takšnih situacij smo dosegli z neoptimalnim polnjenjem bobna in uporabo tanjših tablet. Mešanje tablet v bobnu je bilo najbolj problematičen del procesa, saj mora biti to za dobro oblaganje kljub vsemu še vedno zadovoljivo. Prvi razlog za slabo mešanje je nastavitev lemežev na višino, ki je optimalna za maksimalno napolnjenost bobna. Ti so zato med vrtenjem bobna samo delno prehajali skozi nasutje tablet. Drugi razlog za slabo učinkovitost mešanja je, da imajo tanke

tablete slabšo sposobnost kotaljenja kot debelejšše. Med procesom smo lahko učinkovitost mešanja izboljšali samo s povišanjem hitrosti bobna.

Na manjši opremi so na tabletah s formulacijo A sive lise opazne, na tabletah s formulacijo B in C pa nastanek teh ni opazen.

Poskus s tabletnimi jedri enake oblike, vendar večje debeline, smo izvedli še na proizvodnem nivoju. Oblaganje je potekalo v oblagalniku z neperforiranim bobnom. Napolnjenost bobna je bila 150 kg, kar je manj od optimalne polnitve. Rezultat študija abrazivnosti na proizvodnem nivoju je pokazal, da sive lise na tabletah s formulacijo A in formulacijo B nastanejo, vendar so na slednjih manj intenzivne, kar prikazuje slika 54. Sile, ki delujejo na posamezno tableto v neperforiranem bobnu v proizvodnem nivoju, so večje kot v pilotnem nivoju, kar je glavni razlog za nastanek bolj intenzivnih sivih lis.



Slika 54: Sive lise, ki so nastale pri oblaganju v neperforiranem bobnu na proizvodnem nivoju, so obkrožene s črno črto. Levo tableta z oblogo formulacije A, desno tableta z oblogo formulacije B.

6. SKLEP

V magistrski nalogi smo preučevali, kako delež suhe snovi (TiO_2 in smukca) v filmskih oblogah vpliva na P_v , mehanske lastnosti ter fizikalne lastnosti disperzije za oblaganje. Preučevali smo tudi vpliv procesa in sestave obloge na izgled tablet ter ugotovili vpliv parametrov AA in PA na kakovost atomizacije disperzij za oblaganje.

Ugotovili smo, da delež suhe snovi v oblogi močno vpliva na P_v – z višanjem deleža suhe snovi P_v pada. Pri ostrejših pogojih (višja temperatura in relativna vlažnost) P_v močno naraste, iz česar smo sklepali, da se struktura filma spremeni oz. postane film manj koherenten. Izvedli smo tudi vrednotenje P_v , s katerim smo želeli preveriti posamezen vpliv temperature in RV na P_v . Izkazalo se je, da vpliv temperature in RV na P_v ni enoznačen, ampak je odvisen od deleža suhe snovi v filmu. Za natančnejšo določitev P_v bi bilo potrebno testirati filme debelin v večjem velikostnem razponu in več ponovitvah.

Izkazalo se je, da ima vsebnost suhe snovi velik vpliv na mehanske lastnosti filmov. Filmske obloge formulacije A so najbolj trde, izkazujejo nižjo natezno trdnost in najmanjši maksimalni raztezek, ravno obratne mehanske lastnosti pa izkazuje obloga formulacije C. Formulacija B se po lastnostih uvršča med formulaciji A in C. Za primerjavo s podatki iz literature o mehanskih lastnostih oblog drugih strukturnih polimerov bi morali izvesti prebodni test s cilindričnim nastavkom ali pa test natezne trdnosti.

Z analizo vplivov AA in PA smo ugotovili, da je za kakovosten curek kapljic pomembno tako razmerje tlakov AA in PA kot tudi njuni absolutni vrednosti. Razmerje namreč vpliva na obliko curka, njuni vrednosti pa na hitrost in velikost kapljic.

S slikanjem s SEM in vizualno oceno tablet smo ugotovili, da je izgled tablet boljši pri drobnejši atomizaciji. Pri ustvarjanju drobnejših kapljic smo omejeni z intenzivnostjo sušenja kapljic med razprševanjem.

