

FIZIKALNE LASTNOSTI POLIMEROV V FARMACIJI – ALI JIH POZNAMO?

PHYSICAL PROPERTIES OF POLYMERS USED IN PHARMACY – DO WE REALLY KNOW THEM?

AVTORJI / AUTHORS:

Petra Draksler, mag. farm.^{1,2}

Dejan Lamešič, mag. farm.^{1,2}

Doc dr. Biljana Janković, mag. farm.^{1,2*}

¹ Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Katedra za Farmacevtsko Tehnologijo, Aškerčeva 7, 1000 Ljubljana, Slovenija

² Lek d.d., Razvojni center Sandoz Slovenija, Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
biljana.jankovic@ffa.uni-lj.si

POVZETEK

Osnovni gradniki hidrofilnih ogrodnih tablet so polimeri, ki ob stiku z vodo (medijem) nabrekajo in tvorijo gel ter s tem nadzirajo sproščanje zdravilne učinkovine oziroma njeno biološko uporabnost. V ta namen v večini primerov uporabljamo naravne (ksantan), sintezne (polietilenoksid) in polysintezne polimere (hidroksipropilmetilcelulozo). Poznavanje fizikalno-kemijskih lastnosti polimerov in njihove variabilnosti, kot so porazdelitev molske mase (stopnja polimerizacije), viskoznost, vrsta substituenta in stopnja substitucije, kritična koncentracija polimera ter oblika in velikost polimerne verige, so ključni za načrtovanje robustnih sistemov z zeleno kinetiko sproščanja. Na primerih hidroksipropilmetilceluloze, polietilenoksida in ksantana v članku predstavljamo najpomembnejše fizikalno-kemijske lastnosti polimerov za tvorbo ogrodnih tablet.

KLJUČNE BESEDE:

Polimeri, ogrodne tablete, fizikalno-kemijske lastnosti, HPMC, PEO, ksantan

ABSTRACT

The main components of matrix tablets are hydrophilic polymers, which swell and form gels in contact with water and therefore control drug release. Generally utilized polymers for this purpose are categorized as natural (xanthan), synthetic (polyethylene oxide) and semi-synthetic (hydroxypropylmethylcellulose). Understanding of their physico-chemical characteristics and variability such as molecular weight, viscosity, type of substitute and degree of substitution, critical polymer concentration as well as size and shape of polymer chain are essential for formulation of robust tablets with desired release kinetics. In this review, the most important physico-chemical properties for formulation of matrix tablets are elaborated at examples of hydroxypropylmethylcellulose, polyethylene oxide and xanthan.

KEYWORDS:

Polymers, matrix tablets, physico-chemical characteristics, HPMC, PEO, Xanthan



1 UVOD

Osnovo večine farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem (FOPS) predstavljajo hidrofilni polimeri, ki izkazujejo afiniteto do vezave vode in v stiku z njo nabrekajo. Sproščanje zdravilne učinkovine (ZU) iz gela lahko nadziramo s spreminjanjem strukture le-tega ali z vplivanjem na dejavnike v mikrookolju (pH, temperatura, ionska moč ali električno polje) (1).

Za tvorbo hidrofilnega ogrodja tablet s prirejenim sproščanjem najpogosteje uporabljamo hidroksipropilmetilcelulozo (HPMC) (2). Kot alternativni materiali se pojavljajo tudi visokomolekularni polietilenoksidi (PEO) (3), ki imajo v vodi podobne lastnosti kot srednje in visokomolekularna HPMC (so dobro topni, netoksični, biorazgradljivi in kompatibilni z večino pomožnih snovi ter učinkovin) (4). Fizikalno-kemijske lastnosti polimerov, ki so ključne za načrtovanje ogrodnih tablet z želeno kinetiko sproščanja, so porazdelitev molske mase (stopnja polimerizacije) (5), viskoznost (5), velikost delcev (6), vrsta substituenta in stopnja substitucije (7, 8), kritična koncentracija polimera (9) ter oblika in velikost polimerne verige (10).

2 FIZIKALNE LASTNOSTI POLIMEROV

2.1 PORAZDELITEV MOLSKE MASE IN VISKOZNOST

Molska masa je ena najpomembnejših lastnosti polimerov, ki vpliva na njihove mehanske lastnosti, topnost, stopnjo in način kristalizacije, stabilnost polimera, viskoznost polimernih raztopin ter posledično na sproščanje ZU iz ogrodnih tablet. Molsko maso določa dolžina polimerne verige, ki jo opišemo s številom ter relativno molsko maso osnovnih enot polimera. Večino polimerov, ki jih uporabljamo v farmacevtski tehnologiji, sestavljajo polimerne verige različnih dolžin, kar definiramo s porazdelitvijo dolžin polimernih verig oziroma njihovih molskih mas. Porazdelitev dolžin verig opišemo z *indeksom polidisperznosti (PDI)*, ki je definiran kot razmerje med M_w (utežno povprečje molske mase) in M_n (številčno povprečje molske mase) (11). Večja kot je vrednost *PDI*, širše porazdelitev molskih mas ima polimer. Vrste molskih mas ter analizne metode za njihovo določanje predstavlja preglednica 1.

