

DOLOČANJE ADHEZIJE IN MODELOV SPROŠČANJA BIOAKTIVNIH PREVLEK

Katja Andrina Kravanja, Matjaž Finšgar

Znanstveni članek

Univerza v Mariboru, Fakulteta za kemijo in kemijsko tehnologijo, Smetanova ulica 17, 2000 Maribor

POVZETEK

Perspektiven način za izboljšanje uspešnosti ortopedskih operacij je oblaganje vsadkov z bioaktivnimi prevlekami. Cilj je doseči personalizirano sproščanje aktivnih učinkovin iz prevlek za pooperativno podporo celjenja globokih in povrhnjih tkiv, odpravo vnetij, bolečine, korozije vsadkov in drugih možnih zapletov. Pri tem so ključne tako raziskave adhezije bioaktivnih prevlek na vsadku kot tudi testiranje sproščanja aktivnih učinkovin iz prevlek. Delo vključuje pregled različnih kvalitativnih in kvantitativnih testov, ki se lahko uporabijo za določanje adhezije organskih bioaktivnih prevlek. Nadalje vključuje kratek opis metode in naprav USP (angl. *United States Pharmacopeia*) ter Franzovih difuzijskih celic, s katerimi pridobivamo eksperimentalne podatke pri testiranju sproščanja aktivnih učinkovin. Predstavljeni so tudi modeli določanja kinetike sproščanja aktivnih učinkovin z uporabo matematičnih modelov, kot so ničti red, prvi red, Higuchijev, Hixon-Crowellov, Korsmeyer-Peppasov in Baker-Lonsdaleov model.

Ključne besede: bioaktivne prevleke, adhezija, sproščanje, kinetični modeli

Determination of adhesion and release models of bioactive coatings

ABSTRACT

Coating orthopedic implants with bioactive coatings is a promising way to improve the success rate of orthopedic surgeries. The goal is to achieve a personalized release of active compounds from bioactive coatings to aid in postoperative tissue healing, elimination of inflammation, pain, implant corrosion, and other complications. Testing of coating adhesion to the implant and testing of the release of active compounds from the coatings are of critical importance. This work includes an overview of various qualitative and quantitative adhesion tests that can be used to determine the adhesion of organic bioactive coatings. Furthermore, it includes a brief description of the USP (*United States Pharmacopeia*) method and Franz diffusion cells used to obtain experimental data in drug release testing. Mathematical models used to determine the release kinetics of active compounds from coatings are also presented, such as the zero-order, first-order, Higuchi, Hixon-Crowell, Korsmeyer-Peppas and Baker-Lonsdale models.

Keywords: bioactive coatings, adhesion, release, kinetic models

1 UVOD

Razvoj biomedicine je ključen pri vse pogostejšem izvajanju ortopedskih operacij, ki vključujejo uporabo vsadkov za zamenjavo sklepov in kosti oz. služijo kot podpora poškodovanim kostem [1]. Vsadki so po navadi izdelani na osnovi različnih kovinskih zlitin ali posebne keramike. V določenih primerih lahko povzročajo vnetne reakcije z veliko verjetnostjo revizijskih operacij. Ob dolgotrajnem stiku s telesnimi tekočinami se lahko pojavlja nevarnost za korozijo vsadkov, ki so iz kovinskih materialov [2]. Navedene probleme lahko razrešimo z razvojem in uporabo

bioaktivnih prevlek za oblaganje vsadkov. Te lahko individualiziramo za potrebe bolnikov, s sproščanjem aktivnih učinkovin v neposredno okolico vsadka pa stremimo k izboljšanju osteointegracije z diferenciacijo zarodnih celic v osteoblaste, doseganju protimikrobne, protivnetne in protikorozijske učinkovitosti ter zmanjševanju pooperativnih bolečin.

Zelo pomembna faktorja pri razvoju bioaktivnih prevlek sta tudi doseganje zadostne adhezije prevleke na vsadek in doseganje kontroliranega sproščanja aktivnih učinkovin iz prevlek v okolico [3,4]. Trenutno je v uporabi veliko različnih metod za testiranje adhezije oz. pritrjevanja prevlek na podlago. Pri vseh testih je ključno določiti, ali je bila okvara vezi adhezijska ali kohezijska. Pri adhezijskih okvarah se okvara pojavlja na fazni meji med prevleko in njeno podlago, pri kohezijskih pa znotraj prevleke ali podlage [5]. Kontrolirano sproščanje pomeni sproščanje aktivnih učinkovin v točno določenem (želenem) časovnem intervalu – zelo pogosto v daljšem časovnem obdobju (od nekaj dni do nekaj mesecev) [6]. Na ta način dosežemo boljše terapevtske učinke, sproščanje direktno iz prevleke vsadka pa ima prednost tudi v lokalnem delovanju [7]. Rezultat testiranja sproščanja so krivulje, ki prikazujejo koncentracijo oz. odstotek v medij sproščene aktivne učinkovine v odvisnosti od časa in jih lahko opišemo z različnimi matematičnimi modeli [8].

