

Reološko ponašanje polimera u farmaceutskim formulacijama

Devčić, Jakša

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:149:165738>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-17**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Jakša Devčić

**REOLOŠKO PONAŠANJE POLIMERA
U FARMACEUTSKIM FORMULACIJAMA**

ZAVRŠNI RAD

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Članovi ispitnog povjerenstva:

Izv. prof. dr. sc. Krunoslav Žižek

Dr. sc. Zrinka Buhin Šturlić, poslijedoktoranda

Doc. dr. sc. Marin Kovačić

Zagreb, rujan 2020.

Otopine polimera pripravljaju se u
Zavodu za mehaničko i toplinsko procesno inženjerstvo
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

Reološko ponašanje polimera testira se u
Zavodu za inženjerstvo površina polimernih materijala
Fakulteta kemijskog inženjerstva i tehnologije Sveučilišta u Zagrebu.

SAŽETAK

REOLOŠKO PONAŠANJE POLIMERA U FARMACEUTSKIM FORMULACIJAMA

Ovaj rad je sažet pregled značajne uloge polimera u farmaceutskim formulacijama odnosno pripravi dozirnih oblika lijeka. Ističe se značaj reologije polimera u farmaceutskim formulacijama.

Ispitano je reološko ponašanje polimera od velikog značaja u farmaceutskoj industriji. Testirane su vodene otopine poli(vinil-pirolidona), poli(etilen-glikola) i hidroksipropilmetilceluloze primjenom rotacijskog reometra.

Uočeno je dilatantno ponašanje svih testiranih polimera. Uvid u reološko ponašanje polimera omogućuje bolji dizajn farmaceutskih pripravaka te kontrolirano oslobađanje djelatne tvari.

Ključne riječi:

reološko ponašanje, viskoznost, polimer, poli(vinil-pirolidon), poli(etilen-glikol), hidroksipropilmetilceluloza, dilatantno ponašanje

ABSTRACT

RHEOLOGICAL BEHAVIOUR OF POLYMERS IN PHARMACEUTICAL FORMULATIONS

This thesis is a concise overview of the important role of polymers in pharmaceutical formulations, viz. in preparation of drug dosage forms. The importance of polymer rheology in pharmaceutical formulations is highlighted.

Rheological behaviour was studied for polymers of high interest for pharmaceutical industry. The aqueous solutions of poly(vinyl-pyrrolidone), poly(ethylene glycol) and hydroxypropyl methylcellulose were tested using rotational rheometer.

Dilatant behaviour was found for all tested polymers. Insight into the rheological behaviour of polymers enables better design of pharmaceutical formulations and controlled drug release.

Keywords:

rheological behaviour, viscosity, polymer, poly(vinyl-pyrrolidone), poly(ethylene glycol), hydroxypropyl methylcellulose, dilatant behaviour

ZAHVALA

*Zahvaljujem se mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Žižeku
na vodstvu i pomoći prilikom izrade rada.*

*Zahvaljujem se dr. sc. Zrinki Buhin Šturlić, poslijedoktorandi
na pomoći pri izvedbi eksperimentalnog dijela rada.*

Hvala obitelji, djevojci i svim prijateljima koji su mi uvijek bili podrška tijekom studiranja.

SADRŽAJ

| | |
|--|----|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. OPĆI DIO | 2 |
| 2.1. Reologija..... | 2 |
| 2.1.1 Viskoznost..... | 2 |
| 2.1.2 Reološko ponašanje fluida | 4 |
| 2.1.3 Utjecaj temperature na viskoznost..... | 6 |
| 2.1.4 Reološko ponašanje vodenih otopina..... | 7 |
| 2.1.5 Utjecaj reologije u farmaceutskim formulacijama | 9 |
| 2.2. Polimeri | 10 |
| 2.2.1 Polimeri u farmaceutskim formulacijama | 11 |
| 2.2.2 Polimeri kao modifikatori reološkog ponašanja..... | 12 |
| 2.2.3 Polimeri u kontroliranom oslobađanju djelatne tvari..... | 12 |
| 2.2.4 Polimerne matrice | 13 |
| 3. METODIKA..... | 15 |
| 3.1 Materijali..... | 15 |
| 3.1.1 Poli(vinil-pirolidon)..... | 15 |
| 3.1.2 Poli(etilen-glikol)..... | 15 |
| 3.1.3 Hidroksipropilmetilceluloza | 16 |
| 3.2. Priprava otopina..... | 17 |
| 3.3. Ispitivanje reološkog ponašanja | 17 |
| 4. REZULTATI I RASPRAVA | 19 |
| 5. ZAKLJUČAK..... | 27 |
| 6. LITERATURA | 28 |
| 7. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA | 30 |

1. UVOD

Farmaceutska industrija nezamisliva je bez polimera. Makromolekulne tvari kao važan segment ove domene ljudskog djelovanja poboljšavaju mnoga svojstva farmaceutskih formulacija, doprinose kvaliteti i stabilnosti lijekova te njihovom ciljanom parametru kvalitete. Lijek je svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze. Lijek se sastoji se od djelatne tvari i pomoćne tvari. Djelatna tvar je tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze, dok je pomoćna tvar sastojak lijeka koji nije djelatna tvar niti materijal spremnika.¹ Najvažnija značajka pomoćne tvari jest da je farmakološki inertna te da ne utječe negativno na djelatnu tvar.

Polimeri se u izradi lijekova koriste kao pomoćne tvari, pri čemu imaju razne uloge poput veziva tableta, pri zaštiti lijeka, u maskiranju okusa, pri kontroliranom oslobađanju lijeka, povećanju bioraspoloživosti lijeka itd. Reološko ponašanje polimera je značajno i uvelike utječe na svojstva lijeka. U ovom radu, testirat će se reološko ponašanje triju polimera koji se učestalo koriste u pripravi mnogih farmaceutskih formulacija.² Rotacijskim viskozimetrom ispituju se vodene otopine poli(vinil-pirolidona) (PVP), poli(etilen-glikola) (PEG) te hidroksiopilmetilceluloze (HPMC).

2. OPĆI DIO

2.1. Reologija

2.1.1 Viskoznost

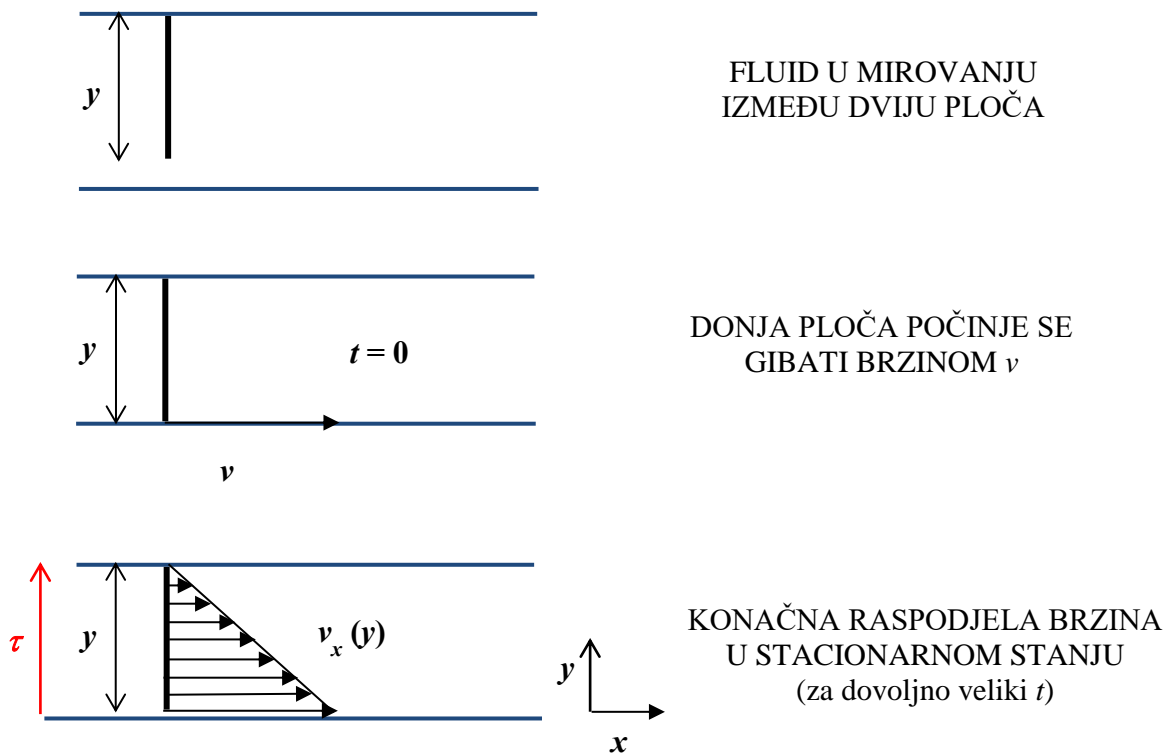
Viskoznost predstavlja temeljno svojstvo svih fluida, a to je svojstvo fluida kojim se opire smičnoj deformaciji, do koje dolazi njegovim strujanjem. Smično naprezanje je tangencijalna komponenta površinske sile podijeljena s površinom. Viskoznost ukazuje na jakost interakcija među slojevima fluida tj. ukazuje na interakciju među molekulama fluida. Dakle povećanjem interakcija među pojedinim slojevima povećava se i viskoznost. Također treba napomenuti kako je viskoznost funkcija temperature i tlaka. Objašnjenje viskoznosti prikazano je na slici 2.1 gdje se nalazi realni fluid između dvije čvrste plohe od kojih je jedna fiksna, a donja se giba brzinom v jer na nju djeluje sila inercije F . Nakon određenog vremena, pomicanje donje ploče brzinom v rezultira uzrokuje uspostavu određenog profila brzine. Pojedini elementi fluida gibaju se različitim brzinama. Fluid se razmatra kao skup elemenata fluida između kojih postoje interakcije čija se jakost iskazuje viskoznošću fluida. Element najbliži donjoj ploči povučen je uslijed trenja i pokrenut u gibanje, taj će element zbog viskoznosti povući susjedni sloj fluida iznad sebe, te je tada susjedni sloj potaknut u gibanje. Na opisani način se uspostavlja profil brzine. Sila trenja, koja nastaje kao posljedica trenja među slojevima fluida proporcionalna je prostornom gradijentu brzine, a viskoznost fluida je koeficijent proporcionalnosti u Newtonovom zakonu viskoznosti:³

$$F_{tr} = -\eta * S * \frac{dv}{dy} \quad (2-1)$$

Pri malim brzinama i vrlo malim udaljenostima ploča, umjesto $\frac{dv}{dy}$ u jedn. (2-1) može se pisati $\frac{v}{y}$ pa jednadžba poprima sljedeći oblik:

$$F = \eta * S * \frac{v}{y} \quad (2-2)$$

pri čemu η predstavlja dinamičku viskoznost fluida, dok je S površina ploče koja je u dodiru s fluidom.



Slika 2.1. Pojašnjenje pojma viskoznosti fluida ³

Viskoznost iskazujemo kao dinamičku viskoznost i kinematičku viskoznost.

Dinamičku viskoznost prema SI jedinicama iskazujemo u Pa s.