Preglednica 1: Definicije povprečnih molskih mas (11, 12).

Table 1: Definitions of average molecular weights (11, 12).

Definicije povprečnih molskih mas		
Vrsta	Enačba	Analitska metoda
Številčno povprečje molske mase (M_n)	$M_n = \sum N_i M_i = \sum N_i$	Osmometrija
Viskozno povprečje molske mase (M_v)	$M_v = \left[\sum N_i M_i^{(1+\alpha)} \right] / \left[\sum N_i M_i \right]^{1/\alpha}$	Viskozimetrija
Utežno povprečje molske mase (M_w)	$M_w = \sum N_i M_i^2 / \sum N_i M_i$	Metoda sipanja svetlobe
z-povprečje molske mase (M_z)	$M_z = \sum N_i M_i^3 / \sum N_i M_i^2$	Sedimentacija
N_i = število verig z molsko maso M_i α = konstanta, ki je odvisna od polimera in topila (Mark-Houwink)		

Viskoznost, ki je definirana kot upor tekočine proti deformaciji, je odvisna od molske mase polimera in je ena najpomembnejših lastnosti materialov, ki v primeru ogrodnih tablet vpliva na sproščanje ZU iz FO (5). Osnovni tipi viskoznosti, ki jih lahko uporabimo pri vrednotenju polimernih raztopin, so specifična, relativna in intrinzična viskoznost.

Intrinzična viskoznost $[\eta]$, iz katere lahko določimo značilnosti danega polimera v specifičnem topilu pri določeni temperaturi, je odvisna le od velikosti in oblike molekule ter je opišemo z enačbo 1 (12).

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\eta_{sp}}{c} \quad \text{Enačba 1}$$

Kjer η_{sp} predstavlja specifično viskoznost, c pa koncentracijo polimerne raztopine.

Iz intrinzične η lahko s pomočjo Mark-Houwinkove enačbe določimo povprečno M_w polimera;

$$[\eta] = KM_w^a$$

Enačba 2

pri čemer sta K in a konstanti, značilni za določen tip polimera v topilu in pri definirani temperaturi. Konstanta a opisuje obliko in rigidnost polimerne verige v raztopini in lahko zavzame vrednosti med 0 (polimer je v obliki toge sfere) in 2 (polimer je v obliki toge palice). Eksperimentalno določene vrednosti konstante za PEO se gibljejo med 0,5 in 0,8 (naključna oblika verige). Konstanta K pa se spreminja glede na molsko maso PEO med $6,4 \times 10^{-5}$ in $6,103 \times 10^3$ (13).

• HPMC

Molska masa polimera in porazdelitev le-te je pomembna za sproščanje ZU iz ogrodnih tablet, saj je povezana z viskoznostjo koloidnih disperzij, kritično polimerno koncentracijo in močjo nastalega gela ter je odločilna za prehod vode v ogrodno tableto med nabrekanjem polimernega ogrodja (14). Preglednica 2 prikazuje vrednosti molskih mas, PDI in radija sukanja (R_g) ter odgovarjajočo viskoznost raztopin nekaterih vrst (razred substitucije) HPMC (15). R_g je povprečna razdalja med težiščem in koncem polimerne verige in ponazarja njeno velikost (12). Na nivoju ogrodne tablete R_g izraža velikost por v gelski plasti in je v povezavi

s stopnjo nabrekanja. PDI narašča z molsko maso, kar nakazuje na bolj heterogeno porazdelitev velikosti daljših polimernih verig. Prav tako je prisotna pozitivna korelacija med molsko maso in R_g . HPMC z večjo molsko maso povzroči hitrejšo stopnjo nabrekanja polimernega ogrodja, tvori močnejši, bolj gost gel in s tem upočasni erozijo ogrodja. Pri tem se difuzija ZU iz hidrofilnega ogrodja upočasni, kar vodi do upočasnjene sproščanja. HPMC z večjo molsko maso oziroma večjo viskoznostjo (nominalna $\eta \geq 4000$ mPas) je običajno primeren izbor za doseganje podaljšanega sproščanja v vodi dobro topne ZU. Nasprotno je za vgradnjo slabo vodotopnih ZU primerna HPMC z majhno molsko maso (nominalna η 100 mPas), kjer hidrofilne ogrodne tablete izkazujejo hitrejšo erozijo in tvorijo tanjšo gelsko plast (7).

Za doseg želene kinetike sproščanja lahko uporabimo tudi zmesi polimerov različnih molskih mas, kar poveča heterogenost porazdelitve molskih mas v koloidni disperziji določene viskoznosti. Analiza hitrosti sproščanja ZU iz ogrodne tablete, sestavljene iz zmesi polimerov, nakazuje, da bolj heterogena porazdelitev molskih mas nima bistvenega vpliva na hitrost sproščanja v primerjavi s posamezno vrsto polimera s primerljivo viskoznostjo (16).

Preglednica 2: Vrednosti povprečnih molskih mas; številčno povprečje molske mase (M_n), utežno povprečje molske mase (M_w) in z-povprečje molske mase (M_z), porazdelitvenega indeksa (PDI) in radija sukanja (R_g) za nekatere substitucijske vrste HPMC. Prvi dve številki substitucijske vrste označujeta povprečen odstotek metoksi, drugi dve pa povprečen odstotek hidroksipropoksi skupin (15).