2 DOLOČANJE ADHEZIJE

ASTM (angl. *American Society for Testing and Materials*) definira adhezijo kot stanje, pri katerem je ena površina pritrjena na drugo zaradi medfaznih vezi (med osnovnimi delci ali molekulami) [9]. Testne metode za določanje adhezije lahko razdelimo na nukleacijske, mehanske in nedestruktivne [10]. Medtem ko so nukleacijske metode uporabne za določanje osnovne oz. atomske adhezije, so mehanske in nedestruktivne metode primernejše za merjenje praktične adhezije, ki jo določamo eksperimentalno [9].

Rezultate meritev adhezije lahko prikažemo kot silo na enoto površine ali kot delo oz. energijo, potrebno za ločitev prevleke od podlage. Adhezijsko delo opisuje enačba (2.1):

$$W_a = \gamma_s + \gamma_f - \gamma_{fs} \quad (2.1)$$

kjer je W_a adhezijsko delo, specifične površinske energije pa se nanašajo na podlago (γ_s), prevleko (γ_f) ter fazno mejo med prevleko in podlago (γ_{fs}) [9].

Če je adhezijsko delo pozitivno, je prevleka dobro pritrjena na podlago oz. imamo dobro adhezijo, in nasprotno, če je adhezijsko delo negativno. Za merjenje praktične adhezije je na voljo veliko različnih kvalitativnih in kvantitativnih metod. Primerljivost rezultatov dosežemo le, če meritve izvedemo z enako metodo in pod enakimi pogoji [10].

2.1 Kvalitativni testi adhezije

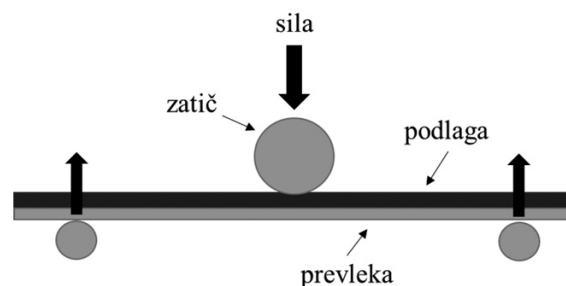
2.1.1 Test z nožem

Test adhezije z nožem (angl. *knife test*) opisuje standard ASTM D6677 [11]. Gre za preprosto metodo določanja adhezije, primerno za obravnavo debelih plasti mehkih organskih prevlek, pritrjenih na trdne podlage [5].

Pri testu v prevleko v smeri proti podlagi z nožem naredimo dve zarezi pod kotom 30° do 45° . Zarezi se sekata in tvorita obliko črke X. Konico rezila nato zapičimo v presek zarez v prevleki in jo poskušamo odstraniti od podlage. Adhezijo subjektivno določimo glede na silo, potrebno za odstranitev prevleke od podlage, in glede na velikost odstranjenega dela prevleke. Rezultate ocenimo od 0 do 10 s kriteriji, prikazanimi v tabeli 1 [12].

Tabela 1: Kriteriji ocenjevanja pri testu adhezije z nožem [12]

Ocena	Kriterij
0	Prevleka se takoj odkruši, velikost odstranjenega dela je nad 6,3 mm.
2	Prevleka se enostavno odstrani z nožem, velikost odstranjenega dela je nad 6,3 mm.
4	Prevleka z velikostjo 6,3 mm se odstrani le z blagim pritiskom noža.
6	Prevleka se težje odstrani, velikost odstranjenega dela je približno 3,2 mm.
8	Prevleka se težko odstrani, velikost odstranjenega dela je približno 1,6 mm.
10	Prevleka se zelo težko odstrani, velikost odstranjenega dela je manjša od 0,8 mm.



Slika 1: Test adhezije z upogibom; povzeto po [14].

2.1.2 Test z upogibom

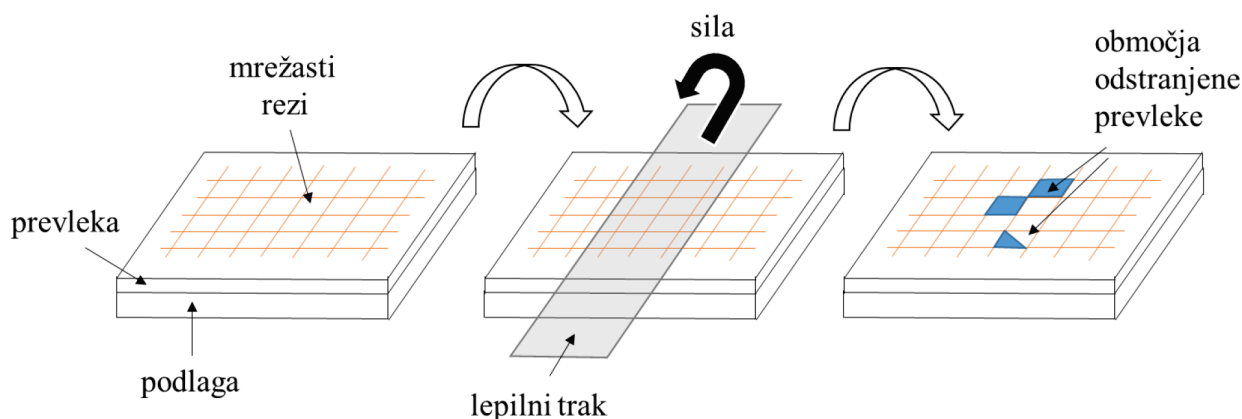
Test adhezije z upogibom (angl. *bend test*) temelji na upogibanju vzorca s strižnimi napetostmi, dokler se prevleka na vzorcu ne poškoduje. Metoda je uporabna pri širokem spektru prevlek za določanje splošne fleksibilnosti testirane prevleke in adhezije [13]. Pri eksperimentu uporabimo okrogel zatič s premerom, ki je vsaj štirikrat večji od debeline vzorca. Zatič s silo deluje na vzorec, da ga upogiba, vse dokler se prevleka ne poškoduje, kot prikazuje slika 1 [14].

