



CHALMERS

Framtagandet av orala individanpassade läkemedelsformuleringar

Tillverkning av 3D-skrivna tabletter

Kandidatarbete inom civilingenjörsprogrammen kemiteknik, kemiteknik med fysik och bioteknik
KBTX10-18-08

2018-05-14

Författare:

Mirjana Jakic
Lowe Larsson
Jennie Lindström
Otto Magnusson,
Tova Eurén Magnusson
Elin Westroth

Handledare:

Anette Larsson

Examinator:

Anna Martinelli

Förord

Ett särskilt tack vill vi ge till vår handledare Anette Larsson som har möjliggjort projektet och gett oss handledning under arbetets gång.

Vi vill även tacka Robin Nilsson som hjälpte oss att 3D-skriva tabletter, Rydviha Govender som hjälpte oss med apparatur och Emil Stenlund som gav oss vägledning i användandet av CAD.

Abstract

In order to minimize side effects in the treatment of diseases it is desirable that the drug concentration in the blood is maintained at an even level for a long period of time. More efficient treatment methods can be achieved through personalised medicine that matches individual patient's needs. The manufacturing process is thus an important factor in terms of producing personalized medicine. The aim of this project was to examine 3D-printing as a manufacturing method for making tablets out of filaments produced by extrusion technology. The API release rate for both tablets and filaments was also investigated. In this study, new filaments were created and characterized out of seven different polymers and two APIs to find the one best suited for 3D-printing. The rate of release for the filaments and tablets was tested in USP-baths and analysed by means of UV-vis-spectroscopy and the Power law. The results from the extrusion-process, as well as the filaments' rate of release showed that Soluplus® was the polymer for which the rheological properties were best suited for 3D-printing. Tablets consisting of Soluplus®, 5 weight-% felodipine and 10 weight-% PEG M_w 1500 were printed in a 3D printer. The rate of release for the 3D-printed tablets was compared to the filament of the same composition, as well as press-produced tablets of Soluplus® and 15 weight-% felodipine. The result of this revealed that the 3D-printed tablet had a higher rate of release than the press-made tablet, but slower rate of release than the filament. Upon analysis of release-data for all the extruded filaments, HPMC polymers of different molecular weights showed similar behaviour in their release-profiles. Furthermore, PVA demonstrated the highest rate of release among the polymers investigated in this project and ibuprofen expressed a higher rate of release compared to felodipine. It was thus shown that the choice of polymer, the concentration of API and the API's solubility were factors that influenced the rate of release. The results of this study open promising paths towards a new era of personalised medicine where the 3D-printer will play a major role.

Sammanfattning

För att minimera biverkningar vid behandlingen av många sjukdomstillstånd är det eftersträvansvärt att läkemedelskoncentrationen i blodet håller sig på en jämn nivå under en längre tid. Ytterligare effektivisering av behandling med läkemedel kan uppnås genom individanpassade läkemedelsformuleringar baserade på patientens behov. Tillverkningsprocessen är en viktig faktor för att kunna tillgodose marknadens behov av individanpassad medicin. Syftet med detta projekt var att undersöka 3D-skrivning som tillverkningsmetod för att göra tabletter av filament framtagna med extruderingsteknik. Frisättningen av API från både tabletter samt filament undersöktes också. I denna studie skapades och karakteriserades nya filament utifrån sju olika polymerer och två APIer för att hitta det med bäst lämpade egenskaper för 3D-skrivning. Frisättningen för de framtagna filamenten och tablettorna testades i USP-bad och analyserades med hjälp av UV-vis-spektroskopi och potenslagen. Resultaten från extruderingen och frisättningen av filamenten visade att Soluplus® var den polymer vars reologiska egenskaper lämpade sig bäst för 3D-skrivning. Tabletter bestående av Soluplus®, 5 vikt-% felodipin och 10 vikt-% PEG M_w 1500 skrevs ut med 3D-skrivare. De 3D-utskrivna tablettornas frisättning jämfördes med filament av samma sammansättning, samt med pressade tabletter av Soluplus® och 15 vikt-% felodipin. Resultatet av detta visade att den 3D-producerade tablettens frisättning hade en högre frisättningshastighet än den press-tillverkad tablettens, men långsammare frisättning än filamentet av samma sammansättning. Vid analysen av frisättningsdatan för alla de filament som extruderats fram uppvisade HPMC-polymererna av olika molekylvikter liknande frisättningsbeteende, PVA visade högst frisättningshastighet av de undersökta polymererna samt visades att ibuprofen frisätts snabbare än felodipin. Således visade sig valet av polymer, dosen av API samt den aktiva substansens löslighet vara faktorer som påverkar frisättningen. Studiens resultat inger goda förhoppningar om att 3D-skrivningstekniken i framtiden kan bana väg för en ny våg av individanpassad medicin.

Nomenklatur

A – Absorbans.

Amorf polymer – Polymer i oordnad struktur.

API – Aktiv substans, *Active pharmaceutical ingredient*.

A_s – Areal av interfasen.

c – koncentration av aktiv substans.

CAD - Computer Aided Design.

C_b – Koncentration i bulken.

C_s – Koncentration i interfasen.

Degraderingstemperatur – Temperatur då ett ämne bryts ned eller sönderdelas.

D_m – Gelens diffusionskonstant.

f_1 – Andelen frisatt aktiv substans vid en tid, t.

Felodipin - 4-(2,3-Diklorofenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridinkarboxylsyreetylmetyler.

Filament – Fiberliknande tråd bestående av aktiv substans och polymer.

HPMC-AS – Hydroxypropylmetylcellulosa acetyl succinat.

HPMC-HME – Hydroxypropylmetylcellulosa Hot Melt Extrusion.

Ibuprofen – p-isobutylhydratropasyra.

K – Konstant.

K_m – Partitionskoefficienten.

Kristallin polymer – Tätpackad polymer i ordnad struktur.

l – Längd.

\dot{m} - Massans tidsderivata.

MCC – Avicel, microcrystalline cellulose.

M_w – Molekylvikt (PEG).

η - Lösningens dynamiska viskositet.

n – Nummer.

Na_2HPO_4 – Dinatriumfosfat

NaH_2PO_4 – Mononatriumfosfat

NSAID – Icke steroida antiinflammatoriska/antireumatiska läkemedel.

PCL – Polykaprolakton.

PEG – Polyetylglykol.

PLA- Polylaktid.

Polymer – Kemisk förening bestående av många ihoplänkade monomerer.

PVA – Polyvinylalkohol.

r – Partikelradien.

rpm – *revolutions per minute*.

SDS – Natriumdodecylsulfat.

T – Temperatur.

t – Tid.

T_{deg} – Degraderingstemperatur.

Terapeutiskt fönster – Dosintervallet mellan den minsta effektiva dosen och den minsta toxiska dosen.

T_f – Flytttemperatur.

T_g – Glastemperatur.

T_m – Smälttemperatur.

USP-bad - United States Pharmacopoeia-bad.

x – Avstånd.

ϵ – Extinktionskoefficient.

Innehållsförteckning

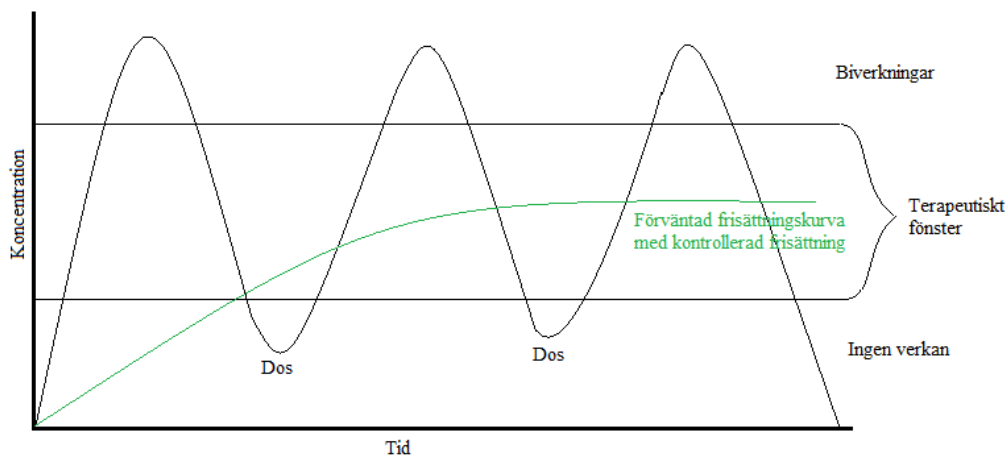
1. Inledning	1
1.1 Bakgrund.....	1
1.2 Syfte	2
1.3 Tillvägagångssätt	2
1.4 Avgränsningar.....	2
2. Teori.....	3
2.1 Polymerers egenskaper	3
2.2 Polymerer som används	4
2.3 Aktiva substanser	6
2.4 Kontrollerad frisättning och dess kinetik	7
2.5 3D-skrivning inom det medicinska området.....	10
3. Analysmetoder och apparatur i teorin.....	10
3.1 Smältextruder	10
3.2 Frisättningsbad	10
3.3 UV-vis-spektroskopi	10
3.4 3D-skrivare	11
3.5 Tablettpressning.....	11
4. Material och metoder	12
4.1 Material	12
4.2 Extrudering av polymerer	12
4.3 Frisättning API.....	12
4.4 3D-skrivning av filament	13
4.5 Pressning av tabletter	13
5. Resultat	14
5.1 Extrudering	14
5.2 3D-skrivning och tablettpress	16
5.3 Frisättning hos filament	17
5.3.1 Frisättning av API i HPMC-filament.	17
5.3.2 Frisättning av API i PVA- och Soluplus®-filament	18
5.3.3 t50	20
5.3.4 Frisättning enligt potenslagen	20
5.4. Frisättning hos tabletter.....	21
6. Diskussion.....	23
6.1 Extrudering	23
6.2 3D-skrivning och pressning av tabletter	23
6.3 Jämförelse mellan HPMC-polymerer	24
6.4 Jämförelser mellan polymertyper.....	24
6.5 Jämförelse av APIer	25
6.6 Jämförelse av produkter	25

6.7 Felkällor	26
6.8 Förbättringar	27
7. Slutsats	27
Källförteckning	28
Bilaga 1	1-i
Bilaga 2	2-i
Bilaga 3	3-i
Bilaga 4	4-i
Bilaga 5	5-i
Bilaga 6	6-i

1. Inledning

Många av de kommersiella läkemedel som finns på marknaden idag syftar till att hålla läkemedelskoncentrationen i blodet över den minsta effektiva koncentrationen, men under den minsta toxiska koncentrationen. (1) Det terapeutiska fönstret är benämningen på detta dosintervall och det är inom dess gränser som läkemedlet ger effekt utan att orsaka onödigt mycket biverkningar, se Figur 1. (2)

Ett problem med dagens kommersiella läkemedel är att de uppvisar stora fluktuationer i en blodkoncentration-tidskurva. 75-80% av de allvarigare biverkningar som rapporterats från användandet av läkemedel har uppstått på grund av felaktig dosering. (3) Snäva terapeutiska fönster kräver större övervakning av blodkoncentrationen, eftersom det krävs intag med jämnare mellanrum för att behålla dosen vid en önskad nivå. En jämnare koncentrationnivå kan åstadkommas genom kontrollerad frisättning, se Figur 1. Genom att förlänga frisättningen kan antalet gånger ett läkemedel behöver intas reduceras och således minskar även risken för att effekten skall variera kraftigt under dagen. (1)



Figur 1. Terapeutiskt fönster.

Ett sätt att uppnå förlängd frisättning är genom att skapa system med polymerer som bärare av aktiv substans, *active pharmaceutical ingredient* (API). Dessa system resulterar i ökad effektivitet av läkemedlet, reducerade biverkningar samt ökat välmående hos patienten. Polymerbaserade orala läkemedelsformuleringar möjliggör behandlingar som inte skulle vara möjliga med konventionella metoder. (4) Flera av dagens läkemedel använder polymerer som bärande matriser och ytterligare ett antal genomgår kliniska tester för att kunna användas vid behandling av olika sjukdomar. (5)

1.1 Bakgrund

För att kunna uppnå en högre grad av individanpassning av läkemedel är tillverkningsprocessen en avgörande faktor. Av de traditionella sätt som en tablett tillverkas på idag är tablettpressning en vanligt förekommande metod då den lämpar sig väl för massproduktion. (6) I nuläget kan alltså tablettpressen tillverka betydligt fler tabletter på kortare tid än en 3D-skrivare, men denna tillverkningsprocess är omodern och bristfällig med hänseende på parametrar som processkapacitet och tillverkningsflexibilitet. (6)

3D-skrivning som produktionsmetod är ett bra val när möjligheten till komplexa produkter samt personligt anpassade läkemedel, som kan tillverkas på begäran, värderas högre än massproduktion. (6) Det som gör 3D-skrivaren fördelaktig i detta hänseende är att läkemedelsformuleringar kan tillverkas i komplexa geometrier där frisättningen av den aktiva substansen styrs genom förändrad ytearea. 3D-skrivningstekniken öppnar även upp för möjligheten att skapa orala tabletter innehållande flera aktiva substanser, så kallade polypiller. (7) 3D-skrivning har därför potential att vara den teknik som skapar en ny epok av personliga läkemedel då den möjliggör tillverkning av tabletter med skraddarsydda doser. (7) Ytterligare individanpassning kan göras för personer med sväljsvårigheter eftersom mindre, men fler tabletter då kan 3D-skrivas. (8) Vidare kan onödiga biverkningar reduceras och behandlingen av barn och äldre förenklas då läkemedelsformuleringen kan anpassas efter patientens massa eller ålder med hjälp av 3D-skrivaren. (6)

En starkt begränsande faktor för 3D-skrivning som produktionsmetod är bristen på utskrivningsbara material. För att 3D-skriva krävs filament, fibertrådar, som matas in i skrivaren för att skapa olika strukturer, motsvarande bläck eller laser i traditionella skrivare. När filament skapas värms pulver av polymer upp till en smälta som formas till filament med extruderings teknik. För att filament ska kunna användas för 3D-skrivning ställs höga krav på dess utformning, som exempelvis homogen blandning, rätt viskositet och önskade mekaniska egenskaper. Filamenten som matas in i en 3D-skrivare behöver dessutom upphettas ytterligare 40-50 °C jämfört med temperaturen som krävs för att framställa filamentet i extrudern, vilket innebär en stor utmaning när aktiva substanser och polymerer har låg degraderingstemperatur. (9)

Extruderingsprocessen innebär tillverkningen av filament av en viss diameter som sedan krävs för inmatning i 3D-skrivaren. Eftersom extruderingsprocessen är ett fundamentalt steg vid 3D-utskrivning av tabletter är det också ett utslagsgivande moment i processen. För att skapa filamenten används en strängsprutningsmaskin, *hot melt extruder* (HME). Denna typ av apparat är i sig ett hinder då den i flera fall inte kan tillhandahålla tillräcklig blandning mellan API och polymer. Vidare måste det smälta materialet stelna direkt efter utskrift för att åstadkomma en korrekt uppbyggnad av 3D-objektet efter den förprogrammerade konstruktionen. Dessa krav innebär att polymeren som används måste vara extremt termoplastisk, vilket de flesta läkemedelsbärande polymerer ej är. (10) De polymerer som i störst grad har undersökts idag för 3D-utskrivning av läkemedelsformuleringar är polyvinylalkohol (PVA), polylaktid (PLA) och polykaprolakton (PCL). (10) Aktiva substanser och polymerer interagerar olika med varandra beroende på dess kemiska struktur. Det kan innebära att enbart ett fåtal polymerer är kompatibla med en enskild aktiv substans. Vilket motiverar varför det är av intresse att undersöka och karakterisera fler polymerer än de få som används idag.

3D-skrivningstekniken är unik jämfört med andra tillverkningsalternativ när det gäller flexibilitet, produktkomplexitet och genomströmning. (6) Farmaceutisk egenblandning förekommer inom sjukvården i USA då det råder brist på tillgängliga blandningar av rätt dos, vilket visar på efterfrågan av individanpassade läkemedel. (11) En digital styrning av tabletters sammansättning banar väg för stora innovationer inom omedelbar frisättning, kontrollerad frisättning samt kombinationsläkemedel då läkemedelsformuleringens struktur i stor grad påverkar dess frisättning i kroppen. (7)

1.2 Syfte

Projektets syfte är att undersöka möjligheten att 3D-skriva tabletter med hjälp av icke tidigare karakteriserade filament samt analysera frisättningstiden för dessa läkemedelsformuleringar som framställts med hjälp av extrudering. Målet är att kunna dra slutsatser om eventuella möjligheter för individanpassning av läkemedel med avseende på dos och geometri samt diskutera metodens framtidsutsikter ur ett samhällsperspektiv.

1.3 Tillvägagångssätt

I projektets inledande fas extruderades sex utvalda polymerer av 0-, 5-, 15- och 30 vikt-% API, för att undersöka polymerernas kompatibilitet med de två valda aktiva substanserna. Ytterligare en polymer, redan optimerad för 3D-skrivning, extruderades också med API som modell för 3D-skrivningsprocessen. Därefter genomfördes och analyserades frisättningsförsök. En urvalsprocess gjordes för att välja ut det bäst lämpade filamentet för 3D-skrivning baserat på resultaten från frisättningsexperimenten samt extruderingsprocessen. I nästa steg optimerades filamentet med mjukgörande hjälpämnen utefter reologiska krav för 3D-skrivning varpå tabletter kunde 3D-skrivas. Slutligen undersöktes frisättningen för de utskrivna tabletterna och jämfördes med filament av motsvarande sammansättning samt med pressade tabletter.

1.4 Avgränsningar

För att begränsa fokusområdet undersöktes sex polymerer i tre olika doskombinationer med två aktiva substanser. För initial karakterisering av frisättningstid användes endast binära blandningar. Vid optimering av filamenten tillsattes PEG i två olika molekylvikter som mjukgörare till polymeren. Teorin bakom polymerers egenskaper begränsades till parametrar relevanta för detta projekt. Diskussionen kring möjligheterna med 3D-skrivning begränsades till kontrollerad frisättning. Projektets teori fokuserades på smältextrudering tillsammans med friformsframställnings-3D-skrivning. Vid framställningen av de slutliga tabletterna togs ej hänsyn till ytbeläggning, smak eller estetik. Studien genomfördes i labbskala.

2. Teori

Teorin omfattar de grundläggande och mest relevanta begrepp för polymerer och aktiva substanser som använts i projektet. Den ämnar även ge fördjupad kunskap om kontrollerad frisättning samt om hur 3D-skrivningstekniken hittills använts vid tillverkning av individanpassade läkemedelsformuleringar.

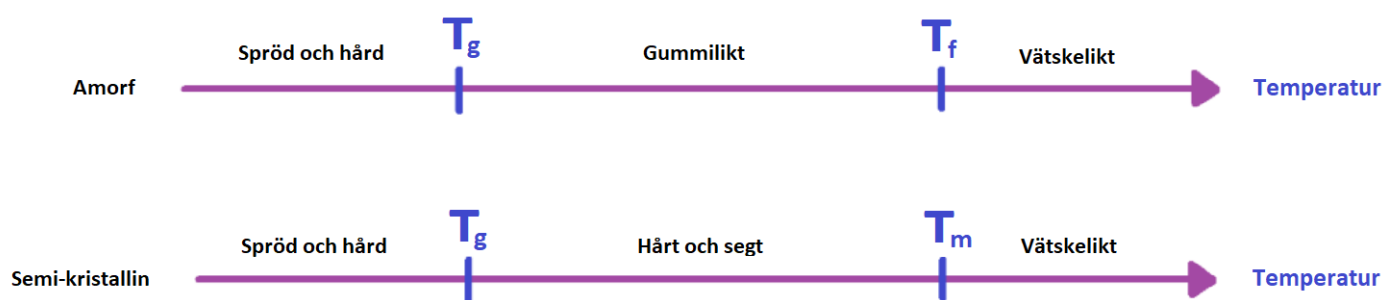
2.1 Polymerers egenskaper

En polymer definieras som en kedja av mindre enheter, monomerer, sammanlänkade med kovalenta bindningar genom en procedur som kallas polymerisation. Polymerer består främst av organiska material, bortsett från ett antal kiselbaserade polymerer. (12) Polymerer i vardagen återfinns i plaster, där de förekommer tillsammans med tillsatserna, men förekommer även naturligt i läder, trä etc. I denna text avser begreppet polymer innefatta endast syntetiskt framställda polymerer. Egenskaperna som beskrivs är dock applicerbara på naturligt förekommande polymerer.

Plaster kan delas upp i två huvudgrupper: termoplaster och härdplaster. Den främsta skillnaden mellan dessa grupper är att termoplaster kan formas vid belastning då de mjuknar vid uppvärmning till skillnad från härdplaster som ej kan smälta igen efter en härdning. Härdplaster bildar ett förnätat material, en sammanbunden molekyl, under uppvärmning och kan därför inte smälta igen efter härdning. Vid ytterligare tillförsel av värme till härdplasten uppnås polymerens degraderingstemperatur (T_{deg}), varpå dess kovalenta bindningar bryts och materialet degraderas. (12) Polymerer har flertalet utmärkande egenskaper i jämförelse med andra material. Polymerer är bland annat viskoelastiska, vilket innebär att den elastiska deformationen på plast återgår medan den viskösa deformationen kvarstår vid påfrestning. (12)

Faktorer såsom konstitution, konformation, konfiguration och supermolekylär konstruktion påverkar hur polymererna packas. Polymerer är antingen kristallina, det vill säga tätpackade i en ordnad struktur på grund av intermolekylära krafter, eller amorfa, inte regelbundet packade. Det förekommer inga fullständigt kristallina polymerer på grund av föroreningar. (12) Polymerers struktur, som antingen amorfa eller kristallina, är inte konstant utan en amorf polymer kan exempelvis genomgå återkristallisation vilket kan påverka dess mekaniska egenskaper. (13)

Temperaturen har stor effekt på polymerers egenskaper. När en polymer tillförs värme förändras dess fysikaliska beteende från hård och spröd, via gummi, till en högviskös vätska för amorfa polymerer. Temperaturen mellan hård och spröd till gummitillstånd kallas för glasövergångstemperatur (T_g), medan temperaturen vid nästa strukturomvandling kallas för flytttemperatur (T_f), se Figur 2. För semi-kristallina är de motsvarande faserna hård och spröd, via hård och seg, till vätskelik. Strukturövergången mellan spröd och seg för semi-kristallina polymerer kallas också för T_g . Temperaturen mellan hård och seg till vätskelik kallas däremot för smälttemperaturen (T_m), se Figur 2. (12)



Figur 2. Strukturomvandling för amorfa och semi-kristallina polymerer.

Molekylvikten är en betydelsefull parameter för strukturen hos polymerer då denna är starkt förknippad med viskositeten och därmed temperatursövergångarna. (12) Polymerers kedjelängd kan korreleras till dess molekylvikt. Längre kedja hos en semi-kristallin polymer leder till högre grad kristallinitet, högre glasövergångstemperatur samt högre smälttemperatur. En huvudkedja med många långa förgreningar tätpackas i mindre grad, vilket leder till att den är mindre kristallin och har lägre smältpunkt. Motsatsen gäller för en linjär huvudkedja med få förgreningar. (12)

Mjukgörare kan även påverka polymerers glasomvandlingstemperatur. (14) Mjukgörande medel tillsätts till polymerer för att förbättra dess filmbildande egenskaper. Det mjukgörande ämnet tränger in i polymeren och ökar det fria utrymmet mellan polymerens kedjor genom att minska de kumulativa intermolekylära krafterna längs polymerens

molekylkedjor. Ett exempel på detta är mjukgöraren PEG vars molekyler har hydroxylgrupper i slutet på huvudkedjorna samt syreatomer från etergrupper, vilka kan kila in sig mellan polymerkedjorna och vätebinda med dessa. PEG bryter på detta sätt bindingarna mellan polymerkedjorna och ökar det fria utrymmet. Tillsats av mjukgörare förändrar en hård och spröd polymer till att bli segare och mer böjbar, därmed mer amorf än tidigare. (15) Polyetylen glykol, PEG, är ett exempel på ett mjukgörare som vid tillsats till polymerer visat sig förbättra dess mekaniska egenskaper. (16)

Mjukgöraren och polymeren måste ha liknande intermolekylära krafter samt vara blandbara för att de skall vara kompatibla i en förening. Generellt kan sägas att ju mer en polymer och mjukgörare liknar varandra kemiskt, desto effektivare mjukgörningseffekter kan uppnås. Främst har icke-flyktiga molekyler med låg molekylvikt använts i detta syfte. (15) Mjukgörning av polymerer ger överlag en minskning av glasövergångstemperaturen och minskad draghållfasthet. (15)

2.2 Polymerer som används

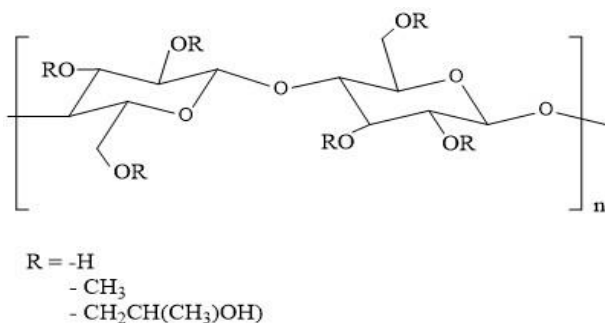
Studien omfattar totalt sju polymerer vars fysikaliska egenskaper presenteras nedan. Hydroxypropylmetylcellulosa Hot Melt Extrusion (HPMC-HME) användes i tre olika molekylvikter (15 LV, 100LV och 4M) samt HPMC med acetyl succinat (HPMC-AS), polyvinylalkohol (PVA), Soluplus® och polylaktid (PLA). De sex förstnämnda polymererna valdes på grund av att de är vattenlösliga, medan PLA valdes för att användas som modell för 3D-skrivning på grund av tidigare rapporterade framgångsrika resultat.(17) Polymererna har varierande fysikaliska egenskaper såsom glasövergångstemperatur, smälttemperatur och viskositet beroende på exempelvis struktur, molekylvikt och storlek.

Degraderingstemperatur samt glasövergångstemperatur för respektive polymer (HPMC-HME 15 LV, 100 LV och 4 M, HPMC-AS LF, PVA, Soluplus® samt PLA) anges i Tabell 1.