Kinematička viskoznost ν zahtjeva poznavanje gustoće fluida pri određenoj temperaturi i tlaku te je dana izrazom:

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad (2-3)$$

Kao mjerne jedinice još se koriste *Poise* (P) i *Stokes* (St)

$$1 \text{ P} = 0,1 \text{ Pa s}$$

$$1 \text{ St} = 10^{-4} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$$

Iz Newtonovog zakona viskoznosti (jedn. 2.1) moguće je izraziti smično naprezanje kao omjer sile trenja i površine:

$$\tau = \frac{F_{tr}}{S} = -\eta * \frac{dv}{dy} = -\eta * \dot{\gamma} \quad (2.4)$$

pri čemu je $\dot{\gamma}$ smična brzina.³

2.1.2 Reološko ponašanje fluida

Reološko ponašanje fluida ispituje se na način da bilježimo smično naprezanje τ (Pa) u ovisnosti o smičnoj brzini $\dot{\gamma}$ (s^{-1}). Provedbom tih mjerenja fluidi su podijeljeni u nekoliko skupina prikazanih na reološkom dijagramu (slika 2.2). Reološko ponašanje također se može prikazati kao ovisnost smične brzine i viskoznosti (slika 2.3). Fluidi koji se ponašaju u skladu s Newtonovim zakonom viskoznosti odnosno oni kod kojih smično naprezanje linearno s promjenom smične brzine nazivaju se Newtonovi fluidi. Uz Newtonove postoje i nenewtonovi fluidi koji se ne ponašaju u skladu s Newtonovim zakonom viskoznosti. Binghamovim fluidima je potrebno određeno početno naprezanje prije smično naprezanje postane funkcija smične brzine. Ostwald de Walleovi fluidi opisani su potencijskim modelom:

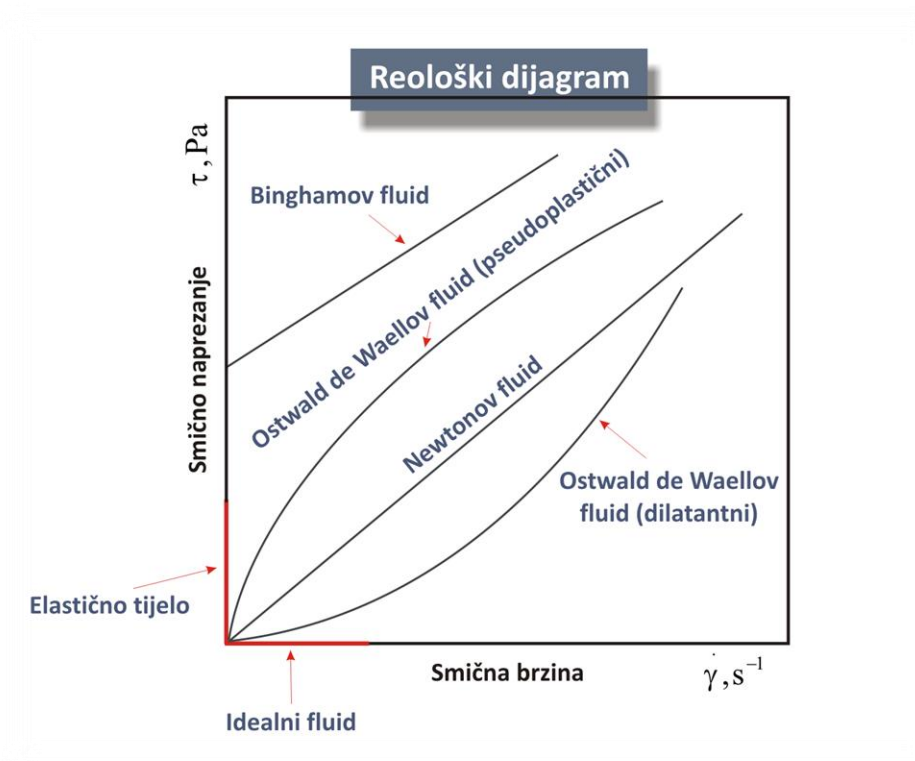
$$\eta_a = K * \left(\frac{dv}{dy}\right)^n \quad (2-6)$$

gdje je K indeks konzistencije, a n indeks ponašanja toka.

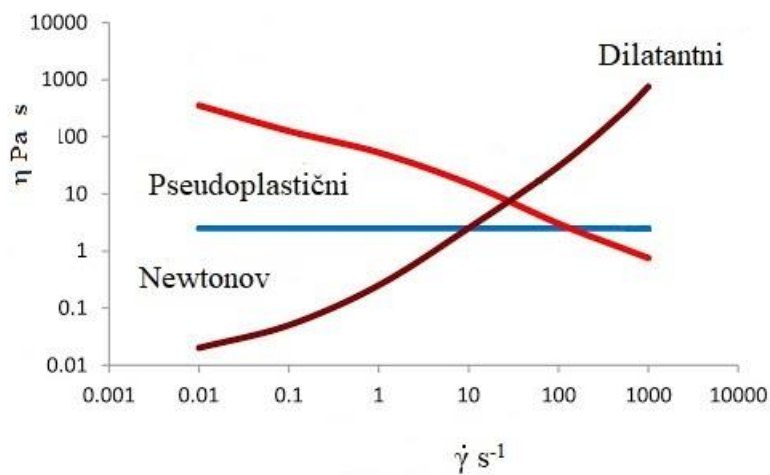
Kod tih se fluida viskoznost mijenja promjenom smične brzine pa se stoga definira prividna viskoznost η_a .

Ovisno o indeksu ponašanja toka n razlikujemo:³

1. Pseudoplastične fluide $n < 1$, viskoznost se smanjuje povećanjem smične brzine
2. Dilatantne fluide $n > 1$,viskoznost raste povećanjem smične brzine.



Slika 2.2. Reološko ponašanje fluida³



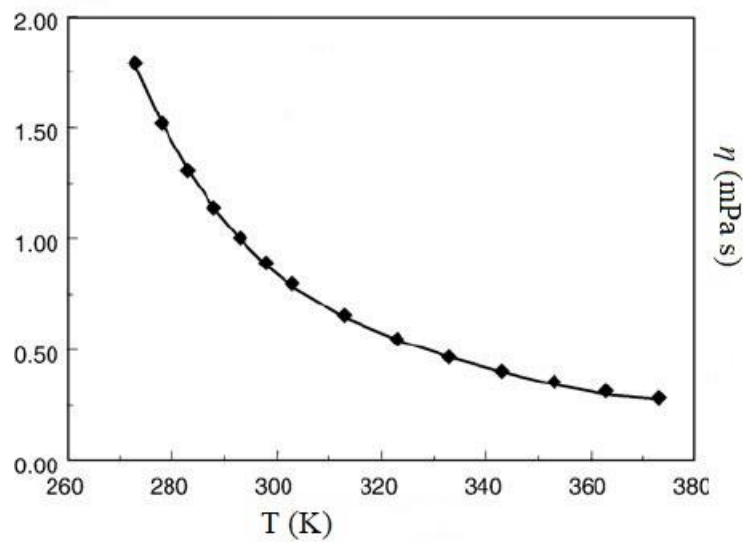
Slika 2.3. Ovisnost viskoznosti o smičnoj brzini⁴

2.1.3 Utjecaj temperature na viskoznost

Viskoznost Newtonovih fluida se smanjuje povećanjem temperature, odnos temperature i viskoznosti dan je izrazom:

$$\eta = Ae^{\frac{B}{T}} \quad (2-7)$$

Pri čemu T predstavlja temperaturu, dok su A i B konstante fluida. Temperaturna ovisnost fluida je veća porastom temperature. ⁵



Slika 2.4. Ovisnost viskoznosti vode o temperaturi ⁶

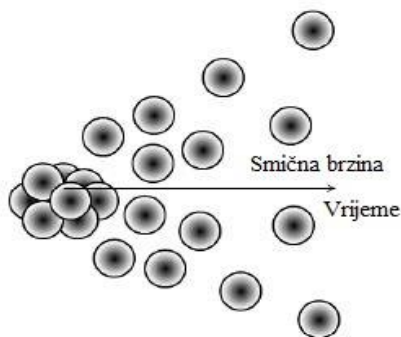
2.1.4 Reološko ponašanje vodenih otopina

Prikazana Stokesova jednadžba govori o brzini sedimentacije suspendiranih čestica tijekom vremena u tekućem mediju

$$\frac{dx}{dt} = \frac{d^2(\rho_i - \rho_e)g}{18\eta} \quad (2-8)$$

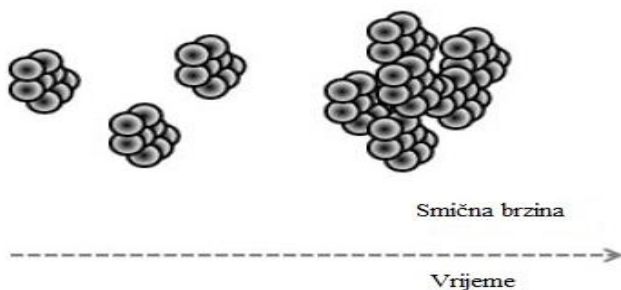
Pri čemu je d promjer suspendirane čestice, g je ubrzanje uzrokovano gravitacijom, ρ_i predstavlja gustoću čestice dok je ρ_e gustoća tekućeg medija, a η predstavlja viskoznost već spomenutog medija. Neke od navedenih veličina su zavisne o drugim čimbenicima. Na primjer gustoća i viskoznost su funkcije temperature. Postavlja se pitanje kako će se mijenjati brzina sedimentacija ako se suspenzija miješa, tj. kako različita miješala utječu na sedimentaciju. Uz pretpostavku da je veličina čestica neovisna o brzini miješanja, jedina varijabla koja utječe na brzinu sedimentacije je viskoznost. U slučaju da je tekući medij voda, viskoznost se ne mijenja jer je voda Newtonov fluid kod kojeg je viskoznost konstantna pri svim smičnim brzinama. Međutim na viskoznost vode utječe količina dodanih čvrstih čestica te ona obično raste povećanjem udjela čvrstih čestica. Određena svojstva čestica koje čine suspenziju također utječu na viskoznost. Porozne čestice imati će prostor za smještaj tekućeg medija kojim se viskoznost cijele suspenzije mijenja. Još jedno temeljno pitanje koje se postavlja je kako se mijenja viskoznost ako suspenzija sadrži čestice koje odstupaju od sferičnog oblika. Kada smično naprezanje djeluje na sferične čestice u tekućem mediju, ono naprezanje bude ublaženo zbog toga što čestice lako klize jedna preko druge te pritom održavaju konstantnu viskoznost tj. pokazuju Newtonovsko ponašanje. Dakle sferične čestice u tekućem mediju zbog svoje jednostavne geometrije pružaju nisko trenje te su neosjetljive na brzinu smicanja. Stoga kod nesferičnih čestica može se očekivati drugačije ponašanje. Za čestice nepravilnog oblika prilikom sporog miješanja (20 rpm) primjećuje se ponašanje slično česticama sferičnog oblika pri istim udjelu. Međutim ako se brzina miješanja poveća na 2000 rpm, očekuje se kako će čestice pružati otpor prilikom sudaranja te neće kliziti lako kao u sferičnim česticama. Slična situacija odnosi se i na učinak veličine čestica na viskoznost. Pri istom udjelu krutina manje čestice posjeduju veću specifičnu površinu te je njihov utjecaj na viskoznost suspenzije veći. Dakle voda će mijenjati viskoznost ovisno od dodanom sadržaju čvrstih čestice poput polimera za stabilizaciju suspenzije. Kada voda sadrži promjenjive količine suspendiranih krutina i polimera ona gubi sposobnost održavanja viskoznosti konstantom u širokom rasponu smičnih brzina te ponašanje suspenzije postane nepredvidivo te je nužno istražiti reološko ponašanje suspenzija radi

boljeg razumijevanja utjecaja na farmaceutске formulacije. Suspenzije s niskim udjelom čvrstog materijala pri niskim smičnim brzinama ne mijenjaju uvelike viskoznost, dok se pri većem udjelu čvrstog materijala mogućnost interakcije čestica povećava, a samim time se i viskoznost povećava. U slučaju pseudoplastičnosti pri niskim smičnim brzinama međumolekularne sile djeluju tako da drže molekule na okupu, dok pri visokim smičnim brzinama one pucaju te dolazi do smanjenja viskoznosti (slika 2.6).⁷