2.1.3 Test z lepilnim trakom

Test adhezije z lepilnim trakom (angl. *tape test*) opisuje standard ASTM D3359. Najpogosteje se uporablja za tanke organske in polimerne prevleke [5]. Možni sta dve izvedbi:

- metoda A z X-rezom (angl. *X-cut*)
- metoda B z mrežastim rezom (angl. *cross-hatch cut*)

V obeh primerih z ostrim rezilom v prevleko zarezemo točno določen vzorec, nato nanj pritrdimo na pritisk občutljiv lepilni trak s točno določenimi adhezivnimi lastnostmi. Lepilni trak zagrabimo za prosti konec in s hitro potezo potegnemo s površine pod kotom 180° . Metoda A se uporablja pri prevlekah, debelejših od 0,127 mm. V prevleko pod kotom 30° do 45° naredimo dve zarezi, ki tvorita obliko črke X. Lepilni trak prilepimo na sredino njunega presečišča



Slika 2: Testiranje adhezije z lepilnim trakom (metoda B); povzeto po [14].

in s hitro potezo odlepimo. Metoda B (slika 2) pa se uporablja pri prevlekah, tanjših od 0,127 mm. V testirano prevleko v tem primeru z nožem s prednastavljenimi rezili za zagotavljanje vzporednosti in ustrezne razdalje med rezi izrežemo mrežasto obliko, sestavljeno iz šest do deset rezov.

Po potegu lepilnega traku s površine zarez s prostim očesom opazujemo, koliko prevleke se je odstranilo od podlage in obdržalo na traku [12]. **Tabela 2** prikazuje kriterije za vrednotenje rezultatov pri metodah A in B po standardu ASTM.

Tabela 2: Kriteriji ocenjevanja pri testu adhezije z lepilnim trakom [12]

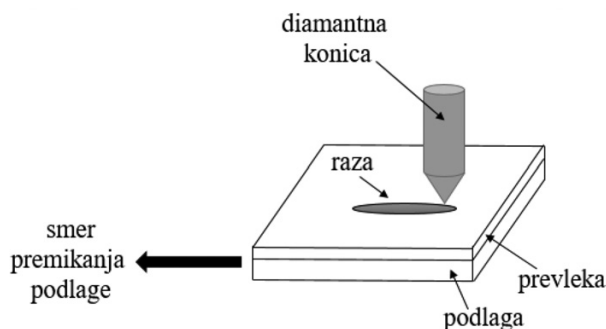
Ocena	Kriterij
0A	Prevleka se odstrani od podlage na celotnem območju X, kot tudi izven območja.
0B	Od podlage se odstrani več kot 65 % prevleke.
1A	Prevleka se odstrani od podlage na celotnem območju X.
1B	Prevleka se je v veliki meri odstranila, na lepilnem traku je možno opaziti celotne kvadrate (približno 35–65 % prevleke se odstrani).
2A	Prevleka se odstrani od podlage na območju X do razdalje 3,2 mm od zarez.
2B	Prevleka se odstrani ob zarezah in na presečiščih (15–35 %).
3A	Prevleka se odstrani na območju X do razdalje 1,6 mm od zarez.
3B	Majhni delci prevleke se odstranijo ob zarezah in na presečiščih (5–15 %).
4A	Le sledi prevleke so opazne na lepilnem traku na območju zarez ali presečišč.
4B	Majhni delci prevleke se odstranijo (manj kot 5 %).
5A	Prevleka se ne odstrani.
5B	Robovi zarez v prevleki so nespremenjeni, noben kvadrat se ne odlepi.

2.2 Kvantitativni testi adhezije

2.2.1 Test z razenjem

Test adhezije z razenjem (angl. *scrape test*) opisuje standard ASTM D2197. Gre za laboratorijski test, ki je najbolj razširjen za merjenje adhezije tankih plasti. Njegova uporaba je možna le pri gladkih in ravnih površinah [5].

Testiranje temelji na horizontalnem premikanju s prevleko prekrite podlage pod obteženo diamantno konico, pri čemer konica v prevleko vtiskuje razo (slika 3). Test lahko izvajamo s konstantno obremenitvijo konice ali pa ga ponavljamo z linearnim povečevanjem obremenitve, dokler prevleka ne odstopi od podlage [14]. Za izvajanje testa z razenjem so na voljo različni komercialno dostopni instrumenti. Obremenitev konice se giblje med 10 in 60 N, podlaga pa se premika s hitrostjo 1 cm/min [16]. Za doseganje primerljivosti rezultatov morajo biti testi izvedeni z enako obliko in obremenitvijo konice ter pri enaki hitrosti premikanja in debelini prevleke.