Table 2: Average molecular weights; number average molecular weight (M_n), weight average molecular weight (M_w) in z-average molecular weight (M_z), polydispersity index (PDI) and radius of gyration (R_g) of listed HPMC types. The first two codes in HPMC substitution type are related to average % of methoxy, the second to average % of hydroxypropyl groups (15).

Vrsta substitucije	Nominalna η (mPas)	M_n (kg/mol)	M_w (kg/mol)	M_z (kg/mol)	PDI	R_g (nm)
2208	3	9.90 ± 0.19	18.4 ± 0.2	31.8 ± 0.1	1.85 ± 0.01	/
	4000	66.1 ± 3.0	300 ± 6	679 ± 31	4.54 ± 0.11	55 ± 1
	100.000	165 ± 12	835 ± 3	1629 ± 9	5.06 ± 0.36	98 ± 1
	250.000	136 ± 5	1064 ± 26	2182 ± 79	7.83 ± 0.09	115 ± 3
2910	6	15.7 ± 0.1	29.2 ± 0.3	47.3 ± 0.8	1.86 ± 0.01	/
	4000	94.6 ± 4.4	352 ± 3	683 ± 1	3.72 ± 0.14	59 ± 1
	10.000	87.1 ± 4.0	428 ± 2	948 ± 9	4.93 ± 0.21	66 ± 1
2906	4	12.8 ± 0.1	24.0 ± 0.2	40.0 ± 0.4	1.88 ± 0.10	/
	4000	95.8 ± 1.5	337 ± 5	656 ± 16	3.52 ± 0.10	58 ± 1
	220.000	145 ± 1	996 ± 2	2053 ± 9	6.87 ± 1.12	112 ± 1

• PEO

Molska masa PEO vpliva na njegovo funkcionalnost in fizikalne lastnosti. Nižje molekularni PEO ($M_w = 190\text{--}630$ g/mol) so tekoči, srednje ($M_w = 1050\text{--}20.000$ g/mol) so voskasti, visokomolekularni PEO ($M_w > 20.000$ g/mol) pa so v obliki trdnih delcev. Manjša kot je povprečna molska masa, manjša je tudi viskoznost in stopnja nabrekanja izdelane FO, sproščanje vgrajene ZU pa je posledično hitrejše (17). Na samo viskoznost lahko vplivamo tudi s koncentracijami polimera v ogrodnih tabletah. Priporočeno je, da je delež PEO v ogrodnih tabletah med 20 in 60 %.

2.2 VRSTA IN STOPNJA SUBSTITUCIJE

Vrsta in stopnja substitucije nadzorujeta hidrofilnost HPMC in s tem tudi hidratacijo polimernega ogrodja. Z večanjem odstotnega deleža substituentov (višja stopnja substitucije) na celulozni verigi se hidrofilnost HPMC zmanjšuje, saj se namesto proste hidroksilne skupine na celulozno verigo uvajata bolj hidrofobni funkcionalni skupini (metoksi in hidroksipropoksi skupina). Hidroksipropoksi skupina je zaradi proste hidroksilne skupine bolj hidrofilna kot metoksi skupina, zato razmerje med njima pomembno vpliva tako na hitrost in stopnjo hidratacije kot tudi na geliranje HPMC in posledično na hitrost sproščanja. Hitrejša hidratacija polimernih verig in tvorba gela poteka glede na vrsto substitucije HPMC v naslednjem vrstnem redu: HPMC 2208 > HPMC 2910 > HPMC 2906, na katerega pa lahko vplivajo tudi lastnosti ZU (18).

2.3 HETEROGENOST PORAZDELITVE SUBSTITUENTOV NA HPMC

Na samo hidratacijo polimernega ogrodja in posledično sproščanje vgrajene ZU vpliva tudi homogenost porazdelitve metoksi in hidroksipropoksi skupin na osnovi verigi HPMC. Bolj neenakomerna razporeditev substituentov upočasni erozijo hidrofilnega ogrodja, kar hkrati upočasni tudi sproščanje ZU. Takšne polimerne verige imajo lahko izražen amfifilen značaj, kar olajša hidrofobne interakcije. Te naraščajo s koncentracijo, prav tako pa tudi povešajo viskoznost koloidnih disperzij oziroma gelov. To vodi do zmanjšane erozije ogrodja in posledično počasnejšega odpletanja polimerne verige s površine tabletnega ogrodja. Neenakomerna razporeditev substituentov bo upočasnila hitrost sproščanja v vodi dobro topnih ZU, v primeru v vodi slabo topnih ZU pa je lahko zaradi hidrofobnih interakcij ZU s polimerom gel manj hidratiran in tog in s tem bolj občutljiv na erozijo, kar pospeši sproščanje (19).