Tabell 1. Degraderingstemperatur (T_{deg}) samt glasövergångstemperatur (T_g) för de undersökta polymererna HPMC-HME 15 LV, 100 LV och 4 M, HPMC-AS LF, PVA, Soluplus® samt PLA. (18–23)

Polymer	T_{deg} (C°)	T_g (C°)
HPMC-HME 15 LV	>220	98
HPMC-HME 100 LV	>220	103
HPMC-HME 4 M	>220	104
HPMC-AS LF	200	115
PVA	250	45
Soluplus®	250	82
PLA	>200	55-65

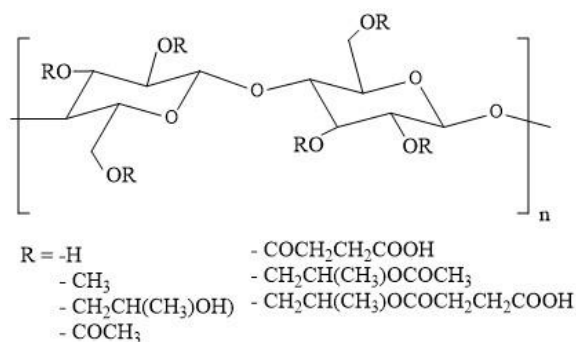
HPMC är en hydrofil polymer framtagen från cellulosa. Polymeren är mycket populär för användning och skapandet av matriser för en kontrollerad frisättning av läkemedel. (24) En polymer speciellt framtagen för smältextrudering, HPMC-HME (Figur 3), användes i projektet med tre olika molekylvikter, M_w Dessa molekyler är HPMC-HME 15 LV, 100 LV respektive 4 M, namngivna efter deras viskositet i enheten centipoise (cP). (25) LV står för låg viskositet och M för multipel av tusen (24) I tabletter tillverkade genom tablettpressning kommer högre viskositet leda till större grad av svällning, vilket innebär en längre diffusionsväg och därmed långsammare frisättning. (26)



Figur 3. Molekylstruktur för HPMC-HME

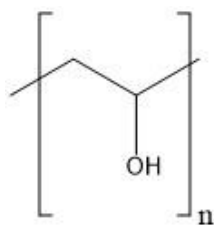
HPMC-AS är en HPMC-polymer likt HPMC-HME. Till skillnad från HPMC-HME besitter HPMC-AS adderade acetyl- och succinatgrupper, se Figur 4. (27) De interaktioner som kan skapas mellan de adderade grupperna och den

aktiva substansen gör att HPMC-AS kan förhindra återkristallisation. (19) Det finns olika grader av HPMC-AS: tre grader med varierande förhållande mellan de adderade grupperna samt två grader med varierande partikelstorlek. (19) Den polymer som används i detta experiment är av graden LF vilken har 8% adderat acetyl respektive 15% succinoyl samt är av den minsta partikelstorleken, 5 µm. (19)



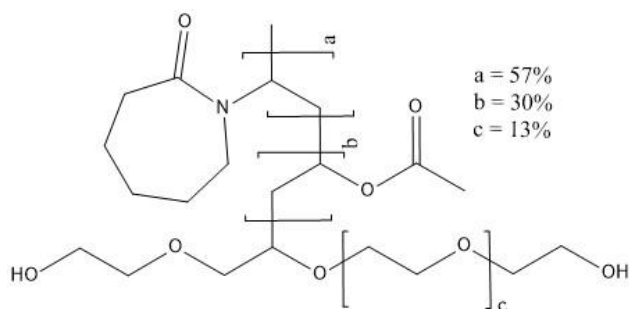
Figur 4. Molekylstruktur för HPMC-AS

PVA är en semikristallin polymer vars struktur innehåller hydroxylgrupper, se Figur 5. (28) Hydroxylgrupperna gör att vätebindningar kan bildas, vilket resulterar i starka interaktioner mellan och inom kedjorna i polymeren. (28) Möjligheten att vätebinda gör PVA till en vattenlöslig molekyl och leder även till att vätebindande mjukgörare lämpar sig väl för att förändra polymerens mekaniska egenskaper. (29)



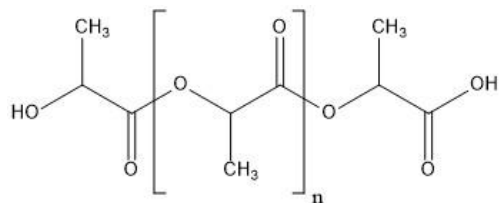
Figur 5. Molekylstruktur för PVA.

Soluplus® (Figur 6) är speciellt framtagen för HME och för att kunna lösa svårslösliga APIer. (30) Soluplus® är en amfifil molekyl som därmed besitter förmågan att bilda miceller. Till följd av sin amfifila natur är Soluplus® lös i vatten. (30,31)



Figur 6. Molekylstruktur för Soluplus®.

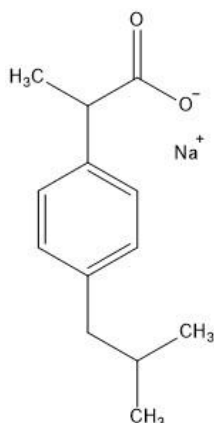
Polylaktid, *polylactid acid* (PLA) (Figur 7), är en vanligt använd biologiskt nedbrytbar polymer. PLA är en alifatisk polyester som används inom det medicinska fältet för att exempelvis producera implantat. (32) Polymeren är kiral och förekommer både som Poly-L-laktid och Poly-D-laktid. Molekylens stereostruktur påverkar dess kristallinitet. (32) PLA-molekylen är hydrofob samt relativt reaktionsobenägen eftersom att den saknar reaktiva sidogrupper. (23)



Figur 7. Molekylstruktur för PLA.

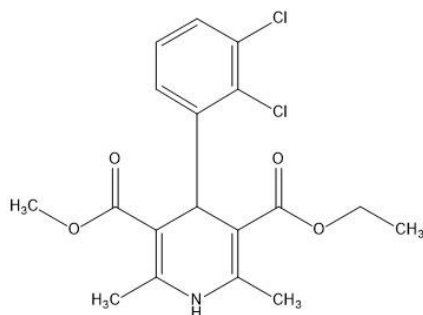
2.3 Aktiva substanser

I projektet har två aktiva substanser med varierande löslighet använts och undersökts. Dessa två är ibuprofen natriumsalt (Figur 8) och felodipin (Figur 9). (33,34) Ibuprofen, p-isobutylhydratropasyra, är ett smärtstillande, febernedsättande och inflammationshämmande läkemedel, som finns i exempelvis Ipre® och Ibumetin®. (35) Läkemedlet har kortvarig effekt och behöver tas var 8:e timme för att hållas inom det terapeutiska fönstret. (36) Ibuprofen natriumsalt är ett hydrofilt ämne med en löslighet på 100 mg/L vid 25° C. (33,35) På den svenska marknaden finns idag orala tabletter innehållande 600, 400 eller 200 mg av den aktiva substansen, där den sistnämnda kan ges till barn mellan 6–12 år (över 20 kg). Vanliga biverkningar vid intag av läkemedlet är yrsel, kraftlöshet, huvudvärk, sömnlöshet, hudutslag samt mag- och tarmbesvär. (37) Ibuprofen kan ses i Figur 8. Hädanefter benämns ibuprofen natriumsalt som enbart ibuprofen.



Figur 8. Molekylstruktur för ibuprofen natriumsalt

Läkemedel innehållande felodipin, 4-(2,3-diklorofenyl)-1,4-dihydro-2,6-dimetyl-3,5-pyridinkarboxylsyreetylmetyler, sänker blodtrycket genom att viga små blodkärl och används för behandling av högt blodtryck. (38) Vanliga biverkningar är värmekänsla i ansiktet, svullet tandkött, huvudvärk och ben ödem. Vid för hög dos kan dessa läkemedel leda till kraftigt sänkt blodtryck vilket gör att hjärtat får otillräckligt med blod. Läkemedel innehållande felodipin rekommenderas inte till barn. I dagsläget säljs dessa läkemedel i tablettform innehållande 2,5, 5 eller 10 mg felodipin. Vanlig dos vid dagligt bruk är 5–10 mg en gång om dagen. Felodipin har låg löslighet i vatten, 19.17 mg/L vid 25 ° C. (39) Felodipin degraderas vid 225°C. (34)



Figur 9. Molekylstruktur för felodipin.

2.4 Kontrollerad frisättning och dess kinetik

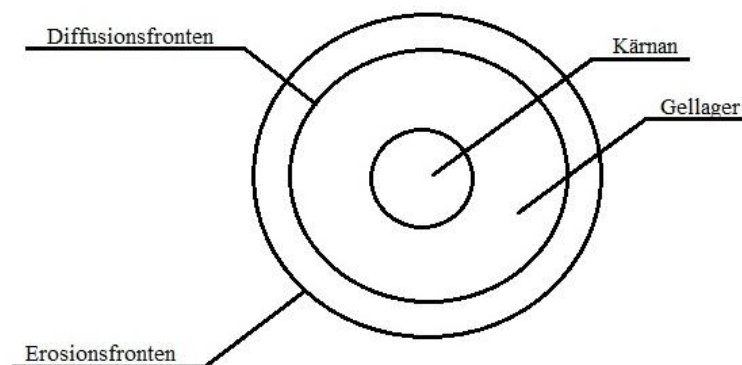
Kontrollerad frisättning innebär att hastigheten som läkemedlet släpps ut i kroppen är styrd genom olika typer av läkemedelsformuleringar. Olika läkemedelstransportsystem kategoriseras baserat på dess skilda frisättningsmekanismer. (40) I system med förlängd frisättning frisätts en del av läkemedlet omedelbart medan det återstående läkemedlet frisätts långsammare under en längre tidsperiod, normalt mellan 12 och 18 timmar. (41) Det vanligaste exemplet på förlängd frisättning är tabletter med en enterisk beläggning för att undvika nedbrytning i den sura miljön i magsäcken, den aktiva substansen frisätts istället först då den når neutral miljö i tunntarmen. (40) Det huvudsakliga upptaget av orala läkemedel sker i tunntarmen tack vare dess stora yta (200-500m²). Tunntarmen är 6m lång med ett pH-värde på 6–7 och genomfartstiden igenom denna är ungefär 3 timmar. Dålig permeabilitet hos tarmmembranet eller låg löslighet hos den aktiva substansen saktar ner absorptionen. Vidare kan även förekomsten av nedbrytande enzymer i mag- och tarmkanalen fungera som hämmande faktorer. Läkemedelsformuleringar med kontrollerad frisättning är framtagna i syfte att kringgå dessa absorptionsproblem. (41)

För att skapa tablettformuleringar som håller sig en längre tid inom det terapeutiska fönstret efter intag behövs ett system som kan frisätta API långsamt över tid. (41) Eftersom att den aktiva substansen då bryts ned och frisätts samtidigt så uppnås en mer konstant koncentrationsprofil av API i blodet. Det finns ett flertal sätt att åstadkomma detta som används i kommersiella läkemedelsformuleringar.

Till exempel så används diffusion-reservoarsystem. I dessa system täcks en kärna innehållande API, likt en reservoar av medicin, med ett lager av polymer. API:n måste då diffundera över polymerlagret, vilket kontrollerar dess frisättning. (1) Erosionsbaserade system är också vanliga, i ett monolitiskt erosionssystem är API homogent dispergerad i en polymer. API frisätts för detta fall i takt med matrises upplösning och tidsförlängningsfaktorn kommer från att matrisen eroderar långsamt. (1,42)

I verkligheten är merparten av matrissystem någonstans mellan dessa ideala extremer och frisättningen beror av flera olika mekanismer som är mer lika varandra effektmässigt än i ovanstående system. Dessa matrissystem kan byggas upp av till exempel lipider, vaxer, proteiner, mineraler eller polymerer. I detta projekt studeras polymerbaserade matriser. (43)

När en hydrofil polymermatris kommer i kontakt med ett polärt lösningsmedel, i detta fall vatten, undergår systemet först dissolution och svällning när vattnet tränger in i matrisen och bildar ett yttre lager av gel. Interfasen mellan gellagret och lösningen kallas här erosionsfronten. Mellan gellagret och den torra kärnan så finns vad som kallas svällningsfronten. Mellan dessa två fronter finns diffusionsfronten, utanför vilken all API redan har diffunderat ut. Detta visas i Figur 10. (44)



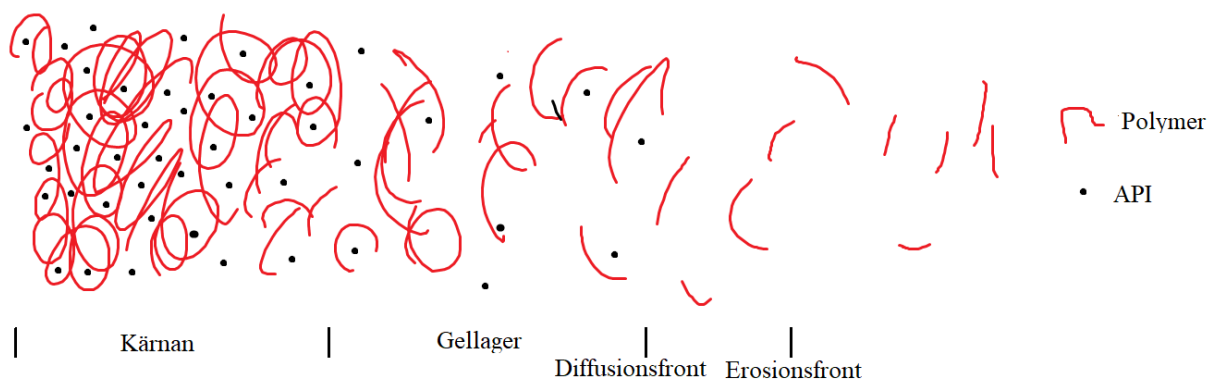
Figur 10. Fronter och zoner i en polymermatris under hydrering.

I detta sammanhang kommer både API- och polymerkoncentrationerna att gå från höga, vid svällningsgränsen, till låga eller noll vid erosionsgränsen samtidigt som vattenkoncentrationen ökar i motsatt riktning. API kan då lösas av vatten igenom hela gelfasen och diffundera ut ur tabletten. Erosionshastigheten, hur snabbt erosionsgränsen rör sig mot centrum, samt diffusionshastigheten kontrollerar frisättningen av API. (44) Om erosionsfronten rör sig snabbare än diffusionsfronten så leder detta till en erosionsdominerad frisättning, men om erosionsfronten rör sig väldigt långsamt och diffusionsfronten rör sig in mot centrum snabbare kommer systemet istället att vara diffusionsdominerat. (44)

Rörelsen av dessa två fronter bestäms av flera mekanismer, frisättningshastigheten av polymer ur matrisen bestämmer erosionsfrontens position och APIns upplösningshastighet bestämmer diffusionsfrontens position. Lösningshastigheten och därmed diffusionshastigheten bestäms av APIns löslighet. Lägre löslighet gör att diffusionsfronten rör sig långsammare och erosionsfronten kan då lättare överlappa med diffusionsfronten, vilket ger en mer erosionsdominerad frisättning. Hög löslighet ger istället upphov till en mer diffusionsdominerad frisättning. (44)

Då dessa matriser även kan vara porösa kommer vatten att tränga in i matrisen, varpå APIn frisätts för att sedan diffundera ut genom matrisens porer. API kan även diffundera genom matrisnätverket direkt, detta är speciellt viktigt för icke porösa matriser. (43) I hydrofoba, olösliga, system är frisättningen dominerad av diffusion. API diffunderar här över interfasen av tabletten, genom själva tablettmatrisen, in i och genom matrisens porer. (44)

Förutom diffusion och erosion är även translokation viktigt. Nära kärnan är polymerkoncentrationen högre än vid erosionsfronten, på grund av detta kommer API att mekaniskt förflyttas mot erosionsfronten då polymeren expanderar när den hydreras. Translokation är då polymerkedjorna trycker API mot ytan när de expanderar. (44)



Figur 11. Polymer- och API-gradienten i de olika zonerna i polymermatrisen under hydrering.

I verkligheten är polymererna varken helt hydrofila eller helt hydrofoba. Soluplus® har som exempel starka inslag av båda egenskaperna och flera mekanismer medverkar vid frisättning av API i samma system för alla polymerer. På grund av detta kommer alla ovannämnda mekanismer för frisättning att vara relevanta för formuleringarna skapade i denna studie.

Diffusion av API ut ur matrisnätverket är komplext och påverkas av många olika parametrar. Viktigt för diffusion är matrisens förmåga att absorbera och adsorbera vatten, det vill säga bilda geler. (1) När matrisen hydreras så ökar utrymmet mellan polymerkedjorna samtidigt som polymernätverket relaxerar vilket gör att APIn snabbare kan diffundera ut ur matrisen och in i lösningsmedlet som trängt in i tabletten. Detta orsakar svällning av tabletten vilket innebär att diffusionsvägen för API blir längre. (1)

APIns frisättningshastighet beror alltså av gellagrets tjocklek. Ficks lagar för diffusion kan förklara diffusion genom geler, nedan i Ekvation 1 visas Ficks första lag. (44,45)

$$\dot{m} = A_s \frac{D_m K_m}{x} (C_s - C_b) \quad (1)$$

Där x är gellagrets tjocklek och K_m är partitionskoefficienten för API mellan gelen och lösningen, \dot{m} är massans tidsderivata, D_m är gelens diffusionskonstant, A_s är arean av interfasen och C_s och C_b är koncentrationerna i interfasen respektive bulken.

Denna ekvation kan förklaras som att ett lager av mättad API-lösning formas i interfasen, och transporten av API till bulken från den solida fasen är begränsad av APIns diffusionshastighet från diffusionslagret till bulken. (46) Från ekvation.1 är det tydligt att arean av tabletten påverkar frisättningen eftersom att diffusionshastigheten är relativ arean av interfasen. Tablettens area kan även förändras vid interaktion med vätska. Hydrofoba polymerer behåller generellt sin originella form bättre än hydrofila. (1)

Vattenlösligheten hos den aktiva substansen, dosen i tablett, samt de olika hjälpämnen som ingår i läkemedelsformuleringen har stor betydelse för dess frisättning. Till exempel kan vattenlösliga hjälpämnen öka vattnets penetrationshastighet i matrisen, medan olösliga material kan minska vattentransporten in i matrisen. (43) Många olika matematiska modeller har utvecklats för att enkelt kunna approximera frisättningen från olika typer av matriser, exempel på en sådan modell är Korsmeyer-Peppas potenslag, *Power law* (Ekvation 2). (47)

$$f_1 = Kt^n \quad (2)$$

Där f_1 är andelen frisatt API vid en tid t , K är en konstant som är uppbyggd av systemets komposition och geometri och n är ett nummer.

Gemensamt för många av dessa modeller är att de har en tidsterm upphöjt till något n . Om $n=1$ så fås kinetik av den 0:te ordningen, vilket betyder att frisättningshastigheten är oberoende av tiden. Detta skulle även betyda att frisättningshastigheten är oberoende av koncentrationen och att andelen frisatt API är linjärt beroende av tiden. (47) Kinetik av den 0:te ordningen ger således ett konstant utsläpp av aktivt ämne till dess att det tagit slut i tablett. Eftersom nedbrytningen av API är relativ dess koncentration och utsläppet under 0:te ordningen är konstant så kan API nivåerna hållas väldigt jämna inom det terapeutiska fönstret under en längre tid.

Potenslagen, även fast modellen är simpel, är en väldigt användbar modell som kan användas för att förutspå och modellera frisättning, såväl som att analysera den fysikaliska mekanismen bakom frisättningen från frisättningsdata. (47)

Det finns fyra kategorier av frisättningar som analys med hjälp av potenslagen kan klassificera, en kategori som följer Ficks lag och tre som inte gör det. (47)

- Fickiansk : Fall I (*Case I*)
- Icke fickiansk:
 - Fall II (*Case II*)
 - Anomalt fall (*Anomalous case*)
 - Superfall II (*Super case II*)

Fall I klassificeras genom att exponenten $n = 0.5$ för oändliga plana ytor (plana system) och är diffusionsdominerat. Vilket innebär att API frisätts skilt från, och snabbare än polymeren. Fall II är erosionsdominerat, här diffunderar inte API, utan den frisätts istället genom att polymeren löses upp och frisätts in i lösning. API och polymer kommer alltså att frisättas tillsammans och lika snabbt. Detta fall klassificeras med att $n = 1$ för plana system och ger således en kinetik av den 0:te ordningen. (47)

Förutom dessa två extremfall, där endast en mekanism är viktig, så kan frisättningen påverkas med liknande magnitud av båda dessa mekanismer. Detta kallas anomalt fall och ges av att $n \in (0.5|1)$ för plana system. (47) Superfall II ges av $n > 1$. Här är en mekanisk effekt viktig för frisättningen: när polymeren hydrerar och bildar en gelfas så expanderar polymeren. Denna expansion utövar då tryck på den icke-hydrerade matriskärnan vilken då kan spricka. När kärnan spricker så kringgås mekanismerna för förlängd frisättning och dosen frisätts likt en vanlig tablett, det vill säga mycket snabbare. Denna mekanism är ofta viktig mot slutet av frisättningen eftersom det är då gellagret är som störst och utövar då mest tryck på kärnan. (47)

Att använda potenslagen som analysmetod fungerar bäst då $f_1 \in (0|0.6)$, det vill säga att data används upp till dess att 60% av APIn har frisatts. (47) Beroende på geometrin av matrisen, formen av objektet vars frisättning studeras, påverkas vilka n -värden som korrelerar med vilka mekanismer, dessa samband finns i Tabell 2. (47)

Tabell 2. n -värden för olika mekanismer och geometrier.(44,47)

Mekanism	Cylinder, tablettformer	Sfär	Plana system
Fall I	$n = 0.45$	$n = 0.43$	$n = 0.5$
Anomalt fall	$n \in (0.45 0.89)$	$n \in (0.43 0.85)$	$n \in (0.5 1)$
Fall II	$n = 0.89$	$n = 0.85$	$n = 1$
Superfall II	$n > 0.89$	$n > 0.85$	$n > 1$

2.5 3D-skrivning inom det medicinska området

3D-skrivning är en relativt ny produktionsmetod, uppfunnen för cirka trettio år sedan. Metoden har fått ett starkt fotfäste inom ingenjörskonsten men används även för medicinska applikationer. (48,49) Användandet av 3D-skrivare vid framtagandet av läkemedel rapporterades första gången år 1996. (50) Det innebar ett nytt steg i utvecklingen av doseringsformer eftersom det är enklare att ändra tabletters geometri digitalt än att förändra de fysiska apparaterna som används vid traditionella tillverkningsprocesser. (6) I augusti 2015 godkändes den första 3D-printade tabletten för kommersiell försäljning. (6)

Småskaliga 3D-utskrifter kan ha en låg driftkostnad i och med att de är automatiserade vilket innebär att 3D-skrivningen kan producera flera små, individanpassade, satser till en rimlig kostnad. En annan kostnadsreducerande faktor är att det är en additiv produktionsmetod där material läggs till istället för att tas bort, vilket minimerar spill och restprodukter. (9)

Friformsframställning, den additiva 3D-skrivningen som undersöks i detta projekt, har visat stor potential inom området för individanpassade läkemedel tack vare dess låga kostnad och möjlighet att infogas i dagens digitaliserade sjukvård. (9) 3D-tabletter gjorda på extruderade filament har förlängd frisättningstid jämfört med motsvarande pressproducerade tabletter. (51) Metoden har även uppvisat en konstant skalningsfaktor mellan mass- och volymförhållandet, vilket gör det enkelt att ändra massan av aktiv substans genom förändring av volymen. (9) En god korrelation mellan referensdos och uppmätt dos har även kunnat observeras. (52) Skillnaden i noggrannhet av volym mellan en dyrare och en billigare 3D-skrivare är marginell. Metoden är dessutom applicerbar inom en rad andra medicinska tillämpningsområden såsom tillverkning av kirurgiska mallar, diagnostiska verktyg samt implantat. (48)

3. Analysmetoder och apparatur i teorin

I avsnittet förklaras apparatur och analysmetoder, som använts i projektet, i teorin. I detta projekt har smältextruder, frisättningsbad, UV-vis-spektroskopi, tablettpress samt 3D-skrivare använts.

3.1 Smältextruder

För att producera filament utifrån polymerblandningar i pulverform har en smältextruder använts. Smältextruder, *Hot melt extruder* (HME), används för att producera fasta molekylära dispersioner genom att smälta, strängspruta och forma materialet i ett enda steg. (53) En blandning, i pulverform, matas in genom en matarbehållaren och transporteras med hjälp av roterande skruvar genom en uppvärmd cylinder där den blandas, komprimeras och smälts. Blandningen matas sedan ut genom en mall, ett cirkulärt hål, och bildar långa trådar med konstant diameter: filament. Temperaturen i extrudern är en av de variabler som kan varieras och ställs vanligtvis in mellan 30-60°C över den amorfa polymerens glasövergångstemperatur, alternativt över smältpunkten för en semi-kristallin polymer. (53) I detta projekt har två olika smältextruderare använts: Haake Minilab-II respektive Xplore MC 5. Skillnaden mellan dessa två smältextruderare är att med Xplore MC 5 förs filamentet ut med hjälp av ett rullband där hastigheten kan justeras manuellt. En annan skillnad är att matningen av material sker manuellt med handkraft och att skruvarna är placerade vertikalt istället för horisontellt i Xplore MC 5.

3.2 Frisättningsbad

För att förutse hur frisättningen av API sker *in vivo* testas frisättningen *in vitro* i så kallade USP-bad (*United States Pharmacopoeia*-bad). (54) Det finns många olika typer av USP-bad. I detta projekt används typ 2 (USP-II), vilket också är den mest använda typen. (54) USP-bad består av glaskupor nersänkta i ett vattenbad. I glaskuporna finns paddlar som roterar för att säkerställa omrörning inuti kuporna. Kuporna fylls med medium som efterliknar den miljö där frisättningen av API ska studeras. I detta projekt användes fosfatbuffert för att efterlikna tunntarmsmiljön.

3.3 UV-vis-spektroskopi

Spektroskopi används för att indirekt mäta koncentrationer av molekyler i en lösning. Detta görs genom att mäta provets absorbans vid en specifik våglängd. (55) Den uppmätta absorbansen kan därmed relateras till koncentrationen i provet enligt Beer-Lamberts lag där ϵ är extinktionskoefficienten, c är koncentrationen och l är längden ljuset måste passera genom lösningen, se Ekvation 3. (55)

$$A = \epsilon cl \quad (3)$$

I en spektrofotometer sänder en ljuskälla ut ljus som består av ett brett spektrum av våglängder. Ljuset når en monokromator vilken delar upp det inkommande ljuset i smalare våglängdsintervall. (56) I en UV-vis-spektrofotometer undersöks våglängder för både ultraviolett samt synligt ljus (190 till 400 nm respektive 400 till 780 nm). (57) Efter monokromatorn går ljuset vidare genom ytterligare en spalt där endast en specifik våglängd passerar. Våglängden passerar genom provet och når detektorn som mäter ljusintensiteten hos det inkommande ljuset av den utvalda våglängden. (57)

3.4 3D-skrivare

Första steget vid 3D-skrivning är att låta det tredimensionella objektet som skall produceras modelleras i en dator med hjälp av datorstödd konstruktion *Computer Aided Design* (CAD). 3D-modellen delas upp i lager varpå den faktiska printern kan bygga upp objektet lager för lager. (7) Det finns flera sorters 3D-skrivare som fungerar på olika sett. I detta projekt användes ett så kallat friformsframställande 3D-skrivningssystem. Vilket är ett billigt och mekaniskt simpelt system som därför är mycket välanvänt idag. (49) Den vanligaste metoden för att tillföra materialet som skall skrivas ut är att föra in filament, ofta från rullar, i 3D-skrivaren. Väl inne i maskinen matas filamentet till ett extrusionshuvud där det hettas upp över sin smältpunkt. Extrusionshuvudet styrs av en dator och rör sig i formen av de lager av objektet som skall tillverkas samtidigt som materialet extruderas ut ur ett munstycke med hjälp av en precisionspump. När ett lager är klart kan nästa lager påbörjas. (49)

3.5 Tablettpressning

Tablettpressning är, som beskrivs i bakgrunden, en vanlig metod för produktion av tabletter. (6) För att pressa en tablett krävs oftast två huvudingredienser: den aktiva substansen samt ett bindande ämne. (58) Blandningen placeras i ett hålrum varpå en stans, placerad på en pistong, komprimerar blandningen under högt tryck för att bilda en tablett. (59) Det är bindningsämnet som gör att den hårda tabletten kan formas i tablettpressen då pulverblandningen utsetts för högt tryck. (58) En manuell tablettpress används i detta projekt då denna tillåter produktion på den minsta skalan. (58)

4. Material och metoder

I avsnittet presenteras de material som använts i projektet samt metoden för att extrudera polymerblandningar, testa frisättning av API samt pressa och 3D-skriva tabletter.