Slika 3: Testiranje adhezije z razenjem; povzeto po [17].

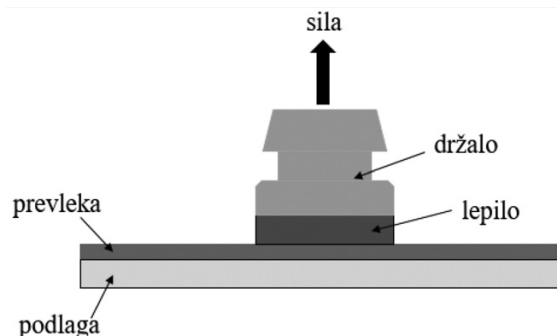
Rezultat testa je kritična vrednost obremenitve, ki se pojavi ob odstopu prevleke od podlage. Določimo jo lahko z opazovanjem raze pod mikroskopom, merjenjem koeficienta trenja ali z analizo izmerjene akustične emisije [14,16].

2.2.2 Direktni vlečni test

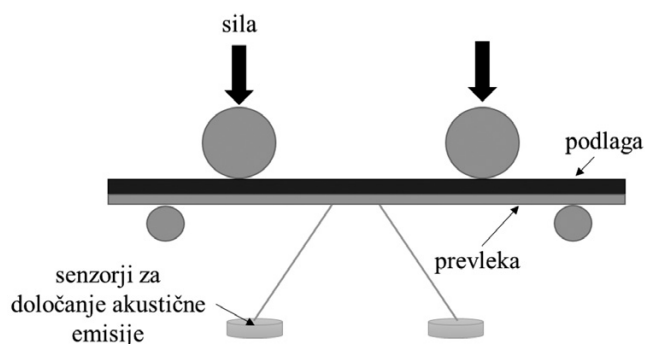
Direktni vlečni test (angl. *pull-off*) opisujeta standarda ASTM D4541 in ISO 4624 [5]. Testiranje je primerno za večino prevlek, pomembno je le, da ne reagirajo z lepilom [16].

Za testiranje se uporabljajo komercialno dostopne premične naprave, kot je Elcometer. Visoke so do približno 1 m, sestavljene pa so iz cilindričnega aluminijastega držala, ki ga pritrdimo na testirani vzorec, in vijaka, s katerim povečujemo natezno napetost držala [16], kot prikazuje slika 4. Pri testu držalo pritrdimo pravokotno (prilepimo ali prispajkamo) na testirano prevleko. Držalo postopoma obremenjujemo s privijanjem vijaka, dokler se prevleka ne odstrani od podlage. Rezultat testa je kritična natezna napetost v MPa, pri kateri prevleka odstopi od podlage [14]. Nekateri naprave namesto mehanskega obremenjevanja z vijakom uporabljajo hidravlično ali pnevmatsko obremenjevanje [5].

Test ima dve pomanjkljivosti. Prva se kaže pri rezultatih v obliki natezne napetosti, ki niso primerljivi z rezultati drugih testnih metod za določanje adhezije. Druga pomanjkljivost pa je v omejenosti



Slika 4: Testiranje adhezije z direktnim vlečnim testom; povzeto po [14].



Slika 5: Testiranje adhezije s štiritočkovnim upogibom; povzeto po [16].

eksperimenta z močjo pritrditve držala na prevleko. Če je adhezija prevleke na podlago večja od pritrditve držala na prevleko, je ne moremo izmeriti [14].

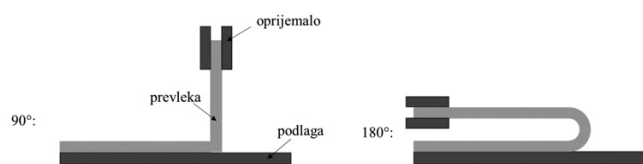
2.2.3 Test s štiritočkovnim upogibom

Testiranje adhezije s štiritočkovnim upogibom (angl. *four-point bend test*) daje v primerjavi z osnovnim testom z upogibom kvantitativne rezultate, saj ponuja informacijo o deformaciji oz. obremenitvi, pri kateri pride do poškodbe prevleke [13].

Metoda temelji na uporabi valjev, ki so na štirih mestih v kontaktu s testiranim vzorcem. Dva valja postavimo na vrh vzorca, po navadi 2 cm narazen, dva pa pod vzorec 4 do 6 cm narazen, kot prikazuje **slika 5**. Vzorec mora biti pravokotno postavljen med štiri valje, nato pa enakomerno povečujemo površinsko napetost na tisti strani vzorca, ki ima prevleko, vse dokler ne pride do poškodbe prevleke. Za detekcijo poškodb uporabimo akustično emisijo. Za določitev kritične napetosti je treba eksperiment ponoviti vsaj trikrat [16].