Na hidratacijo HPMC še posebej vpliva temperatura. Z naraščanjem temperature viskoznost koloidne raztopine po-

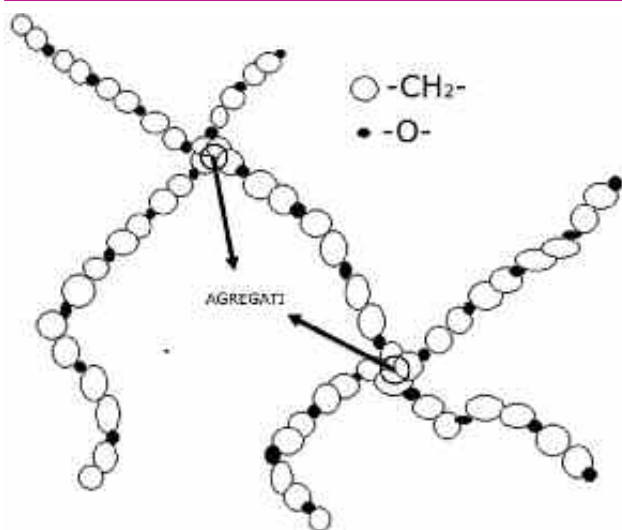
limera najprej pada, nato pa značilno naraste zaradi nastanka tridimenzionalne mreže gela, kar je posledica interakcij metoksi in hidroksipropoksi skupin. Temperaturo, pri kateri se to zgodi, imenujemo točka geliranja in je odvisna od stopnje substitucije in razmerja med substituentoma (med 58 in 85 °C). Pod vplivom povišane temperature poteka tudi oboritev polimernih verig. Temperatura, pri kateri izmerimo 50 % transmittance (odstotek prepuščene svetlobe) polimerne raztopine, predstavlja točko zamotnitve (*cloud point*). Slednja je odvisna od koncentracije polimerne raztopine, stopnje substitucije in razmerja med substituentoma. Večja koncentracija povzroči hitrejši nastanek gela, z višjo stopnjo substitucije pa se znižuje temperatura zamotnitve (HPMC 2208 > HPMC 2906 > HPMC 2910 > HPMC 1828) (18).

2.4 KRITIČNA KONCENTRACIJA POLIMERA

Kritična koncentracija polimera določa robustnost FO glede na variabilnost lastnosti polimera. Definirana je kot koncentracija, pri kateri pride do fizikalnih povezav sistema. Za nastanek povezav med molekulami polimera je ključna tudi koncentracija, pri kateri iz posameznih verig polimera nastanejo agregati, ti se nato med seboj povezujejo. Z nadaljnjim povezovanjem agregatov narašča koncentracija verig polimera, dokler ne nastane gel, ki nadzoruje sproščanje ZU iz FO.

• PEO

Večina molekul PEO ($M_w = 100.000$ g/mol) je v vodni raztopini pri 20 °C in koncentraciji, manjši od 0,001 g/mL, prostih. Med molekulo vode in kisika v PEO nastanejo vodikove vezi, medtem ko se med hidrofobnimi deli polimerne verige ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ustvarijo močne hidrofobne interakcije. Stik omenjenih skupin v delno razredčenih in koncentriranih raztopinah pospeši tvorbo agregatov. Hkrati so v molekuli prisotne tudi van Der Waalove povezave, ki pripomorejo k kristalizaciji PEO, nimajo pa vpliva na tvorbo agregatov (9, 20). Način povezav v molekuli PEO pogojuje konec polimerne verige, ki je lahko hidrofoben ($-\text{OCH}_3$) ali pa hidrofilen ($-\text{OH}$). Pri PEO z molskimi masami med 50.000 in 100.000 g/mol so ugotovili, da hidrofobne interakcije, ki so posledica $-\text{OCH}_3$ na koncu verige, v največji meri vplivajo na velikost in tvorbo agregatov (9). Pri višje molekularnem PEO ($M_w = 8.000.000$ g/mol) pride do nastanka agregatov, ko je presežena kritična koncentracija polimera (375 ppm) in nastopi prepletanje polimerih verig; ta proces je odvisen tudi od temperature ter dodatka površinsko aktivnih snovi (21).



Slika 1: Shematična predstavitev tvorbe agregatov s povezovanjem hidrofobnih delov molekule PEO (bele pike); črne pike predstavljajo molekulo kisika.

Figure 1: Schematic representation of PEO clusters with interactions between hydrophobic parts of PEO molecule (white spots); black spots represent oxygen molecule.

Pri PEO z molsko maso 4×10^5 , 1×10^6 in 4×10^6 g/mol, lahko določimo kritična območja vsebnosti polimera, pri katerih prihaja do prehoda iz idealne koloidne raztopine v območje nastanka agregatov, koncentrirane raztopine in na koncu gela, kot prikazuje preglednica 3 (22).

Preglednica 3: Pregled kritičnih koncentracij za nastanek skupkov in gela PEO (22).

Table 3: Critical concentrations for forming clusters and gel of PEO (22).

M_w (g/mol)	Začetno območje nastanka agregatov (ut %)	Začetek območja nastanka koncentrirane raztopine (ut %)	Začetek območja nastanka gela (ut %)
4×10^5	~0.5	~3	~7
1×10^6	<0.25	~1.6	~4.9
4×10^6	<0.25	~0.65	~1.8

2.5 MOLEKULARNE LASTNOSTI POLIMEROV – KSANTAN

Polimerne raztopine so mešanice dolgih polimernih verig in majhnih molekul topila. Slika 2a predstavlja polimerne molekule v razredčeni raztopini, pri kateri so izključene medsebojne interakcije posameznih verig. V tem primeru so značilnosti polimernih raztopin v funkciji lastnosti polimernih molekul.