Slika 2.6. Prikaz pseudoplastične u vodenim otopinama⁷

Kako se koncentracija čvrstih čestica u suspenziji povećava, sustav postaje postupno više kaotičan zbog stvaranja agregata kao rezultat smanjene stabilnosti sustava i povećane flokulacije čestica. Sada postoje agregirane čestice i neizolirane čestice koje moraju reagirati na promjene vanjskih sila. Fluid kod kojeg dolazi do povećanja viskoznosti pri većim smičnim brzinama nazivamo dilatantnim (slika 2.7.). Drugim riječima dilatantna otopina biti će stabilna pri uvjetima visoke smične brzine.⁷



Slika 2.7. Prikaz dilatantne vodene otopine⁷

2.1.5 Utjecaj reologije u farmaceutskim formulacijama

Lijekovi proizvedeni kao polučvrsti proizvodi poput krema, masti, losiona temelje se na emulzijskim ili suspenzijskim sustavima koji sadrže dvoje ili više nekompatibilnih materijala. Kod krutih farmaceutskih formulacija reološko ponašanje ima znatan utjecaj na otpuštanje lijeka u organizam. Da bi se proizveli ovi dozirni oblici nužno je poznavanje njihovog reološkog ponašanja jer ono izravno utječe na način na koji se lijek formulira, razvija, na kvalitetu sirovog i gotovog proizvoda, djelotvornost lijeka te način na koji pacijent primjenjuje propisani lijek. Polimeri, posebno oni s velikom molekulskom težinom, dodaju se farmaceutskim suspenzijama radi povećanja stabilnosti. Reološka svojstva proizvoda mogu biti dobar pokazatelj stabilnosti proizvoda i rok trajanja. Na primjer, kreme koje pokazuju elastična reološka svojstva često će imati veću stabilnost i odupiru se razdvajanju. Postoje mnogi primjeri polimera koji se nalaze u farmaceutskim proizvodima koji pomažu u kontroli viskoznosti, reologije, a time i stabilnosti konačnog lijeka. U raznim emulzijama polimeri imaju svojstvo povezivanja različitih komponenta te održavanje određene viskoznosti, dok u oralnim tabletama i transdermalnim flasterima, uloga polimera je pružanje odgovarajućeg profila oslobađanja promjenom reologije i viskoznosti lijeka unutar oblika doziranja (flasteri) ili *in vivo* (oralne tablete). Viskozniji polimeri usporavaju otpuštanje djelatne tvari iz tableta. Polimeri velikih molekularnih masa te polimeri s hidrofilnim funkcionalnim skupinama su najznačajniji u postizanju željenog reološkog ponašanja. Međutim, interakcija ovih polimera s vodenim medijem presudno će ovisiti o prirodi vodenog medija. Čimbenici kao što su pH, ionska snaga, temperatura i dodavanje ostalih organskih otapala u medij mogu mijenjaju interakcije polimer-voda.^{7,8}

2.2. Polimeri

Pojam polimer prvi puta je upotrijebio švedski kemičar Jöns Jakob Berzelius još 1833., nazvavši tako kemijske spojeve koji imaju jednaki sastav a razlikuju se veličinom molekularne mase. Danas pod pojmom polimera obuhvaćane su sve sintetski priređene i modificirane prirodne makromolekule. Reakciju polimerizacije definirao je francuski kemičar Marcelin Berthelot 1866. kao reakciju nastajanje velike, asocirane molekule od većeg broja manjih molekula. Broj ponavljanih jedinica neke polimerne molekule naziva se stupanj polimerizacije \overline{DP} (eng. *degree of polymerization*), a njegov produkt s molekularnom masom ponavljane jedinice M_0 tvori molekularnu masu polimera \overline{M}_n .⁹

$$\overline{DP} = \frac{\overline{M}_n}{M_0} \quad (2-9)$$

Polimerne tvari se razvrstavaju se na nekoliko načina i skupina:⁹

1. Prema podrijetlu

A. Prirodni polimeri: celuloza, škrob, kaučuk, svila, vuna, pamuk i biopolimeri.

Biopolimeri su prirodni polimeri od kojih su izgrađeni živi organizmi, prije svega bjelančevine, nukleinske kiseline i sl.

B. Sintetski polimeri

a) Prema reakcijskom mehanizmu nastajanja:

stupnjeviti (postupni, kondenzacijski) i lančani (adicijski).

b) Prema vrsti ponavljanih jedinica :

homopolimeri (jedna vrsta ponavljanih jedinica), kopolimeri (dvije ili više vrsta ponavljanih jedinica).

c) Prema oblicima makromolekula:

linearne, granate, umrežene, trodimenzionalne .

2. Prema primjenskim svojstvima

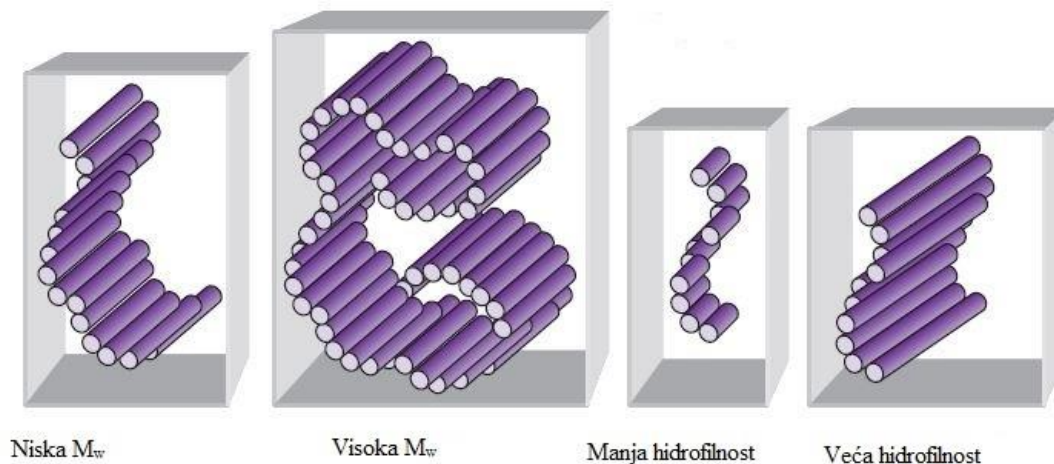
Poliplasti, elastomeri, vlakna , premazi , ljepila , veziva , funkcionalni polimeri

2.2.1 Polimeri u farmaceutskim formulacijama

Najučestalije primjene polimera u farmaceutskim formulacijama su kao: pomoćne tvari, vezivna sredstva, filmske ovojnice te bioadhezivi. Polimeri kao pomoćne tvari omogućuju bolje djelovanje te bolju podnošljivost lijeka te pomažu pri izradi i oblikovanju, najčešće korišteni polimeri kao pomoćne tvari su celuloza i njeni derivati (HPMC). Vezivna sredstva se koriste pri povećanju kohezije praha u namjeri dobivanja kompaktne mase iz koje se stvara tableta, najčešće korištena veziva koji omogućuju postizanje određene viskoznosti i topljivosti su poli(vinil-pirolidon) (PVP) te poli(etilen-glikol) (PEG). Filmske ovojnice se koriste kada se želi spriječiti trenutačno otapanje djelatne tvari, polimerna ovojnica najčešće je izrađena od pektina i etilceluloze. Bioadhezivi omogućuju bolju apsorpciju djelatne tvari na prirodne polimere tijekom prolaska kroz organizam.¹⁰ Farmaceutski proizvodi dijele se prema načinu oslobađanja djelatne tvari na farmaceutske oblike s trenutnim oslobađanjem i farmaceutske oblike s kontroliranim oslobađanjem djelatne tvari. Farmaceutske formulacije s kontroliranim oslobađanjem pokušavaju postići željenu koncentraciju lijeka u krvi kroz određeno vrijeme, pri čemu ključnu ulogu imaju jedinstvena fizikalno-kemijska svojstva polimera poput viskoznosti. Klasični farmaceutski oblici kao što su kapsule i tablete čine 75 % svih proizvedenih oralnih lijekova u svijetu. Mnoge se tablete i kapsule oblažu tankom polimernom ovojnicom kako bi zaštitili djelatne tvari od vanjskih utjecaja kao što su vlaga, kisik iz zraka te svjetlost, ali i kontrole otpuštanja lijeka kao što je sprječavanje prijevremene razgradnje u ustima kada je tableta u kontaktu sa slinom ili prilikom prolaska kroz probavni sustav. Također, razlozi oblaganja mogu biti u svrhu poboljšanja okusa, izgleda ili mirisa.¹¹ Kako bi polimer bio prihvatljiv za upotrebu u farmaceutskim formulacijama mora zadovoljiti određene kriterije, a to su: inertnost, neškodljivost, laka primjenjivost, ekonomska isplativost te dobra mehanička čvrstoća.¹²

2.2.2 Polimeri kao modifikatori reološkog ponašanja

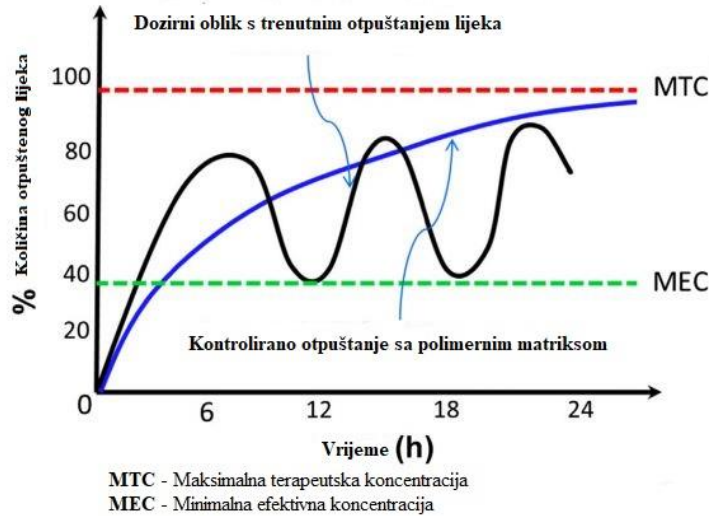
Kada određene farmaceutske formulacije zahtijevaju povećanje viskoznost, cilj je povećati duljinu polimernog lanca pri naprezanju. Povećanjem dužine polimernog lanca i hidrofilitnosti polimera viskoznost otopine raste zbog toga što polimer zauzima više volumena u otopini.²



Slika 2.8. Utjecaj molekularne mase i hidrofilitnosti na reološko ponašanje ²

2.2.3 Polimeri u kontroliranom oslobađanju djelatne tvari

Sustav kontroliranog oslobađanja djelatne tvari razvijen je kao odgovor na razne probleme koji su povezani s konvencionalnim dozirnim oblicima. Najveća prednost kontroliranog oslobađanja lijeka je ta da smanjuje potrebu za učestalim konzumiranjem oralnih dozirnih oblika. Dozirni oblici sa kontroliranim otpuštanjem lijeka omogućuju konzumiranje kompletne doze lijeka s polimernom matricom koja zatim otpušta lijek kroz duže vrijeme određenom brzinom i time eliminira mogućnost zaborava konzumiranja određene doze te olakšava pacijentima primjenu.¹³



Slika 2.9. Usporedba trenutnog i kontroliranog oslobađanja djelatne tvari¹³

Postoje razni mehanizmi kojima se kontrolirano oslobađa djelatna tvar, a glavni su:¹¹

1. Difuzijom kroz matriks ili membranu,
2. Otapanjem,
3. Erozijom ili biodegradacijom,
4. Osmozom,
5. Ionskom izmjenom.

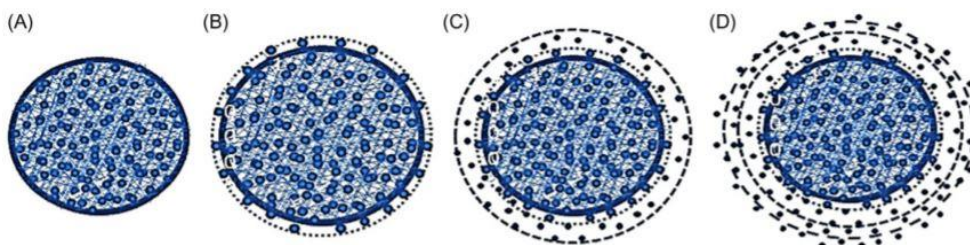
Polimeri topljivi u vodi difundiraju na način da se otapaju u vodi, a brzina njegovog otapanja podešava se debljinom polimerne ovojnice i samim time kontrolira se oslobađanje djelatne tvari. Pošto se netopljivi polimeri ne otapaju u vodi u tom slučaju voda ulazi u polimerni sustav prilikom čega čestice djelatne tvari difundiraju kroz pore matrice ili između polimernih polimernih lanaca.¹¹