4.1 Material

Aktiva substanser som använts är ibuprofen natriumsalt från Sigma Aldrich och felodipin från AztraZeneca. Salterna NaH_2PO_4 och Na_2HPO_4 från Sigma Aldrich samt SDS (Natriumdodecylsulfat) från BDH har använts för tillredning av fosfatbuffert, vilket används som frisättningsmedium. Polymerer som använts är HPMC-HME 15 LV, 100LV samt 4M (Affinisol™ HPMC HME 15 LV, 100 LV, 4M av The Dow Chemical Company), HPMC-AS (Hypromellose Acetate Succinate NF (Shin-Etsu AQUAT), AS-LF av Shin-Etsu), PVA (Parateck® MXP (Polyvinyl alcohol) från Merck), Soluplus® producerad av BASF Company, donerad av AztraZeneca samt PLA (PLA Ingeo 3051d av Nature Works LLC). Som mjukgörare har PEG använts i molekylikterna 1500, 6000 från Fluka. Vid pressning av tabletter användes även MCC (Avicel, microcrystalline cellulose NF av FMC) samt laktos (Lactose AnalaR av VWR Chemicals).

4.2 Extrudering av polymerer

Produktion av filament innehållande rena polymerer, samt blandningar av polymerer och APIer med varierande viktprocent-förhållande (0-, 5-, 15-, 30 vikt-%) producerades med en extruder (HAAKE Minilab II). Blandningar innehållande olika viktsprocentsatser PEG producerades också. 5–7 g av respektive blandning vägdes upp och mortlades samman före inmatning i extrudern (för invägning av blandningar se Bilaga 1.1) Extruderingen genomfördes därefter med en skruvhastighet på 100 rpm samt vid unika temperaturintervall för blandningar innehållande respektive polymer, se Tabell 3. Blandningar innehållande API smältes samt blandades i extrudern i 10 min innan de trycktes ut ur apparaten.

Tabell 3. Temperaturintervall för vilka extrudering testades för respektive polymer (HPMC-HME 15 LV, 100 LV, 4M, HPMC-AS, PVA, Soluplus®).

Polymer	HPMC 15 LV	HPMC 100 LV	HPMC 4M	HPMC -AS	PVA	Soluplus®
Temperaturintervall (°C)	130-170	145-170	155-170	150	145-180	130-150

Inför 3D-skrivningen krävdes ett rakare och jämnare filament än vad som kunde framställas i HAAKE Minilab II-extrudern och därför användes istället en mer avancerad extruder (Xplore MC 5). Fyra olika blandningar vägdes upp, två vardera av 3g respektive 5g innehållande PLA, 10 vikt-% PEG och 5 vikt-% felodipin, samt en andra blandning av samma sammansättning men med Soluplus®. Extruderingen för dessa blandningar genomfördes vid 195°C och 400 N för PLA-blandningen, respektive 155°C och 245 N för Soluplus®-blandningen.

4.3 Frisättning API

Frisättning av API undersöktes *in vitro* med ett USP II bad (Dissolutest, Prolabo). Frisättningsförsöken utfördes vid temperaturen 37 ± 3 °C och roteringshastighet 100 ± 5 rpm. Filament av vikten $100 \pm 0,5$ mg placerades i bägarna innehållande 0,5 liter buffert. Prov innehållande ibuprofen placerades i fosfatbuffert (jonstyrka 0,1 M, pH 6,6) medan prov innehållande felodipin placerades i fosfatbuffert med tillsats av SDS (jonstyrka 0,1 M, koncentration av SDS 2,88 g/l, pH 6,6) (för beredning av buffert se Bilaga 1.2). Tillsatsen av SDS gjordes för att öka lösligheten för felodipin i bufferten. För frisättningsförsök av tabletter lades dessa i korgar som sedan placerades i bägarna. Prover om 3 ml togs under tidsperioden 0-47 timmar. Dessa prover analyserades därefter i UV-vis-spektrofotometer (Agilent Technologies, Cary 60 UV-vis). En skanning kördes över intervallet 0-600 nm vid en hastighet av 600 nm/min. Absorbansen avlästes därefter vid 222 nm för ibuprofen och 364 nm för felodipin med hjälp av funktionen "peaks" i programmet CaryWinUV. Koncentrationen av API i respektive prov kunde därefter beräknas utifrån Beer-Lamberts lag (Ekvation 3) med erhållna värden för ϵ ur respektive standardkurva. (För standardkurva samt tillvägagångssätt för att skapa denna se Bilaga 1.3). Två replikat av frisättningsförsöken gjordes för att bestämma variansen, med undantag för vissa av tablettforumleringarna.

4.4 3D-skrivning av filament

Framtaget filament 3D-skrevs till tablettform i 3D-skrivaren (Flashforge Creator Pro). Tabletter av två olika sammansättningar (Tabell 4) skrev ut till cylinderformade tabletter med dimensionerna 12 x 2 mm. Tabletterna skrevs ut vid en temperatur av 195°C och munstyckets diameter inställd på 0,4 mm.

Tabell 4. Sammansättningar av filament använda för produktion av 3D-skrivna tabletter.

Polymer	felodipin (vikt-%)	PEG (vikt-%)
PLA	5	0
Soluplus®	5	10

4.5 Pressning av tabletter

Tabletter innehållande API och Soluplus® pressades för jämförelse mellan 3D-skrivna tabletter och pressade tabletter gjorda av samma polymer. För att kunna jämföra de pressade Soluplus®-tabletter mot tabletter med omedelbar frisättning pressades också tabletter sammansatta av MCC och laktos. Samtliga tabletter pressades med en hydraulisk tablettpress (15 ton shop press, Jet) under ett tryck på cirka 1,5 ton. En pressform användes för att ge cylindriska tabletter med dimensionerna 12 x 2,5 mm för de MCC-baserade tabletterna och 12 x 3,3 mm för de bestående av Soluplus®. Blandningar av 5 g vägdes upp och mortlades varpå 400 mg av blandningen pressades till tabletter av sammansättning enligt Tabell 5. Magnesium sterat användes som smörjmedel.

Tabell 5. Sammansättning av pressade tabletter.

Polymer + hjälpämne	API
170 mg MCC, 170 mg laktos	60 mg felodipin
170 mg MCC, 170 mg laktos	60 mg ibuprofen
340 mg Soluplus®	60 mg felodipin
340 mg Soluplus®	60 mg ibuprofen

5. Resultat

Resultatdelen av denna studie inkluderar resultat för extruderingsförsök vid produktion av filament, resultat för produktion av 3D-skrivna och pressade tabletter, frisättningskurvor för API frisatt ur filament, pressade och 3D-skrivna tabletter. *n*-värden beräknade utifrån potenslagen presenteras också.

5.1 Extrudering

Extrudering av olika blandningar innehållande varierande vikt-% API samt olika typer av polymer utfördes vid olika temperaturer för respektive polymerblandning, enligt Tabell 6. De försök som utförts har markerats i färgerna grönt, gult och rött utifrån filamentens egenskaper samt hur extruderingsprocessen gick. Grönt representerar de filament som extruderats med bäst egenskaper jämfört med övriga försök för samma blandning. Gult är försök där filament har extruderats dock besitter dessa filament inte lika fördelaktiga egenskaper. Såsom önskad färg, genomskinlighet och böjbarhet, i jämförelse med de som markerats i grönt. Röd är de försök där blandningen inte kunde extruderas alls, inget filament kunde därmed bildas. (För utseende av samtliga producerade filament se Bilaga 6)

Tabell 6. Temperaturer vid vilka olika blandningarna av polymer och API testas. Försöken färgkodas enligt grönt¹, gult² och rött³ beroende på resultatet av extruderingen.

API	Polymer	Dos API (vikt-%)	Extruderingstemperatur (°C)														
			125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	190		
Utan API	HPMC 15 LV	0															
	HPMC 100 LV	0															
	HPMC 4 M	0															
	HPMC AS	0															
	PVA	0															
	Soluplus®	0															
Ibuprofen	HPMC 15 LV	5			*							*					
		15			*							*					
		30			*												
	HPM 100 LV	5					*										
		15											*				
		30						*									
	HPMC 4M	5											*				
		15											*				
		30													*		
	HPMC-AS	5															
		15															
		30															
	PVA	5												*			
		15											*	*			
		30			*								*	*			
Soluplus®	5						*										
	15						*										
	30						*										
Felodipin	HPMC 15 LV	5			*	*											
		15			*												
		30					*	*									
	HPMC 100 LV	5								*							
		15								*							
		30								*							
	HPMC 4 M	5							*								
		15							*								
		30							*								
	HPMC-AS	5															
		15															
		30															
	PVA	5												*	*		
		15											*	*			
		30											*	*			
Soluplus®	5					*											
	15					*											
	30					*											
PLA	5										**			**			

* de filament som sparades **extruderades i Xplore MC 5 (övriga har extruderats i Haake Minilab-II). ¹Grön är de filament som har lyckats extruderas med bäst egenskaper jämfört med övriga försök för samma blandning. ²Gul är försök där filament har extruderats dock besitter du inte lika fördelaktiga egenskaper så som önskad färg, klarhet och böjbarhet. ³Röd är de försök där blandningen inte kunde extruderas alls, inget filament kunde bildas

Eftersom blandningarna, i de flesta fall, saknar tidigare litteraturvärden testades extruderingen vid olika temperaturer. För majoriten av filamenten fungerade denna ”försök-och-misstag”-metod (*trial and error*) och dugliga filament erhöles. I de fall där en högre temperatur testades blev vissa av filamenten mörka. Vid för låg temperatur smälte inte polymer-API-blandningarna tillräckligt, utan förblev i pulverform i extrudern. Filament som blev för lågvätskösa rann ut i pulserande takt vilket innebar att diametern ej blev konstant och filamenten därmed obrukbara för framtida 3D-skrivning. Endast ett försök kördes för HPMC-AS innehållande API. Detta försök var misslyckat och

polymerblandningen kunde inte extruderas. Anledningen till det var att polymerblandningen fastnade redan i matarbehållaren, för andra polymerer var detta inte ett problem.

För HPMC-HME innehållande ibuprofen lyckades flera filament produceras vid olika temperaturer, se Tabell 6. Anledningen till att ett bredare temperatursintervall undersöktes var att filamenten uppvisade en färgskiftning (se Figur 12) Generellt för HPMC- ibuprofen-filamentet kunde det observeras att det blev mörkare vid ökad temperatur trots att temperaturen hölls under degraderingstemperaturen för de båda ämnena.



Figur 12. HPMC HME 15LV med varierande vikt-% ibuprofen natrium salt och temperatur. Uppifrån och ned: 5% [135°C], 5% [170°C], 15% [170°C], 15% [150°C], 30% [135°C]

I en del filament kunde det observeras att de inte var helt genomskinliga och att en utfällning skett, exempelvis för PVA med ibuprofen (se Figur 13)



Figur 13. Filament med PVA och varierande vikt-% ibuprofen natrium salt och temperatur. Uppifrån och ned: 5% [170°C], 15% [150°C], 30% [135 °C].

Blandningar, enligt Tabell 7, innehållande olika typer av polymerer med varierande vikt-% API samt mjukgörare testades också vid olika temperaturer och gav varierande resultat enligt samma färgkodning (grönt, gult, rött) som för Tabell 6. Tabell 7 redovisar tillsatsen av mjukgöraren, PEG, som användes för att optimera filamenten för 3D-skrivning. Samtliga filament undersöktes utefter deras potential att 3D-skrivas. Faktorer som betraktades var jämn diameter, böjbarhet samt kompatibilitet mellan polymer och aktiv substans. Olika molekylvikter av PEG testades tillsammans med PVA men inga av dessa filament var möjliga att extrudera. Soluplus® testades också med varierande vikt-% samt molekylvikt PEG. En av de testade blandningarna var möjliga att extrudera vid 130°C: Soluplus® 5 vikt-% felodipin, 10 vikt-% PEG M_w 1500. Denna blandning fungerade också i extrudern Xplore MC 5 vid en temperatur på 150 °C. Tillsatsen av PEG, med olika molekylvikter, undersöktes för två polymer-API-kombinationer Tabell 7..

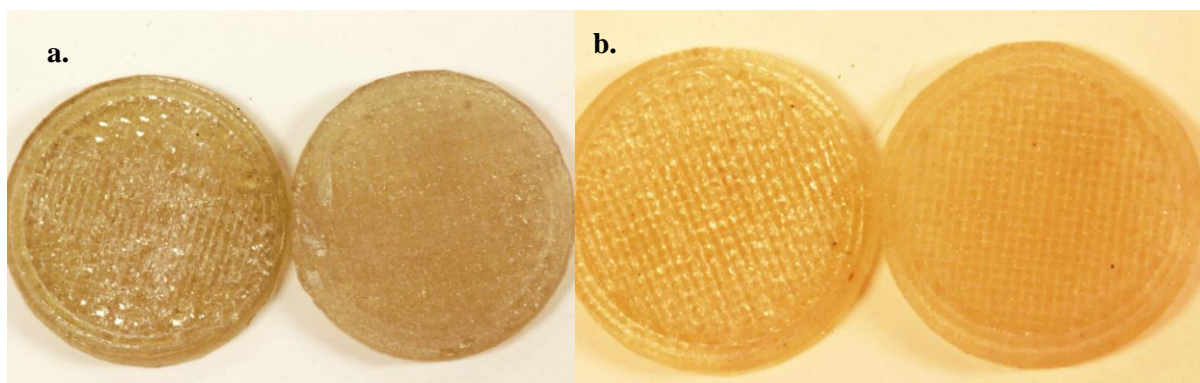
Tabell 7. Temperaturer vid vilka olika blandningar av polymer, API samt mjukgörare har testats. Försöken färgkodas enligt grönt¹, gult² och rött³ beroende på resultatet av extruderingen.

Polymer	API (vikt-%)	Mjukgörare (vikt-%)	Extruderingstemperatur (°C)												
			125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	190
Soluplus®	5 % Felodipin	10 % PEG 1500						*							
PVA	5 % ibuprofen	5 % PEG 6000													
PVA	5 % ibuprofen	1 % PEG 6000													
PVA	5 % ibuprofen	10 % PEG 1500													
Soluplus®	5 % felodipin	2 % PEG 1500													
Soluplus®	5 % felodipin	10 % PEG 1500		*											
Soluplus®	15 % felodipin	10 % PEG 1500		***											

* de filament som sparades., **extruderades i Xplore MC 5 (övriga har extruderats i Haake Minilab-II), *** temperatur sänktes från den högre till den lägre temperaturen. ¹Grön är de filament som har lyckats extruderas med bäst egenskaper jämfört med övriga försök för samma blandning. ²Gul är försök där filament har extruderats dock besitter du inte lika fördelaktiga egenskaper så som önskad färg, klarhet och böjbarhet. ³Röd är de försök där blandningen inte kunde extruderas alls, inget filament kunde bildas.

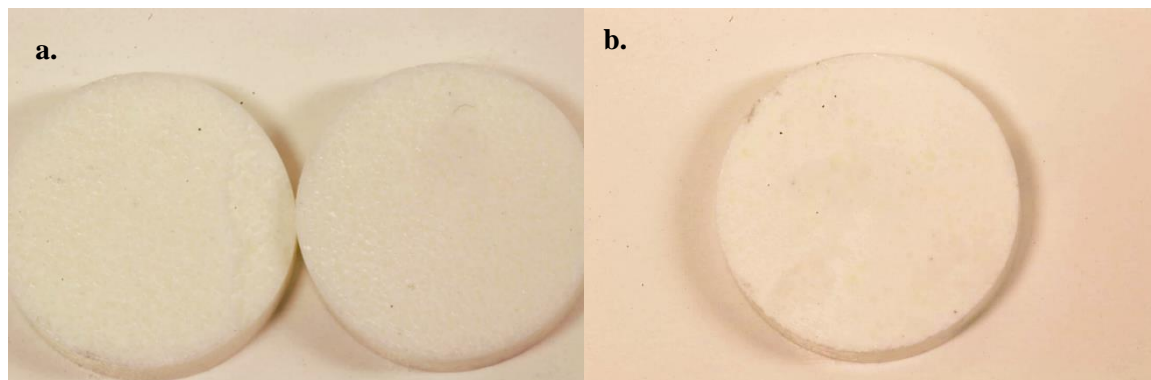
5.2 3D-skrivning och tablettpress

Filament som lyckades extruderas till långa böjbara filament kunde 3D-skrivas till tablettform. Ett filament innehållande Soluplus®, 5 vikt-% felodipin och 10 vikt-% PEG M_w 1500 användes för att göra tre 3D-skrivna cylinderformade tabletter med dimensionerna 12 x 2mm (se Figur 14a). PLA-tabletten (Figur 14b) är mer definierad än tabletten med Soluplus®-bas. På Soluplus®-tabletten är ytan på ovan- respektive undersidan något ojämn. För PLA-tabletten är skillnaden inte lika tydlig. Samtliga tabletter vägde 200 ± 1 mg.



Figur 14. a) 3D-skrivna tabletter av Soluplus®, med 5 vikt-% felodipin och 10 vikt-% PEG M_w 1500. b) 3D-skrivna tabletter av PLA med 5 vikt-% felodipin.

Tabletter av Soluplus® med 15 vikt-% felodipin pressades också, såväl som en tablett med 1:1 MCC:laktos och 15 vikt-% felodipin. (Figur 15). Gula fläckar observerades i båda tabletterna.



Figur 15. a) Pressade tabletter av Soluplus® och 15 vikt-% felodipin. b) Pressad tablett med MCC, laktos och 15 vikt-% felodipin.

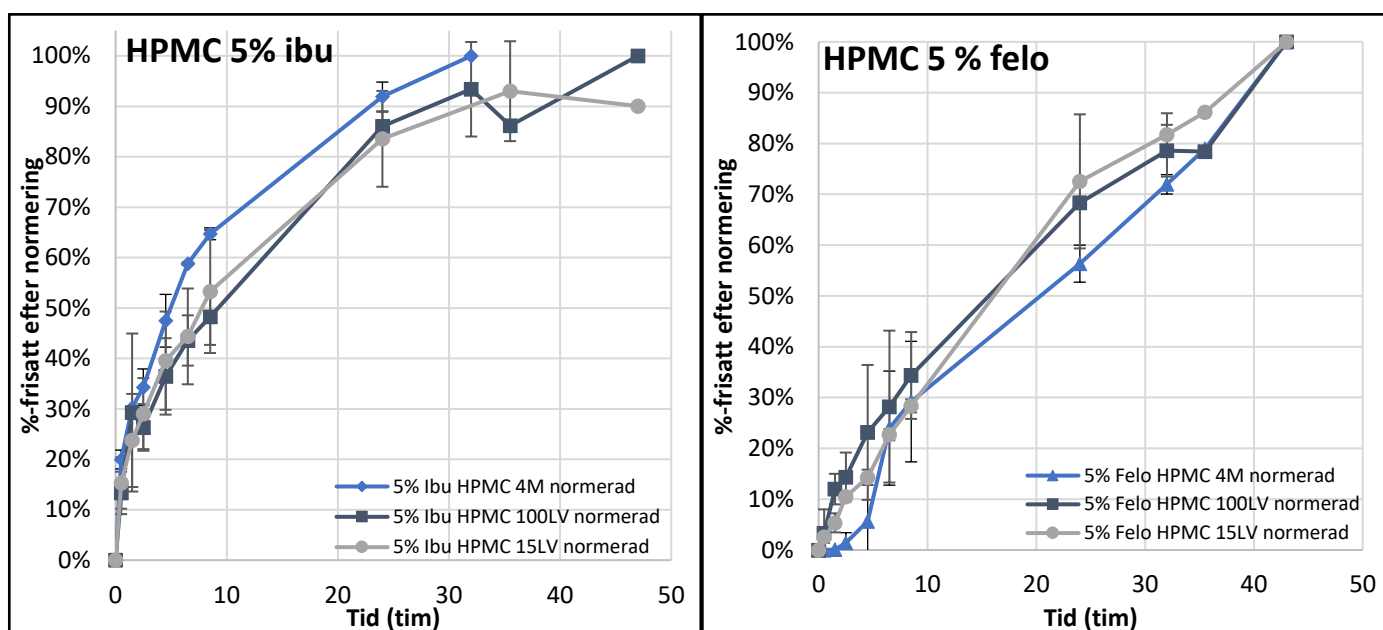
5.3 Frisättning hos filament

Frisättningsförsök utfördes för samtliga filament av de blandningar som lyckats extruderas. I avsnittet presenteras resultat där olika filaments frisättningskurvor jämförs mot varandra i samma graf. Jämförelser görs med avseende på dos samt polymer. I de presenterade figurerna i detta avsnitt har all data normerats med antagandet att 100% frisättning uppnåtts vid sista mätpunkten för alla försök, detta har gjorts för att underlätta analys och jämförelse av frisättningsprofilerna. För samtliga individuella frisättningskurvor se Bilaga 4 och 5. För samtlig rådata se Bilaga 2 och 3.

5.3.1 Frisättning av API i HPMC-filament.

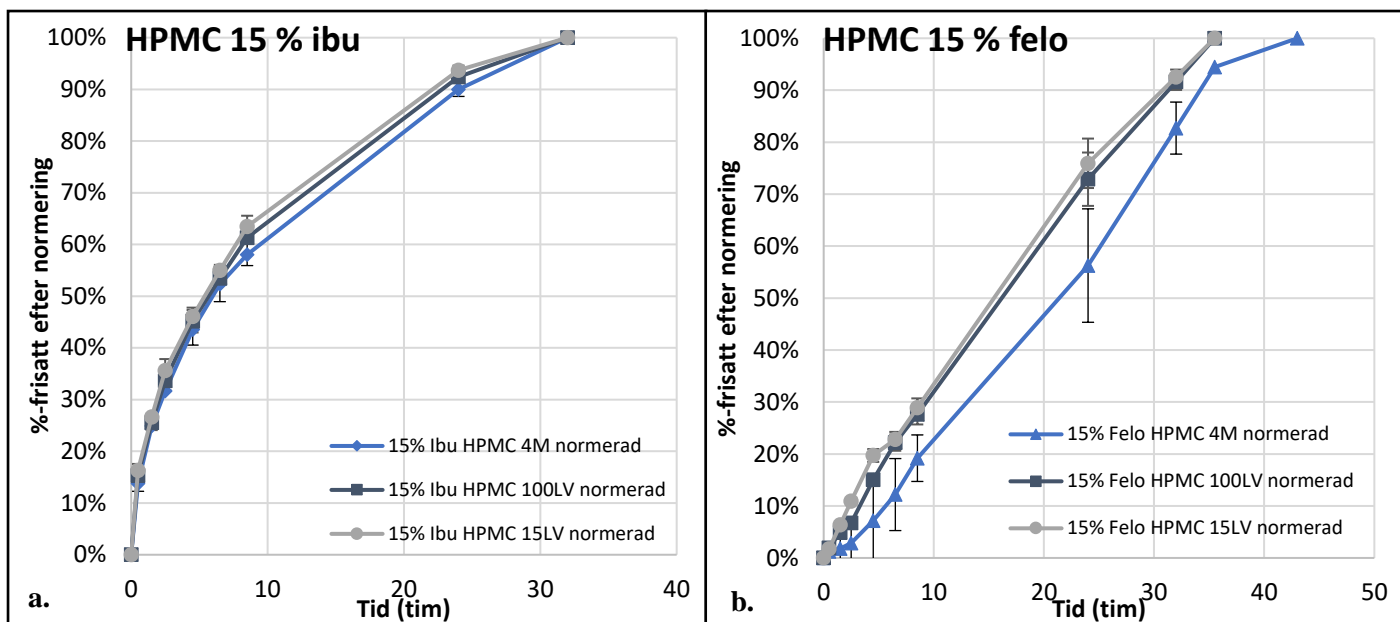
Figur 16, 17 och 18 visar de tre molekylvikterna av HPMC med varierande vikt-% API för respektive figur. HPMC presenteras efter ökande vikt-%.

I Figur 16. a) Den normerade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt ibuprofen, bestående av HPMC HME 4M, 100LV samt 15LV. a visas frisättningsarna för samtliga filament av HPMC HME med 5 vikt-% ibuprofen över en 47-timmars period. Frisättningen följer en liknande kurva för de tre polymererna. Figur 16b visar motsvarande kurvor för felodipin där en tydlig tidsfördröjning kan ses för HPMC HME 4M under de första 10 timmarna. Graferna uppvisar stor standardavvikelse.



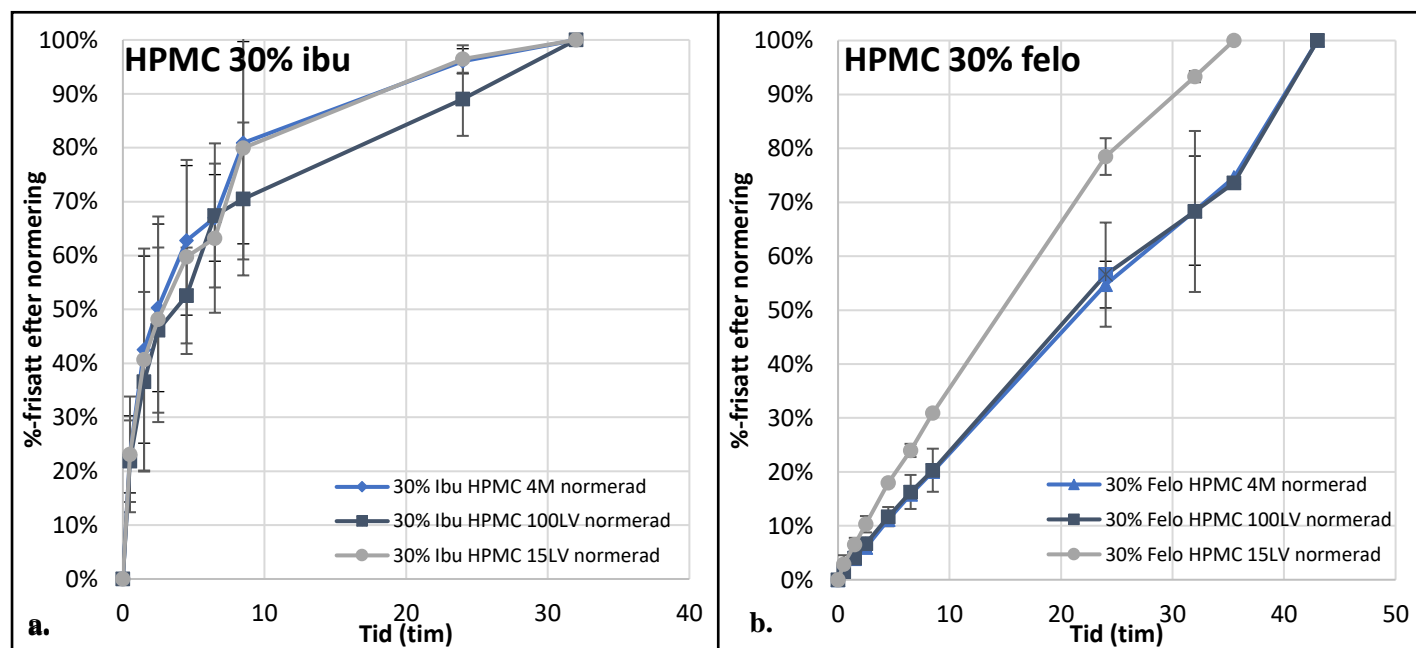
Figur 16. a) Den normerade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt ibuprofen, bestående av HPMC HME 4M, 100LV samt 15LV. b) Motsvarande graf för filament med 5 vikt-% felodipin.