V preprosti sliki lahko elastičnost fleksibilnih polimerov opišemo z dolžino polimerne verige (dolžina konturja L , slika 2a), če ni napetosti, persistenčno dolžino (L_p) (slika 2c) in elastičnim modulom (E). Obstajata dve glavni skupini teoretičnih modelov elastičnosti polimerov: prva skupina upošteva polimer kot »črvom podobno-verigo« (*worm-like chain*), druga pa kot »idealno verigo z naključnim gibanjem« (*random walk*). Modeli elastičnosti vključujejo entropične in/ali entalpične prispevke, vsak pa velja na omejenem območju v skladu s teoretičnimi predpostavkami (23). Model naključnega gibanja opisuje polimer kot idealno verigo, katere obliko aproksimiramo s potekom naključnega gibanja po prostoru. Model ne upošteva lastne prostornine monomerov in korelacij med členi verige. V tem primeru dolžino polimerne verige opišemo z L in vektorjem, ki kaže od začetka do konca verige (\vec{R} , *end-to end distance*):

$$\vec{R} = \vec{r}_1 + \vec{r}_2 + \dots + \sum_{i=1}^N \vec{r}_i \quad \|\vec{r}_i\| = a_0 \quad \text{Enačba 3}$$

N - število segmentov, s katerim opišemo polimerno verigo
 a_0 - dolžina monomera

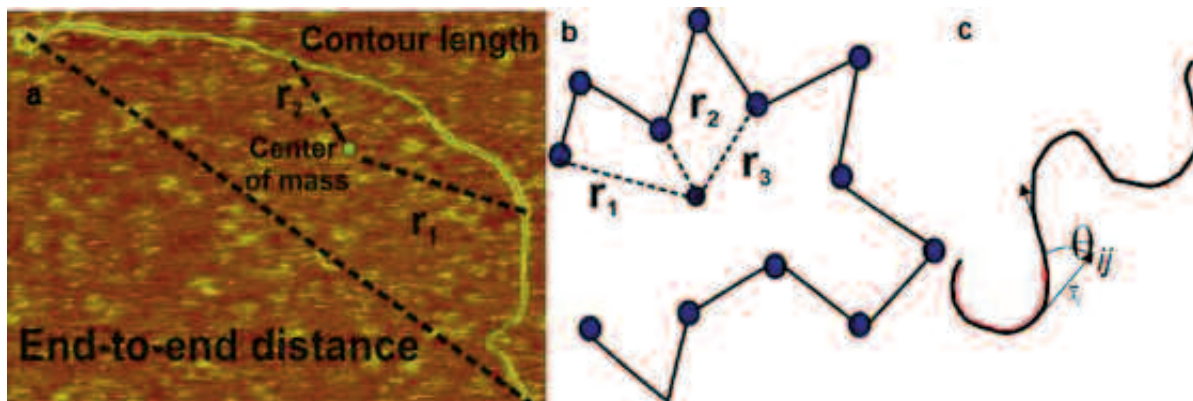
L je torej proporcionalna številu osnovnih enot (monomerov) v polimerni verigi.

Model »črvu podobne verige« obravnava polimerno verigo kot togo palico, ki se ukrivlja zaradi naključnih termičnih fluktuacij. V tem primeru deformacijo vsakega segmenta polimerne verige opišemo s Hookovim zakonom. Fleksibilnost polimerne verige opišemo z L_p (enačba 4 in 5, slika 2c). Polimer je na skali L_p približno raven, na večjih razdaljah pa se zvija (23).

$$P(\langle \theta \rangle(l)) = \left(\frac{L_p}{2\pi l} \right)^{1/2} \exp \left(-\frac{L_p \theta^2}{2l} \right) \quad \text{Enačba 4}$$

$$\langle \theta^2(l) \rangle = \left(\frac{l}{L_p} \right) \quad \text{Enačba 5}$$





Slika 2: Predstavitev osnovnih parametrov dolžine posamezne polimerne verige (a – dolžina konturja; b – radij sukanja; c – persistenčna dolžina).

Figure 2: Scheme of basic parameters of polymer chain length (a – contour length; b – radius of gyration; c – persistence length).

kjer sta θ kot upogiba segmenta in l razdalja med segmenti. Priročni parameter za izražanje velikosti polimernih verig (linearnih in razvejanih) predstavlja tudi radij sukanja (R_g). V primeru idealne polimerne verige R_g izrazimo s pomočjo enačbe 6.