2.2.4 Polimerne matrice

Matrični sustav podrazumijeva ravnomjerno dispergirani lijek unutar polimera koji se zatim oslobađa difuzijom kroz pore ili umrežene polimerne lance.¹⁰ Ako je matrica pod difuzijskom kontrolom opisan je 1. Fickovim zakonom:³

$$n = -D * \frac{dy}{dy} \tag{2-10}$$

Pri čemu je n gustoća toka tvari ($\text{kg m}^{-2} \text{s}^{-1}$), D predstavlja difuzijski koeficijent ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$), γ je masena koncentracija (kg m^{-3}). Svojstvo koje omogućuje primjenu polimera u matričnim sustavima je bubrenje polimera. Otapanje polimera je različito od otapanja niskomolekularnih tvari, a razlog tome je velika pokretljivost molekula otapala dok je pokretljivost polimera niska. Polimer koji se otapa prvo bubri tj. apsorbira niskomolekularno otapalo sve dok se ne uspostavi termodinamička ravnoteža, a zatim molekule polimera spontano prelaze u otapalo. Međutim umreženi polimeri se ne mogu razdvajati jer su njihovi lanci međusobno povezani kemijskim vezama, ni na kojoj temperaturi osim iznad temperature degradacije. Umreženi polimeri dakle ne tvore otopine, a svojstvo bubrenje ovisi o afinitetu između polimera i niskomolekularnog otapala.^{10,14} Prilikom bubrenja polimera njegovi lanci se opuštaju. Uslijed bubrenja staklište (T_g) polimera se smanjuje te prelazi u viskoelastično stanje tj. prelazi u gelirani sloj. Postoje dva načina na koje se lijek otpušta, prvi način podrazumijeva topljivost lijeka u vodi te on difundira kroz gelirani sloj, dok u slučaju netopljivosti lijeka opisuje otpuštanje lijeka erozijom polimerne matrice. Ako korišteni polimer ne bubri te ne upija vodi onda se ne stvara gelirani sloj, već dolazi do močenja površine polimera te postupne erozije koja je jedini mehanizam otpuštanja lijeka.¹¹ Polimeri koji se primjenjuju u proizvodnji matričnih sustava su kontrolirane viskoznosti. Razlog tome je što u slučaju kada je poželjno brzo otpuštanje lijeka, koristi se polimer niske viskoznosti. Dok polimeri veće viskoznosti stvaraju gel te na taj način usporavaju otpuštanje djelatne tvari iz matričnog sustava. Najčešće korišteni polimeri u slučaju veće viskoznosti su oni na bazi celuloze poput hidroksipropilmetilceluloze, no proizvode se i od drugi polimera poput poli(etilen-glikola).¹⁰ Na slici 2.10. opisan je način otpuštanja lijeka, skica A prikazuje ravnomjerno dispergirani lijek u polimernoj matrici, skice B i C prikazuju bubrenje polimera, dok skica D prikazuje otpuštanje lijeka.¹³



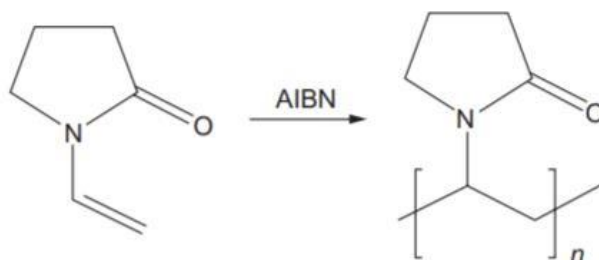
Slika 2.10. Shematski prikaz oslobađanja lijeka kroz polimernu matricu na temelju svojstva bubrenja¹³

3. METODIKA

3.1 Materijali

3.1.1 Poli(vinil-pirolidon)

Poli(vinil-pirolidon) PVP je polimer topiv u vodi koji se pripravlja polimerizacijom iz monomera N-vinilpirolidona uz korištenje azobisisobutironitrila (AIBN) kao inicijatora radikalne reakcije. PVP je dostupan u raznim oblicima molekularne mase, u ovome radu korišten je PVP K30, srednje molekulske mase 58 kDa. On se najčešće koristi kao vezivo u tabletama te nešto manje kao sredstvo za povećanje krvne plazme.¹⁵ Korištenjem PVP-a u tabletama se povećava tečnost, stupanj vezivanja te smanjuje krhkost. PVP također povećava otapanje djelatne tvari. Tablete paracetamola koje su pripravljene sa 4% PVP-a molekularne mase 90000, brže su otpustile djelatnu tvar u odnosu na tablete pripravljene sa želatinom ili hidroksipropil celulozom (HPC) kao vezivom te su istovremeno bile čvršće. Jedan od načina povećanja bioraspodivnosti lijeka je koristeći PVP koji poboljšava otapanje u vodi, npr. efektivna doza gidazepama u oralnim tabletama povećana je dodatkom PVP-a.¹⁶

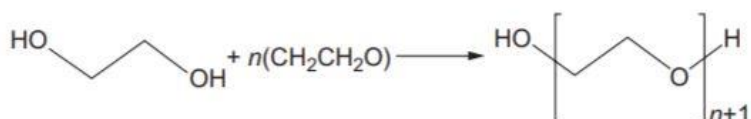


Slika 3.1. Sinteza poli(vinil-pirolidona)¹⁵

3.1.2 Poli(etilen-glikol)

Poli(etilen-glikol) (PEG) sintetizira se reakcijom etilen oksida s vodom i etilen glikolom ili s etilen glikolnim oligomerima. Reakcija može biti katalizirana s lužnatim ili kiselim katalizatorom.¹⁵ U ovome radu korišten je poli(etilen-glikol) srednje molekulske mase polimera 4 kDa.

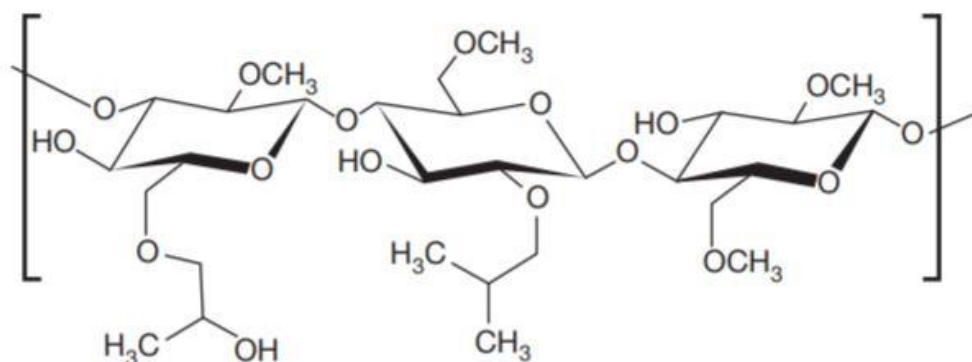
PEG kao pomoćna tvar ima brojne uloge. Nikomolekularni PEG ($M_w < 1000$) se nalazi u tekućem stanju, te se koristi kao pomoćna tvar u tekućim oralnim lijekovima te parenteralnim lijekovima koji mimoilaze probavni trakt. PEG se koristio kao lubrikant u kapima za oči. Koristi se pri izradi polimernih matrica te pri tome povećava topljivost lijeka. Dokazano da je 15% PEG 6000 povećava topljivost diazepama i temazepama pri 30 °C jer povećava sposobnost močenja djelatne tvari.¹⁷



Slika 3.2. Sinteza poli(etilen-glikola)¹⁵

3.1.3 Hidroksipropilmetilceluloza

Čista celuloza kao takva netopiva je u toploj ili hladnoj vodi zbog jakih vodikovih veza. Iz tog razloga se celuloza pretvara u celulozne etere i ostale derivate koji su topljivi u vodi. Prednost korištenja celulozni etera je ta da su biorazgradivi te se iz tog razloga koriste u farmaceutskim pripravcima, kozmetici i hrani.¹⁶ Hidroksipropilmetilceluloza (HPMC) koristi se kao sredstvo za zgušnjavanje, vezivo, sredstvo za stvaranje filma i hidrofilni matrični materijal. HPMC za izradu hidrofilnih polimernih matričnih sustava je dostupan pri različitim viskoznostima ovisno o molekularnoj masi. HPMC se najviše koristi kao matrični sustav u kontroliranom otpuštanju lijeka pri čemu matrica pokazuje obrazac usporenog oslobađanja pomoću dva mehanizma, difuzijom i erozijom sloja gela. Viskoznost polimera utječe na difuzijski put, što je ona veća lijek se sporije otapa.¹⁸



Slika 3.3. Struktura HPMC-a¹⁹

3.2. Priprava otopina

Reološko ponašanje polimera ispitano je u vodenim otopinama masenog udjela 2 %. ASTM (eng. *American Society for Testing and Materials*) standard D 2363 – 79²⁰ opisuje sve metode testiranja HPMC-a te navodi kako se viskoznost vodene otopine mjeri pri masenom udjelu od 2 %. Viskoznost vodene otopine poli(vinil-pirolidona) se u radu Swei i sur. 2003²¹ mjeri pri masenim udjelima 2 do 3 %. Viskoznost vodene otopine poli(etilen-glikola) u radu Liu i sur. 2012²² također se mjeri pri masenom udjelu od 2 %. Stoga, su i ova mjerenja provedena za 2 % tne otopine polimera. Poli(vinil-pirolidon) i poli(etilen-glikol) su lako topivi u vodi uz miješanje. No, za otapanje hidroksipropilmetilceluloze bilo je potrebno prethodno zagrijati vodu na 80 °C. U tim uvjetima moguće je takav polimer dobro dispergirati. Tek postupnim, hlađenjem uz miješanje se polimer otapa.