Figur 17 visar frisättning för HPMC-filament med 15 vikt-% ibuprofen (Figur 17a), respektive felodipin (Figur 17b). HPMC HME 4M uppvisar en tidsfördröjning i Figur 17b. HPMC HME 100 LV har ett tydligt linjärt beteende då den blandats med 15 vikt-% felodipin, se Figur 17b. Standardavvikelsen är även låg för Figur 17a.



Figur 17. a) Den normalerade frisättningsprofilen för filament med 15 vikt-% tillsatt ibuprofen, bestående av HPMC HME 4M, 100LV samt 15LV. b) Motsvarande graf för filament med 15 vikt-% felodipin.

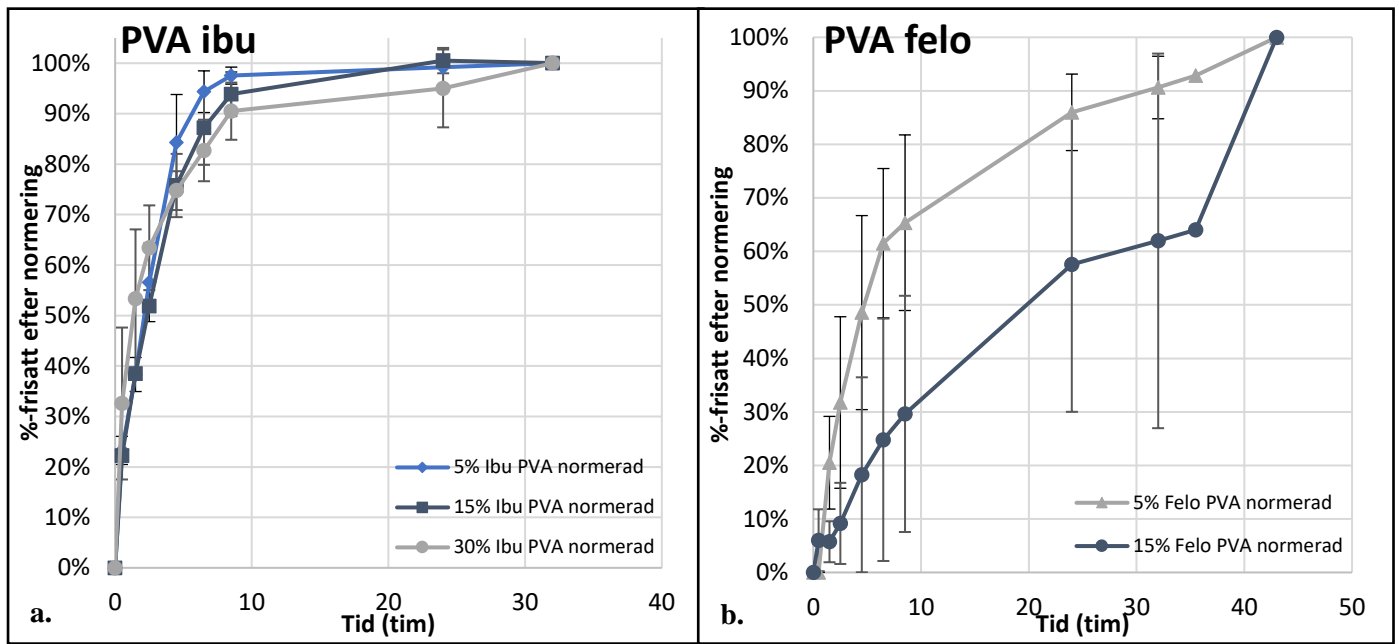
Figur 18a visar frisättning för HPMC-filament med 30 vikt-% ibuprofen. Motsvarande graf med 30 vikt-% felodipin visas i Figur 18b. Stor standardavvikelse kan ses och ibuprofen uppvisar här snabbare frisättning än felodipin.



Figur 18. a) Den normalerade frisättningsprofilen för filament med 30 vikt-% tillsatt ibuprofen, bestående av HPMC HME 4M, 100LV samt 15LV. b) Motsvarande graf för filament med 30 vikt-% felodipin.

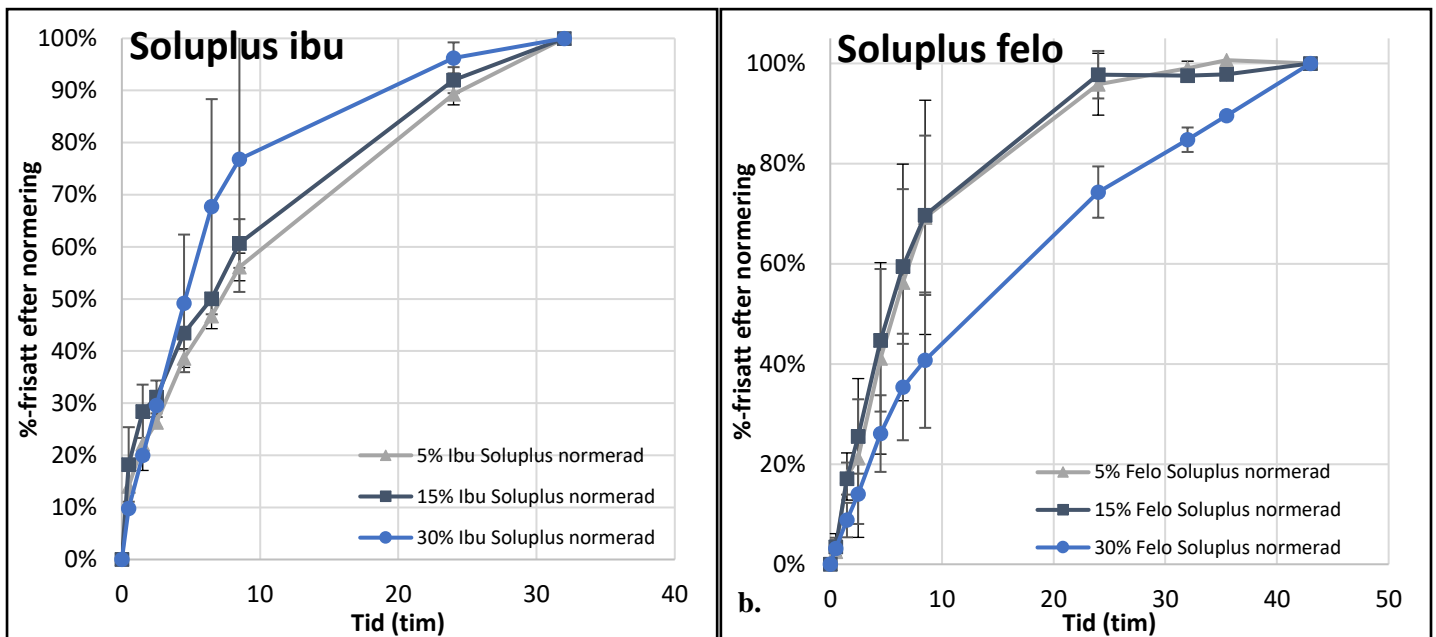
5.3.2 Frisättning av API i PVA- och Soluplus®-filament

Figur 19 och 20 visar olika vikt-% av API för PVA respektive Soluplus®. I Figur 19a visas frisättning för PVA-filament med 5-, 15- och 30 vikt-% ibuprofen. Dessa filament ger snabb frisättning och når nästintill full frisättning inom 8 timmar efter t_0 . Figur 19b visar på motsvarande sätt frisättningen för PVA-filament med felodipin, PVA med 30 vikt-% felodipin utslöts efter att extruderingsförsök misslyckats.



Figur 19. a) Den normerade frisättningsprofilen för PVA-filament med 5, 15 och 30 vikt-% ibuprofen. b) Motsvarande graf för filament med felodipin.

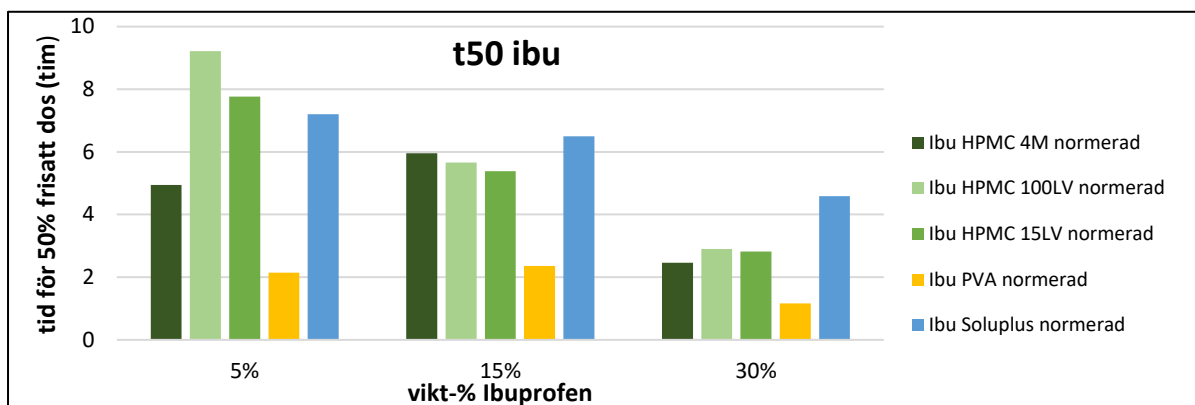
Figur 20 visar frisättningsprofilen för Soluplus® av olika vikt-% ibuprofen (Figur 20a) samt felodipin (Figur 20b). Soluplus® uppvisar väldefinierade frisättningskurvor men med avvikande värden för 30 vikt-% felodipin. Standardavvikelsen är hög för båda graferna



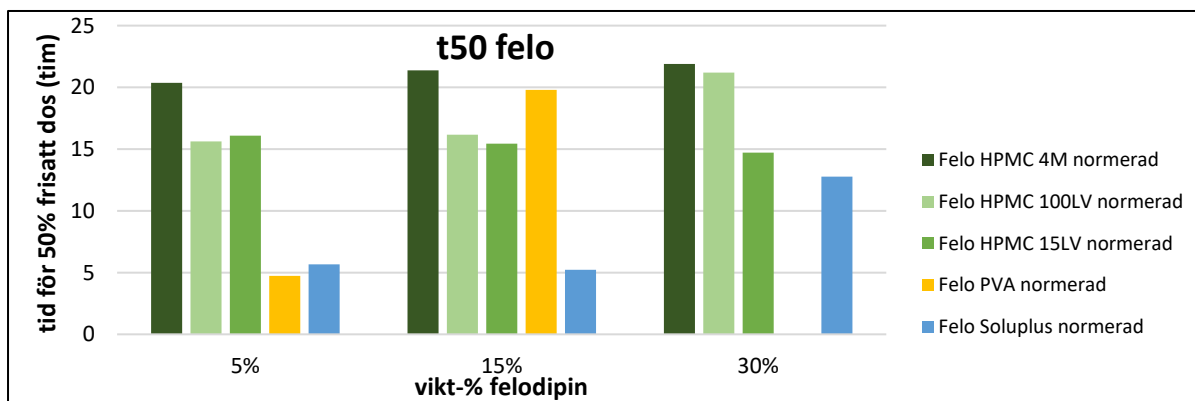
Figur 20. a) Den normerade frisättningsprofilen för Soluplus®-filament med 5, 15 och 30 vikt-% ibuprofen. b) Motsvarande graf för Soluplus®-filament med felodipin.

5.3.3 t₅₀

Ett annat sätt att jämföra frisättningen för samtliga polymerer är att reflektera kring tiden för 50% frisatt dos, vilket visas i Figur 21 för ibuprofen, respektive Figur 22 för felodipin. I Figur 21 är frisättningen för de olika molekylvikterna av HPMC HME relativt lika, bortsett från för 5 vikt-%. PVA uppvisar snabbast frisättning av ibuprofen. HPMC HME 4M visar på lång frisättningstid vid samtliga koncentrationer av felodipin, se Figur 22



Figur 21. Tid för 50% frisatt dos ibuprofen (timmar) för de olika polymererna.



Figur 22. Tid för 50% frisatt dos felodipin (timmar) för de olika polymererna.

5.3.4 Frisättning enligt potenslagen

För att analysera själva mekanismen av frisättningen så användes den tidigare beskrivna potenslagen. Med denna analysmetod så fås ett värde, n , som kan relateras till om frisättningen är diffusions- eller erosionsdominerad. Eftersom medelvärden av de olika replikaten användes för frisättningskurvan så har hänsyn ej tagits till avvikelserna för de olika replikaten vid beräkning av n -värden. Beräknade n -värden återges i Tabell 8. I Tabell 9 fås R^2 -värden för regression mot potenslagen. HPMC HME 4M uppvisade en stor tidsfördröjning för filament med 5- och 15 vikt-% felodipin. Tidsfördröjningen togs i åtanke genom att skifta tidsaxeln så att R^2 -värdena för regressionen minimerades.

Tabell 8. n-värden för alla olika filament, givna av regression mot potenslagen.

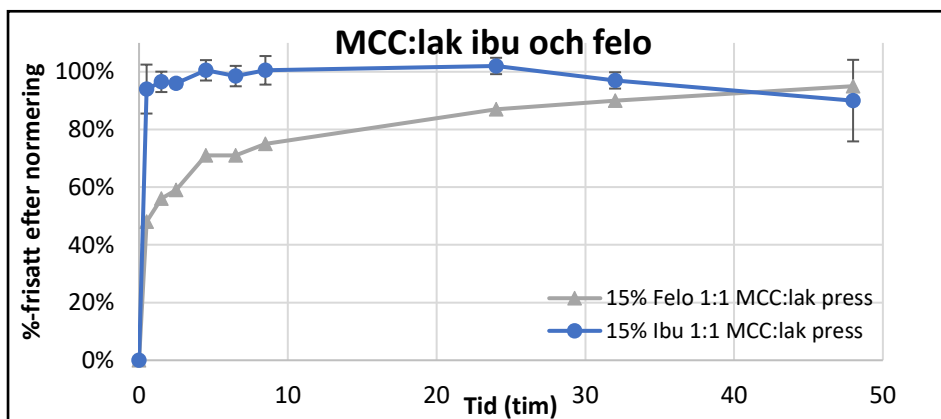
API	Polymer	5%	15%	30%
Ibuprofen	HPMC 4M	0,48	0,68	0,47
	HPMC 100LV	0,40	0,49	0,41
	HPMC 15LV	0,45	0,48	0,41
	PVA	0,58	0,53	0,41
	Soluplus®	0,54	0,44	0,76
Felodipin	HPMC 4M	0,92	1,15	0,96
	HPMC 100LV	0,68	1,03	0,91
	HPMC 15LV	0,91	0,81	0,88
	PVA	0,83	0,70	
	Soluplus®	0,93	0,90	0,85

Tabell 9. R²-värden för alla olika filament för regression mot potenslagen.

API	Polymer	5%	15%	30%
Ibuprofen	HPMC 4M	0,998	1,000	0,999
	HPMC 100LV	0,994	1,000	0,998
	HPMC 15LV	0,999	1,000	0,999
	PVA	0,998	1,000	1,000
	Soluplus®	0,999	0,998	0,999
Felodipin	HPMC 4M	0,956	0,998	1,000
	HPMC 100LV	0,998	0,998	1,000
	HPMC 15LV	0,997	0,998	1,000
	PVA	0,990	0,995	
	Soluplus®	0,996	0,998	0,998

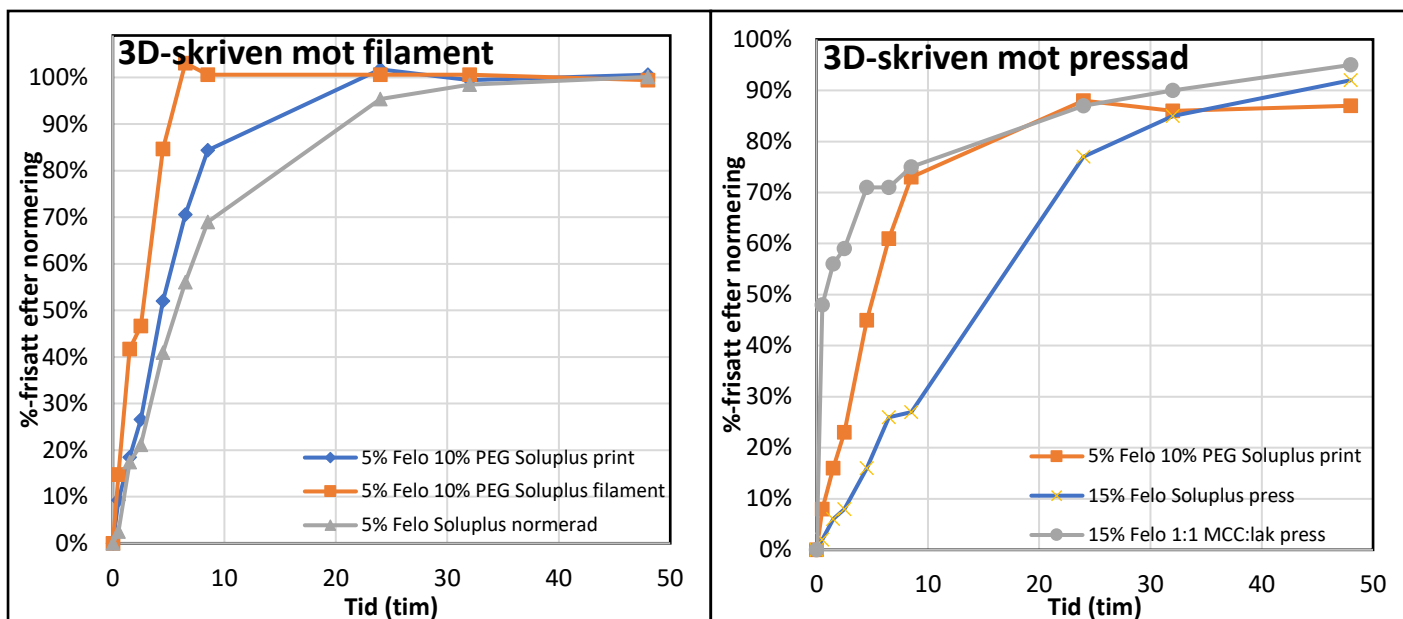
5.4. Frisättning hos tabletter

För att jämföra frisättningen mellan traditionella presstillverkade tabletter och 3D-skrivna tabletter pressades tabletter med omedelbar frisättning, innehållande MCC:laktos, för felodipin respektive ibuprofen. För samtliga individuella frisättningskurvor se Bilaga 4 och 5. För samtlig rådata se Bilaga 2 och 3. Frisättningen för presstabletter innehållande MCC:laktos visas i Figur 23. Enligt figuren har båda tablettorna omedelbar frisättning av API inom den första timmen, därefter minskar frisättningshastigheten för felodipin medan ibuprofen tabletten är fullständigt löst.



Figur 23. Den normerade frisättningsprofilen för pressade MCC:lak tabletter med 15 vikt-% ibuprofen respektive felodipin.

Frisättning där de producerade 3D-skrivna tablettorna ställs mot både pressade tabletter samt filament av liknande sammansättning i samma figur, visas i Figur 24. Figur 24a visar jämförelsen mellan filament med eller utan tillsats av PEG, samt skillnaden i frisättning mellan ett filament och en 3D-skriven tablett. Filamenten med PEG frisläpper snabbare än de utan. Ur samma figur kan det utläsas att den 3D-skrivna tablett ger snabbare frisättning än filamentet av samma komposition. Figur 24b jämför den 3D-printade tablett med två olika typer av pressade tabletter (Soluplus® och MCC:laktos) med 15 vikt-% felodipin. Figur 23b visar att den pressade tablett av Soluplus® ger långsammast frisättning under de första 10 timmarna.



Figur 24. a) Frisättningskurvor för 5 vikt-% felodipin, 10 vikt-% PEG i Soluplus® (3D-skriven), för 5 vikt-% felodipin, 10 vikt-% PEG i Soluplus® (filament) och för 5 vikt-% felodipin i Soluplus® (filament).
 b) Frisättningskurvor för för 5 vikt-% felodipin, 10 vikt-% PEG i Soluplus® (3D-skriven), för 15 vikt-% felodipin i Soluplus® (pressad) och 15 vikt-% felodipin 1:1 MCC:laktos (pressad).

n-värden samt R^2 -värden för samtliga formuleringar presenterade i avsnitt 5.4, givna av regression mot potenslagen presenteras i Tabell 10. *n*-värdet kunde inte beräknas för den pressade MCC-tabletten med ibuprofen då inga mätpunkter mellan 0 och 60% frisatt API fanns tillgängliga.

Tabell 10. *n*- samt R^2 -värden, givna av regression mot potenslagen, för 3D-skriven tablett och filament av samma sammansättning samt för pressade tabletter.

Sammansättning av tablett	<i>n</i> -värde	R^2
5% felo 10% PEG Soluplus® print	0,94	0,996
5% felo 10% PEG Soluplus® fila.	0,62	0,987
15% felo Soluplus® press	0,91	0,990
15% felo MCC lak press	0,13	1,000
15% ibu MCC lak press		

6. Diskussion

Utifrån de polymerer samt APIer som undersökts diskuteras olika aspekter som kan påverka frisättningen av API samt är relevanta för att producera ett filament med förlängd frisättning, anpassat för 3D-skrivning.

6.1 Extrudering

Möjligheten att extrudera ett filament är essentiell för att kunna gå vidare med 3D-skrivning av tabletter. Tabell 6 visar att extrudering av filament var ett svårt och tidskrävande moment då många olika temperaturer behövde testas för att producera filament med önskade egenskaper såsom böjbarhet, färg och klarhet. Tabell 6 visar att endast ett försök utfördes med HPMC-AS. Detta försök utfördes vid 150 °C med 5 vikt-% ibuprofen. Anledningen till detta var att blandningen med HPMC-AS fastnade i matarbehållaren. HPMC-AS fick därför exkluderas ifrån projektet då det inte var möjligt att extrudera ett filament. En anledning till att HPMC-AS fastnade på detta sätt kan vara att polymeren hade en mycket liten partikelstorlek (5µm). På grund av dess stora ytearea kopplat till liten partikelstorlek finns mycket utrymme för interaktioner. Polymerblandningen har därför lätt för att fastna då den matas in i en extruder. (19) En annan anledning kan vara att blandningen smälte för snabbt, redan innan den hann ner i cylinder, varpå den fastnade i matarbehållaren.

HPMC-HME med ibuprofen visade genomgående en färgskiftning åt det mörkare hållet då blandningen hade extruderats till filament (Figur 12). I Figur 12 observeras att filamenten blir mörkare med ökad temperatur. Degradering av API eller polymer är inte troligt då extruderingstemperaturen hölls under degraderingstemperaturerna för respektive komponent. Färgskiftningen skulle däremot kunna vara ett resultat av interaktioner mellan polymeren och API. Det skulle även kunna vara ett resultat av för låg extruderingstemperatur om smältan är för högviskös kan det i sin tur kan leda till en lokalt förhöjd temperatur, orsakad av friktion mellan smältan och extruderskruvarna. Färgskiftningens uppkomst skulle behöva undersökas mer grundligt för att säkerställa dess orsaker.

En del filament uppvisade också fällning likt den för PVA och ibuprofen i (Figur 13). Denna fällning kan möjligtvis bero på utfällning av API till följd av ofullständig blandning vilket gett synliga utfällningar i filamenten. En annan faktor som kan ha lett till att filamenten inte blev homogena är att API:n kristalliserades då temperaturen i filamentet sänktes. Vid kristallisation sprider polymerer ljus, vilket leder till slutsatsen att de filament som var färgade och mindre klara är mer eller mindre kristallina. (60). För vidare undersökning av de filamenten skulle andra karakteriseringsmetoder för polymer och aktiv substans krävas.

På grund av färgskiftningar och svårigheter att välja rätt temperatur vid extruderingen av de övriga polymererna valdes PVA samt Soluplus® för vidare optimering då de visade lovande egenskaper. Optimeringsprocessen utfördes i den extruder med mer funktionalitet (Xplore MC 5). Då filamenten var för hårda för att kunna användas i 3D-skrivaren beslöts att tillsätta PEG som mjukgörare. PEG är en vanlig mjukgörare som undersökts och gett lyckade resultat i tidigare studier vilket är anledningen till att den valdes. (15) Olika doskombinationer av PEG av olika molekylvikter testades att extrudera i Haake minilab, se Tabell 7. Endast en av dessa kombinationer resulterade i ett lyckat filament: Soluplus® med 5 vikt-% felodipin samt 10 vikt-% PEG 1500 M_w då temperaturen sänktes från 150°C till 130 °C innan filamentet trycktes ut. För filamenten med PVA interagerade PEG med blandningen på ett sätt som ledde till sprödare filament efter tillsats av mjukgöraren. Då tillsatts av mjukgörare gav motsatt effekt än önskat uteslöts PVA ur optimeringsprocessen.

Försök-och-misstag metoden fungerade generellt sätt väl för icke-tidigare karakteriserade polymer-API-blandningar i syfte att få fram ett filament som gick att 3D-skriva. Ännu finns inte många karakteriserade blandningar tillgängliga för extrudering vilket gör det svårt att förutse utfallet av extrudering med olika blandningar. Det är därför viktigt att karakterisera fler blandningar för att underlätta vid vidare studier inom området. När väl en fungerande temperatur för en blandning hittats är steget till 3D-skrivna tabletter inte långt.

6.2 3D-skrivning och pressning av tabletter

3D-skrivningen av det optimerade Soluplus®-filamentet var lyckat och tre tabletter av den optimerade sammansättningen kunde produceras. Dock var denna Soluplus®-tablett, i jämförelse med en 3D-skriven tablett av PLA, inte lika jämn på ytan (Figur 14). Dessa ojämnheter leder till en skillnad i ytarean för de två tabletttyperna som eventuellt påverkar frisättningen. Vid tablettpressning kunde gula fläckar observeras i tabletterna (Figur 15). De gula fläckarna tyder på att den mekaniska blandningen var otillräcklig för att producera en homogen tablett. Eventuellt kan detta också påverka dess frisättning.