2.2.4 Test z luščenjem

Test z luščenjem (angl. *peel test*) lahko uporabljamo pri fleksibilnih vzorcih, ki se lahko upogibajo za najmanj 90° in imajo prevleko debeline največ 0,125 mm [13,16]. Pri testu oprijemalo pritrdimo na



Slika 6: Test adhezije z luščenjem; povzeto po [19].

prevleko s spajkanjem ali z lepilom. Oprijemalo postopoma obremenimo, da s silo lušči (angl. *peel*) prevleko od njene podlage. Obstajata dve izvedbi testa v odvisnosti od kota (**slika 6**), ki se vzdržuje med eksperimentom. Oprijemalo lahko lupi prevleko pod kotom 90° ali 180° glede na podlago. Test je izvedljiv, če je adhezija prevleke na podlago šibkejša od adhezije oprijemala na prevleko. Rezultat po navadi določimo kot silo, potrebno za luščenje prevleke od podlage na enoto dolžine vzorca (N/25 mm ali N/50 mm v odvisnosti od širine vzorca) [16,18].

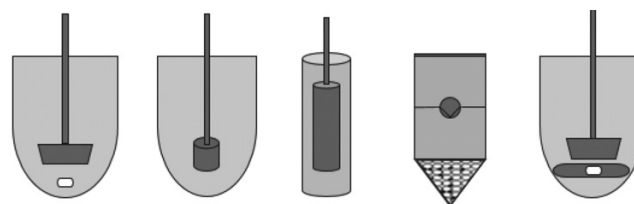
3 IN VITRO SPROŠČANJE AKTIVNIH UČINKOVIN

Testi sproščanja sodijo med analitske metode, ki se uporabljajo za pridobivanje profilov sproščanja aktivnih učinkovin iz trdnih nosilcev (kapsul, tablet, bioaktivnih prevlek ipd.). Cilj *in vitro* testov sproščanja je optimizacija sproščanja in napoved obnašanja *in vivo* [20,21].

3.1 USP-metode in naprave

In vitro sproščanje aktivnih učinkovin iz trdnih nosilcev najpogosteje merimo z napravami in standardi USP (angl. *United States Pharmacopeia*) [21]. Različne izvedbe USP-naprav so prikazane na **sliki 7**.

Njihov princip delovanja je podoben, najpogosteje pa se uporabljata napravi s košaro in z veslastim mešalom. Posodo za raztapljanje napolnimo s tekočim medijem, ki simulira telesno tekočino in jo vzdržujemo pri temperaturi 37 °C. Kot medij uporabljamo predvsem vodne raztopine s pH med 1,2 in 8,5, v odvisnosti od tega, za katero telesno tekočino gre. Priporočen volumen tekočega medija v posodi za raztapljanje je 900 mL. Vanjo potopimo trden nosilec z vsebovano aktivno učinkovino, nato pa nastavimo hitrost vrtenja mešala, ki je med 50 in 100 obrati na minuto. Med mešanjem v določenih časovnih intervalih poteka vzorčenje. Analizo količine sproščene aktivne učinkovine pogosto izvedemo s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC) ali spektroskopijo UV-VIS [21].



Slika 7: Izvedbe USP-naprav: a) naprava z veslastim mešalom, b) naprava s košaro, c) batni valj, d) pretočna celica in e) naprava z veslastim mešalom nad diskom; povzeto po [22].

3.2 Franzove difuzijske celice

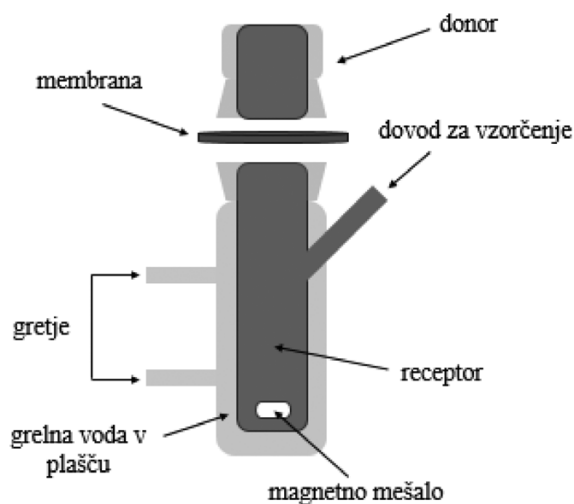
Eden od načinov določanja profilov sproščanja iz trdnih nosilcev je tudi uporaba Franzovih difuzijskih celic. Njihova primarna uporaba sicer temelji na določanju permeabilnosti kože, ki jo simulira posebna membrana. Ta je s kleščami vpeta med dve komori, imenovani donor in receptor (slika 8). Pri transdermalni dostavi zdravil potuje aktivna učinkovina iz donorja preko membrane do receptorja. Receptor je napolnjen z medijem, v katerem poteka sproščanje. Mešanje v receptorju izvajamo z magnetnim mešalom, temperaturo pa posredno vzdržujemo z vodno kopeljo pri 37 °C [23,24].