3.3. Ispitivanje reološkog ponašanja

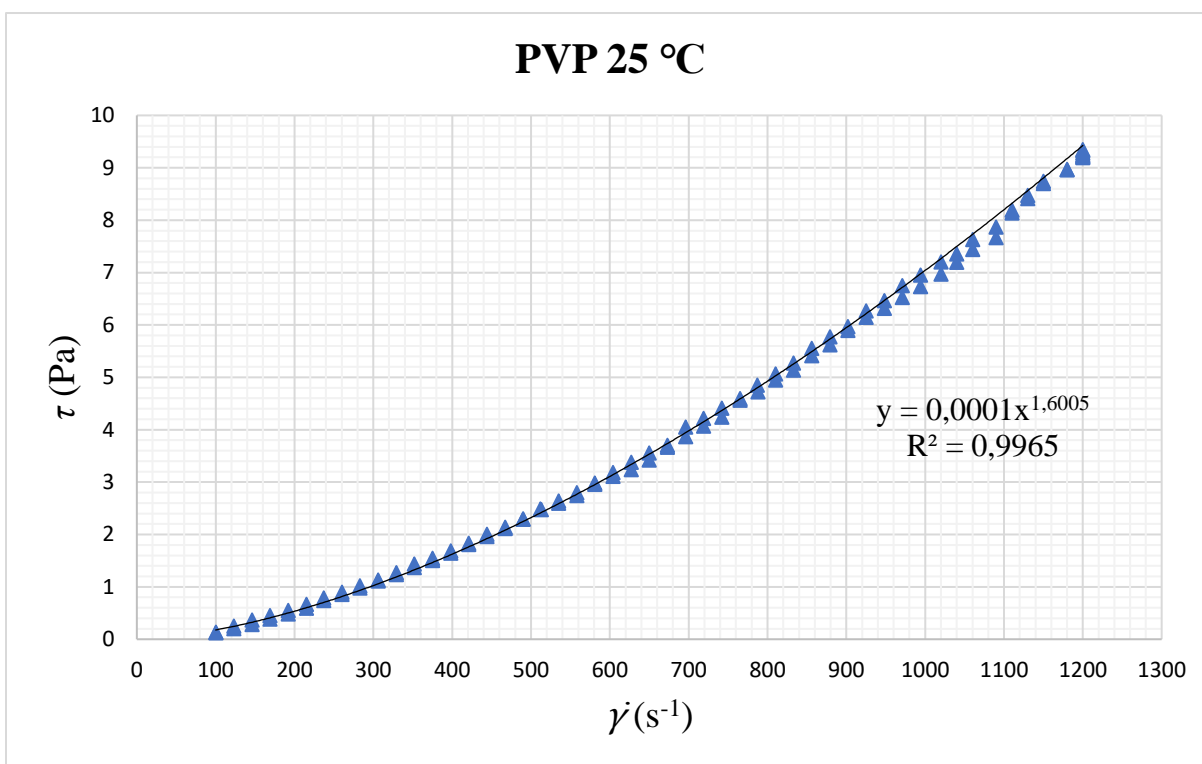
Reološko ispitivanje vodenih otopina provedeno je na rotacijskom reometru RheolabQC (Anton Paar GmbH, Austrija). Mjereno je smično naprezanje τ (Pa) pri smičnoj brzini $\dot{\gamma}$ (s^{-1}) od 100 do 1200 s^{-1} . Istovremeno uređaj mjeri viskoznost η (mPa s) pri smičnoj brzini $\dot{\gamma}$ (s^{-1}). Kao okretno mjereno vreteno korišten je sustav s koncentričnim cilindrom CC39 sa odgovarajućom posudom jer omogućuje ispitivanje tekućina s niskom viskoznosti, ali također omogućuju i mjerenje viskoznijih tekućina poput polučvrstih krema.^p Reološko ponašanje polimernih otopina određeno je pri sobnoj temperaturi 25 °C te pri 37 °C jer daje uvid u reološko ponašanje pri temperaturi ljudskog tijela. Reometar mijenja temperaturu uzorka pomoću Peltierovog temperaturnog uređaja C-PTD 180/AIR/QC (Anton Paar GmbH, Austrija)²³.



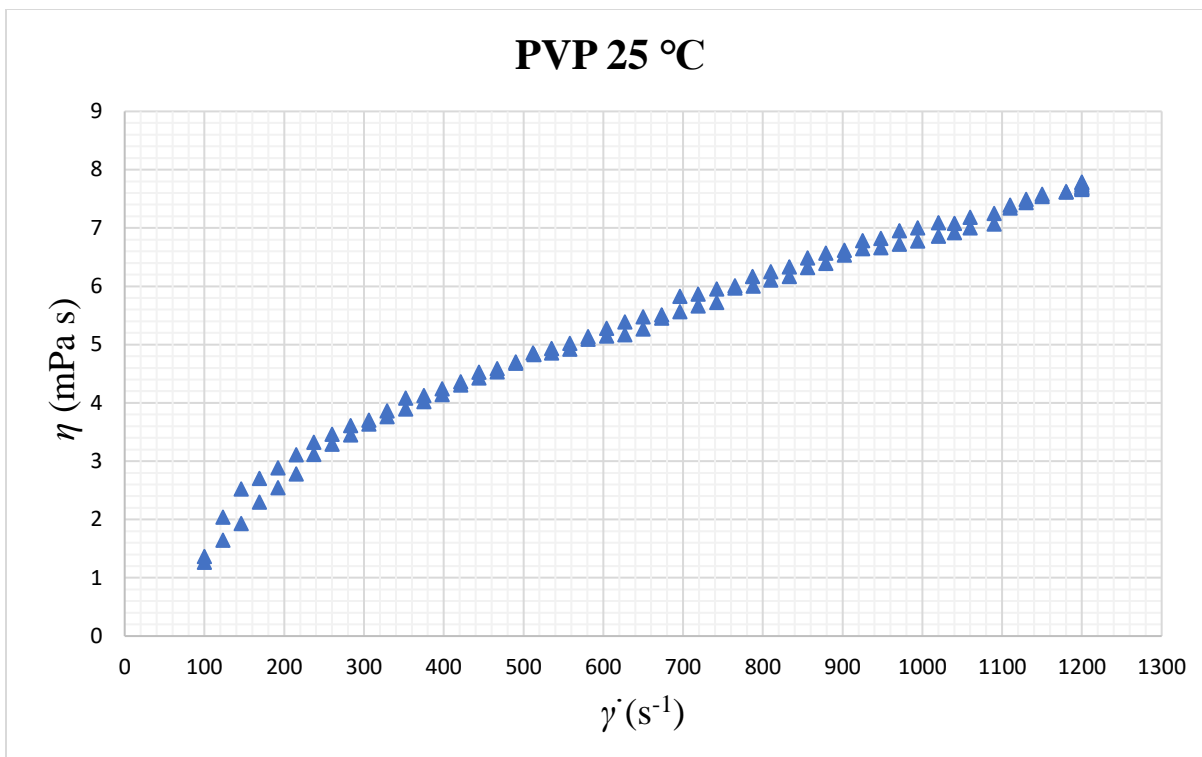
Slika 3.4. Rotacijski reometar RheolabQC
(Anton Paar GmbH, Graz, Austrija)

4. REZULTATI I RASPRAVA

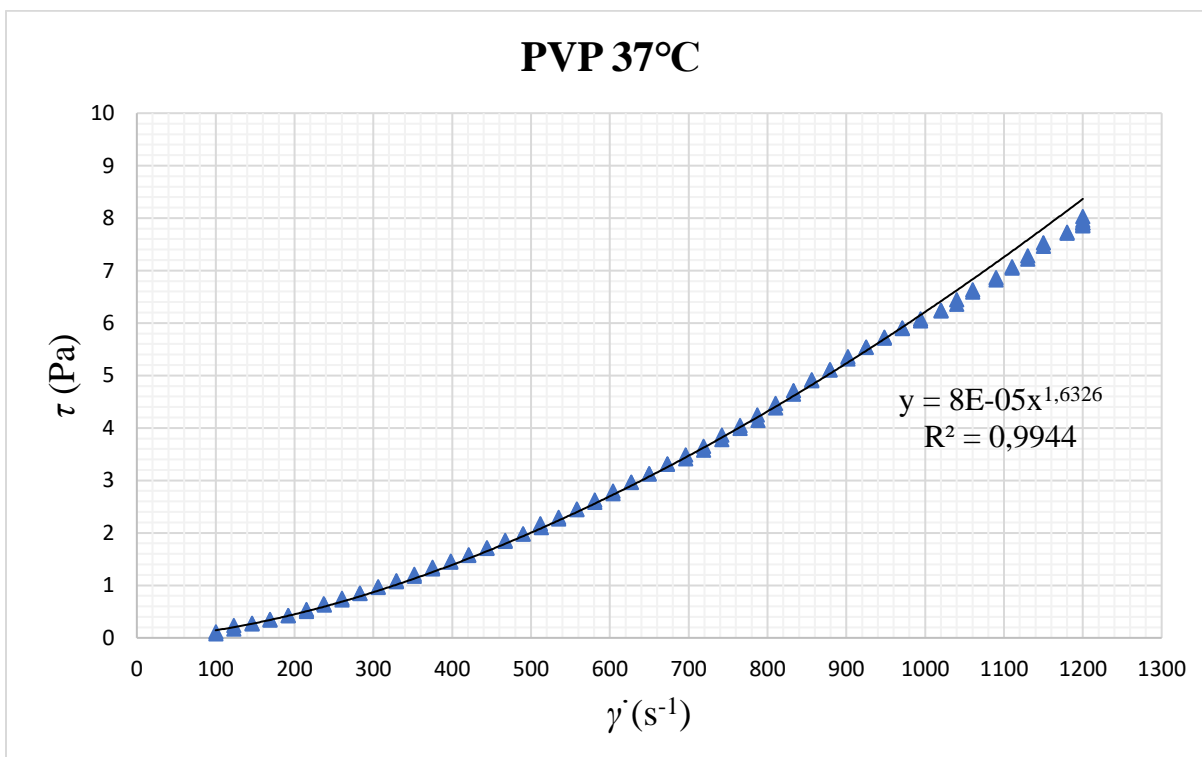
Karakterizacija otopina polimera u ovom radu podrazumijeva određivanje reološkog ponašanja te pripadajućih viskoznosti (η). Navedena reološka svojstva određena su primjenom rotacijskog reometra RheolabQC (Anton Paar GmbH, Austrija). Dobiveni reološki dijagrami prikazani su grafički ovisnošću smičnog naprezanja o smičnoj brzini (slike 4.1., 4.3., 4.5., 4.7., 4.9. i 4.11.). Dodatno, prikazane su ovisnosti viskoznosti o smičnoj brzini za sve ispitivane sustave i uvjete mjerenja (4.2., 4.4., 4.6., 4.8., 4.10. i 4.12.).



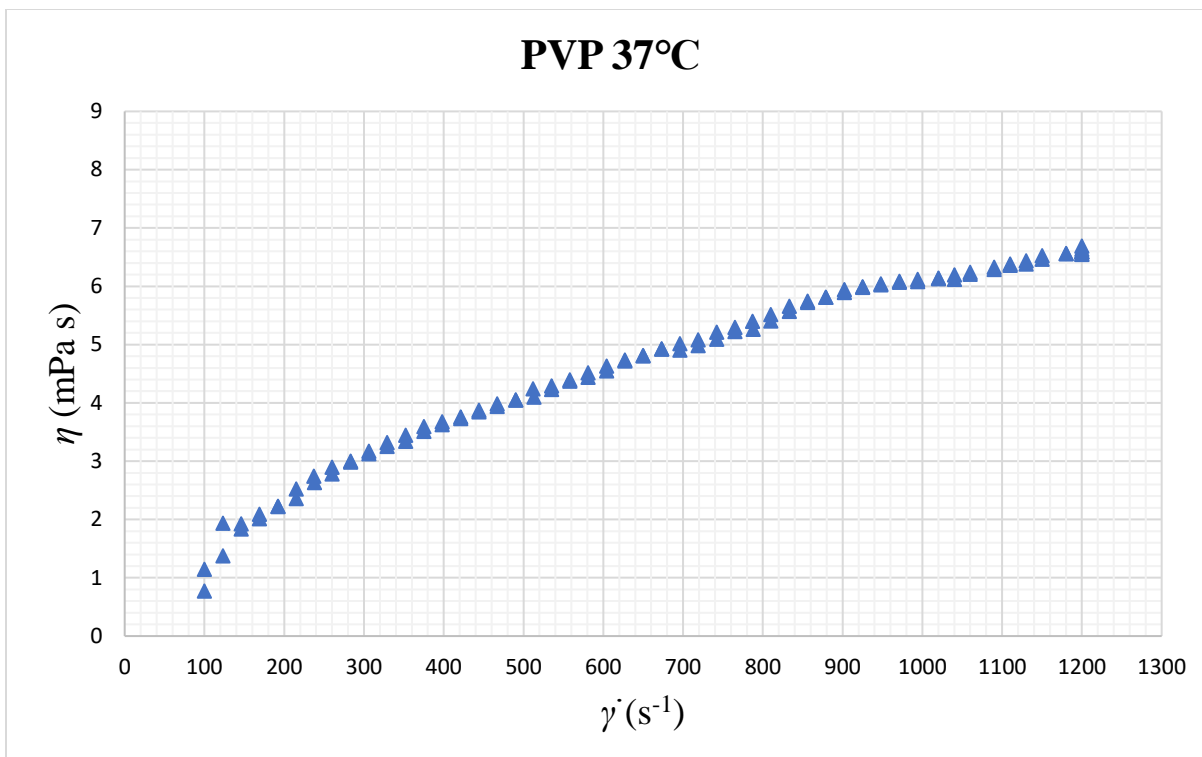
Slika 4.1. Reološki dijagram vodene otopine PVP-a pri 25 °C