$$R_g^2 = \frac{1}{n} \sum_i^n \langle S_i^2 \rangle \quad \text{Enačba 6}$$

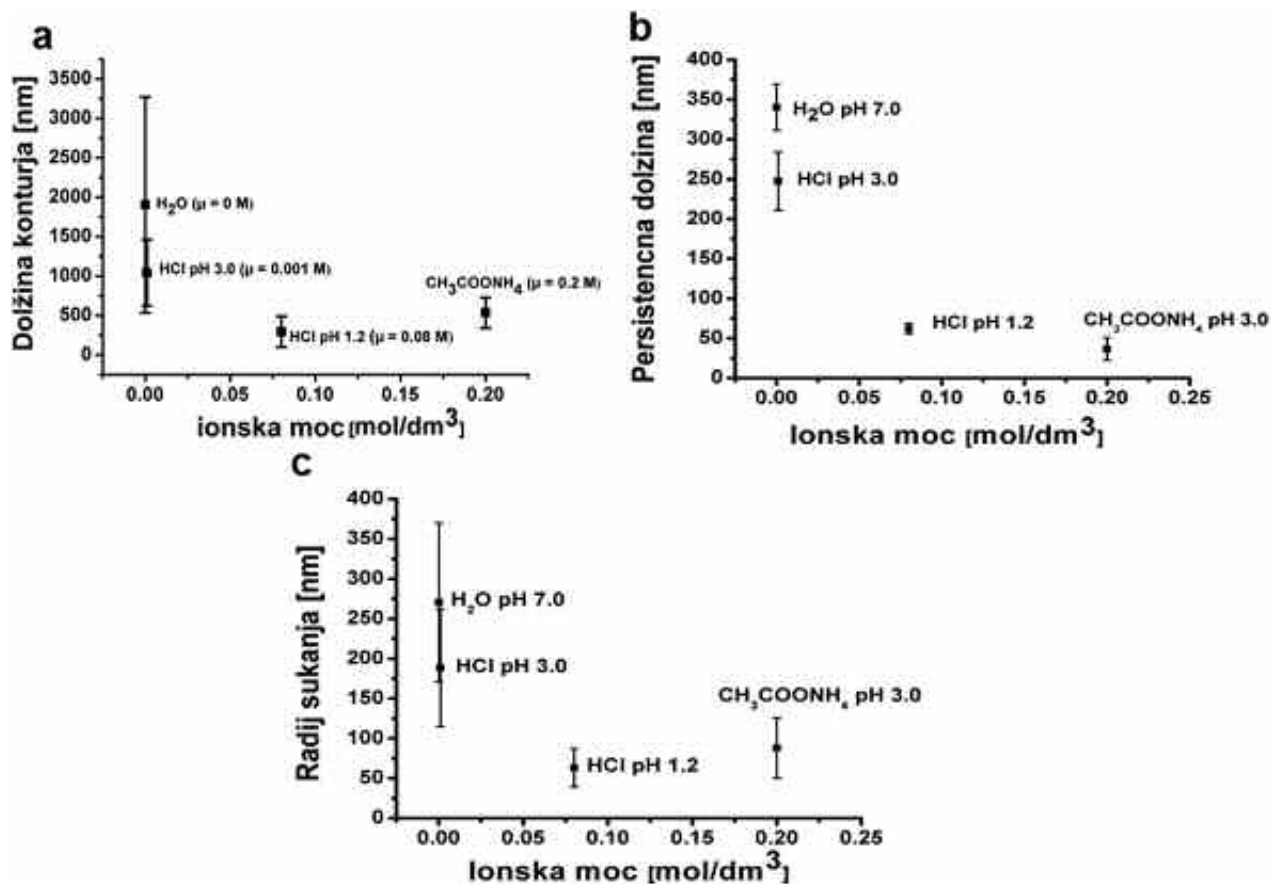
S_i predstavlja lego monomera glede na težišče polimerne verige, n pa število monomerov v polimerni verigi.

V praksi R_g uporabimo za določitev velikosti por v gelski plasti.

Pomen proučevanja molekularnih lastnosti polimerov je naša raziskovalna skupina pokazala na ksantanu (10). Ksantan je anionski polisaharid velike M_w (2000-4000 kDa), ki v raztopinah obstaja kot toga dvojna vijačnica, pri kateri so vodikove vezi osrednji način interakcij med osnovno in stransko verigo (24). Dimenzije polimernih verig ksantana smo proučili s kontaktnim načinom v tekočinski celici s pomočjo mikroskopije na atomsko silo (AFM). Priprava vzorca je vključevala absorpcijo posameznih ksantanskih verig na sljudo iz razredčenih raztopin manjše (H_2O , pH 7,0, $M = 0$ M; HCl, pH 3,0, $M = 0,001$ M) in večje (HCl, pH 1,2, $M = 0,08$ M; CH_3COONH_4 , pH 3,0 $M = 0,2$ M) ionske moči ter opazovanje verig v 1-butanolu, topilu, ki obori polisaharide. S snemanjem topografije vzorca smo določili višino verig, ki je bila povprečno 0,6 nm v raztopinah manjše oziroma 1,3 nm v raztopinah večje ionske moči. S pomočjo modela »črva podobne verige« smo izmerili dimenzije ksantanskih verig, kot sta L in L_p , \bar{R} ter R_g (25). Naši rezultati so v skladu z že ugotovljenimi podatki višine vijačnice ksan-

tana, (enojna vijačnica – 0,4-0,6 nm; 1,4-2,0 nm dvojna vijačnica) kot tudi L_p (≈ 120 nm) in L (200-1500 nm). Konformacijska sprememba dvojne vijačnice v enojno se pri nabitih polisaharidih dogaja z ionskih senčenjem. To se odraža v obliki spremembe polimernih dimenzij, kot sta L in L_p , ki izražata togost polimerne verige (26).