Pri določanju profila sproščanja aktivnih učinkovin iz bioaktivnih prevlek nosilce potopimo na dno receptorja. Ob konstantnem mešanju in vzdrževanju telesne temperature poteka vzorčenje avtomatsko. Določitev količine aktivne učinkovine poteka s HPLC ali s spektroskopijo UV-VIS (podobno kot pri USP-metodi) [25].

3.3 Kinetični modeli

Profile sproščanja podajamo kot odvisnost sproščene aktivne učinkovine od časa (kinetičnimi modeli). Njihovo razumevanje je priročno za načrtovanje in optimizacijo nosilcev aktivnih učinkovin ter za opisovanje *in vitro* kot tudi *in vivo* procesa sproščanja [26]. Kinetika sproščanja je odvisna od kristaliničnosti, velikosti delcev, topnosti in količine aktivnih učinkovin [27].

Enostaven način določanja kinetike sproščanja je vstavljanje eksperimentalnih podatkov, tj. koncentracij sproščene aktivne učinkovine v odvisnosti od časa, v različne linearizirane oblike matematičnih modelov. Sledi grafični izris za vsak lineariziran matematični model in izdelava linearne regresije za pridobljene



Slika 8: Franzova difuzijska celica; povzeto po [24].

točke. Kot kriterij za ustreznost modela pogosto zastavimo, da je najustreznejši model tisti, ki ima koeficient korelacije najbližje vrednosti 1 [28].

3.3.1 Ničti red

Ničti red se uporablja za opisovanje različnih tipov počasnega sproščanja aktivnih učinkovin iz stabilnih, nespreminjajočih se nosilcev. V poštev pride pri opisovanju raznih transdermalnih sistemov, matriksov s slabo topnimi učinkovinami, v primeru uporabe prevlek ali pri osmotskih sistemih. Kinetika sproščanja aktivnih učinkovin iz nosilcev ničtega reda je neodvisna od koncentracije aktivne učinkovine [29]. Opišemo jo lahko z enačbo (3.1):

$$\frac{dc}{dt} = -k \quad (3.1)$$

kjer je dc/dt sprememba koncentracije (c) aktivne učinkovine po času (t) in k konstanta hitrosti sproščanja.

Z integracijo enačbe (3.1) dobimo linearizirano obliko kinetike sproščanja ničtega reda, ki jo podaja enačba (3.2):

$$c_t = c_0 - kt \quad (3.2)$$

kjer je c_t koncentracija sproščene aktivne učinkovine pri času t in c_0 začetna koncentracija sproščene aktivne učinkovine (pri $t = 0$).

Z grafičnim prikazom eksperimentalno določenih vrednosti c_t (os y) v odvisnosti od t (os x) dobimo premico z naklonom $-k$ [27].

3.3.2 Prvi red

Model pride v poštev pri raztapljanju v vodi dobro topnih aktivnih učinkovin, ki se sproščajo iz poroznih nosilcev. Uporablja se lahko za opisovanje absorpcije ali izločanje aktivnih učinkovin. Kinetika sproščanja aktivnih učinkovin po prvem redu je odvisna od koncentracije aktivne učinkovine [30]. Podaja jo enačba (3.3):

$$\frac{dc}{dt} = -kc \quad (3.3)$$

Iz enačbe (3.3) dobimo po integraciji in logaritmiranju enačbo (3.4):

$$\log c_t = \log c_0 - \frac{kt}{2,303} \quad (3.4)$$

Eksperimentalne podatke prikažemo na grafu v obliki premice, kjer os y predstavljajo vrednosti $\log c_t$, os x pa t . Presek predstavlja $\log c_0$, naklon pa $-k/2,303$ [27].

3.3.3 Higuchijev model

Higuchi je leta 1961 izdelal najpogosteje uporabljen matematični model za opisovanje sproščanja aktivnih učinkovin, dispergiranih v homogenih, lipofilnih in planarnih trdnih nosilcih. Model temelji na naslednjih predpostavkah:

- koncentracija aktivne učinkovine v nosilcu je veliko večja od njene topnosti
- difuzija poteka le v eni smeri (robovi so zanemarljivi)
- delci aktivne učinkovine so veliko manjši od debeline nosilca
- nabrekanje in raztapljanje nosilca sta zanemarljivi
- difuzivnost je konstantna
- v mediju za raztapljanje se aktivna učinkovina popolnoma posede na dno [30]

Model podaja enačba (3.5):

$$f_i = Q = \sqrt{D \cdot (2c_t - c_s) c_s t} \quad (3.5)$$

kjer je Q količina sproščene aktivne učinkovine v času t na enoto površine, c_s topnost aktivne količine v mediju matriksa in D difuzijski koeficient.

Obstaja več izvedb Higuchijevega modela, ki so prilagojene tudi za heterogene porozne nosilce z majhno količino aktivne učinkovine [26]. Najpogosteje pa se uporablja kar poenostavljena oblika Higuchijevega modela, ki jo podaja enačba (3.6):

$$c_t = K_H \sqrt{t} \quad (3.6)$$

kjer je K_H Higuchijeva konstanta sproščanja.