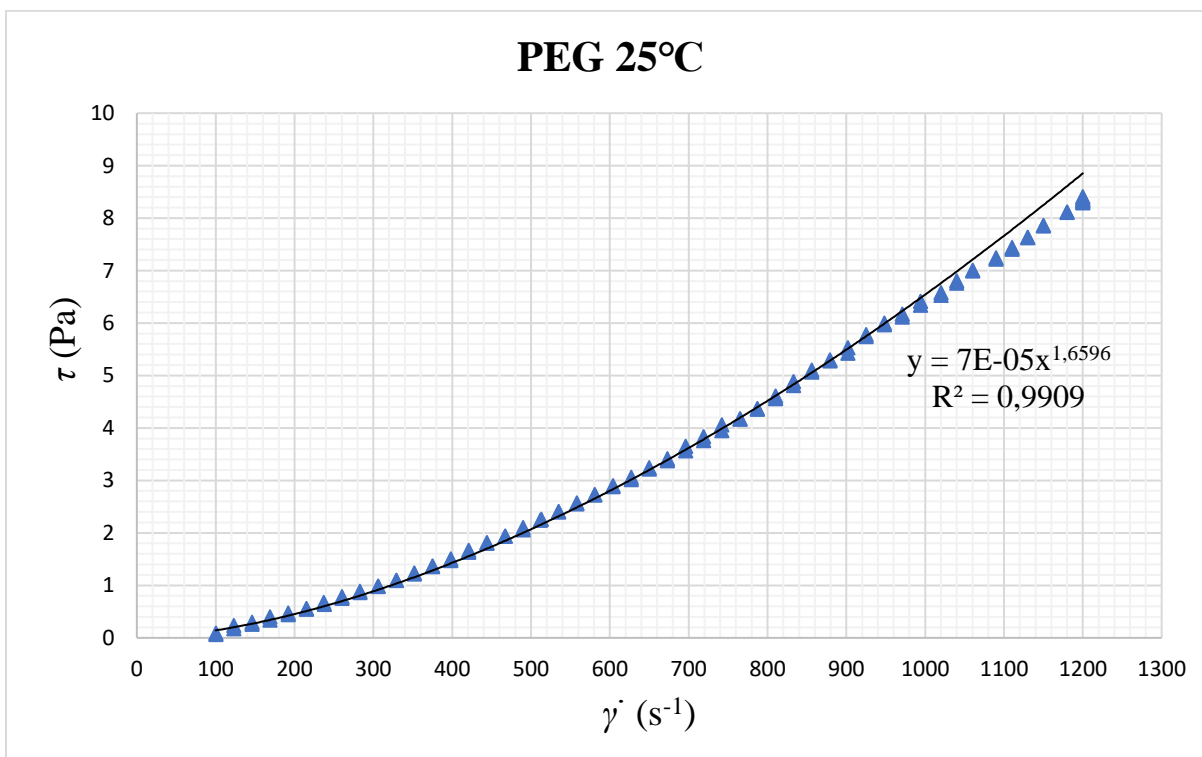
Slika 4.2. Ovisnost viskoznosti o smičnoj brzini; vodena otopina PVP-a pri 25 °C



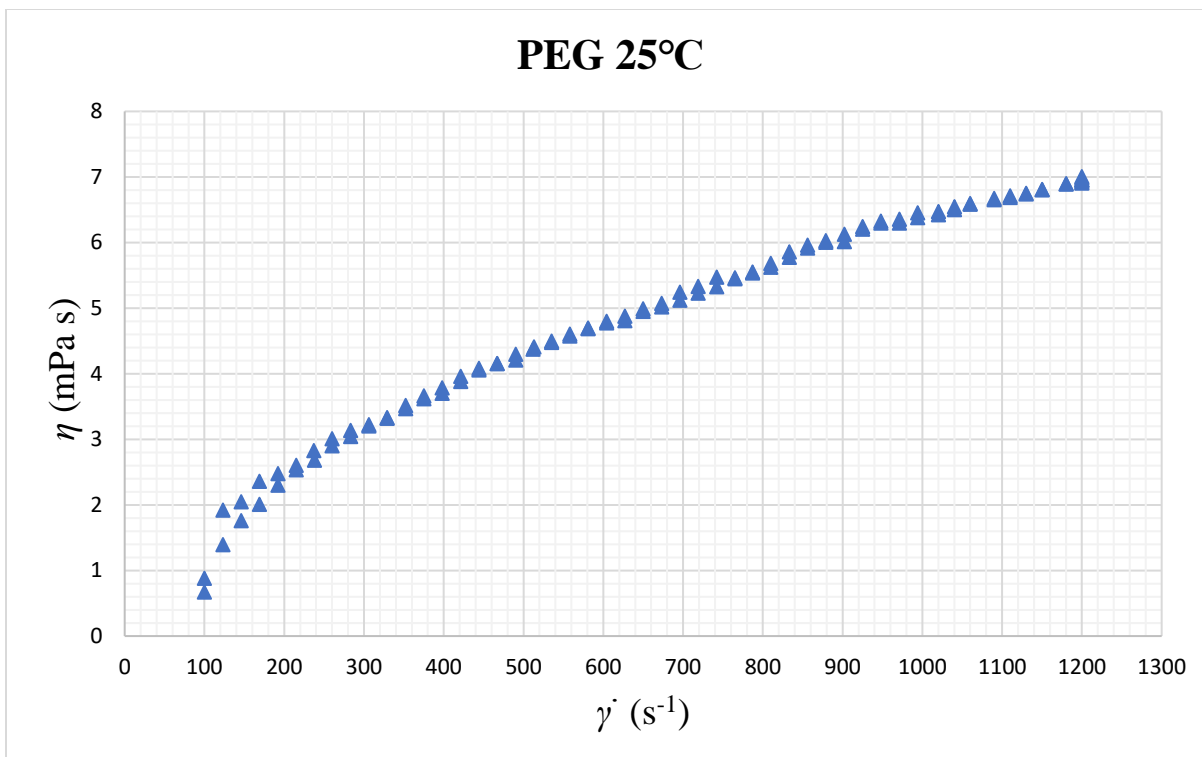
Slika 4.3. Reološki dijagram vodene otopine PVP-a pri 37 °C



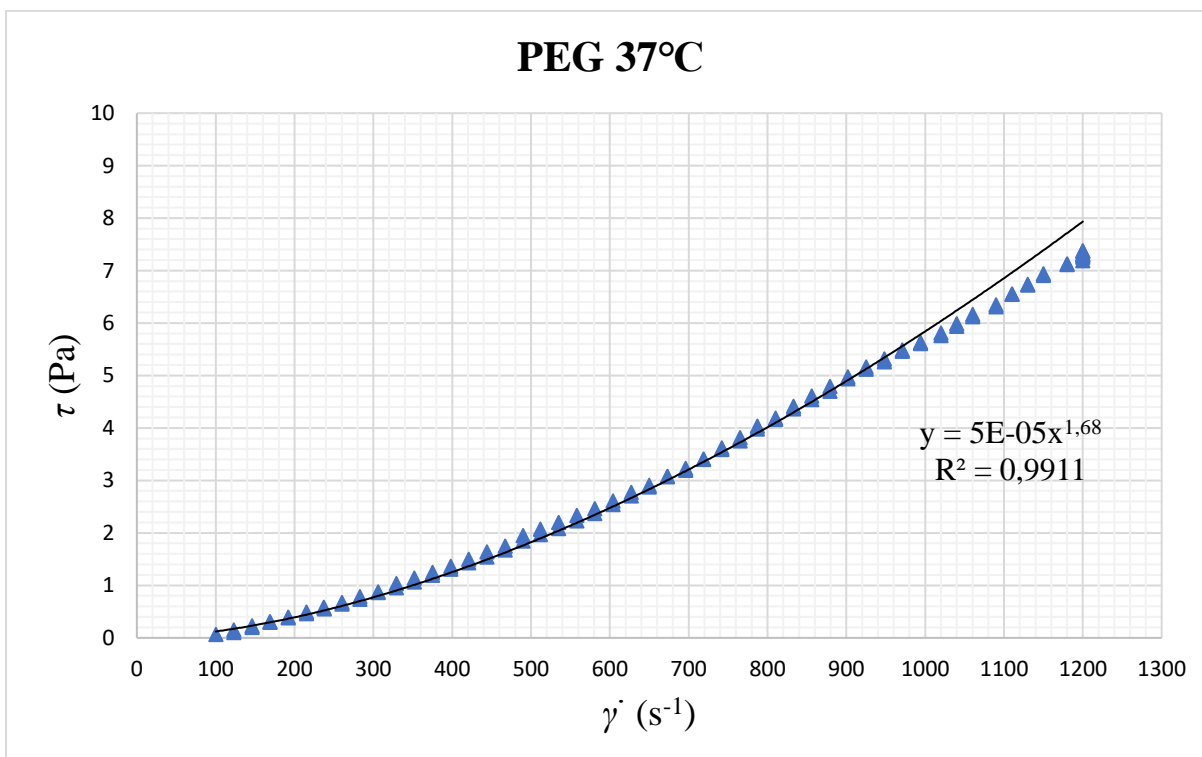
Slika 4.4. Ovisnost viskoznosti o smičnoj brzini; vodena otopina PVP-a pri 37 °C



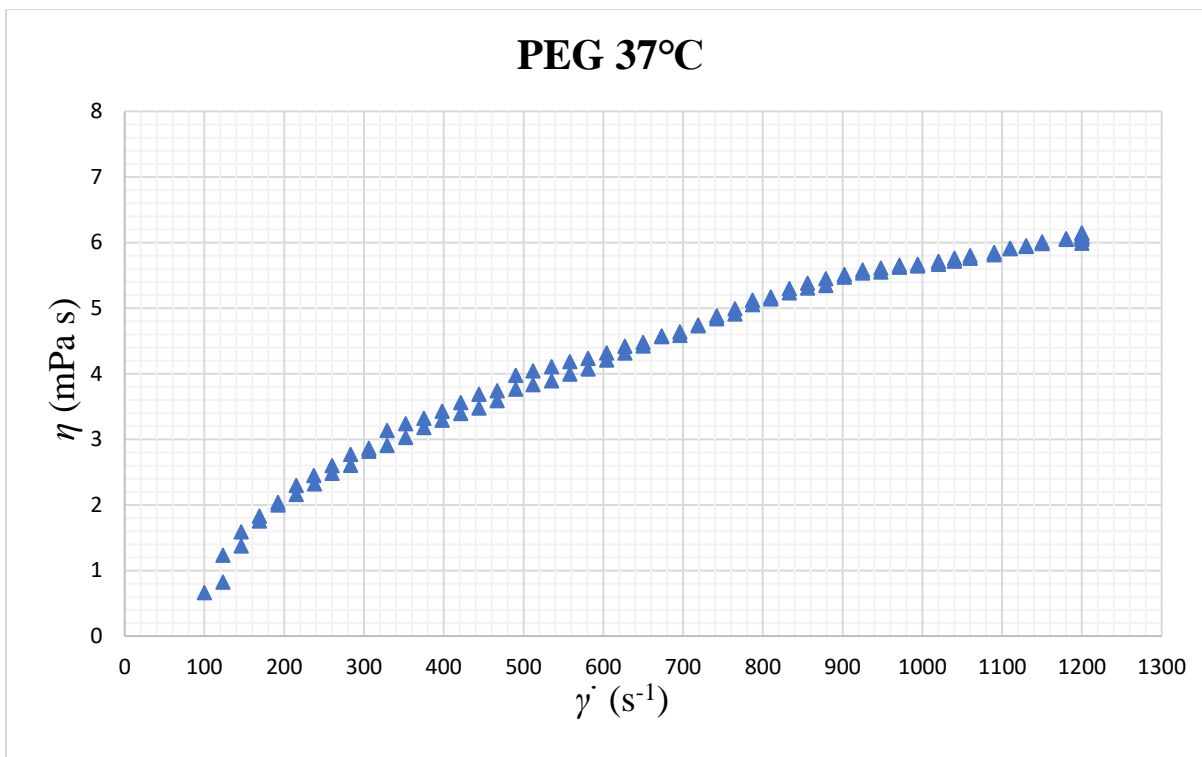
Slika 4.5. Reološki dijagram vodene otopine PEG-a pri 25 °C