Formulaciji B in C na manjši opremi ne izkazujeta opazne abrazivnosti, medtem ko je le-ta pri formulaciji A opazna. Na proizvodnem nivoju je abrazivnost formulacije A veliko bolj intenzivna kot v primeru formulacije B. Za bolj poglobljeno razumevanje tega pojava bi bilo potrebno preučiti več sestav z različnima deležema TiO_2 in smukca in s tem določiti njun medsebojni vpliv na nastanek sivih lis.

Ugotovitve, pridobljene na osnovi našega eksperimentalnega dela, nam bodo koristile tako za optimalnejšo izdelavo filmsko obloženih tablet, kot tudi za pomoč pri načrtovanju novih formulacij te vrste oblog.

V nadaljnjem delu bo potrebno podrobneje preučiti medsebojne vplive parametrov AA, PA in SR na obliko curka ter hitrost in velikost kapljic. Smiselno bi bilo tudi preučiti individualni vpliv TiO_2 in smukca na lastnosti filmske obloge, še posebej na pojavljanje sivih lis.

LITERATURA

1. Aulton M, Cole G, Hogan J. Pharmaceutical coating technology. Taylor&Francis, London, 1995: 2-5, 10, 44-46, 288-324, 398-406.
2. Welankiwar A. Review: Tablet coating process. <http://www.pharmatutor.org/articles/review-tablet-coating-process?page=0,0>. Dostop: 14.9.2014
3. Swarbrick J. Encyclopedia of pharmaceutical technology. 3rd ed. Informa healthcare, London, 2006: 1729-1743.
4. BASF. Kollicoat® IR. <http://www.pharma-ingredients.basf.com/Products.aspx?PRD=30132288>. Dostop: 15.12.2014
5. EUDRAGIT® Acrylic Drug Delivery Polymers. <http://eudragit.evonik.com/product/eudragit/en/products-services/eudragit-products/Pages/default.aspx>. Dostop: 15.9.2014
6. Leng DE, Sigelko WL, Saunders FL. Aqueous dispersions of plasticized polymer particles. United States Patent. Patentna št. 4,502,888. Datum patentiranja: 5.3.1985.
7. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. Pharmaceutical Press, UK, 2009: 263-264, 517-522, 564-565, 741-744.
8. <http://www.duesen-schlick.de/en/pharma-foodwelt/138/two-substance-nozzles/146/patented-abc-technology/930-s35/> Dostop: 14.1.2015.
9. Schlick. Anti-bearding technology (ABC Technology). http://www.duesen-schlick.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Informationsmaterial/10_ABC_PCA_PharmaFood.pdf Dostop: 20.12.2014
10. Toschkoff G, Khinast JG. Mathematical modeling of the coating process. Int J Pharm 2013; 457: 407-422
11. Andrade RD, Skurtys O, Osorio FA. Atomizing Spray Systems for Application of Edible Coatings. Compr Rev Food Sci F; 11(3): 323-337
12. Aliseda A et al. Atomization of viscous and non newtonian liquids by a coaxial high-speed gas jet. Experiments and droplet size modeling. Int J Multiphase Flow 2008; 34(2): 161-175
13. Felton LA. Mechanisms of polymeric film formation. Int J Pharm 2013; 457 (2): 423-427
14. Steward PA, Hearn J, Wilkinson MC. An overview of polymer latex film formation and properties. Adv Colloid Interface Sci 2000; 27 (5): 195-267
15. McGinity JW. Aqueous polymeric coatings for pharmaceutical dosage forms. Marcel Dekker, New York, 1997: 3-16, 183-186, 232-234, 517-548.
16. IMA Pharma. Coating pan – GS Evolution. http://www.ima-pharma.com/Product/EN/Products-F575/Solid_Dose_Processing_%2f_Manufacturing-S591/Coating-T619/Solid_wall_pans-Q622/Coating_pan_GS_Evolution-M40.html Dostop: 17.9.2014.