För att 3D-skrivning skall vara en pålitlig tillverkningsmetod för tabletter krävs hög reproducerbarhet där tablettens ytstruktur inte skiljer sig åt. Trots ojämnheter i de 3D-skrivna tablettarna som tillverkades i detta projekt visar denna studie att filament lämpade för 3D-skrivning kan tas fram relativt snabbt men att ytterligare optimering krävs för att få fram tabletter med jämnare yta.

Resultatet av detta projekt visar att det finns stora framtidsmöjligheter inom området individanpassade läkemedel. Genom att anpassa tablettens dos, i termer av förhållande mellan API och polymer, samt dess geometri kan en högre grad av individanpassning uppnås. Ett sätt att dosanpassa tabletter är att ta fram en korrelation mellan tablettens massa och volym för att på så sätt kunna beräkna och tillverka tabletter av bestämd dos. (9)

I jämförelse med tablettpressning är det med 3D-skrivaren enklare att tillverka tabletter av olika geometrier genom att ändra mallen digitalt. (6) En annan negativ aspekt med pressmetoden är att trycket varierar mellan varje pressning vid användning av en manuell hydraulisk press, vilket minskar reproducerbarheten. Med 3D-skrivning kan tablettens även individanpassas utifrån form, och kan därmed minska sväljsvårigheter, en fördel gentemot tablettpressningen. (61)

6.3 Jämförelse mellan HPMC-polymerer

I samtliga figurer som visar HPMC vid olika doser (Figur 16, Figur 17, Figur 18) är det tydligt att frisättningsprofilerna för HPMC av olika molekylvikter liknar varandra, både för felodipin och ibuprofen. Detta samband kan ses då frisättningen för olika molekylvikter generellt följer en gemensam kurva. Även ur t50-graferna (Figur 21) kan likheten i frisättning mellan HPMC-polymererna av olika molekylväggar också ses, då de gröna staplarna för olika HPMC-polymerer för det mesta är av samma höjd. Tiden för 50 % frisatt API för blandningar med olika HPMC-polymerer är således ungefär lika lång, vilket också tyder på en liknande frisättningshastighet. Utifrån dessa resultat kan slutsatsen att HPMC-polymerens molekylvikt är obetydlig för frisättningen av API dras.

HPMC-polymerernas frisättningsbeteende skiljde sig från det förväntade resultatet då skillnaden mellan HPMC 4M, HPMC 100LV och HPMC 15LV borde varit mer signifikant eftersom HPMC 4Ms högre viskositet förväntades leda till långsammare frisättning. (62) En längre molekylkedja skulle innebära att det tar längre tid för polymeren att trassla ut sig. Frisättningen borde därmed gå långsammare då API blandats med en polymer av högre molekylvikt. Avvikelser från det förväntade resultatet skulle kunna förklaras med att API växelverkar med polymerkedjan och därmed påverkas dess erosionshastighet.

Vissa avvikelser från detta mönster förekommer dock. I Figur 22 uppvisar HPMC 4M med 5 vikt-% ibuprofen ett längre t50-värde än det för övriga HPMC-polymerer, vilket motsäger teorin. Det lägre t50-värdet skulle kunna vara ett resultat av avvikelser mellan frisättningsreplikaten för HPMC 4M med 5 vikt-% ibuprofen. En tidsförskjutning i frisättningen kan ses för HPMC 4M vid 5- och 15 vikt-% felodipin (Figur 16b, 17b) Tidsförskjutning skulle kunna förklaras med att frisättningen tar längre tid för den längre molekyl HPMC 4M, i enlighet med teorin. Tidförskjutningen minskar för HPMC 4M med ökad dos felodipin, vilket tyder på växelverkan mellan polymer och API

För att undersöka betydelsen av HPMC-polymerens molekylvikt för frisättningen av API skulle fler replikat behövas för att styrka hypotesen om molekylviktens obetydliga roll, Figur 17a ger underlag för detta antagande.

6.4 Jämförelser mellan polymertyper

Likheterna mellan HPMC-molekylerna i termer av molekylstruktur samt dess liknande frisättningsbeteende gör att alla tre kan betraktas som en typ av polymer då de jämförs med PVA och Soluplus®. Från t50-värdena (Figur 21, 22) kan utläsas att olika typer av polymerer frisätter med olika hastigheter. I Figur 21 syns det att ibuprofen frisätts snabbast från PVA-filament eftersom den gula stapeln alltid ligger lägre än övriga och därmed har ett lägre t50-värde. Den blå stapeln för Soluplus® skiljer sig också generellt sett jämfört med övriga polymertyper vilket syns tydligt för de båda t50-graferna. Frisättningskurvorna för respektive polymertyp med ibuprofen har dessutom olika form där PVA och Soluplus® frisätter API snabbare än HPMC. Figur 19a (frisättning av ibuprofen ur PVA-filament) visar att all API frisätts under de första tio timmarna för att sedan hålla en jämn nivå. För Soluplus® är frisättningsprofilen för ibuprofen (Figur 20a) däremot mer lik den för de olika HPMC-molekylerna, men skiljer sig tydligare i värden för t50 (Figur 21) vilket visar på olika frisättningshastigheter. Utifrån dessa resultat skulle valet av polymer kunna vara ett verktyg för att styra frisättningen av API då användningen av olika polymerer resulterar i olika frisättningshastigheter.

De olika polymertyperna interagerade också olika med de testade doserna av API. Variationen i frisättningen, mellan de två replikaten för respektive filament, skiljde sig med varierande storlek för olika blandningar polymer och API. PVA som inte alls kunde extruderas med 30 vikt-% felodipin visar också stora standardavvikelser vid frisättningen av 5- och 15 vikt-% felodipin (Figur 19b). Även för Soluplus® visar sig 30 vikt-% API vara problematisk, denna gången med ibuprofen (Figur 20a), då stora avvikelser uppmätts även här. Dock skulle denna avvikelse kunna förklaras då filamentet, i ett av replikaten för 30 vikt-% felodipin med Soluplus®, gick sönder och fastnade på paddeln i USP-badet. Att filamentet gick sönder kan ha resulterat i en snabbare frisättningshastighet. För samtliga HPMC-filament med 30 vikt-% ibuprofen (Figur 18a) syns också större standardavvikelser i jämförelse med HPMC-filament vid 5 vikt-% (Figur 16a) samt 15 % (Figur 17a). De större standardavvikelserna skulle kunna förklaras med att filamentet fastnade på paddeln och gick sönder för ett av replikaten. Dock finns det även frisättningskurvor där standardavvikelserna är mycket små, exempelvis för PVA med ibuprofen (Figur 19a), samt för samtliga HPMC-polymerer vid 15 vikt-% API (Figur 17).

Även i färg har de olika producerade filamenten varierat mellan de olika polymererna. Vid jämförelse av Figur 12 och 13 visas att HPMC ändrade färg och blev mörkare medan filament med PVA istället blev mindre klara med ökad dos API. Olika polymerer kan skapa olika typer av interaktioner med API beroende på dess molekylstruktur, vilket möjligtvis skulle kunna leda till dessa färgförändringar.

Olika polymerer interagerar på olika sätt med olika APIer samt olika doser av API, vilket visats av den varierande frisättningen mellan polymertyper. Den stora variationen mellan replikat av olika doser visar på att det är viktigt att karaktärisera fler polymerer för extruderingsbaserade läkemedel, då dessa har betett sig opålitligt i detta projekt. Särskilt lämpar sig inte 30 vikt-% som koncentration vid extrudering av filament då detta visats ge stora avvikelser mellan replikaten och därmed en opålitlig frisättning. Lägre koncentration har generellt sett gett lägre avvikelse och skulle därmed vara en mer pålitlig koncentration för produktion av filament. Variationen mellan olika doser samt olika polymerer visar återigen på vikten av att karaktärisera fler polymerer för extrudering tillsammans med API.

6.5 Jämförelse av APIer

Skillnaden mellan frisättningen för filament innehållande ibuprofen respektive felodipin kan tydligt ses i Tabell 8 där n -värdena för potenslagen anges. Majoriteten av n -värdena för ibuprofen ligger väldigt nära 0,5, vilket indikerar att frisättningen för filament med ibuprofen domineras av diffusion. Detta är typiskt för *Fickiansk diffusion, fall I*. I jämförelse med felodipin har ibuprofen en mycket god löslighet i vatten. Den mer lättlösliga aktiva substansen, ibuprofen, kan diffundera genom gellagret som är löst i vatten vilket ger en diffusionsstyrd frisättning.

n -värdena för felodipin har grupperat sig runt $n = 1$. Frisättningen av felodipin är därmed huvudsakligen erosionsstyrd och ger kinetik av 0:te ordningen. En kinetik av 0:te ordningen är önskvärt eftersom detta innebär att frisättningen av API sker med lika stor hastighet som kroppen bryter ned API. På detta sätt erhålls en konstant blodplasmakoncentration av API så länge som tabletten räcker och därmed minskade fluktuationseffekter, Figur 1. De flesta frisättningarna av felodipin klassas som *anomalous case*. Enligt teorin är detta att förvänta eftersom det svårösligare felodipinet inte kan lösa sig i vatten. Felodipin translokeras istället fram till erosionsfronten där det frisätts, vilket ger upphov till en erosionsstyrd frisättning. Det faktum att n inte är ännu större än vad det är tyder på att korrekt koncentration av SDS användes i USP-baden, eftersom SDS kan diffundera in i lösningsmedlet.

För att uppnå kontrollerad frisättning är erosionsdominerad frisättning att föredra då den ger en mer oföränderlig ökning av koncentrationen API. Detta är tydligt i Figur 17 för HPMC med 15 vikt-% API där felodipin ger ett mer linjärt samband medan ibuprofenkurvan är mer böjd. Trenden syns genomgående i samtliga grafer Figur 16-20.

Skillnaden mellan n -värdena för frisättningen av ibuprofen respektive felodipin visar på en avgörande olikhet mellan deras respektive frisättningsmekanismer. Detta beror, i enlighet med teorin på skillnaden i löslighet mellan de två APIerna. Således tyder resultatet på att inte enbart dosen av API har betydelse för frisättningen utan även dess löslighet. Valet av API baserat på dess löslighet kan möjliggöra en styrning av frisättningsmekanism, erosionsstyrd eller diffusionsstyrd i detta fall.

6.6 Jämförelse av produkter

Under projektet har tre olika produkter producerats: filament, pressade tabletter samt 3D-skrivna tabletter. Figur 23 visar frisättningen för pressade tabletter med MCC:laktos. Dessa tabletter visar sig ha omedelbar frisättning där det mesta av API:n frisätts under en mycket kort tid. För MCC:laktos-tabletten med ibuprofen frisätts all API på mindre än en timme. I motsvarande tablett med felodipin sker frisättningen också snabbt under den första timmen men planar

därefter ut och går långsammare, troligtvis på grund av den lägre lösligheten för felodipin. I Figur 24b visas att de produkter som innehåller Soluplus® ger en förlängd frisättning av felodipin i jämförelse med MCC:laktos-tabletten. Den förlängda frisättningen är tydligast för den pressade tabletten med Soluplus® (blå kurva) då den jämförs med den pressade MCC-tabletten (grå kurva) (Figur 24b). I jämförelse håller den pressade Soluplus®-tabletten en mindre brant och konstant lutning och har därmed en kontrollerad frisättning under en mycket längre tid. I Figur 24b syns också frisättningen för den 3D-skrivna Soluplus®-tabletten (orange kurva). För denna 3D-skrivna tablett är lutningen inte heller lika brant, under de första timmarna, som för den pressade MCC:laktos-tabletten, vilket visar på att även denna tablett får en förlängd frisättning.

Figur 24b visar också att den 3D-skrivna tabletten har snabbare frisättning än den pressade Soluplus®-tabletten, vilket inte stämmer överens med det förväntade resultatet. (51) Detta kan förklaras då den printade Soluplus®-tabletten, till skillnad från den pressade, innehåller mjukgörare vilken tränger in i polymeren och lägger sig mellan polymerens kedjor. (15) PEG späder också ut polymerblandningen samt är mer löslig än polymeren, vilket underlättar vattens inträngning i matrisen. API kan därmed frisättas snabbare i en matris innehållande PEG. Figur 24a visar att felodipin frisätts snabbare i filamentet med PEG (orange kurva) än med det utan (grå kurva), vilket stämmer överens med det förväntade resultatet om mjukgörarens inverkan.

I Figur 24a visas betydelsen av geometri vid frisättning då den 3D-skrivna tabletten (blå kurva) jämförs med filament av samma sammansättning (orange kurva). Den 3D-skrivna tabletten ger en långsammare frisättning under de första 20 timmarna i jämförelse med filamentet av samma komposition. Detta stämmer överens med det förväntade resultatet då den 3D-skrivna tabletten har ett mindre ytearea-volymförhållande jämfört med det för filamentet. (63) Den 3D-skrivna tabletten visar sig också fördelaktig då n -värdet för den 3D-skrivna Soluplus®-tabletten ligger på 0,94 jämfört med 0,61 för filamentet med samma komposition. Det högre n -värdet för den 3D-skrivna tabletten tyder på en mer erosionsstyrd frisättning i jämförelse med filamentet. Den pressade Soluplus® tabletten har också ett högt n -värde 0,91, vilket liksom för den 3D-skrivna tabletten tyder på en attraktiv erosionsstyrd frisättning.

Den 3D-skrivna Soluplus®-tabletten har många fördelar. Frisättningen för denna tablett är huvudsakligen erosionsstyrd vilket ger en kontrollerad frisättning med kinetik av 0:te ordningen. Frisättningen är också förlängd vilket kan ses vid jämförelse med den pressade MCC:laktos-tabletten. Att en 3D-skriven tablett som besitter dessa fördelaktiga egenskaper har producerats visar på stora möjligheter och positiva framtidsutsikter när det kommer till produktion av individanpassade läkemedelsformuleringar med förlängd, kontrollerad frisättning. Resultaten visar också att förändring av ytearea-volymförhållandet kan påverka frisättningshastigheten. Inga upprepade försök gjordes för frisättningstesterna av tabletter. För att styrka samtliga resultat, för frisättning hos tabletterna samt filamentet innehållande PEG, skulle fler replikat behöva utföras.

6.7 Felkällor

Felkällor är viktigt att reflektera och diskutera kring i samband med större projekt. Vid frisättningsförsöken i USP-baden gjordes en rad olika iakttagelser. Då buffertlösning, till USP-baden, behövde tillredas vid flera tillfällen under projektets gång innebar detta en risk för viss differens mellan buffertsatserna som kan ha påverkat frisättningsresultaten. Ett av Soluplus®-filamenten med 30 vikt-% ibuprofen löste upp sig relativt snabbt och fastnade på paddeln medan övriga filament låg på botten i kuporna. Något som kan ha påverkat provresultaten. Vidare antogs fullständig blandning i USP-baden vilket ej överensstämmer med verkligheten.

Vid uppstart och montering av USP-baden gjordes en manuell justering av höjden på paddlarna, vilket kan ha resulterat i en viss diskrepans. Efter första frisättningsförsöket med felodipin bildades en fällning av SDS i alla provrör. Fällningen upptäcktes först efter något dygn, varpå proverna placerades på en skakplatta under cirka 3 dygns tid för att få bort fällningen. Fällningarna minskade markant men försvann inte helt, vilket kan ha påverkat resultaten av UV-spektroskopi-analysen. Vid UV-spektroskopin användes en och samma QS-kyvett för att få så noggrant resultat som möjligt, det fanns dock repor på kyvetten som skulle kunna påverka absorptionsmätningen. Felodipin provernas tillförlitlighet är ifrågasatt då det inte är säkert att all felodipin löst sig igen efter att ha varit på skakplattan. Likaså avdunstningen av vatten kan ha haft effekt på koncentrationerna i proverna då de fick stå en längre tid innan analys genomfördes.

Mätfel är en trolig felkälla till vissa starkt avvikande värden i graferna samt till de relativt stora standardavvikelser som erhållits. Två mätvärden för HPMC 4M (Figur 16) saknas då frisättningen för HPMC 4M bara kunde undersökas under 32 timmar. Ett avvikande värde, vid 39 timmar, för HPMC 100LV uppvisas där koncentrationen i kupan går ner. Ett liknande avvikande värde finns för HPMC 15LV. Troligtvis beror dessa avvikande värden på mätfel, eftersom

frisättningsbaden är under konstant omrörning och graferna normerade. Mätfelet kan bero på att proverna har blandats ihop, eller att avdunstning av prov skett. Ytterligare en felkälla att ta i beaktning är om API:n ej var homogent fördelat i filamentet som användes vid frisättningsstestet då det kan ha haft en signifikant effekt på resultatet.

6.8 Förbättringar

Mängden felkällor inom studien visar på att det finns förbättringsmöjligheter för vidare studier inom projektets område. Fler replikat skulle kunna reducera standardavvikelserna (enligt Ekvation BL-2.1 i Bilaga 2) och därmed ge pålitligare resultat. Det skulle också vara lättare att utesluta eventuellt avvikande värden. Frisättningsförsök skulle också ha låtit vara i frisättningsbaden längre för att vara säkerställa att all API i filamenten hade frisatts. Normering efter den totala mängden frisatt API, då koncentrationen planat ut och håller en konstant nivå skulle därmed kunna göras för samtliga försök. Direkt analys av frisättningsproven skulle kunna minimera inflytandet från vissa felkällor såsom utfällning av SDS och avdunstning.

Under extruderingsprocessen uppstod många svårigheter med extrudern. Extrudern som används i det första steget gav inte möjligheten att ändra roteringshastigheten på skruvarna. Den mekaniska energin som tillfördes blandningen kunde därmed inte ändras. Den enda variabel som var möjlig att testa sig fram med var temperaturen. I vissa försök smälte endast blandningen i en ände av skruvarna. För bättre förutsättningar för att kunna skapa filament anpassade för 3D-skrivning borde en extruder med mer funktionalitet användas redan i försök-misstagsstadiet. Möjligheten att ändra temperaturen på flera ställen längs skruvarna hade underlättat samt att kunna styra skruvhastigheten. De lågviskösa blandningar resulterade ofta i mer böjbara filament dock var det problematiskt att skapa långa filament med jämn diameter för 3D-skrivning. Ett rullband för utmatning av filamentet hade därför varit fördelaktigt.

För framtida extrudering av filament rekommenderas också att testa extruderingen vid flera ännu olika temperaturer för att få fram optimala filament för eventuell 3D-skrivning, samt att vidare undersöka eventuella färgskiftningar närmare. Ännu fler polymer-API-blandningar skulle också kunna testas. Vid val av polymerer är det viktigt att ta hänsyn till partikelstorlek, smälttemperatur och degraderingstemperatur. Partikelstorlek spelade även roll för möjligheten att kunna extrudera polymerblandningen. HPMC-AS som är väldigt finkornigt fick uteslutas ur projektet då det inte kunde matas in i extrudern utan att fastna.

7. Slutsats

Projektet visade att det är möjligt att 3D-skriva tabletter utifrån filament framtagna med hjälp av extrudering. 3D-skrivning ställer många krav på filamentet och av de sex polymerer som testades var Soluplus® med felodipin den blandning som hade bäst egenskaper lämpade för 3D-skrivning. Resultaten visade att flera faktorer kan påverka frisättningshastigheten. Till följd av skillnaden i löslighet gav exempelvis felodipin en mer erosionsdominerad frisättning medan ibuprofen gav en mer diffusionsdominerad, vilket kunde betraktas utifrån erhållna n -värden. Felodipin var därför att föredra då dessa resulterade i kinetik av 0:te ordningen. Koncentrationen av API hade också stor inverkan på resultaten. I jämförelse med 5- och 15 vikt-% API gav 30 vikt-%, i många fall, stora avvikelser för frisättningen mellan replikat. En så hög dos kan därför anses vara opålitlig och inte lämpa sig för produktion av läkemedelsformuleringar. Valet av polymertyp visade sig vara ett sätt att styra frisättningen på då olika polymerer gav skillnad i frisättningshastighet. Dock spelade, enligt resultaten, inte molekylvikten för HPMC någon roll eftersom frisättningen för samtliga HPMC-molekyler gav mycket liknande resultat. Resultat, vid jämförelse med den 3D-skrivna tabletten, visade också på att mjukgörare såväl som ett ökat yta-areavolymförhållande ger en ökad frisättningshastighet.

Skillnaden mellan polymerer motiverar studier som dessa där flera olika polymerer undersöks och karakteriseras. 3D-skrivning av läkemedelsformuleringar öppnar upp möjligheter för individanpassning på så sätt att dosen enkelt kan anpassas genom att förändra tabletten geometri.

Källförteckning

1. Ratnaparkhi MP, Gupta Jyoti P. Sustained Release Oral Drug Delivery System -An Overview. *International Journal of Pharma Research & Review IJPRR* [Internet]. 2013 [citerad 2018-02-28];2(23):11–21. Tillgänglig vid: <http://ijpr.in/Data/Archives/2013/march/0503201301.pdf>
2. Hine R, Martin E. therapeutic index (therapeutic window). 7:e uppl. I: Hine R, Martin E, redaktörer. *A Dictionary of Biology* [e-bok]. Oxford University Press; 2015. doi:10.1093/acref/9780198714378.001.0001
3. Alhnan MA, Okwuosa TC, Sadia M, Wan KW, Ahmed W, Arafat B. Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges. *Pharmaceutical Research*. 2016;33(8):1817–32. doi:10.1007/s11095-016-1933-1
4. Uhrich KE, Cannizzaro SM, Langer RS, Shakesheff KM. Polymeric Systems for Controlled Drug Release. *Chemical Reviews*. 1999;99(11):3181–98. doi:10.1021/cr940351u
5. Zhong Z. Innovative Polymers for Controlled Release Applications. *Biomacromolecules*. 2017;18(11):3652–3. doi:10.1021/acs.biomac.7b01459
6. Norman J, Madurawe RD, Moore CMV, Khan MA, Khairuzzaman A. A new chapter in pharmaceutical manufacturing: 3D-printed drug products. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2017;108:39–50. doi:10.1016/j.addr.2016.03.001
7. Gaisford S. 3D printed pharmaceutical products. I: *3D Printing in Medicine* [e-bok]. Duxford, Storbritannien: Elsevier/Woodhead Publishing; 2017. s. 155–66. doi:10.1016/B978-0-08-100717-4.00007-7
8. Overgaard ABA, Møller-Sonnergaard J, Chrstrup LL, Højsted J, Hansen R. Patients' evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. *Pharmacy World and Science*. 2001;23(5):185–8. doi:10.1023/A:1012050931018
9. Pietrzak K, Isreb A, Alhnan MA. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;96:380–7. doi:10.1016/j.ejpb.2015.07.027
10. Alhijaj M, Belton P, Qi S. An investigation into the use of polymer blends to improve the printability of and regulate drug release from pharmaceutical solid dispersions prepared via fused deposition modeling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2016;108:111–25. doi:10.1016/j.ejpb.2016.08.016
11. Martin KS, Mcpherson TB, Fontane PE, Berry T, Cherson R, Bilger R. Independent Community Pharmacists' Perspectives on Compounding in Contemporary Pharmacy Education. *American Journal of Pharmaceutical Education* [Internet]. 2009 [citerad 2018-05-06];73(3):54. Tillgänglig vid: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2703281/>
12. Hjertberg T, Andersson H. *Inledande polymervetenskap*. Göteborg: Chalmers Tekniska Högskola; 2011. 7-98 s.
13. Sauer B., Kampert W., Neal Blanchard E, Threefoot S., Hsiao B. Temperature modulated DSC studies of melting and recrystallization in polymers exhibiting multiple endotherms. *Polymer*. 2000;41(3):1099–108. doi:10.1016/S0032-3861(99)00258-X
14. Wypych A. Introduction. I: *Plasticizers Databook* [e-bok]. Elsevier; 2013. s. 1–3. doi:10.1016/B978-1-895198-58-4.50003-1
15. Dhatarwal P, Sengwa RJ. Effects of PEG plasticizer concentrations and film preparation methods on the structural, dielectric and electrical properties of PEO – PMMA blend based plasticized solid polymer electrolyte films. *Indian Journal of Pure and Applied Physics* [Internet]. 2017 [citerad 2018-05-04];55(1):7–18. Tillgänglig vid: <http://nopr.niscair.res.in/handle/123456789/39778>
16. Jarray A, Gerbaud V, Hemati M. Polymer-plasticizer compatibility during coating formulation: A multi-scale investigation. *Progress in Organic Coatings*. 2016;101:195–206. doi:10.1016/j.porgcoat.2016.08.008
17. Beniak J, Križan P, Matuš M, Šajgalík M. Experimental testing of PLA biodegradable thermoplastic in the frame of 3D printing FDM technology. *MATEC Web of Conferences*. 2018;157:0–6. doi:10.1051/mateconf/201815706001