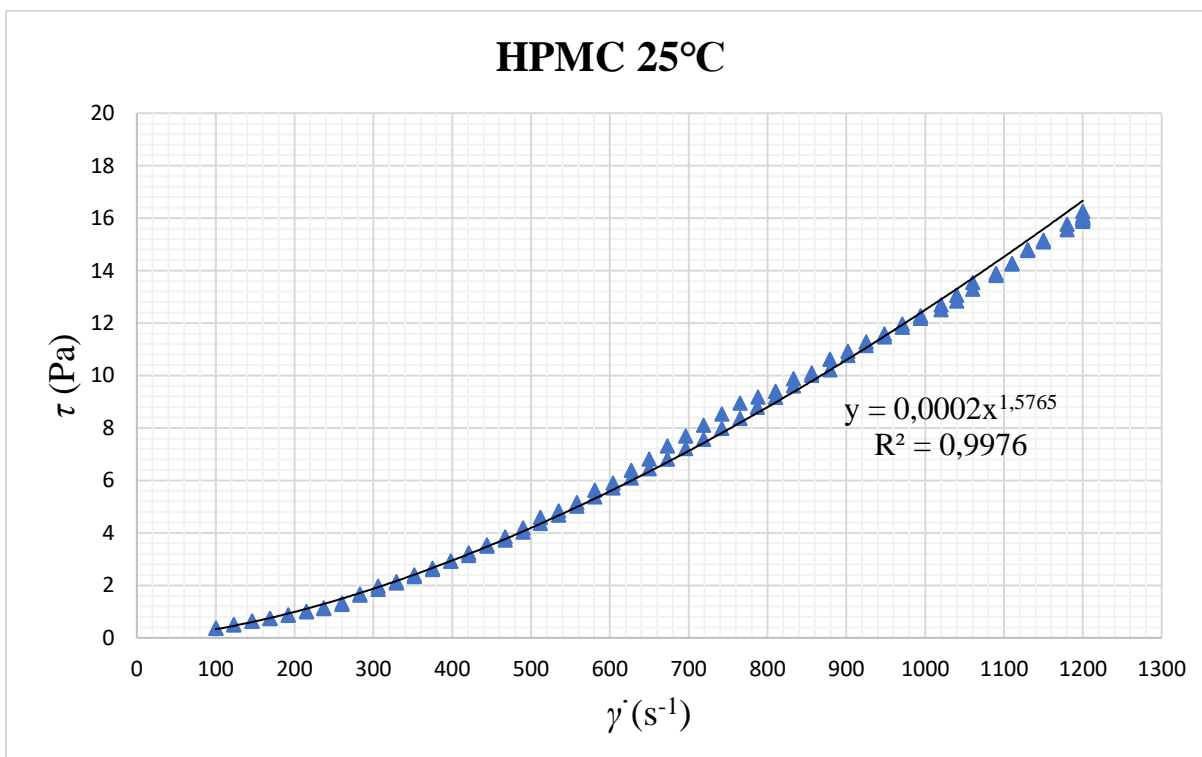
Slika 4.6. Ovisnost viskoznosti o smičnoj brzini; vodena otopina PEG-a pri 25 °C



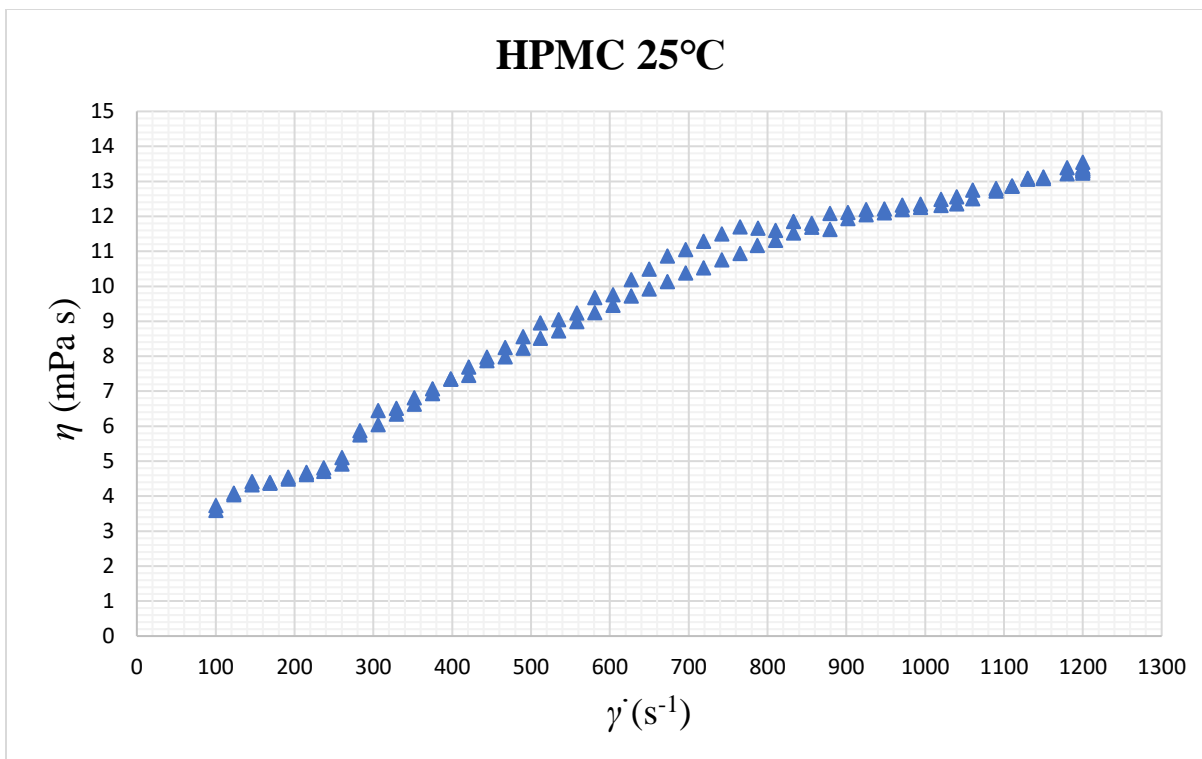
Slika 4.7. Reološki dijagram vodene otopine PEG-a pri 37 °C



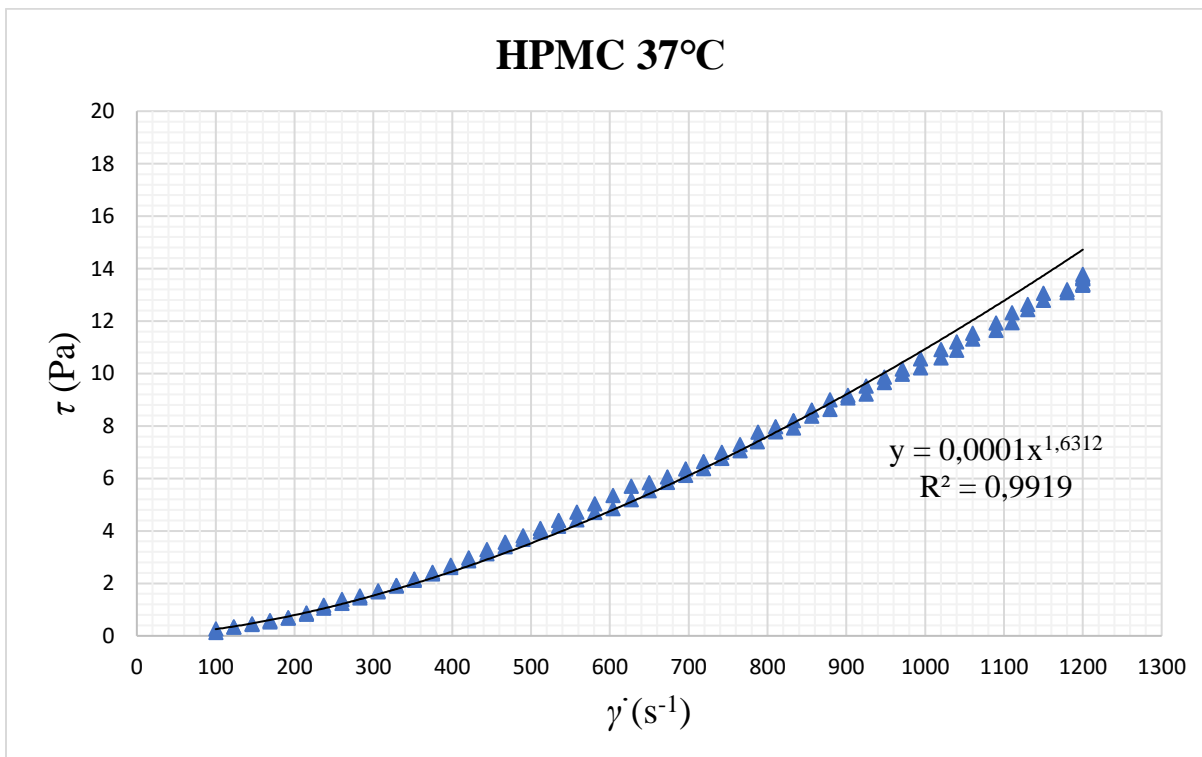
Slika 4.8 Ovisnost viskoznosti o smičnoj brzini; vodena otopina PEG-a pri 37 °C



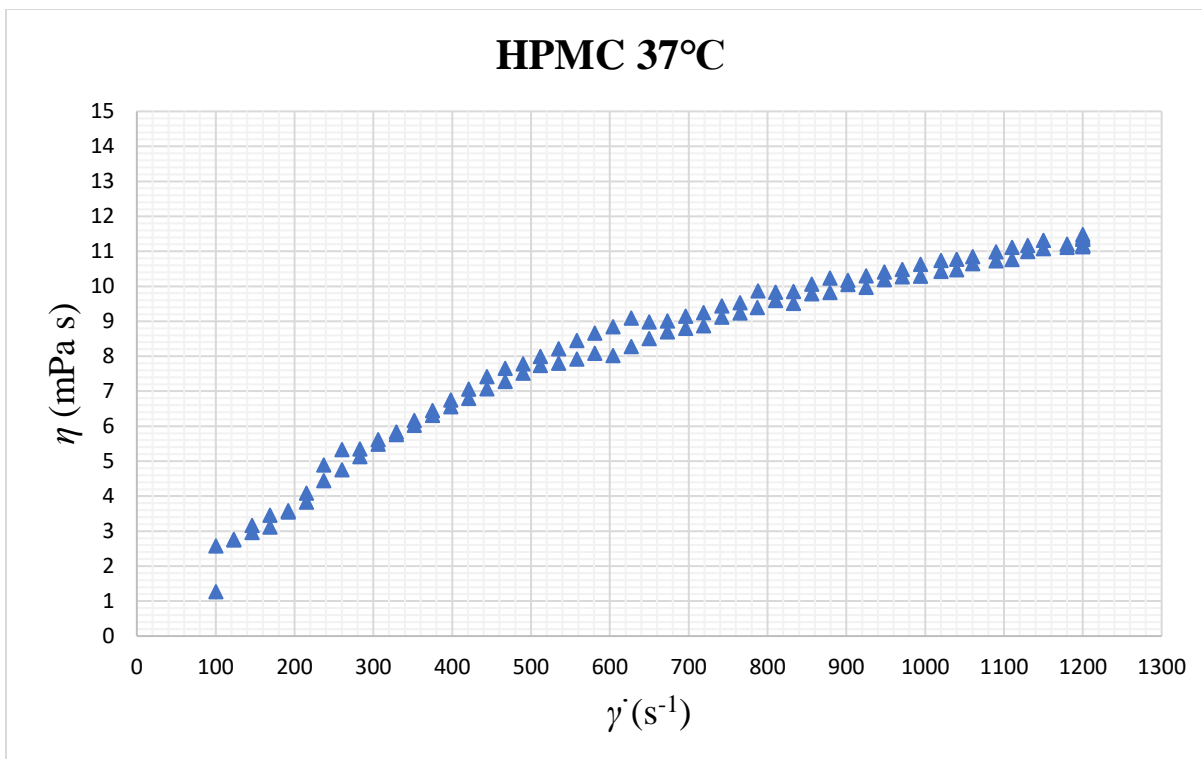
Slika 4.9. Reološki dijagram vodene otopine HPMC-a pri 25 °C