Linearizacijo grafično pridobimo ob izrisu koncentracije c_t (os y) v odvisnosti od kvadratnega korena časa \sqrt{t} (os x), naklon premice pa predstavlja vrednost Higuchijeve konstante K_H [30].

3.3.4 Hixon-Crowellov model

Hixon-Crowellov model opisuje sproščanje v primeru spreminjanja specifične površine in premera aktivne učinkovine ali nosilca. Predpostavlja le, da je velikost vseh delcev aktivne učinkovine enaka. Enačba (3.7) prikazuje Hixon-Crowellov model in temelji na uporabi kubičnih korenov:

$$\sqrt[3]{c_0} - \sqrt[3]{c_t} = K_{HC} t \quad (3.7)$$

kjer je K_{HC} Hixon-Crowellova konstanta sproščanja.

Linearno funkcijo pridobimo kot kubični koren preostanka koncentracije aktivne učinkovine v nosilcu $\sqrt[3]{c_0} - \sqrt[3]{c_t}$ (os y) v odvisnosti od časa t (os x). Naklon premice predstavlja Hixon-Crowellova konstanta [27].

3.3.5 Korsmejer-Peppasov model

Korsmejer je leta 1983 s sodelavci predlagal model, s katerim lahko enostavno določimo mehanizem sproščanja aktivnih učinkovin iz polimernih nosilcev

(npr. hidrogelov). Model med sproščanjem vključuje možnost nabrekanja nosilca zaradi difuzije tekočine v nosilec, geliranje in raztapljanje polimernega matriksa. Za določanje mehanizma sproščanja uporabimo podatke le prvih 60 % sproščene aktivne učinkovine [25]. Model popisuje enačba (3.8):

$$\frac{c_t}{c_\infty} = Kt^n \quad (3.8)$$

kjer je c_∞ ravnotežna koncentracija aktivne učinkovine, K konstanta hitrosti sproščanja in n eksponent sproščanja.

Vrednost n najlažje dobimo ob linearizaciji z logaritmiranjem enačbe. Grafični prikaz prvih 60 % sproščene aktivne učinkovine ima na osi y logaritem deleža sproščene aktivne učinkovine $\log(c_t/c_\infty)$ in na osi x logaritem časa $\log t$, rezultat pa je premica s presekom $\log K$ in naklonom n [27].

Mehanizem sproščanja lahko določimo v odvisnosti od geometrije nosilca in vrednosti n kot Fickova difuzija ali pa ne-Fickov transport (anomalni transport, primer II in super primer II), kot prikazuje **tabela 3**.

Tabela 3: Mehanizmi sproščanja aktivnih učinkovin po Korsmejer-Peppasovem modelu [26]

Mehanizem sproščanja	Geometrija	Eksponent sproščanja n
Fickova difuzija	planarna	0,50
	cilindrična	0,45
	okrogla	0,43
anomalni transport	planarna	$0,50 < n < 1,00$
	cilindrična	$0,45 < n < 0,89$
	okrogla	$0,40 < n < 0,85$
primer II	planarna	1,00
	cilindrična	0,89
	okrogla	0,85
super primer II	planarna	$n > 1,00$
	cilindrična	$n > 0,89$
	okrogla	$n > 0,85$

3.3.6 Baker-Lonsdalov model

Baker in Lonsdale sta leta 1974 Higuchijev model preuredila tako, da sta z njim lahko opisala sproščanje iz okroglih nosilcev, najpogosteje mikrokapsul oz. mikrosfer. Model prikazuje enačba (3.9):

$$\frac{3}{2} \left(1 - \frac{c_t}{c_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \frac{c_t}{c_\infty} = Kt \quad (3.9)$$

Na grafu so na osi y vrednosti $\frac{3}{2} \left(1 - \frac{c_t}{c_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \frac{c_t}{c_\infty}$ in na osi x čas t . Naklon premice predstavlja vrednost konstante sproščanja K [30].

4 SKLEP

Na izbiro je več testov za določanje adhezije bioaktivnih prevlek. Medtem ko podajajo kvalitativni testi le podatke o splošni adheziji, so kvantitativni testi primernejši za numerično določanje eksperimentalne adhezije. Njihovi največji pomanjkljivosti sta neprilagodljivost rezultatov pri uporabi različnih testov in neprilagodljivost za uporabo pri različnih tipih vzorcev. S prihodnjimi raziskavami bi bilo tako treba poiskati univerzalen kvantitativen test za določanje adhezije.

Pri razvoju bioaktivnih prevlek je pomembno tudi doseganje kontroliranega sproščanja aktivnih učinkovin. Da se lahko oblikujejo prevleke s točno določenimi oz. vnaprej znanimi profili sproščanja, je nujno razumevanje matematičnih modelov, ki podajajo odvisnost sproščanja aktivnih učinkovin od časa. Predmet raziskav so predvsem kinetični modeli pri realnih fizioloških pogojih v telesu.