18. Gupta SS, Solanki N, Serajuddin ATM. Investigation of Thermal and Viscoelastic Properties of Polymers Relevant to Hot Melt Extrusion, IV: Affinisol™ HPMC HME Polymers. *AAPS PharmSciTech*. 2016;17(1):148–57. doi:10.1208/s12249-015-0426-6
19. Obara S, Tanno FK, Sarode A. Properties and Applications of Hypromellose Acetate Succinate (HPMCAS) for Solubility Enhancement Using Melt Extrusion. I: Repka M, Langley N, DiNunzio J, redaktörer. *Melt Extrusion [e-bok]*. New York, NY: Springer; 2013. s. 107–21. doi:10.1007/978-1-4614-8432-5
20. 141464 Parateck ® MXP Technical Information [Internet]. Darmstadt, Tyskland: EMD Millipore Corporation; 2016 [citerad 2018-03-15]. Tillgänglig vid: https://www.emdmillipore.com/Web-US-Site/en_CA/-/USD/ShowDocument-Pronet?id=201611.232
21. Albadarin AB, Potter CB, Davis MT, Iqbal J, Korde S, Pagire S, m.fl. Development of stability-enhanced ternary solid dispersions via combinations of HPMCP and Soluplus ® processed by hot melt extrusion. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;532(1):603–11. doi:10.1016/j.ijpharm.2017.09.035
22. NatureWorks PLA Polymer 3051D Injection Molding Process Guide [Internet]. NatureWorks. 2006 [citerad 2018-05-08]. Tillgänglig vid: <http://www.materiautech.org/content/download/1622/9161/version/3/file/MATI041.pdf>
23. Farah S, Anderson DG, Langer R. Physical and mechanical properties of PLA, and their functions in widespread applications — A comprehensive review. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2016;107:367–92. doi:10.1016/j.addr.2016.06.012
24. Li CL, Martini LG, Ford JL, Roberts M. The use of hypromellose in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2005;57(5):533–46. doi:10.1211/0022357055957
25. AFFINISOL™ HPMC HME for Hot Melt Extrusion [Internet]. Dow Pharma & Food Solutions; [citerad 2018-03-19]. Tillgänglig vid: http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_0954/0901b803809543f4.pdf?
26. Khan MA. Effect of Swelling and Drug Release Relationship of Sustained Release Matrices containing different Grades of Hydroxypropyl Methylcellulose. *Research Journal of Pharmaceutical Dosage Forms and Technology [Internet]*. 2013 [citerad 2018-05-05];5(4):232–6. Tillgänglig vid: <https://search-proquest-com.proxy.lib.chalmers.se/docview/1762713684/fulltextPDF/D7859ACDB2D546B8PQ/1?accountid=10041>
27. NF Hypromellose Acetate Succinate [Internet]. Shin-Etsu; 2005 [citerad 2018-02-20]. Tillgänglig vid: <http://www.elementoorganika.ru/files/aqoat>
28. Srithep Y, Pholharn D, Veang-in O, Yangyuen S. Effect of banana fibers and plasticizer on melt processing of poly(vinyl alcohol). *Journal of Polymer Engineering*. 2017;37(4):335–43. doi:10.1515/polyeng-2016-0105
29. Hallensleben ML, Fuss R, Mummy F. Polyvinyl Compounds, Others. I: Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry [e-bok]. Weinheim, Tyskland: Wiley-VCH; 2015. s. 1–23. doi:10.1002/14356007.a21_743.pub2
30. Technical Information Soluplus [Internet]. Pharma Ingredients & Services. Limburgerhof, Tyskland: BASF; 2010 [citerad 2018-02-02]. s. 1–8. Tillgänglig vid: <https://pharmaceutical.basf.com/en/Drug-Formulation/Soluplus.html>
31. Kolter K. Properties and Applications of Polyvinyl lactam Polymers. I: Repka M, Langley N, DiNunzio J, redaktörer. Vol. 9, *Melt Extrusion [e-bok]*. New York, NY: Springer; 2013. s. 83–105. doi:10.1007/978-1-4614-8432-5
32. Sin LT, Rahmat AR, Rahman WAWA. Mechanical Properties of Poly(lactic Acid). I: *Poly(lactic Acid) [e-bok]*. Elsevier; 2013. s. 177–219. doi:10.1016/B978-1-4377-4459-0.00005-6
33. Ibuprofen Sodium Salt [Internet]. Chemical Book. 2017 [citerad 2018-05-08]. Tillgänglig vid: http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB0116983_EN.htm
34. Surov AO, Solanko KA, Bond AD, Bauer-Brandl A, Perlovich GL. Diversity of felodipine solvates: structure and physicochemical properties. *CrystEngComm*. 2015;17(22):4089–97. doi:10.1039/C5CE00350D
35. PubChem. Ibuprofen [Internet]. National Center for Biotechnology Information (NCBI). 2004 [citerad 2018-03-02]. Tillgänglig vid: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ibuprofen#section=Guide-to-PHARMACOLOGY-Target-Classification>

36. Rainsford KD. Introduction. I: Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects [e-bok]. Basel, Schweiz: Springer Basel; 2012. s. 1–4. doi:10.1007/978-3-0348-0496-7_1
37. Ipre® filmdragerad tablett 200 mg och 400 mg [Internet]. FASS. 2016 [citerad 2018-02-27]. Tillgänglig vid: https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=19851206000039&docType=3&focus=tab_fass&autoScroll=true&scrollTop=576
38. Felodipin Actavis [Internet]. FASS. 2015 [citerad 2018-02-27]. Tillgänglig vid: https://www.fass.se/LIF/product;jsessionid=cRrX4wpG5OHJCrw5bReKvNlrIcvXbJ492qTFWhsPUPDVQ1JOgrxs!-797725640?userType=2&nplId=20030808000562&docType=3&focus=tab_fass&autoScroll=true&scrollTop=52
39. Bhole P, Patil V. Enhancement of water solubility of felodipine by preparing solid dispersion using polyethylene glycol 6000 and poly-vinyl alcohol. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 2009;3(3):240. doi:10.4103/0973-8398.56305
40. Wen H, Park K. *Controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice* [e-bok]. 1:a uppl. Hoboken, NJ, USA: Wiley; 2010 [citerad 2018-05-09]. Tillgänglig vid: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/chalmers/detail.action?docID=588947#>
41. Simon L. *Controlled-Release Technology: Pharmaceutical*. I: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology [e-bok]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2016. s. 1–18. doi:10.1002/0471238961.1608011805040718.a01.pub2
42. Gandhi A, Kumar H. Recent Trends in Sustained Release Drug Delivery System. *International Journal of Interdisciplinary and Multidisciplinary Studies* [Internet]. 2014;1(6). Tillgänglig vid: <http://www.ijims.com>
43. Manish J, Abhay K. Sustained release matrix type drug delivery system: a review. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutival Sciences* [Internet]. 2015 [citerad 2018-02-28];4(2):1002–22. Tillgänglig vid: <http://www.wjpps.com/download/article/1422690044.pdf>
44. Larsson A, Abrahamén-Alami S, Juppo A. *Oral Extended-Release Formulations*. 1:a uppl. I: Gad SC, redaktör. *Pharmaceutical Manufacturing Handbook Production and Processes*. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2008. s. 1191–223.
45. Muhr AH, Blanshard JMV. Diffusion in gels. *Polymer*. 1982;23(7):1012–26. doi:10.1016/0032-3861(82)90402-5
46. Muhammad J. Habib, Suresh Venkataram, M. Delwar Hussain. *Pharmaceutical Solid Dispersion Technology*. 1:st uppl. Muhammad J. Habib, redaktör. Lancaster: Technomic Publishing Company, Inc; 2001. 7-8 s. Tillgänglig vid: https://books.google.se/books?id=Sqr-AMJPOcgC&pg=PA8&lpg=PA8&dq=Nernst-brunner&source=bl&ots=FX_g2HbZ7T&sig=y2qtKvaAkoK42UpJ-7-btBDx5IY&hl=sv&sa=X&ved=0ahUKewiR7KmikMnZAhXBVSwKHW4yDsEQ6AEIRDAE#v=onepage&q=Nernst-brunner&f=false
47. Luciano BM. *Mathematical models of drug release*. I: *Strategies to Modify the Drug Release from Pharmaceutical Systems* [e-bok]. Elsevier; 2015. s. 63–86. doi:10.1016/B978-0-08-100092-2.00005-9
48. Roopavath UK, Kalaskar DM. *Introduction to 3D printing in medicine*. I: *3D Printing in Medicine* [e-bok]. Duxford, Storbritannien: Elsevier/Woodhead Publishing; 2017. s. 1–20. doi:10.1016/B978-0-08-100717-4.00001-6
49. Provaggi E. *3D printing families: Laser, powder, nozzle based techniques*. I: *3D Printing in Medicine* [e-bok]. Duxford, Storbritannien: Elsevier/Woodhead Publishing; 2017. s. 21–42. doi:10.1016/B978-0-08-100717-4.00003-X
50. Wu BM, Borland SW, Giordano RA, Cima LG, Sachs EM, Cima MJ. Solid free-form fabrication of drug delivery devices. *Journal of Controlled Release*. 1996;40(1–2):77–87. doi:10.1016/0168-3659(95)00173-5
51. Zhang J, Feng X, Patil H, Tiwari R V., Repka MA. Coupling 3D printing with hot-melt extrusion to produce controlled-release tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;519(1–2):186–97. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.12.049

52. Skowrya J, Pietrzak K, Alhnan MA. Fabrication of extended-release patient-tailored prednisolone tablets via fused deposition modelling (FDM) 3D printing. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;68:11–7. doi:10.1016/j.ejps.2014.11.009
53. Singhal S, Lohar VK, Arora V. Hot Melt Extrusion Technique. *WebmedCentral PHARMACEUTICAL SCIENCES*. 2011;2(1):1–20. doi:10.9754/journal.wmc.2011.001459
54. Bai G, Wang Y, Armenante PM. Velocity profiles and shear strain rate variability in the USP Dissolution Testing Apparatus 2 at different impeller agitation speeds. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011;403(1–2):1–14. doi:10.1016/J.IJPHARM.2010.09.022
55. Atkins P, de Paula J, Friedman R. *Physical Chemistry: quanta, matter and change. 2:a uppl.* Oxford, Stprbrittanien: Oxford University Press; 2014. 381-382 s.
56. Gooch JW. Monochromator. I: *Encyclopedic Dictionary of Polymers* [e-bok]. New York, NY: Springer New York; 2011 [citerad 2018-03-20]. s. 473. Tillgänglig vid: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4419-6247-8_7676
57. Sablinskas V. Instrumentation. I: *Handbook of Spectroscopy* [e-bok]. Weinheim, Tyskland: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2014. s. 39–70. doi:10.1002/9783527654703.ch4
58. Tousey MD. Optimal tablet press operation machine versus granulation. *Pharmaceutical Technology North America* [Internet]. 2002 [citerad 2018-04-28];26(1):52–60. Tillgänglig vid: <https://search-proquest-com.proxy.lib.chalmers.se/docview/198216492?pq-origsite=summon>
59. Gil EC, Caraballo I, Bataille B. *Tablet Design. 1:a uppl. I: Pharmaceutical Manufacturing Handbook* [e-bok]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2008. s. 977–1051. doi:10.1002/9780470259818.ch25
60. Woo EM, Lugito G. Origins of periodic bands in polymer spherulites. *European Polymer Journal*. 2015;71:27–60. doi:10.1016/j.eurpolymj.2015.07.045
61. Pietrzak K, Isreb A, Alhnan MA. A flexible-dose dispenser for immediate and extended release 3D printed tablets. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2015;96:380–7. doi:10.1016/j.ejpb.2015.07.027
62. Körner A. *Dissolution of Polydisperse Polymers in Water* [doktorsavhandling]. Lund: Lunds Univeristet, Naturvetenskapliga Fakulteten; 2006.
63. Reynolds TD, Balwinski KM, Mitchell SA. Investigation of the Effect of Surface Area / Volume on Drug Release from Hypromellose Controlled Release Tablets. *Drug Development & Industrial Pharmacy* [Internet]. 2002 [citerad 2018-05-12];28(4):457–67. Tillgänglig vid: <http://web.a.ebscohost.com.proxy.lib.chalmers.se/ehost/detail/detail?vid=0&sid=395681e7-aa19-40f9-bf6d-16ea7bb62b78%40sessionmgr4008&bdata=JnNpdGU9ZWZWhvc3QtbGl2ZSZzY29wZT1zaXRl#db=buh&AN=8696685>

Bilaga 1

I Bilaga 1 presenteras komplement till olika delar i metodavsnittet så som extrudering, tillredning av fosfatbuffert och standardkurva.

1.1 Extrudering

Blandningar av polymer och API samt eventuellt mjukgörande material vägdes upp i total vikt av 5-10 g. En mängd av denna blandning matades därefter in i extrudern till det att trycket höjdes. I Tabell A visas exempel på uppvägd mängd polymer samt API för att tillreda en blandning av 5 g med 5, 15 samt 30 vikt-%. Mängder för att väga upp 5 g av blandningar innehållande 5 vikt-% API samt 5- och 10 vikt-% mjukgörare visas också i Tabell BL-1.1.

Tabell BL-1.1. Mängd API, mjukgörare samt polymer för att göra blandningar av 5g innehållande varierande vikt- % API respektive mjukgörare.

API (vikt-%) / mjukgörare (vikt-%)	API (g)	mjukgörare (g)	polymer (g)
5 / 0	0,25	0	4,75
15 / 0	0,75	0	4,25
30 / 0	1,5	0	3,5
5 / 5	0,25	0,25	4,5
5 / 10	0,25	0,5	4,25

1.2 Fosfatbuffert

Buffert för upplösning av tabletter med ett pH av 6,81 och jonstyrka av 0,1 M bereddes genom att två stamlösningar blandades. Den ena stamlösningen innehållande 1 M (138 g/l) $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, och den andra 0,5 M (89 g/l) $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$. Stamlosningarna blandades därefter i ett 7 : 12 (1 M NaH_2PO_4 :0,5 M Na_2HPO_4) volymförhållande för att ge den slutgiltiga bufferten.

Stamlösningarna av 1 liter blandades genom att 138 g NaH_2PO_4 respektive 89 g Na_2HPO_4 vägdes upp och löstes i 1 liter avjonat vatten vardera under omrörning. Vid eventuell avdunstning adderades ytterligare mängd vatten för att uppnå den önskade volymen, 1 liter. En fosfatbuffertlösning på 11 l bereddes genom att 4 l NaH_2PO_4 -stamlösning blandades med 7 l Na_2HPO_4 -stamlösning.

En 10mM SDS-fosfatbuffertlösning beredes genom att 2,88 g SDS tillsattes till 1 liter tillredd fosfatbuffertlösning. Blandningen stod därefter på omrörning till det att all SDS löst sig i bufferten. Vid eventuell avdunstning tillsattes därefter avjonat vatten för att återigen uppnå den önskade volymen.

1.3 Standardkurva

En ibuprofenlösning på 100 ml med koncentrationen 0,1 mg ibuprofen/ ml fosfatbuffert bereddes och sattes på omrörning. Fem prover på 4 ml tillreddes med ibuprofenkoncentrationerna 0,0015625, 0,0031250, 0,00625, 0,0125 samt 0,025 mg/ml. Volymer av ibuprofenlösning respektive fosfatbuffert för tillredning av prover med ibuprofen visas i Tabell BL-1.2.

Tabell BL-1.2. Volymer av ibuprofenlösning samt fosfatbuffert för tillredning av prover med fem olika koncentrationer.

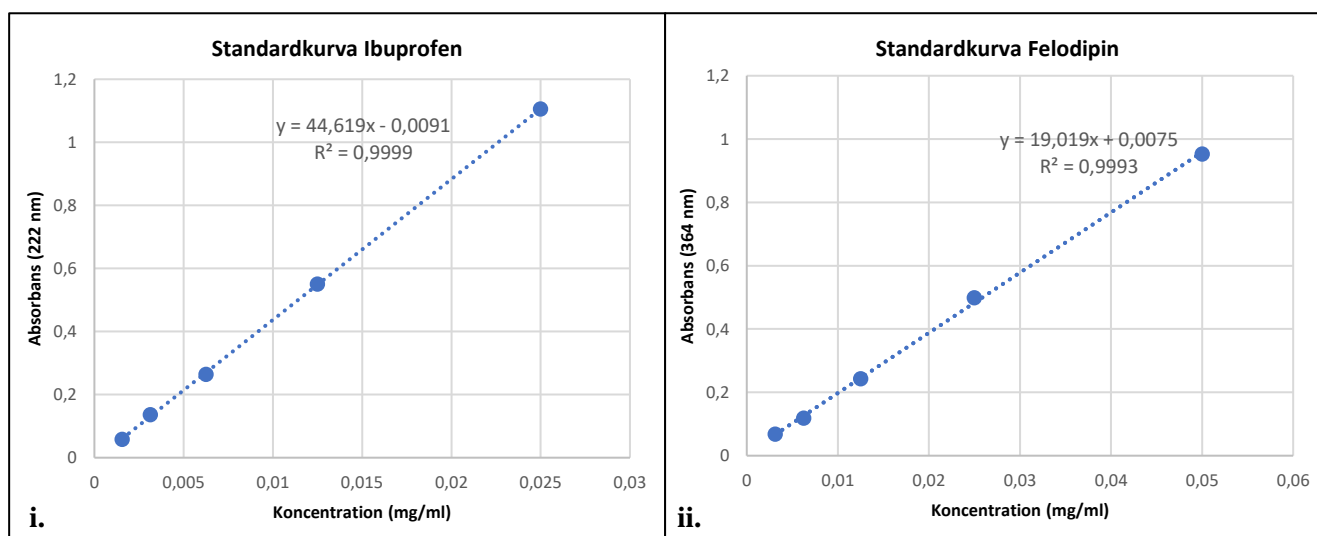
Ibuprofenlösning (ml)	Fosfatbuffert (ml)	Ibuprofenkoncentration (mg/ml)
0,0625	3,9375	0,0015625
0,125	3,875	0,0031250
0,25	3,75	0,00625
0,5	3,5	0,0125
1	3	0,025

Felodipin löstes i 10 mM SDS-fosfatbuffertlösning, för att ge en felodipinlösning med koncentration 0,2 mg/ ml. Fem prover på 3 ml tillreddes därefter med felodipinkoncentrationerna 0,003125, 0,00625, 0,0125, 0,025 samt 0,05 mg/ml. Volymer av felodipinlösning respektive SDS:fosfatbuffertlösning för tillredning av prover innehållande felodipin visas i Tabell BL-1.3.

Tabell BL-1.3. Volymer av felodipinlösning samt SDS-fosfatbuffertlösning för tillredning av prover med fem olika koncentrationer.

Felodipinlösning (ml)	SDS-fosfatbuffertlösning (ml)	Felodipinkoncentration (mg/ml)
0,09375	2,90625	0,003125
0,1875	2,8125	0,00625
0,375	2,625	0,0125
0,75	2,25	0,025
1,5	1,5	0,05

Absorbansen för de olika proverna mättes med UV-vis spektrofotometern (Agilent Technologies, Cary 60 UV-vis) där en scan kördes över våglängdintervallet 200-600 nm med en hastighet på 600 nm/min. Före mätning av provkoncentrationer kördes en baslinje för ibuprofenproverna respektive en för felodipinproverna innehållande respektive buffert (fosfatbuffert för ibuprofen respektive fosfat buffert innehållande SDS för felodipin). Absorbansmaximum (222 nm för prover innehållande ibuprofen respektive 364 nm för felodipin) utlästes med hjälp av funktionen "peaks" i programmet Cary WinUV. En standard kurva där absorbansen plottades mot koncentration för respektive API kunde därpå skapas. Erhållen standardkurva för ibuprofen respektive felodipin visas i Figur BL-1.1i respektive BL-1.1ii.



Figur BL-1.1. Standardkurva där absorbansen plottats mot koncentrationen av API i mg/ml. Den streckade linjen visar den linjära regression. Den linjära regressionens ekvation med tillhörande R^2 -värde visas också i respektive figur. (i) Standardkurva för Ibuprofen med absorbans uppmätt vid 222 nm. (ii) Standardkurva för Felodipin med absorbans uppmätt vid 364 nm.

Utifrån graferna i Figur A kunde ϵ beräknas som lutningen i respektive graf. Figur BL-1.1i är $\epsilon=44,619 \text{ (g/l)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ för ibuprofen respektive $19,019 \text{ (g/l)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ för felodipin, vilket visas Figur BL-1.1ii.

Bilaga 2

I denna bilaga presenteras rådata från frisättningsförsök på filament innehållandes 5, 15 och 30% ibuprofen (Ibu) samt presstabletter med ibuprofen Tabell BL-2.2 till Tabell BL-2.27.

Koncentrationerna har beräknats med hjälp av Beer-Lamberts lag se Ekvation 3 där $\epsilon = 44,619 \text{ (g/l)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

I de rödmarkerade fälten har koncentrationerna beräknats med hjälp av linjär regression.

Massan frisläppt API beräknas sedan genom att multiplicera de erhållna koncentrationerna med volymerna som presenteras nedan i Tabell BL-2.1.

Procenthalten av frisläppt API har beräknats genom att dividera den frisatta massan med den totala massan API i filamenten.

Standardavvikelsen har beräknats med hjälp av medelvärde av frisatt API från de två försöken med hjälp av ekvationen nedan.

$$S = \sqrt{\frac{\sum(X^2) - \frac{(\sum X)^2}{n}}{n - 1}} \quad (\text{BL-2.1})$$

Tabell BL-2.1. Volym buffert i frissättningsbad vid provtagningar

Tid (tim)	V (L)
0	0,5
0,5	0,5
1,5	0,497
2,5	0,494
4,5	0,491
6,5	0,488
8,5	0,485
24	0,482
32	0,479

Tabell BL-2.2. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC-HME 4M innehållande 5 vikt-% Ibuprofen

5% Ibu HPMC 4M	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,019	0,00044	0,000706	14,21%	0,057	0,00127	0,000636	12,72%	
1,5	0,032	0,00073	0,001003	20,17%	0,093	0,00207	0,001031	20,63%	
2,5	0,045	0,00101	0,001052	21,16%	0,114	0,00255	0,001258	25,19%	
4,5	0,066	0,00148	0,001453	29,23%	0,159	0,00356	0,001747	34,97%	
6,5	0,086	0,00193	0,001958	39,39%	0,183	0,00410	0,002001	40,06%	
8,5	0,097	0,00217	0,002174	43,74%	0,201	0,00450	0,002181	43,67%	
24	0,158	0,00354	0,002982	59,99%	0,297	0,00666	0,003208	64,23%	
32	0,181	0,00406	0,003317	66,75%	0,318	0,00713	0,003414	68,35%	

Tabell BL-2.3. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC-HME 4M innehållande 15% Ibuprofen

15% Ibu HPMC 4M	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,075	0,00168	0,00084	5,60%	0,096	0,0022	0,00108	7,17%	
1,5	0,145	0,00325	0,001615	10,77%	0,165	0,0037	0,00184	12,24%	
2,5	0,189	0,00424	0,002093	13,95%	0,207	0,0046	0,00229	15,26%	
4,5	0,249	0,00558	0,00274	18,27%	0,301	0,0067	0,00331	22,06%	
6,5	0,302	0,00677	0,003303	22,02%	0,363	0,0081	0,00397	26,44%	
8,5	0,344	0,00771	0,003739	24,93%	0,397	0,0089	0,00432	28,74%	
24	0,545	0,01222	0,005887	39,25%	0,610	0,0137	0,00659	43,89%	
32	0,616	0,01381	0,006613	44,09%	0,675	0,0151	0,00725	48,26%	

Tabell BL-2.4. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 4M innehållande 5-vikt% ibuprofen.
b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 4M innehållande 15-vikt% ibuprofen.

a.	5% Ibu HPMC 4M	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	13,46%	0,010472251
1,5	20,40%	0,003252691
2,5	23,18%	0,02847519
4,5	32,10%	0,040637427
6,5	39,72%	0,00470226
8,5	43,70%	0,00053033
24	62,11%	0,030009612
32	67,55%	0,011313708

b.	15% Ibu HPMC 4M	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	6,38%	0,011045008
1,5	11,50%	0,010415683
2,5	14,61%	0,009284312
4,5	20,16%	0,02682056
6,5	24,23%	0,031261191
8,5	26,83%	0,02695491
24	41,57%	0,032795613
32	46,17%	0,029521708

Tabell BL-2.5. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC HME-4M innehållande 30 vikt-% Ibuprofen

30% Ibu HPMC 4M	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,364	0,00816	0,004079	13,57%	0,286	0,00641	0,003205	10,68%	
1,5	0,614	0,01376	0,006839	22,75%	0,560	0,01255	0,006238	20,79%	
2,5	0,802	0,01797	0,008879	29,54%	0,630	0,01412	0,006975	23,25%	
4,5	1,088	0,02438	0,011973	39,83%	0,751	0,01683	0,008264	27,55%	
6,5	1,266	0,02837	0,013846	46,06%	0,756	0,01694	0,008268	27,56%	
8,5	1,406	0,03151	0,015283	50,84%	0,986	0,02210	0,010718	35,73%	
24	1,974	0,04424	0,021324	70,94%	1,029	0,02306	0,011116	37,05%	
32	2,104	0,04716	0,022587	75,14%	1,060	0,02376	0,011379	37,93%	

Tabell BL-2.6. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC-HME 100LV innehållande 5 vikt-% Ibuprofen

5% Ibu HPMC 100LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,026	0,00059	0,000296	5,91%	0,045	0,00101	0,000504	10,07%	
1,5	0,047	0,00105	0,00052	10,39%	0,112	0,00251	0,001248	24,93%	
2,5	0,060	0,00133	0,000659	13,16%	0,083	0,00185	0,000915	18,28%	
4,5	0,081	0,00181	0,000889	17,75%	0,117	0,00263	0,001292	25,82%	
6,5	0,105	0,00235	0,001145	22,87%	0,133	0,00298	0,001456	29,09%	
8,5	0,117	0,00261	0,001267	25,31%	0,148	0,00333	0,001614	32,24%	
24	0,233	0,00522	0,002517	50,29%	0,240	0,00539	0,002597	51,89%	
32	0,231	0,00517	0,002475	49,45%	0,288	0,00645	0,003092	61,77%	

Tabell Bl-2.7. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 4M innehållande 30-vikt% ibuprofen
b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 100LV innehållande 5-vikt% ibuprofen.

a.	30% Ibu HPMC 4M	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	12,13%	0,020407102
1,5	21,77%	0,013859293
2,5	26,39%	0,044469945
4,5	33,69%	0,086846855
6,5	36,81%	0,130821826
8,5	43,28%	0,106886261
24	54,00%	0,239610204
32	56,54%	0,263100291

b.	5% Ibu HPMC 100LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	7,99%	0,029394957
1,5	17,66%	0,102761553
2,5	15,72%	0,036165515
4,5	21,79%	0,057053853
6,5	25,98%	0,043985279
8,5	28,77%	0,048982286
24	51,09%	0,011269375
32	55,61%	0,087123443

Tabell BL-2.8. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC-HME 100LV innehållande 15 vikt-% Ibuprofen

15% Ibu HPMC 100LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,102	0,00229	0,001143	7,62%	0,109	0,00244	0,001221	8,13%	
1,5	0,165	0,00370	0,001838	12,25%	0,19	0,00426	0,002116	14,08%	
2,5	0,219	0,00491	0,002425	16,16%	0,251	0,00563	0,002779	18,49%	
4,5	0,297	0,00666	0,003268	21,79%	0,338	0,00758	0,003719	24,75%	
6,5	0,365	0,00818	0,003992	26,61%	0,391	0,00876	0,004276	28,45%	
8,5	0,422	0,00946	0,004587	30,58%	0,45	0,01009	0,004891	32,54%	
24	0,641	0,01437	0,006924	46,16%	0,681	0,01526	0,007357	48,95%	
32	0,698	0,01564	0,007493	49,96%	0,742	0,01663	0,007966	53,00%	

Tabell BL-2.9. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC-HME 100LV innehållande 30 vikt-% Ibuprofen

30% Ibu HPMC 100LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0
0,5	0,226	0,00507	0,002533	8,44%	0,289	0,00648	0,003239	0,226	
1,5	0,342	0,00766	0,003809	12,70%	0,517	0,01159	0,005759	0,342	
2,5	0,490	0,01098	0,005425	18,08%	0,613	0,01374	0,006787	0,490	
4,5	0,646	0,01448	0,007109	23,70%	0,637	0,01428	0,00701	0,646	
6,5	0,814	0,01824	0,008903	29,68%	0,837	0,01876	0,009154	0,814	
8,5	0,854	0,01914	0,009283	30,94%	0,882	0,01977	0,009587	0,854	
24	1,334	0,02990	0,014411	48,04%	0,928	0,02080	0,010025	1,334	
32	1,430	0,03205	0,015352	51,17%	1,109	0,02485	0,011905	1,430	

Tabell BL-2.10. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME100LV innehållande 15-vikt% ibuprofen
b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 100LV innehållande 30-vikt% ibuprofen.