Slika 4.10 Ovisnost viskoznosti o smičnoj brzini; vodena otopina HPMC-a pri 25 °C



Slika 4.11. Reološki dijagram vodene otopine PVP-a pri 37 °C



Slika 4.12. Ovisnost viskoznosti o smičnoj brzini; vodena otopina HPMC-a pri 37 °C

Dobiveni reološki dijagrami pokazuju dilatantno ponašanje svih vodenih otopina polimera. Kod dilatantnih otopina na prikazanim reološkim dijagramima primjećuje se blagi eksponencijalni rast smičnog naprežanja pri povećanju smične brzine. Viskoznost dilatantnih otopina raste povećanjem smične brzine. Dilatantno ponašanje HPMC-a pri istom masenom udjelu u vodenoj otopini dokazano je u radu Chen i sur. 2006.²⁴

Najveća viskoznost primjećuje se kod vodene otopine HPMC-a. Kod svih polimera bilježi se pad viskoznosti povećanjem temperature što je sukladno teoriji. Dilatantni fluidi tj. Ostwald de Walleovi fluidi opisuju se potencijalnim modelom:

$$\tau = K * (\dot{\gamma})^n \quad (4-1)$$

pri čemu je n veći od 1 za dilatantne fluide, a manji od 1 za pseudoplastične. Pošto svi polimeri pokazuju dilatantno ponašanje može se izračunati indeks konzistencije K (Pa s ^{n}), te indeks ponašanja toka n . Dobivene vrijednosti prikazane su u tablicama 4.1. i 4.2.

Tablica 4.1. Vrijednosti indeksa konzistencije K i indeksa ponašanja toka n pri temperaturi 25 °C

| Uzorak | Vrsta fluida | R^2 | K (Pa s ⁿ) | n (-) |
|-------------|--------------|--------|--------------------------|---------|
| PVP | Dilatantni | 0,9965 | $1,0 \times 10^{-4}$ | 1,6005 |
| PEG | Dilatantni | 0,9909 | 7×10^{-5} | 1,6596 |
| HPMC | Dilatantni | 0,9976 | $2,0 \times 10^{-4}$ | 1,5765 |

Tablica 4.2. Vrijednosti indeksa konzistencije K i indeksa ponašanja toka n pri temperaturi 37 °C

| Uzorak | Vrsta fluida | R^2 | K (Pa s ⁿ) | n (-) |
|-------------|--------------|--------|--------------------------|---------|
| PVP | Dilatantni | 0,9944 | 8×10^{-5} | 1,6326 |
| PEG | Dilatantni | 0,9911 | 5×10^{-5} | 1,6800 |
| HPMC | Dilatantni | 0,9919 | $1,0 \times 10^{-4}$ | 1,6312 |

5. ZAKLJUČAK

U ovom radu razmatrana je značajna uloga polimera u pripravi farmaceutskih formulacija. Polimeri imaju ulogu modifikatora reologije, maskiranja neželjenog okusa, veziva, sredstva za raspadanje te pogodnih hidrofilnih matrica za poboljšanje topljivosti odnosno oslobađanja djelatne tvari i posljedično bioraspoloživosti lijeka.

Sagledan je značaj reologije u farmaceutskim formulacijama.

Ispitano je reološko ponašanje polimera od velikog značaja u farmaceutskoj industriji. Testirane su vodene otopine poli(vinil-pirolidona), poli(etilen-glikola) i hidroksipropilmetilceluloze.

Utvrđeno je dilatantno ponašanje za sve testirane polimere. Svojstvo dilatantnog ponašanja polimera doprinosi stabilnosti farmaceutske formulacije u slučaju većih smičnih brzina.

Polimerom najviše viskoznosti pokazuje se hidroksipropilmetilceluloza. Zbog svojstva veće viskoznosti primjereniji je za izradu polimernih matrica i sličnih dozirnih oblika koji omogućuju kontrolirano oslobađanje djelatne tvari jer svojom viskoznošću usporava i ciljano odgađa oslobađanje djelatne tvari.

Poli(vinil-pirolidon) i poli(etilen-glikol) također su prikladni za izradu polimernih matrica koje reguliraju oslobađanje djelatne tvari, no brzina oslobađanja lijeka, očekuje se, bit će nešto brža zbog manje viskoznosti.

6. LITERATURA

1. Narodne novine zakon o lijekovima NN 76/2013
Mrežna stranica:
https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html (pristup 30. kolovoza 2020.)
2. Sinko P.J., Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences: Physical Chemical and Biopharmaceutical Principles in the Pharmaceutical Sciences, New Jersey, 2006.
3. Žižek K., Nastavni materijali za kolegij procesi prijenosa i separacija, FKIT, Zagreb 2018.
4. Mrežna stranica:
http://www.thecosmeticchemist.com/education/formulation_science/basic_principles_of_rheology_grow_with_the_flow.html (pristup 30. kolovoza 2020.)
5. H. A. Barnes, J. F. Hutton, K. Walters, An Introduction To Rheology, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1989.
6. Ishida, T., Maekawa, K. and Kishi, T. "Enhanced modeling of moisture equilibrium and transport in cementitious materials under arbitrary temperature and relative humidity history", Cement and Concrete Research, 2007, 37(4), pp. 565-578. doi: 10.1016/j.cemconres.2006.11.015.
7. J Mastropietro, David. "Rheology In Pharmaceutical Formulations-A Perspective". Journal Of Developing Drugs, vol 02, no. 02, 2013. OMICS Publishing Group, doi:10.4172/2329-6631.1000108.
8. Guo, Jian-Hwa et al. "Pharmaceutical Applications Of Naturally Occurring Water-Soluble Polymers". Pharmaceutical Science & Technology Today, vol 1, no. 6, 1998, pp. 254-261. Elsevier BV, doi:10.1016/s1461-5347(98)00072-8.
9. Janović Z., Polimerizacija i polimeri, HDKI – Kemija u industriji, Zagreb, 1997
10. Pustak A. „Svojstva i primjena polimera u oblikovanju lijekova“ Med Vjesn 2010; 42 (3-4): 213-229
11. Šoljić Jerbić, I. "Primjena polimera u farmaceutskoj industriji", Kemija u industriji, 2017, 66(9-10), pp. 505-518. doi: 10.15255/kui.2016.036.
12. Mrežna stranica:
<https://pharmachitchat.wordpress.com/2015/05/25/review-on-applications-of-polymers-in-pharmaceutical-formulations/> (pristup 5. rujna 2020.)
13. Pandey, S. et al. (2019) "Use of Polymers in Controlled Release of Active Agents", Basic Fundamentals of Drug Delivery, 2019, pp. 113-172. doi: 10.1016/b978-0-12-817909-

3.00004-2.

14. Hrnjak Z., Kratofil Krehula L., Interna skripta iz vježbi polimeri i polimerizacijski procesi, FKIT, Zagreb, 2019.
15. Kariduraganavar, M., Kittur, A. and Kamble, R. "Polymer Synthesis and Processing", Natural and Synthetic Biomedical Polymers, 2014, pp. 1-31. doi: 10.1016/b978-0-12-396983-5.00001-6.
16. Kadajji, V. and Betageri, G. "Water Soluble Polymers for Pharmaceutical Applications", Polymers, 2011, 3(4), pp. 1972-2009. doi: 10.3390/polym3041972.
17. Anisha A. D'souza & Ranjita Shegokar „Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications“, Expert Opinion on Drug Delivery, 2016 13:9, 1257-1275, doi: 10.1080/17425247.2016.1182485
18. Kaur, G. et al. "Oral controlled and sustained drug delivery systems", Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems, 2018 ,pp. 567-626. doi: 10.1016/b978-0-12-813689-8.00015-x.
19. Braun, S. "Encapsulation of Cells (Cellular Delivery) Using Sol–Gel Systems", Comprehensive Biomaterials, 2011, pp. 529-543. doi: 10.1016/b978-0-08-055294-1.00141-0.
20. ASTM D 2363 – 79 „Standard Test Methods for Hydroxypropyl Methylcellulose“, 1995
21. Swei, J. and Talbot, J. "Viscosity correlation for aqueous polyvinylpyrrolidone (PVP) solutions", Journal of Applied Polymer Science, 2003, 90(4), pp. 1153-1155. doi: 10.1002/app.12799.
22. Liu, S., Guo, D. and Xie, G. "Nanoscale lubricating film formation by linear polymer in aqueous solution", Journal of Applied Physics, 2012, 112(10), p. 104309. doi: 10.1063/1.4765674.
23. Mrežna stranica:
<https://www.anton-paar.com/hr-hr/proizvodi/pojedinosti/reoloski-mjerni-sustavi/>
(pristup 12. rujna 2020.)
24. Chen H., Huang, Y. "Rheological properties of HPMC enhanced surimi analyzed by small- and large-strain tests—II: Effect of water content and ingredients", Food Hydrocolloids, 2008, 22(2), pp. 313-322. doi: 10.1016/j.foodhyd.2006.12.006.

7. POPIS SIMBOLA I AKRONIMA

Simboli korišteni u radu:

A – konstanta fluida (-)

B – konstanta fluida (-)

D - difuzijski koeficijent ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$)

d – promjer suspendirane čestice (m)

\overline{DP} - eng. *degree of polymerization* (stupanj polimerizacije)

F – sila inercije (N)

F_{tr} – sila trenja (N)

g - ubrzanje uzrokovano gravitacijom (9.81 m s^{-2})

K - indeks konzistencije (Pa s^n)

M_0 - molekulska masa monomera (g mol^{-1})

M_n – molekulska masa polimera (g mol^{-1})

n - indeks ponašanja toka (-)

n - gustoća toka tvari ($\text{kg m}^{-2} \text{s}^{-1}$)

S – površina (m^2)

T – temperatura (K)

v – brzina (m s^{-1})

γ - masena koncentracija (kg m^{-3})

$\dot{\gamma}$ - smična brzina (s^{-1})

η – dinamička viskoznost (Pa s)

η_a - prividna viskoznost (Pa s)

ν – kinematička viskoznost ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$)

ρ – gustoća (kg m^{-3})

ρ_e – gustoća tekućeg medija (kg m^{-3})

ρ_i – gustoća suspendirane čestice (kg m^{-3})

Akronimi korišteni u radu:

AIBN – Azobisisobutironitril

API – eng. *active pharmaceutical ingredient* (djelatna tvar)

ASTM – eng. *American Society for Testing and Materials*

GmbH – njem. *Gesellschaft mit beschränkter Haftung* (društvo s ograničenom odgovornošću)

HPC – hidroksipropilceluloza

HPMC – hidroksipropilmetilceluloza

PEG – poli(etilen-glikol)

PVP – poli(vinil-pirolidon)

SI - *Système International d'Unités* (Međunarodni sustav mjernih jedinica)