V okviru naših eksperimentov smo potrdili zmanjšanje L_p in L polimernih verig ksantana v raztopinah večje ionske jakosti, kot sta HCl s pH 1,2 (0,08 M) in CH_3COONH_4 s pH 3,0 (0,2 M) (slika 3). To lahko razložimo z nevtralizacijo naboja vzdolž ksantana, kar povzroči zvijte verige in posledično zmanjšanje L_p . Dvakrat večja višina ksantanskih verig v medijih večje ionske jakosti in zmanjšanje L_p kažeta na konformacijski prehod iz enojne v dvojno vijačnico. Poleg tega smo dokazali zmanjšanje R_g s povečanjem ionske jakosti raztopin (slika 3). Iz dobljenega je možno sklepati, da večji R_g ustreza večji hidrataciji polimernih verig, kar makroskopsko opazamo kot izrazito nabrekanje ogrodja tablet v medijih manjše ionske jakosti. Dodatno pa je R_g merilo medsebojne premreženosti ksantanskih verig. Na ta način smo potrdili, da prisotnost ionov zmanjša premreženost verig in poveča velikost por v gelski plasti ter s tem vpliva na hitrejšo sproščanje ZU. Sposobnost ukrivljanja ksantanskih verig kot posledice ionskega senčenja je zelo pomembna za elastične lastnosti struktur, ki jih ksantanske verige tvorijo z medsebojnim povezovanjem. V ta namen smo naredili ksantanske filme v že omenjenih medijih, da bi ponazorili lastnosti gelske plasti ksantanskih ogrodnih tablet. Vpliv ionske jakosti na togost polimernih filmov smo potrdili pri uporabi drugega načina merjenja z AFM oziroma z merjenjem deformacije vzorca v izbrani koordinati (x, y) s pomočjo AFM konice (AFM nanoindentacija).



Slika 3: Odvisnost L , L_p in R_g ksantana od ionske jakosti medija za sproščanje.
 Figure 3: L , L_p in R_g of xanthan in respect to ionic strength of dissolution media.

Dokazali smo manjšo elastičnost (večji E) ksantanskih filmov ($E = 1,4$ GPa), izdelanih v raztopinah večje ionske jakosti (HCl s pH 1,2 ter NaCl). Glede na recipročno povezavo med E in stopnjo nabrekanja smo torej pojasnili hitrejšo sproščanje ZU v medijih večje ionske jakosti in obratno (27). Dokazali smo visoko linearno korelacijo med R_g (lastnost osnovnih delov) in debelino polimernega filma (lastnost na razsežnostnem nivoju). R_g je merilo velikosti polimerne verige, torej so ksantanske verige krajše v medijih večje ionske jakosti. To rezultira k bolj tesnemu pakiranju polimernih verig in zmanjšanju debeline filmov. Kot posledica ionskega senčenja v medijih večje ionske jakosti so zmanjšane tudi elektrostatske repulzije med posameznimi verigami, kar prispeva k bolj kompaktni strukturi filmov (28). Tanjši polimerni film ksantana v prisotnosti ionov ustreza tanjši gelski plasti ogrodnih tablet in obratno, določeno z magnetno resonanco (29). Dokazali smo zmerno korelacijo med L_p polimernih verig in E ksantanskih filmov v odvisnosti od ionske jakosti raztopine. Bolj ukrivljena polimerna veriga

(manjša L_p) prispeva k bolj kompaktni ureditvi verig in večji togosti ksantanskih filmov v medijih večje ionske jakosti in obratno. Naši rezultati so v skladu z literaturnimi navedbami o recipročni povezavi med L_p in E (29).

3 SKLEP

V preglednem članku smo opisali vpliv fizikalno-kemijskih lastnosti polimerov na hitrost sproščanja ZU iz ogrodnih tablet HPMC, PEO in ksantana. Značilne lastnosti HPMC za tvorbo robustnih ogrodnih tablet so: viskoznost, porazdelitev molske mase, stopnja substitucije in velikost delcev. Pri izdelavi tablet s podaljšanim sproščanjem na osnovi PEO pa stopnjo geliranja in posledično kinetiko sproščanja nadzorujeta viskoznost in kritična koncentracija polimera.

Pri ionskem polimeru ksantanu smo eksperimentalno pokazali, da so lastnosti gelske plasti ksantanskih ogrodnih tablet, ki kontrolirajo hitrost sproščanja ZU, odvisne od fleksibilnosti ksantanskih verig (persistenčne dolžine) in načina urejanja verig v prostoru oziroma radija sukanja.