a.	15% Ibu HPMC 100LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	7,87%	0,003582858
1,5	13,17%	0,012928011
2,5	17,33%	0,016439843
4,5	23,27%	0,020918645
6,5	27,53%	0,013002631
8,5	31,56%	0,013887169
24	47,55%	0,019677329
32	51,48%	0,021517513

b.	30% ibu HPMC 100LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	9,61%	0,016563787
1,5	15,94%	0,045809411
2,5	20,34%	0,031938045
4,5	23,52%	0,002499416
6,5	30,08%	0,005713585
8,5	31,43%	0,006947962
24	40,71%	0,103611399
32	45,41%	0,081504351

Tabell BL-2.11. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC-HME 15LV innehållande 5-vikt% Ibuprofen

5% Ibu HPMC 15LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,033	0,00075	0,000373	7,46%	0,056	0,00126	0,000629	12,58%	
1,5	0,049	0,00111	0,000549	10,99%	0,090	0,00203	0,001007	20,16%	
2,5	0,069	0,00156	0,000769	15,37%	0,102	0,00229	0,001133	22,68%	
4,5	0,095	0,00212	0,001043	20,85%	0,140	0,00315	0,001546	30,94%	
6,5	0,110	0,00246	0,001202	24,04%	0,155	0,00348	0,0017	34,04%	
8,5	0,131	0,00294	0,001425	28,50%	0,189	0,00425	0,00206	41,23%	
24	0,227	0,00509	0,002452	49,05%	0,278	0,00623	0,003004	60,14%	
32	0,255	0,00572	0,00274	54,81%	0,310	0,00695	0,003328	66,63%	

Tabell BL-2.12. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC-HME 15LV innehållande 15 vikt-% Ibuprofen

15% Ibu HPMC 15LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,137	0,00307	0,001535	10,19%	0,139	0,00312	0,001558	10,37%	
1,5	0,211	0,00473	0,00235	15,61%	0,245	0,00549	0,002729	18,18%	
2,5	0,300	0,00672	0,003321	22,05%	0,311	0,00697	0,003443	22,93%	
4,5	0,364	0,00816	0,004006	26,60%	0,435	0,00975	0,004787	31,88%	
6,5	0,443	0,00993	0,004845	32,17%	0,516	0,01156	0,005644	37,59%	
8,5	0,510	0,01143	0,005544	36,81%	0,605	0,01356	0,006576	43,80%	
24	0,769	0,01723	0,008307	55,16%	0,884	0,01981	0,009549	63,60%	
32	0,832	0,01865	0,008932	59,31%	0,943	0,02113	0,010123	67,42%	

Tabell BL-2-13. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 15LV innehållande 5-vikt% ibuprofen
b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 15LV innehållande 15-vikt% ibuprofen.

a.	5% Ibu HPMC 15LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	10,02%	0,036220057
1,5	15,57%	0,064885648
2,5	19,03%	0,051665675
4,5	25,90%	0,07135611
6,5	29,04%	0,070715973
8,5	34,87%	0,090017729
24	54,59%	0,078445646
32	60,72%	0,064811163

b.	15% Ibu HPMC 15LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	10,28%	0,001271487
1,5	16,89%	0,018165808
2,5	22,49%	0,00620273
4,5	29,24%	0,037357877
6,5	34,88%	0,038281329
8,5	40,30%	0,049410182
24	59,38%	0,059672849
32	63,37%	0,057374359

Tabell BL-2-14. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC HME 15LV innehållande 30 vikt-% Ibuprofen

30% Ibu HPMC 15LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,291	0,00652	0,003261	10,84%	0,275	0,00616	0,003082	10,25%	
1,5	0,493	0,01105	0,005491	18,25%	0,498	0,01116	0,005547	18,45%	
2,5	0,658	0,01475	0,007285	24,21%	0,559	0,01253	0,006189	20,59%	
4,5	0,897	0,02010	0,009871	32,80%	0,661	0,01481	0,007274	24,20%	
6,5	1,026	0,02299	0,011221	37,29%	0,670	0,01502	0,007328	24,38%	
8,5	1,262	0,02828	0,013718	45,59%	0,873	0,01957	0,009489	31,57%	
24	1,840	0,04124	0,019877	66,06%	0,913	0,02046	0,009863	32,81%	
32	1,956	0,04384	0,020998	69,79%	0,935	0,02096	0,010038	33,39%	

Tabell BL-2-15. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av PVA innehållande 5 vikt-% Ibuprofen

5% Ibu PVA	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,125	0,00280	0,001401	27,99%	0,107	0,00239	0,001196	23,85%	
1,5	0,179	0,00401	0,001994	39,84%	0,205	0,00460	0,002285	45,57%	
2,5	0,256	0,00574	0,002834	56,63%	0,315	0,00705	0,003484	69,48%	
4,5	0,391	0,00876	0,004303	85,97%	0,464	0,01041	0,00511	101,9%	
6,5	0,464	0,01040	0,005075	101,4%	0,499	0,01119	0,005461	108,9%	
8,5	0,492	0,01103	0,005348	106,9%	0,510	0,01143	0,005544	110,5%	
24	0,51	0,01143	0,005509	110,1%	0,515	0,01155	0,005568	111,0%	
32	0,517	0,01159	0,00555	110,9%	0,523	0,01172	0,005615	112,0%	

Tabell BL-2-16. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 15LV innehållande 30-vikt% ibuprofen
b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av PVA innehållande 5-vikt% ibuprofen.

a.	30% Ibu HPMC 15LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	10,54%	0,004141129
1,5	18,35%	0,001438883
2,5	22,40%	0,025612435
4,5	28,50%	0,06085844
6,5	30,84%	0,091326395
8,5	38,58%	0,099142651
24	49,43%	0,235094605
32	51,59%	0,257339905

b.	5% Ibu PVA	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	25,92%	0,029283807
1,5	42,70%	0,040504939
2,5	63,05%	0,090859505
4,5	93,93%	0,11259512
6,5	105,15%	0,053071444
8,5	108,70%	0,026141963
24	110,55%	0,006653127
32	111,42%	0,007518424

Tabell BL-2.17. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av PVA innehållande 15 vikt-% Ibuprofen

15% Ibu PVA	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,227	0,00509	0,002544	16,89%	0,219	0,00491	0,002454	16,33%	
1,5	0,393	0,00881	0,004378	29,07%	0,383	0,00858	0,004266	28,38%	
2,5	0,535	0,01199	0,005923	39,33%	0,517	0,01159	0,005724	38,08%	
4,5	0,834	0,01869	0,009178	60,94%	0,714	0,01600	0,007857	52,28%	
6,5	0,967	0,02167	0,010576	70,23%	0,826	0,01851	0,009034	60,11%	
8,5	1,021	0,02288	0,011098	73,69%	0,92	0,02062	0,01	66,54%	
24	1,046	0,02344	0,011299	75,03%	1,043	0,02338	0,011267	74,96%	
32	1,066	0,02389	0,011444	75,99%	1,026	0,02299	0,011014	73,28%	

Tabell BL-2.18. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av PVA innehållande 30 vikt-% Ibuprofen

30% Ibu PVA	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,504	0,01130	0,005648	18,75%	0,440	0,00986	0,004931	16,42%	
1,5	1,010	0,02264	0,01125	37,35%	0,646	0,01448	0,007196	23,96%	
2,5	1,338	0,02999	0,014814	49,18%	0,715	0,01602	0,007916	26,36%	
4,5	1,814	0,04066	0,019962	66,27%	0,747	0,01674	0,00822	27,37%	
6,5	2,050	0,04594	0,022421	74,44%	0,818	0,01833	0,008947	29,79%	
8,5	2,240	0,05020	0,024348	80,84%	0,908	0,02035	0,00987	32,87%	
24	2,396	0,05370	0,025883	85,93%	0,946	0,02120	0,010219	34,03%	
32	2,400	0,05379	0,025765	85,54%	1,063	0,02382	0,011412	38,00%	

Tabell Bl-2.19. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av PVA innehållande 15-vikt% ibuprofen
b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 100LV innehållande 30-vikt% ibuprofen.

a.	15% Ibu PVA	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	16,61%	0,003979212
1,5	28,73%	0,004830125
2,5	38,71%	0,008820627
4,5	56,61%	0,061265259
6,5	65,17%	0,071560116
8,5	70,11%	0,05060979
24	75,00%	0,000465701
32	74,64%	0,019129846

b.	30% Ibu PVA	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	17,59%	0,016489912
1,5	30,66%	0,094678607
2,5	37,77%	0,161372242
4,5	46,82%	0,275070443
6,5	52,12%	0,315700792
8,5	56,85%	0,33920949
24	59,98%	0,367007755
32	61,77%	0,336156139

Tabell BI-2.20. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av Soluplus® innehållandes 5-vikt-% Ibuprofen

5% Ibu Soluplus®	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,0194	0,00043	0,000217	4,34%	0,030	0,00067	0,000336	6,70%	
1,5	0,0324	0,00073	0,000361	7,21%	0,046	0,00103	0,000511	10,18%	
2,5	0,045	0,00101	0,000498	9,95%	0,049	0,00109	0,000537	10,70%	
4,5	0,066	0,00148	0,000726	14,51%	0,072	0,00161	0,000792	15,78%	
6,5	0,086	0,00193	0,000941	18,79%	0,082	0,00183	0,000894	17,80%	
8,5	0,097	0,00217	0,001054	21,07%	0,106	0,00238	0,001152	22,95%	
24	0,158	0,00354	0,001707	34,10%	0,167	0,00374	0,001802	35,90%	
32	0,181	0,00406	0,001943	38,82%	0,185	0,00415	0,001986	39,56%	

Tabell BI-2.21. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av Soluplus® innehållande 15 vikt-% Ibuprofen

15% Ibu Soluplus®	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,177	0,00397	0,001983	13,28%	0,085	0,00191	0,000953	6,36%	
1,5	0,245	0,00549	0,002729	18,27%	0,161	0,00361	0,001793	11,98%	
2,5	0,257	0,00576	0,002845	19,05%	0,189	0,00424	0,002093	13,98%	
4,5	0,337	0,00755	0,003708	24,82%	0,285	0,00639	0,003136	20,95%	
6,5	0,392	0,00879	0,004287	28,70%	0,328	0,00735	0,003587	23,96%	
8,5	0,449	0,01006	0,004881	32,67%	0,425	0,00953	0,00462	30,86%	
24	0,711	0,01593	0,007681	51,41%	0,627	0,01405	0,006773	45,25%	
32	0,793	0,01777	0,008513	56,98%	0,673	0,01508	0,007225	48,26%	

Tabell BI-2.22. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av Soluplus® innehållande 5-vikt% ibuprofen

b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av Soluplus® innehållande 15-vikt% ibuprofen.

a.	5% Ibu Soluplus®	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	5,52%	0,01663982
1,5	8,70%	0,021008502
2,5	10,33%	0,005272917
4,5	15,14%	0,008950238
6,5	18,30%	0,006995329
8,5	22,01%	0,013336315
24	35,00%	0,012700228
32	39,19%	0,005228348

b.	15% Ibu Soluplus®	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	9,82%	0,048885017
1,5	15,12%	0,044454444
2,5	16,51%	0,035831313
4,5	22,89%	0,027380633
6,5	26,33%	0,033469718
8,5	31,76%	0,012785346
24	48,33%	0,043590232
32	52,62%	0,0616574

Tabell BI-2.23. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av Soluplus® innehållande 30vikt-% ibuprofen

30% Ibu Soluplus®	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,256	0,00574	0,002869	9,52%	0,156	0,00350	0,001748	5,82%	
1,5	0,528	0,01183	0,005881	19,53%	0,317	0,00710	0,003531	11,75%	
2,5	0,804	0,01802	0,008901	29,55%	0,46	0,01031	0,005093	16,94%	
4,5	1,52	0,03407	0,016727	55,53%	0,658	0,01475	0,007241	24,09%	
6,5	2,152	0,04823	0,023537	78,14%	0,883	0,01979	0,009657	32,13%	
8,5	2,496	0,05594	0,027131	90,08%	0,984	0,02205	0,010696	35,58%	
24	2,604	0,05836	0,02813	93,39%	1,585	0,03552	0,017122	56,96%	
32	2,664	0,05971	0,028599	94,95%	1,694	0,03797	0,018186	60,50%	

Tabell BL-2.24. Rådata för frisättningsförsök med presstablett bestående av Soluplus® innehållande 15 vikt-% ibuprofen

15% Ibu Soluplus® press	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,418	0,00937	0,004684	7,81%	0,363	0,00814	0,004068	6,78%	
1,5	0,628	0,01407	0,006995	11,66%	0,318	0,00713	0,003542	5,90%	
2,5	1,401	0,03140	0,015511	25,85%	0,411	0,00921	0,00455	7,58%	
4,5	2,538	0,05688	0,027929	46,55%	0,712	0,01596	0,007835	13,06%	
6,5	3,120	0,06993	0,034124	56,87%	1,284	0,02878	0,014043	23,41%	
8,5	3,843	0,08613	0,041773	69,62%	1,269	0,02844	0,013794	22,99%	
24	3,933	0,08815	0,042487	70,81%	2,652	0,05944	0,028648	47,75%	
32	4,440	0,09951	0,047665	79,44%	2,836	0,06356	0,030445	50,74%	
48	5,454	0,12223	0,058184	96,97%	3,724	0,08346	0,039728	66,21%	

Tabell BI-2.25. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av Soluplus® innehållande 30-vikt% ibuprofen.
b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på presstablett av Soluplus® innehållande 15-vikt% ibuprofen.

a.	30% Ibu Soluplus®	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	7,67%	0,026225622
1,5	15,64%	0,055010394
2,5	23,25%	0,089173308
4,5	39,81%	0,222349803
6,5	55,13%	0,325377898
8,5	62,83%	0,385335677
24	75,18%	0,257620833
32	77,72%	0,243613267

b.	15% Ibu Soluplus® press	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	7,29%	0,007263511
1,5	8,78%	0,040694152
2,5	16,72%	0,129174284
4,5	29,80%	0,236807899
6,5	40,14%	0,236649951
8,5	46,31%	0,329734356
24	59,28%	0,163083524
32	65,09%	0,202933524
48	81,59%	0,217503863

Tabell BI-2.26. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av MCC:lak innehållande 15vikt-% ibuprofen

15% Ibu MCC:lak press	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	3,897	0,08734	0,04367	0,04367	72,29%	4,440	0,09951	0,049755	82,37%
1,5	4,424	0,09915	0,049278	0,049278	81,58%	4,223	0,09466	0,047044	77,88%
2,5	4,356	0,09763	0,048228	0,048228	79,84%	4,264	0,09556	0,047209	78,15%
4,5	4,644	0,10408	0,051104	0,051104	84,60%	4,432	0,09933	0,048771	80,74%
6,5	4,376	0,09807	0,047861	0,047861	79,23%	4,604	0,10318	0,050354	83,36%
8,5	4,456	0,09987	0,048436	0,048436	80,19%	4,756	0,10659	0,051697	85,58%
24	4,776	0,10704	0,051593	0,051593	85,41%	4,628	0,10372	0,049994	82,77%
32	4,432	0,09933	0,047579	0,047579	78,77%	4,600	0,10310	0,049383	81,75%
48	3,744	0,08391	0,039941	0,039941	66,12%	4,672	0,10471	0,049841	82,51%

Tabell BI-2.27. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på presstablett av MCC:lak innehållande 15-vikt% ibuprofen

	15% Ibu MCC:lak press	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	77,33%	0,071229864
1,5	79,73%	0,026151039
2,5	79,00%	0,011923591
4,5	82,67%	0,027309241
6,5	81,30%	0,029190864
8,5	82,88%	0,038172911
24	84,09%	0,018715483
32	80,26%	0,021112374
48	74,32%	0,115890333

Bilaga 3

I denna bilaga presenteras rådata från frisättningsförsök på filament innehållandes 5, 15 och 30% Felodipin (Felo) presstabletter och 3D-skriven tablett i Tabell BL-3.2 till Tabell BL-3.26

Koncentrationerna har beräknats med hjälp av Beer-Lamberts lag se Ekvation 3 där $\epsilon = 19,019 \text{ (g/l)}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

I de rödmarkerade fälten har koncentrationerna beräknats med hjälp av linjär regression.

Massan frisläppt API beräknas sedan genom att multiplicera de erhållna koncentrationerna med volymerna som presenteras nedan i Tabell BL-3.1.

Procenthalten av frisläppt API har beräknats genom att dividera den frisatta massan med den totala massan API i filamenten.

Standardavvikelsen har beräknats med medelvärdet av frisatt API från de två försöken med hjälp av Ekvation BL-2.1.

Tabell BL-3.1. Volym buffert i frissättningsbad vid provtagningar

Tid (tim)	V (L)
0	0,5
0,5	0,5
1,5	0,497
2,5	0,494
4,5	0,491
6,5	0,488
8,5	0,485
24	0,482
32	0,479
35,5	0,479
43	0,476

Tabell BL-3.2. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC HME 4M innehållandes 5vikt- % Felodipin

5% Felo HPMC 4M	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
1,5	0	0	0	0	0,00%	0,0002	9,99E-06	4,97E-06	0,10%
2,5	0	0	0	0	0,00%	0,004	2,10E-04	0,000104	2,08%
4,5	0	0	0	0	0,00%	0,016	8,41E-04	0,000413	8,25%
6,5	0,038	0,00200	0,000975	19,42%	0,023	1,21E-03	0,00059	11,79%	
8,5	0,045	0,00237	0,001148	22,86%	0,030	1,58E-03	0,000765	15,29%	
24	0,071	0,00373	0,001799	35,84%	0,078	4,10E-03	0,001977	39,50%	
32	0,086	0,00450	0,002156	42,95%	0,107	5,63E-03	0,002695	53,84%	
35,5	0,092	0,00484	0,002317	46,16%	0,120	6,29E-03	0,003014	60,23%	
43	0,122	0,00641	0,003053	60,82%	0,147	7,72E-03	0,003676	73,45%	

Tabell BL-3.3. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC HME 4M innehållandes 15 vikt-% Felodipin

15% Felo HPMC 4M	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0,00	0	0	0,00%
0,5	0	0	0	0	0,00%	0,008	0,00042	0,00021	1,40%
1,5	0	0	0	0	0,00%	0,012	0,00063	0,000314	2,09%
2,5	0	0	0	0	0,00%	0,019	0,00100	0,000494	3,29%
4,5	0,005	0,00026	0,000129	0,86%	0,041	0,00216	0,001058	7,05%	
6,5	0,019	0,00100	0,000488	3,24%	0,057	0,00300	0,001463	9,74%	
8,5	0,042	0,00221	0,001071	7,11%	0,075	0,00394	0,001913	12,74%	
24	0,128	0,00673	0,003244	21,54%	0,216	0,01136	0,005474	36,46%	
32	0,229	0,01203	0,005764	38,27%	0,269	0,01414	0,006775	45,12%	
35,5	0,273	0,01435	0,006876	45,65%	0,292	0,01536	0,007359	49,01%	
43	0,267	0,01404	0,006682	44,37%	0,342	0,01798	0,008556	56,99%	

Tabell BL-3.4. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 4M innehållande 5-vikt% felodipin.
b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 4M innehållande 15-vikt% felodipin.

a.	5% Felo HPMC 4M	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	0,00%	0
1,5	0,05%	0,000701
2,5	1,04%	0,014678
4,5	4,13%	0,058357
6,5	15,61%	0,053964
8,5	19,07%	0,053557
24	37,67%	0,025823
32	48,40%	0,077024
35,5	53,19%	0,099495
43	67,13%	0,089245

b.	15% Felo HPMC 4M	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	0,70%	0,009904
1,5	1,04%	0,014768
2,5	1,64%	0,023241
4,5	3,95%	0,043786
6,5	6,49%	0,045986
8,5	9,92%	0,039781
24	29,00%	0,105484
32	41,70%	0,048408
35,5	47,33%	0,023725
43	50,68%	0,089191

Tabell BL-3.5. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC HME 4M innehållandes 30 vikt-% Felodipin

30% Felo HPMC 4M	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,011	0,00058	0,000289	0,96%	0,011	0,00058	0,000289	0,96%	
1,5	0,026	0,00134	0,000666	2,22%	0,03	0,00158	0,000784	2,61%	
2,5	0,040	0,00210	0,001039	3,46%	0,046	0,00242	0,001195	3,97%	
4,5	0,068	0,00358	0,001756	5,85%	0,095	0,00500	0,002453	8,16%	
6,5	0,094	0,00494	0,002412	8,04%	0,14	0,00736	0,003592	11,95%	
8,5	0,124	0,00652	0,003162	10,54%	0,173	0,00910	0,004412	14,68%	
24	0,323	0,01698	0,008186	27,29%	0,499	0,02624	0,012646	42,07%	
32	0,386	0,02027	0,009712	32,37%	0,657	0,03454	0,016547	55,05%	
35,5	0,413	0,02172	0,010402	34,67%	0,726	0,03818	0,018288	60,84%	
43	0,633	0,03328	0,015842	52,81%	0,874	0,04597	0,02188	72,79%	

Tabell BL-3.6. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC HME 100LV innehållandes 5 vikt-% Felodipin

15% Felo HPMC 100LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,014	0,00074	0,000368	7,38%	0	0	0	0,00%	
1,5	0,03	0,00158	0,000784	15,71%	0,017	0,00089	0,000444	8,95%	
2,5	0,038	0,00200	0,000987	19,78%	0,019	0,00100	0,000494	9,94%	
4,5	0,07	0,00368	0,001807	36,22%	0,024	0,00126	0,00062	12,48%	
6,5	0,084	0,00442	0,002155	43,19%	0,031	0,00163	0,000795	16,02%	
8,5	0,088	0,00463	0,002244	44,97%	0,05	0,00263	0,001275	25,68%	
24	0,148	0,00778	0,003751	75,17%	0,123	0,00647	0,003117	62,78%	
32	0,165	0,00870	0,004165	83,48%	0,147	0,00773	0,003702	74,57%	
35,5	0,173	0,00910	0,004357	87,32%	0,1575	0,00828	0,003967	79,89%	
43	0,222	0,01167	0,005556	111,4%	0,18	0,00946	0,004505	90,73%	

Tabell BL-3.7. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 4M innehållande 30-vikt% felodipin.
b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 100LV innehållande 5-vikt% felodipin.

a.	30% Felo HPMC 4M	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	0,96%	1,36E-05
1,5	2,41%	0,002735
2,5	3,72%	0,003617
4,5	7,01%	0,016314
6,5	9,99%	0,027651
8,5	12,61%	0,029244
24	34,68%	0,104537
32	43,71%	0,160326
35,5	47,75%	0,185018
43	62,80%	0,141285

b.	5% Felo HPMC 100LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	3,69%	0,052155
1,5	12,33%	0,047822
2,5	14,86%	0,06958
4,5	24,35%	0,167839
6,5	29,61%	0,192137
8,5	35,33%	0,136407
24	68,97%	0,087557
32	79,02%	0,062995
35,5	83,60%	0,052487
43	101,04%	0,14574

Tabell BL-3.8. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC HME 100LV innehållandes 15vikt-% Felodipin

15% Felo HPMC 100LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,007	0,00037	0,000184	1,22%	0,007	0,00037	0,000184	1,23%	
1,5	0,018	0,00095	0,00047	3,12%	0,018	0,00095	0,00047	3,13%	
2,5	0,025	0,00131	0,000649	4,31%	0,025	0,00131	0,000649	4,32%	
4,5	0,056	0,00294	0,001446	9,60%	0,056	0,00294	0,001446	9,63%	
6,5	0,083	0,00436	0,00213	14,14%	0,083	0,00436	0,00213	14,18%	
8,5	0,104	0,00547	0,002652	17,61%	0,104	0,00547	0,002652	17,66%	
24	0,276	0,01451	0,006995	46,45%	0,276	0,01451	0,006995	46,58%	
32	0,337	0,01769	0,008475	56,28%	0,363	0,01909	0,009142	60,89%	
35,5	0,363	0,01909	0,009142	60,71%	0,401	0,02109	0,010101	67,27%	
43	0,420	0,02207	0,010505	69,75%	0,483	0,02538	0,012079	80,45%	

Tabell BL-3.9. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC HME 100LV innehållandes 30 vikt-% Felodipin

30% Felo HPMC 100LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,018	0,00095	0,000473	1,57%	0,007	0,00037	0,000184	0,62%	
1,5	0,025	0,00131	0,000653	2,17%	0,044	0,00231	0,00115	3,84%	
2,5	0,051	0,00268	0,001325	4,41%	0,063	0,00331	0,001636	5,47%	
4,5	0,082	0,00431	0,002117	7,04%	0,119	0,00626	0,003072	10,27%	
6,5	0,111	0,00584	0,002848	9,47%	0,171	0,00899	0,004388	14,67%	
8,5	0,139	0,00731	0,003545	11,79%	0,215	0,01130	0,005483	18,33%	
24	0,398	0,02093	0,010087	33,55%	0,593	0,03118	0,015028	50,25%	
32	0,465	0,02444	0,011706	38,94%	0,742	0,03901	0,018688	62,48%	
35,5	0,494	0,02597	0,012442	41,39%	0,807	0,04244	0,020329	67,97%	
43	0,810	0,04259	0,020272	67,44%	0,947	0,04979	0,023698	79,23%	

Tabell BL-3.10. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME100LV innehållande 15-vikt% felodipin. b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 100LV innehållande 30-vikt% felodipin.

a.	15% Felo HPMC 100LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	1,22%	2,59E-05
1,5	3,13%	6,62E-05
2,5	4,32%	9,14E-05
4,5	9,61%	0,000203
6,5	14,16%	0,0003
8,5	17,64%	0,000373
24	46,52%	0,000984
32	58,58%	0,032598
35,5	63,99%	0,046431
43	75,10%	0,075598

b.	30% Felo HPMC 100LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	1,09%	0,006781
1,5	3,01%	0,011815
2,5	4,94%	0,007525
4,5	8,66%	0,022832
6,5	12,07%	0,036732
8,5	15,06%	0,046236
24	41,90%	0,118022
32	50,71%	0,166439
35,5	54,68%	0,187943
43	73,34%	0,083378

Tabell BL-3.11. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC HME 15LV innehållandes 5vikt-% Felodipin

5% Felo HPMC 15LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,006	0,00032	0,000158	3,15%	0,004	0,00020	9,99E-05	2,00%	
1,5	0,012	0,00063	0,000314	6,25%	0,009	0,00047	0,000235	4,70%	
2,5	0,018	0,00095	0,000468	9,32%	0,025	0,00131	0,000649	12,99%	
4,5	0,028	0,00147	0,000723	14,41%	0,030	0,00158	0,000774	15,49%	
6,5	0,043	0,00226	0,001103	22,00%	0,050	0,00263	0,001283	25,66%	
8,5	0,054	0,00284	0,001377	27,46%	0,063	0,00331	0,001607	32,13%	
24	0,152	0,00799	0,003852	76,81%	0,146	0,00768	0,0037	74,00%	
32	0,158	0,00832	0,003986	79,48%	0,183	0,00962	0,004609	92,18%	
35,5	0,161	0,00847	0,004055	80,85%	0,199	0,01047	0,005017	100,3%	
43	0,188	0,00988	0,004705	93,82%	0,234	0,01230	0,005853	117,1%	

Tabell BL-3.12. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC HME 15LV innehållandes 15vikt-% Felodipin