17. IMA Pharma. Coating pan - GS HT-HE-HP. <http://www.ima-pharma.com/Product/EN/Products-F575/Solid Dose Processing %2F Manufacturing-S591/Coating-T619/Solid wall pans-Q622/Coating pan GS HT HE HP-M39.html> Dostop: 17.9.2014
18. IMA Pharma. Coating Pan – Perfima. <http://www.ima-pharma.com/Product/EN/Products-F575/Solid Dose Processing %2f Manufacturing-S591/Coating-T619/Perforated pans-Q621/Coating pan Perfima-M10.html> Dostop: 17.9.2014
19. Biogrand. Troubleshooting guide. http://www.biogrand.com/fileadmin/template_neu/gfx/bg/Biogrand TroubleGuide.pdf Dostop: 17.9.2014
20. CADAR LTD. Tablet Coatingwith Anti-Bearding Technology. <http://www.cadar.ltd.uk/index.php?webpage=tabletcoating>. Dostop: 17.9.2014.
21. Park HJ, Chinnan MS. Gas and Water Vapor Barrier Properties of Edible Films from Protein and Cellulosic Materials. *J Food Eng* 1995; 25: 497-507.
22. Karimi M. Diffusion in polymer solids and solutions. In: *Mass transfer in chemical engineering processes*. InTech, Rijeka, 2011: 17-41.
23. ASTM Standard E96, 1995. Standard Test Methods for Water Vapor Transmission of Materials. ASTM International. West Conshohocken, Pennsylvania. 1995. www.astm.org.
24. Hawes MR. The effect of some commonly used excipients on the physical properties of film forming used in the aqueous coating of pharmaceutical tablets. Paper at the panel of the Pharmaceutical Society of Great Britain. 1978.
25. Bao Y, Yang Y, Ma J. Fabrication of monodisperse hollow silica spheres and effect on water vapor permeability of polyacrylate membrane. *J Colloid Interf Sci* 2013; 407: 155–163.
26. Cech T, Wildschek F. Film Coating: Scuffing. *Excipients & Activities for Pharma BASF* 2008; 21: 10-12.
27. DeMerlis CC, Schoneker DR. Review of the oral toxicity of polivinyl alcohol (PVA). *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 319-326.
28. European Pharmacopoeia 5th ed. Volume 2. Council of Europe, Strasbourg 2004: 2272-2273
29. <http://www.hanwaycompany.com/pvaen.htm>. Dostop: 15.10.2014.
30. Skripta iz vaj Fizikalne farmacije. Katedra za farmacevtsko tehnologijo. Fakulteta za farmacijo. Šolsko leto 2010/2011.
31. Wang J, et al. An evaluation of process parameters to improve coating efficiency of an active tablet film-coating process. *Int J Pharm* 2012; 427: 163-169.
32. Mueller R, Kleinebudde P. Comparison of a laboratory and a production coating spray gun with respect to scale-up. *AAPS PharmSciTech* 2007; 8 (1): Article 3.
33. Koračin N. Analiza parametrov razprševanja pri procesu oblaganja tablet. Magistrska naloga. UL, Fakulteta za strojništvo 2015

34. <http://kaffee.50webs.com/Science/activities/Chem/H2O.Vapor.Pressure.Data.html>.
Dostop: 6.1.2015.
35. Okhamafe AO, Iwebor HU. Moisture permeability mechanisms of some aqueous-based tablet film coatings containing soluble additives. *Pharmazie* 1987; 42(9): 611-613.
36. Okhamafe AO, York P. Effect of solids-polymer interactions on the properties of some aqueous-based tablet film coating formulations. I. Moisture permeability. *Int J Pharm* 1984; 22: 265-272
37. Chatfield H.W. *The science of surface coatings*. Van Nostrand, New York, 1962.
38. Xianda Y, Anlai W, Suqin C. Water-vapor permeability of polyvinyl alcohol films. *Desalination* 1987; 62: 293-297.
39. Okhamafe AO, York P. Effect of solids-polymer interactions on the properties of some aqueous-based tablet film coating formulations. II. Mechanical characteristics. *Int J Pharm* 1984; 22: 273-281.
40. Preis M, Knop K, Breitzkreutz J. Mechanical strength test for orodispersible and buccal films. *Int J Pharm* 2014; 461: 22-29.