5 LITERATURA

- [1] N. Kose, A. Ayse Kose, Chapter 7 - Application of Nanomaterials in Prevention of Bone and Joint Infections, v: M. Rai, K. Kon (ur.), Nanotechnology in Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Infectious Diseases, *Academic Press*, Boston, 2015, dostopno na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128013175000074>
- [2] B. Priyadarshini, M. Rama, Chetan, U. Vijayalakshmi, *J. Asian Ceram. Soc.*, 7 (2019) 4, 397–406
- [3] B. G. X. Zhang, D. E. Myers, G. G. Wallace, M. Brandt, P. F. M. Choong, *Int. J. Mol. Sci.*, 15 (2014) 7, 11878–921
- [4] S. Freiberg, X. X. Zhu, *Int. J. Pharm.*, 282 (2004) 1, 1–18
- [5] Test Methods for Coating Adhesion, Resources, DeFelsko, dostopno na: <https://www.defelsko.com/resources/test-methods-for-coating-adhesion>
- [6] S. R. Benhabbour, M. Kovarova, C. Jones, D. J. Copeland, R. Shrivastava, M. D. Swanson MD, *Nat. Commun.*, 10 (2019) 1, 4324
- [7] C. Pan, Z. Zhou, X. Yu, *J. Orthop. Surg.*, 13 (2018) 1, 220
- [8] X.-Y. Lu, D.-C. Wu, Z.-J. Li, G.-Q. Chen, Chapter 7 - Polymer Nanoparticle, v: A. Villaverde (ur.), Progress in Molecular Biology and Translational Science, *Academic Press*; 2011, dostopno na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124160200000073>
- [9] D. S. Rickerby, *Surf. Coat. Technol.*, 36 (1988) 1, 541–557
- [10] M. Čekada, *Vakuumist*, 20 (2000) 3-4, 4–7, dostopno na: http://www.dvts.si/arhiv/2000/2000_3-4/2000_3-4_2_100dpi.pdf
- [11] D01 Committee. Test Method for Evaluating Adhesion by Knife, *ASTM International*, dostopno na: <http://www.astm.org/cgi-bin/resolver.cgi?D6677-18>
- [12] Coating Adhesion Testing Using Knife/Tape Methods, *KTA-Tator*, 2018 dostopno na: <https://kta.com/kta-university/coating-adhesion-testing-knife-tape/>
- [13] B. Duncan, L. Crocker, Review of Tests for Adhesion Strength, *National Physical Laboratory*, Middlesex, 2001
- [14] Adhesion tests, dostopno na: https://www.substech.com/dokuwiki/doku.php?id=adhesion_tests
- [15] Z. Raheem, Standard Test Methods for Measuring Adhesion by Tape Test 1, 2019
- [16] A. S. Maxwell, Review of Test Methods for Coating Adhesion, *National Physical Laboratory*, Teddington, 2001, dostopno na: <https://eprintspublications.npl.co.uk/2077/1/MATC49.pdf>
- [17] Schematic of scratch adhesion test, modified with permission from Ref ..., dostopno na: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-of-scratch-adhesion-test-modified-with-permission-from-Ref-68_fig10_263607497
- [18] Peel Adhesion Test – 90° and 180° Peel Test, *Impact Solutions*, 2018, dostopno na: <https://www.impact-solutions.co.uk/peel-adhesion-test/>
- [19] B. A. Morris, 10 – Adhesion, v: B. A. Morris (ur.), The Science and Technology of Flexible Packaging, *William Andrew Publishing*, Oxford, 2017, str. 351–400. dostopno na: <http://www.science-direct.com/science/article/pii/B9780323242738000101>
- [20] K. Gowthamarajan, Sachin Kumar Singh, *Dissolution Technol*, August 2010, 24–32
- [21] In Vitro Dissolution Testing For Solid Oral Dosage Forms, *LLS Health CDMO*, 2019 dostopno na: <https://lubrizolcdmo.com/technical-briefs/in-vitro-dissolution-testing-for-solid-oral-dosage-forms/>
- [22] Introduction to Dissolution Testing, Accessories & Methods, cGMP Handheld Raman NIR LIBS Spectrometers, dostopno na: <https://antech.ie/introduction-to-dissolution-testing/>
- [23] O. Guillard, B. Fauconneau, F. Favreau, A. Marraud, A. Pineau, *Toxicol. Mech. Methods*, 22 (2011) 3, 205–210
- [24] S. Patel, C. Aundhia, D. Seth, N. Shah, K. Pandya, Emulgel: A Novel Approach For Topical Drug Delivery System, *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 3 (2016) 9, 501-506.
- [25] U. Maver, K. Khanari, M. Žižek, L. Gradisnik, K. Repnik, U. Potočnik, *Carbohydr. Polym.*, 230 (2020), 115612
- [26] M. L. Bruschi (ur.) 5 - Mathematical models of drug release. v: Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems, Woodhead Publishing; 2015, str. 63–86. dostopno na: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081000922000059>
- [27] Singhvi Gautam, Mahaveer Singh, *Int. J. Pharmaceutical Stud. Res.*, II (2011) I, 77–84
- [28] A. O. Nur, J. S. Zhang, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 26 (2000) 9, 965–969
- [29] Paulo Costa, Jose Manuel Sousa Lobo, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 13 (2001) 2, 123–133
- [30] S. Dash, P. N. Nath, P. Chowdhury, *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug research*, 67 (2010) 3, 217–223