4 LITERATURA

- Kim CJ. Effects of drug solubility, drug loading, and polymer molecular weight on drug release from Polyox tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24 (7): 645-651.
- Rao YM, Veni JK, Jayasagar G. Formulation and evaluation of diclofenac sodium using hydrophilic matrices. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27 (8): 759-766.
- Reynolds TD, Gehrke SH, Hussain AS, Shenouda LS. Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropyl methylcellulose matrices. *J Pharm Sci* 1998; 87 (9): 1115-1123.
- Shah KR, Chaudhary SA and Mehta TA. Polyox (polyethylene oxide) multifunctional polymer in novel drug delivery system. *Int J Pharm Sci Drug Res* 2014; 6 (2): 95-101.
- Cheong LWS, Heng PWS and Wong LF. Relationship between polymer viscosity and drug release from a matrix system. *Pharm Res* 1992; 9 (11): 1510-1514.
- Mitchell K, Ford JL, Armstrong DJ et al. The influence of the particle size of hydroxypropylmethylcellulose K15M on its hydration and performance in matrix tablets. *Int J Pharm* 1993; 100 (1-3): 175-179.
- Li CL, Martini LG, Ford JL, Roberts M. The use of hypromellose in oral drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57 (5): 533-546.
- Baumgartner S, Planinsek O, Srcic S et al. Analysis of surface properties of cellulose ethers and drug release from their matrix tablets. *Eur J Pharm Sci* 2006; 27 (4): 375-383.
- Hammouda B, Ho DL, Kline S. Insight into Clustering in Poly(ethylene oxide) Solutions. *Macromolecules* 2004; 37 (18): 6932-6937.
- Janković B, Sovany T, Pintyie-Hodi K et al. Addressing potent single molecule AFM study in prediction of swelling and dissolution rate in polymer matrix tablets. *Eur J Pharm Biopharm* 2012; 80: 217-225.
- Cowie, JMG and Arrighi, V. Introduction. In: *Polymers: chemistry and physics of modern materials*. CRC Press, 2007; 1-28.
- Cowie JMG and Arrighi V. Polymer characterization – molar masses. In: *Polymers: chemistry and physics of modern materials*. CRC Press, 2007: 229-252.
- Khan MS. Aggregate formation in poly(ethylene oxide) solutions. *J Appl Polym Sci* 2016; 102 (3): 2578-2583.
- Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM. Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *J Control Release* 2011; 154 (1): 2-19.
- Li Y, Shen H, Lyons JW, Sammler RL et al. Size-exclusion chromatography of ultrahigh molecular weight methylcellulose ethers and hydroxypropyl methylcellulose ethers for reliable molecular weight distribution characterization. *Carbohydr Polym* 2016; 138: 290-300.
- Khanvilkar KH, Huang Y, Moore AD. Influence of hydroxypropyl methylcellulose mixture, apparent viscosity, and tablet hardness on drug release using a 2⁽³⁾ full factorial design. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28 (5): 601-608.
- Kim C-J. Drug release from compressed hydrophilic POLYOX-WSR tablets. *J Pharm Sci* 1995; 84 (3): 303-306.
- Ford JL. Design and Evaluation of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets for Oral Controlled Release: A Historical Perspective. In: Timmins P, Pygall SR, Melia CD. *Hydrophilic matrix tablets for oral controlled release*. Springer-Verlag, 2014: 17-52.
- Viriden A, Larsson A, Wittgren B. The effect of substitution pattern of HPMC on polymer release from matrix tablets. *Int J Pharm* 2010; 389 (1-2): 147-156.
- Ho DL, Hammouda B, Kline SR. Clustering of poly(ethylene oxide) in water revisited. *J Polym Sci Part B Polym Phys* 2002; 41 (1): 135-138.
- Rivero D, Gouveia LM, Müller AJ et al. Shear-thickening behavior of high molecular weight poly(ethylene oxide) solutions. *Rheol Acta* 2011; 51 (1): 13-20.
- Ebagninin KW, Benchabane A, Bekkour K. Rheological characterization of poly(ethylene oxide) solutions of different molecular weights. *J Colloid Interface Sci* 2009; 336 (1): 360-367.
- Kratky O, Porod G. Röntgenuntersuchung gelosre fadenmoleküle. *Recl Trav Chim Pays-Bas* 1949; 68: 1106.
- Katzbauer B. Properties and applications of xanthan gum. *Polym Degrad Stab* 1998; 59: 81-84.
- Frontali C, Dore E, Ferrauto A et al. An absolute method for the determination of the persistence length of native DNA from electron micrographs. *Biopolymers* 1979; 18: 1353-1373.
- Li H, Witten TA. Fluctuations and persistence length of charged flexible polymers. *Macromolecules* 1995; 28: 5921-5927.
- Yao KD., Liu WG., Lin Z et al. In situ atomic force microscopy measurement of the dynamic variation in the elastic modulus of swollen chitosan/gelatine hybrid polymer network gels in media of different pH. *Polym Int* 1999; 48: 794-798.
- Sorbie KS, Huang Y. The effect of pH on the flow behavior of xanthan solution through porous media. *J Colloid Interf Sci* 1991; 149: 303-313.
- Mikac U, Sepe A, Kristl J, Baumgartner S. A new approach combining different MRI methods to provide detailed view on swelling dynamics of xanthan tablets influencing drug release at different pH and ionic strength. *J Control Release* 2010; 145: 247-256.