PRILOGA

Tabela 1: Vrednosti parametrov, ki definirajo prehod vlage skozi film pri pogojih poskusa 30 °C/65 % RV.

Form.	Debelina filma μm	Viala št.	Hitrost prehajanja vlage [mg/h x cm ²]	Prepustnost [mg/h x cm ² x kPa]	Permeabilnost [mg x μm/h x cm ² x kPa]
A	41	1	0,723	0,262	10,74
A	95	2	0,336	0,122	11,58
A	129	3	0,264	0,096	12,32
B	101	7	0,540	0,196	19,75
B	112	8	0,528	0,191	21,41
B	169	9	0,400	0,144	24,50
C	106	13	0,915	0,331	35,13
C	159	14	0,600	0,217	34,54
C	235	15	0,431	0,156	36,57

Tabela 2: Vrednosti parametrov, ki definirajo prehod vlage skozi film pri pogojih poskusa 40 °C/75 % RV.

Form.	Debelina filma μm	Viala št.	Hitrost prehajanja vlage [mg/h x cm ²]	Prepustnost [mg/h x cm ² x kPa]	Permeabilnost [mg x μm/h x cm ² x kPa]
A	55	4	5,098	0,920	50,63
A	92	5	4,377	0,790	72,71
A	133	6	3,209	0,579	77,07
B	103	10	4,053	0,731	75,38
B	109	11	3,878	0,700	76,33
B	171	12	3,177	0,573	98,12
C	105	16	4,424	0,799	83,87
C	159	17	4,050	0,731	116,29
C	235	18	3,198	0,577	135,70

Tabela 3: Vrednosti parametrov, ki definirajo prehod vlage skozi film pri pogojih poskusa 22 °C/65 % RV.

Form.	Debelina filma μm	Viala št.	Hitrost prehajanja vlage [mg/h x cm ²]	Prepustnost [mg/h x cm ² x kPa]	Permeabilnost [mg x μm/h x cm ² x kPa]
A	41	1	0,307	0,178	7,32
A	95	2	0,141	0,082	7,80
A	129	3	0,122	0,071	9,16
B	101	7	0,210	0,122	12,36
B	112	8	0,195	0,113	12,68
B	169	9	0,172	0,100	16,95
C	106	13	0,420	0,245	25,93
C	159	14	0,228	0,133	21,09
C	235	15	0,150	0,087	20,39

Tabela 4: Vrednosti parametrov, ki definirajo prehod vlage skozi film pri pogojih poskusa 22 °C/100 % RV.

Form.	Debelina filma μm	Viala št.	Hitrost prehajanja vlage [mg/h x cm ²]	Prepustnost [mg/h x cm ² x kPa]	Permeabilnost [mg x μm/h x cm ² x kPa]
A	55	4	0,755	0,285	15,70
A	92	5	0,459	0,173	15,96
A	133	6	0,327	0,123	16,43
B	103	10	0,435	0,164	16,95
B	109	11	0,413	0,156	17,01
B	171	12	0,321	0,121	20,73
C	105	16	0,634	0,239	25,17
C	159	17	0,423	0,159	25,40
C	235	18	0,304	0,115	26,98

Tabela 5: Vrednosti konstant diagrama permeabilnosti v odvisnosti od debeline filma

Formulacija	Pogoj	konstanta <i>a</i>	konstanta <i>b</i>
A	22 °C/65 % RV	0,0198	6,34
A	22 °C/100 % RV	0,0094	15,16
A	30 °C/65 % RV	0,0178	9,97
B	22 °C/65 % RV	0,0698	5,11
B	22 °C/100 % RV	0,0574	10,90
B	30 °C/65 % RV	0,0647	13,65
C	22 °C/65 % RV	0,0260	15,09
C	22 °C/100 % RV	0,0143	23,47
C	30 °C/65 % RV	0,0123	33,38