15% Felo HPMC 15LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,008	0,00042	0,00021	1,41%	0,008	0,00042	0,00021	1,40%	
1,5	0,029	0,00152	0,000758	5,08%	0,029	0,00152	0,000758	5,04%	
2,5	0,050	0,00263	0,001299	8,71%	0,05	0,00263	0,001299	8,64%	
4,5	0,091	0,00478	0,002349	15,76%	0,091	0,00478	0,002349	15,63%	
6,5	0,106	0,00557	0,00272	18,24%	0,106	0,00557	0,00272	18,10%	
8,5	0,135	0,00710	0,003443	23,09%	0,135	0,00710	0,003443	22,90%	
24	0,357	0,01877	0,009047	60,68%	0,357	0,01877	0,009047	60,20%	
32	0,424	0,02228	0,010673	71,58%	0,453	0,02382	0,011409	75,91%	
35,5	0,453	0,02382	0,011409	76,52%	0,495	0,02603	0,012467	82,95%	
43	0,516	0,02711	0,012904	86,55%	0,585	0,03076	0,014641	97,41%	

Tabell BL-3.13. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 15LV innehållande 5-vikt% felodipin.
b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 15LV innehållande 15-vikt% felodipin.

a.	5% Felo HPMC 15LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	2,57%	0,008112651
1,5	5,48%	0,010954125
2,5	11,15%	0,025910738
4,5	14,95%	0,007607714
6,5	23,83%	0,025867369
8,5	29,79%	0,033039721
24	75,41%	0,019874875
32	85,83%	0,089800473
35,5	90,59%	0,137729318
43	105,44%	0,164361976

b.	15% Felo HPMC 15LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	1,40%	7,96346E-05
1,5	5,06%	0,000286943
2,5	8,68%	0,000491744
4,5	15,69%	0,000889539
6,5	18,17%	0,001029835
8,5	23,00%	0,001303519
24	60,44%	0,003425762
32	73,75%	0,030577766
35,5	79,73%	0,045444982
43	91,98%	0,076819146

Tabell BL-3.14. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av HPMC HME 15LV innehållandes 30vikt-% Felodipin

30% Felo HPMC 15LV	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,024	0,00126	0,000631	2,10%	0,016	0,00084	0,000421	1,40%	
1,5	0,044	0,00231	0,00115	3,83%	0,053	0,00279	0,001385	4,61%	
2,5	0,068	0,00358	0,001766	5,89%	0,088	0,00463	0,002286	7,61%	
4,5	0,108	0,00568	0,002788	9,29%	0,173	0,00910	0,004466	14,87%	
6,5	0,140	0,00736	0,003592	11,97%	0,24	0,01262	0,006158	20,51%	
8,5	0,187	0,00983	0,004769	15,90%	0,303	0,01593	0,007727	25,73%	
24	0,496	0,02608	0,01257	41,90%	0,744	0,03912	0,018855	62,79%	
32	0,580	0,03050	0,014612	48,71%	0,911	0,04790	0,022944	76,40%	
35,5	0,617	0,03244	0,015539	51,80%	0,984	0,05174	0,024784	82,53%	
43	0,696	0,03659	0,017417	58,06%	1,141	0,05997	0,028547	95,06%	

Tabell BL-3.15. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av PVA innehållandes 5 vikt-% Felodipin

5% Felo PVA	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
1,5	0,035	0,00184	0,000915	18,24%	0,078	0,00410	0,002038	40,68%	
2,5	0,050	0,00263	0,001299	25,90%	0,127	0,00668	0,003299	65,84%	
4,5	0,088	0,00463	0,002272	45,30%	0,182	0,00957	0,004699	93,78%	
6,5	0,128	0,00673	0,003284	65,49%	0,213	0,01120	0,005465	109,1%	
8,5	0,134	0,00705	0,003417	68,14%	0,231	0,01215	0,005891	117,6%	
24	0,203	0,01067	0,005145	102,6%	0,275	0,01446	0,006969	139,1%	
32	0,218	0,01148	0,005498	109,6%	0,288	0,01514	0,007253	144,8%	
35,5	0,225	0,01183	0,005667	113,0%	0,294	0,01544	0,007397	147,6%	
43	0,254	0,01336	0,006357	126,8%	0,306	0,01608	0,007655	152,8%	

Tabell BL-3.16. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av HPMC-HME 15LV innehållande 5 vikt-% felodipin. b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av PVA innehållande 5 vikt-% felodipin.

a.	30% Felo HPMC 15LV	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	1,75%	0,0049671
1,5	4,22%	0,005510772
2,5	6,75%	0,012190452
4,5	12,08%	0,03944706
6,5	16,24%	0,060332785
8,5	20,81%	0,069541018
24	52,34%	0,147696856
32	62,55%	0,195846113
35,5	67,16%	0,217313596
43	76,56%	0,261666188

b.	5% Felo PVA	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	0,00%	0
1,5	29,46%	0,158721858
2,5	45,87%	0,282460905
4,5	69,54%	0,342826285
6,5	87,29%	0,308283227
8,5	92,86%	0,349599512
24	120,85%	0,258260642
32	127,21%	0,248516332
35,5	130,32%	0,244956448
43	139,78%	0,184136386

Tabell BL-3.17. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av PVA innehållandes 15 vikt-% Felodipin

15% Felo PVA	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,012	0,00063	0,000315	2,10%	0,044	0,00231	0,001157	7,70%	
1,5	0,019	0,00100	0,000497	3,30%	0,037	0,00195	0,000967	6,43%	
2,5	0,024	0,00126	0,000623	4,15%	0,064	0,00337	0,001662	11,06%	
4,5	0,034	0,00179	0,000878	5,84%	0,138	0,00726	0,003563	23,70%	
6,5	0,056	0,00294	0,001437	9,56%	0,182	0,00957	0,00467	31,07%	
8,5	0,090	0,00473	0,002295	15,27%	0,203	0,01067	0,005177	34,44%	
24	0,246	0,01293	0,006234	41,48%	0,348	0,01830	0,008819	58,68%	
32	0,242	0,01271	0,00609	40,52%	0,394	0,02072	0,009923	66,02%	
35,5	0,240	0,01262	0,006044	40,22%	0,414	0,02177	0,01043	69,39%	
43	0,654	0,03439	0,016368	108,9%	0,457	0,02404	0,011444	76,14%	

Tabell BL-3.18. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av Soluplus® innehållandes 5 vikt% Felodipin

5% Felo Soluplus®	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,011	0,00058	0,000289	5,82%	0	0	0	0,00%	
1,5	0,031	0,00163	0,00081	16,32%	0,046	0,00242	0,001202	24,07%	
2,5	0,022	0,00116	0,000571	11,51%	0,072	0,00379	0,00187	37,44%	
4,5	0,061	0,00321	0,001575	31,72%	0,122	0,00641	0,00315	63,05%	
6,5	0,088	0,00463	0,002258	45,48%	0,164	0,00862	0,004208	84,24%	
8,5	0,118	0,00620	0,003009	60,61%	0,194	0,01020	0,004947	99,04%	
24	0,206	0,01083	0,005221	105,1%	0,228	0,01199	0,005778	115,7%	
32	0,222	0,01167	0,005591	112,6%	0,229	0,01204	0,005767	115,5%	
35,5	0,229	0,01204	0,005767	116,2%	0,229	0,01206	0,005778	115,7%	
43	0,228	0,01199	0,005706	114,9%	0,230	0,01211	0,005766	115,4%	

Tabell BL-3.19. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av PVA innehållande 15-vikt% felodipin.

b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av Soluplus® innehållande 5-vikt% felodipin.

a.	15% Felo PVA	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	4,90%	0,039578408
1,5	4,87%	0,022129278
2,5	7,60%	0,048879334
4,5	14,77%	0,12631449
6,5	20,32%	0,152099824
8,5	24,86%	0,135568417
24	50,08%	0,121614554
32	53,27%	0,180307613
35,5	54,80%	0,206316987
43	92,52%	0,231664793

b.	5% Felo Soluplus®	
Tid (tim)	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	2,91%	0,04118516
1,5	20,19%	0,054796412
2,5	24,47%	0,183359167
4,5	47,39%	0,22158536
6,5	64,86%	0,27412339
8,5	79,82%	0,27178383
24	110,41%	0,0744625
32	114,04%	0,020174702
35,5	115,92%	0,003373446
43	115,18%	0,003533615

Tabell BL-3.20. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av Soluplus® innehållandes 15 vikt-% Felodipin

15% Felo Soluplus®	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,029	0,00152	0,000762	5,09%	0,013	0,00068	0,000342	2,29%	
1,5	0,091	0,00478	0,002378	15,87%	0,117	0,00615	0,003057	20,49%	
2,5	0,125	0,00657	0,003247	21,67%	0,187	0,00983	0,004857	32,54%	
4,5	0,215	0,01130	0,005551	37,04%	0,335	0,01761	0,008648	57,95%	
6,5	0,303	0,01593	0,007775	51,88%	0,433	0,02277	0,01111	74,44%	
8,5	0,367	0,01930	0,009359	62,45%	0,501	0,02634	0,012776	85,60%	
24	0,639	0,03360	0,016194	108,1%	0,588	0,03092	0,014902	99,84%	
32	0,626	0,03294	0,015778	105,3%	0,606	0,03186	0,015262	102,3%	
35,5	0,621	0,03265	0,01564	104,4%	0,614	0,03228	0,015461	103,6%	
43	0,640	0,03365	0,016018	106,9%	0,631	0,03316	0,015786	105,8%	

Tabell BL-3.21. Rådata för frisättningsförsök med filament bestående av Soluplus® innehållandes 30 vikt-% Felodipin

30% Felo Soluplus®	Försök 1				Försök 2				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0	0,00%	0	0	0	0,00%
0,5	0,034	0,00179	0,000894	2,98%	0,062	0,00326	0,00163	5,44%	
1,5	0,109	0,00573	0,002848	9,50%	0,162	0,00852	0,004233	14,13%	
2,5	0,168	0,00883	0,004364	14,56%	0,264	0,01388	0,006857	22,88%	
4,5	0,357	0,01877	0,009216	30,75%	0,459	0,02413	0,01185	39,54%	
6,5	0,484	0,02545	0,012419	41,44%	0,629	0,03307	0,016139	53,85%	
8,5	0,545	0,02866	0,013898	46,37%	0,742	0,03901	0,018922	63,14%	
24	1,370	0,07203	0,03472	115,8%	1,049	0,05516	0,026585	88,71%	
32	1,530	0,08045	0,038534	128,6%	1,240	0,06520	0,03123	104,2%	
35,5	1,600	0,08413	0,040297	134,5%	1,324	0,06959	0,033334	111,2%	
43	1,780	0,09359	0,044549	148,6%	1,503	0,07901	0,037607	125,5%	

Tabell BL-3.22. a) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av Soluplus® innehållande 15-vikt% felodipin.

b) Medelvärde och standardavvikelse för frisättningsförsök på filament av Soluplus® innehållande 30-vikt% felodipin.

Tid (tim)	15% Felo Soluplus®	
	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	3,69%	0,019783799
1,5	18,18%	0,032640491
2,5	27,11%	0,07691188
4,5	47,49%	0,147825773
6,5	63,16%	0,159507231
8,5	74,03%	0,163668896
24	103,96%	0,058163038
32	103,78%	0,021441872
35,5	103,98%	0,005534741
43	106,33%	0,007929571

Tid (tim)	30% Felo Soluplus®	
	Medelvärde	Standardavvikelse
0	0,00%	0
0,5	4,21%	0,017367552
1,5	11,81%	0,03267705
2,5	18,72%	0,058831343
4,5	35,15%	0,062128697
6,5	47,64%	0,087780572
8,5	54,75%	0,118527342
24	102,28%	0,191938745
32	116,39%	0,172323335
35,5	122,84%	0,164264248
43	137,06%	0,163789044

Tabell BL-3.23. Rådata för frisättningsförsök med prestablett bestående av Soluplus® innehållandes 15 vikt-% Felodipin

15% Felo Soluplus® press	Försök 1			
Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0,00%
0,5	0,054	0,00284	0,00142	2,35%
1,5	0,15	0,00789	0,00392	6,50%
2,5	0,195	0,01025	0,005065	8,40%
4,5	0,384	0,02019	0,009913	16,44%
6,5	0,612	0,03218	0,015703	26,04%
8,5	0,627	0,03297	0,015989	26,51%
24	1,83	0,09622	0,046378	76,89%
32	2,037	0,10710	0,051303	85,06%
48	2,223	0,11688	0,055636	92,24%

Tabell BL-3.24. Rådata för frisättningsförsök med presstablett bestående av MCC:lak innehållandes 15 vikt-% Felodipin

15% Felo MCC:lak press	Försök 1			
Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0,00%
0,5	1,11	0,05836	0,02918	47,57%
1,5	1,326	0,06972	0,03465	56,48%
2,5	1,398	0,07351	0,03631	59,19%
4,5	1,68	0,08833	0,04337	70,69%
6,5	1,698	0,08928	0,04357	71,02%
8,5	1,794	0,09433	0,04575	74,57%
24	2,112	0,11105	0,05352	87,24%
32	2,184	0,11483	0,05500	89,66%
48	2,325	0,12225	0,05819	94,85%

Tabell BL-3.25. Rådata för frisättningsförsök på filament av Soluplus® innehållande 15-vikt% felodipin och 10 vikt-% PEG.

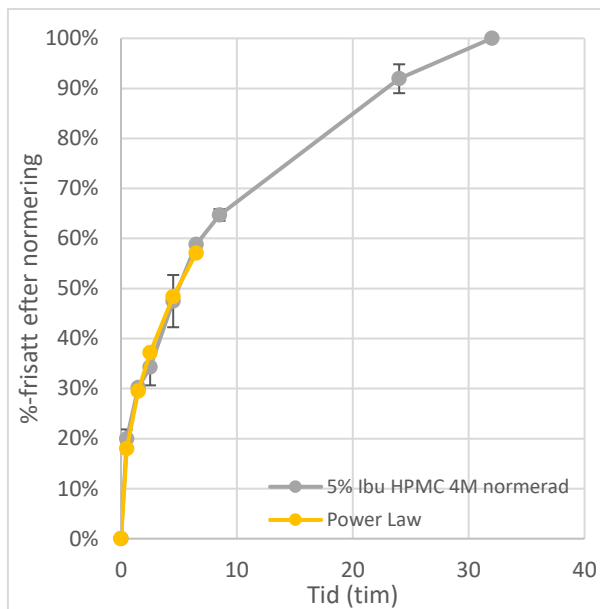
15% Felo 10% PEG Soluplus® filament	Försök 1			
Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
0	0	0	0	0,00%
0,5	0,022	0,00116	0,000578	11,57%
1,5	0,066	0,00347	0,001725	34,49%
2,5	0,074	0,00389	0,001922	38,44%
4,5	0,133	0,00699	0,003434	68,67%
6,5	0,163	0,00857	0,004182	83,65%
8,5	0,160	0,00841	0,00408	81,60%
24	0,162	0,00852	0,004106	82,11%
32	0,162	0,00852	0,00408	81,60%
48	0,161	0,00847	0,004029	80,59%

Tabell BL-3.26. Rådata för frisättningsförsök på filament av Soluplus® innehållande 15-vikt% felodipin och 10 vikt-% PEG.

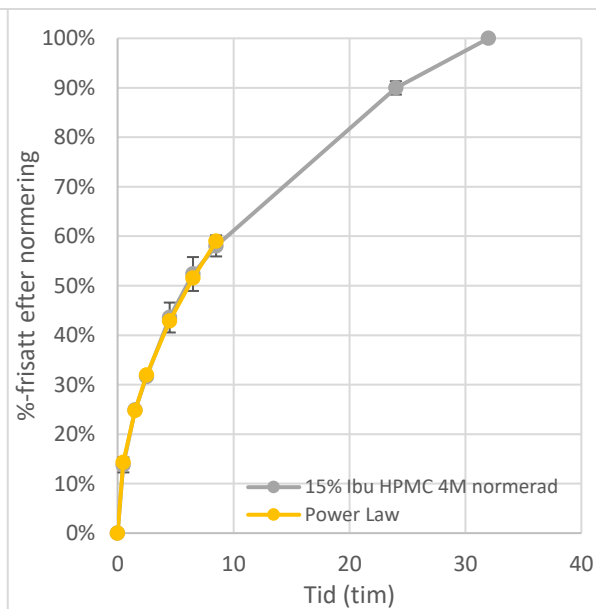
15% Felo 10% PEG Soluplus® print	Försök 1				
	Tid (h)	A	c (g/L)	m (g)	%-frisatt
	0	0	0	0	0,00%
	0,5	0,035	0,00184	0,00092	7,96%
	1,5	0,072	0,00379	0,001881	16,27%
	2,5	0,102	0,00536	0,002649	22,91%
	4,5	0,201	0,01057	0,005189	44,87%
	6,5	0,275	0,01446	0,007056	61,01%
	8,5	0,329	0,01730	0,00839	72,54%
	24	0,400	0,02103	0,010137	87,65%
	32	0,396	0,02082	0,009973	86,24%
	48	0,404	0,02124	0,010111	87,43%
	0	0	0	0	0,00%

Bilaga 4

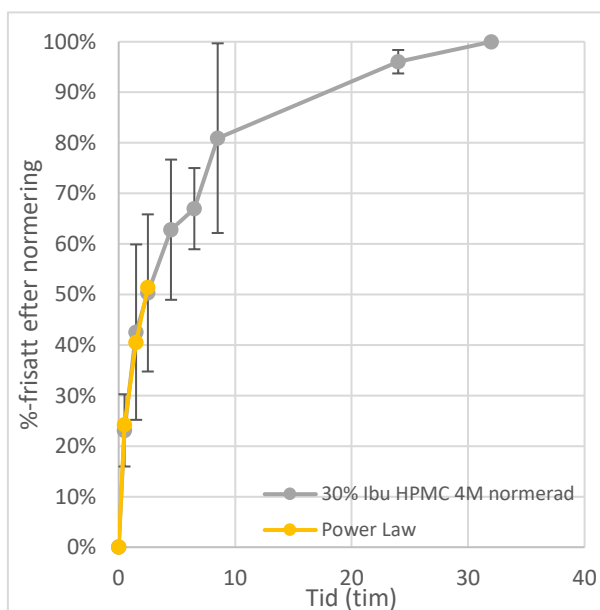
I denna bilaga presenteras normerade frisättningskurvor i Figur BL-4.1 till Figur BL-4.17 för filament, presstabletter och 3D-skrivna tabletter innehållandes ibuprofen (Ibu) framtagna med hjälp av rådata som presenterats i Bilaga 2.



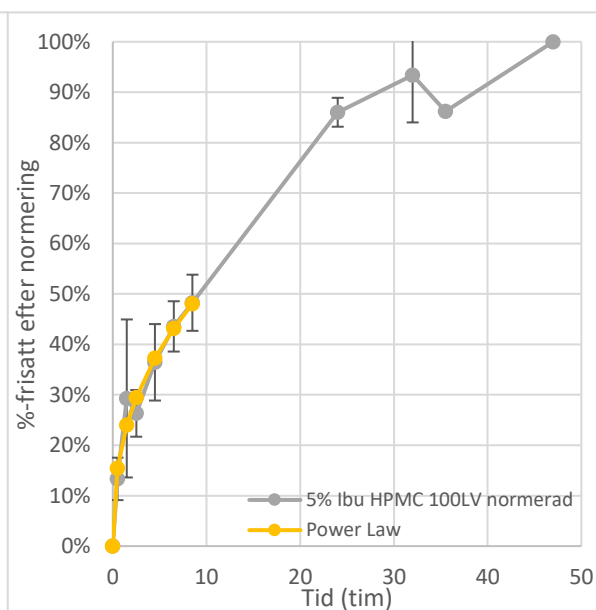
Figur BL-4.1. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av HPMC HME 4M.



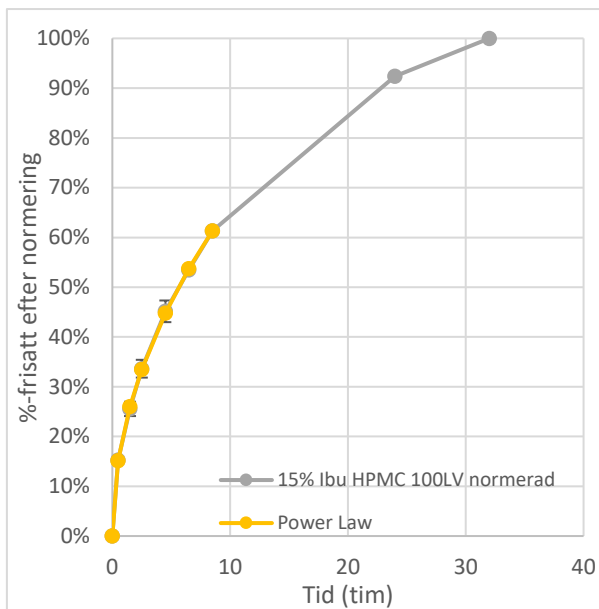
Figur BL-4.2. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 15 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av HPMC HME 4M.



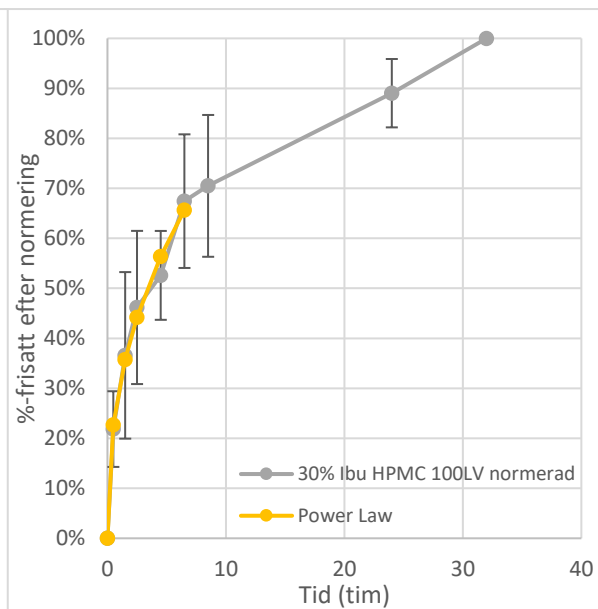
Figur BL-4.3. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 30 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av HPMC HME 4M.



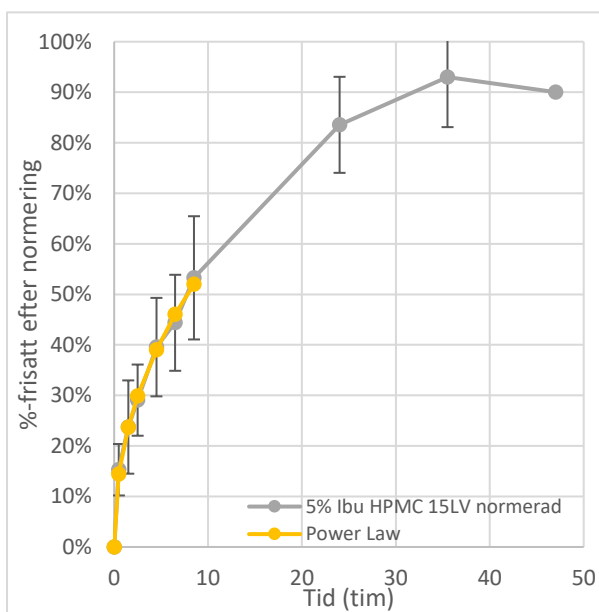
Figur BL-4.4. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av HPMC HME 100LV.



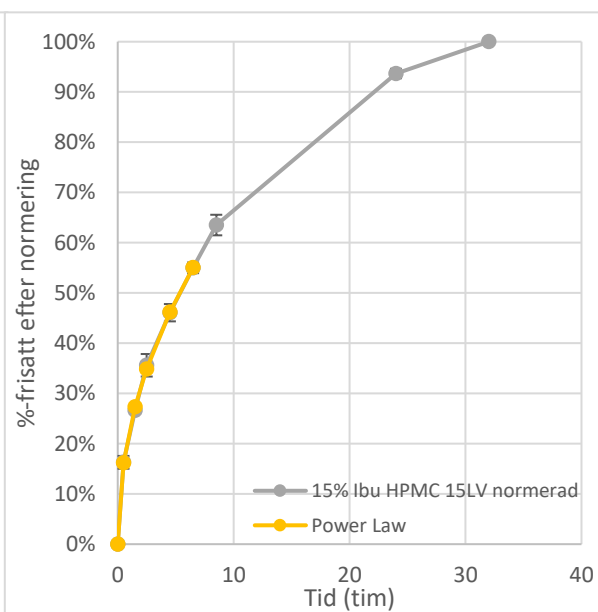
Figur BL-4.5. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 15 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av HPMC HME 100LV.



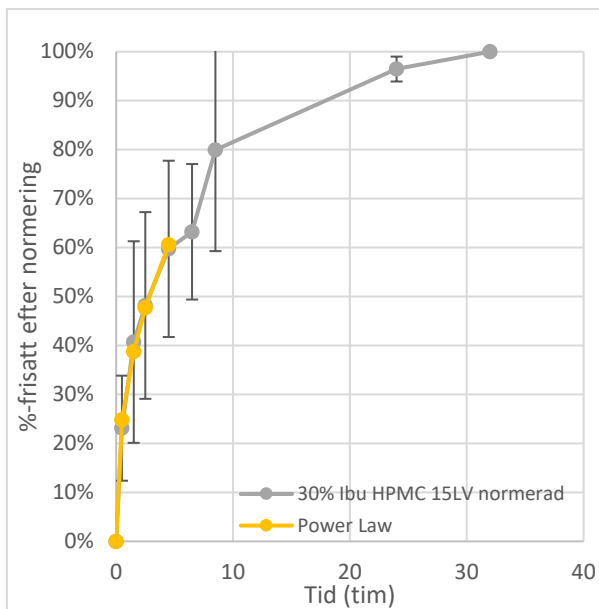
Figur BL-4.6. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 30 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av HPMC HME 100LV.



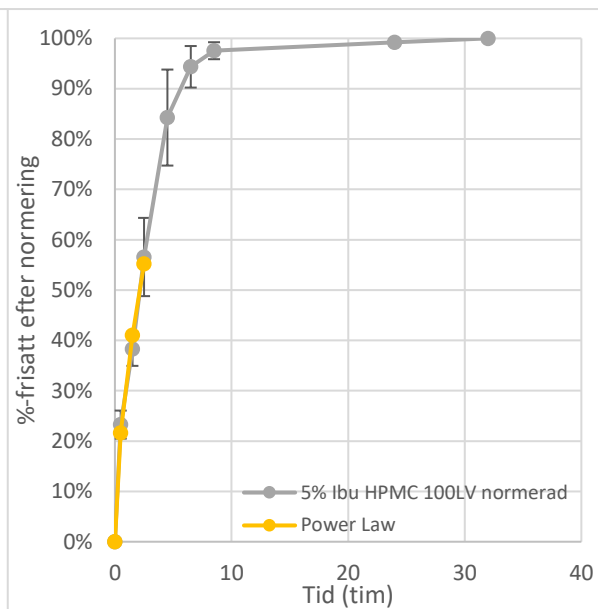
Figur BL-4.7. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av HPMC HME 15LV.



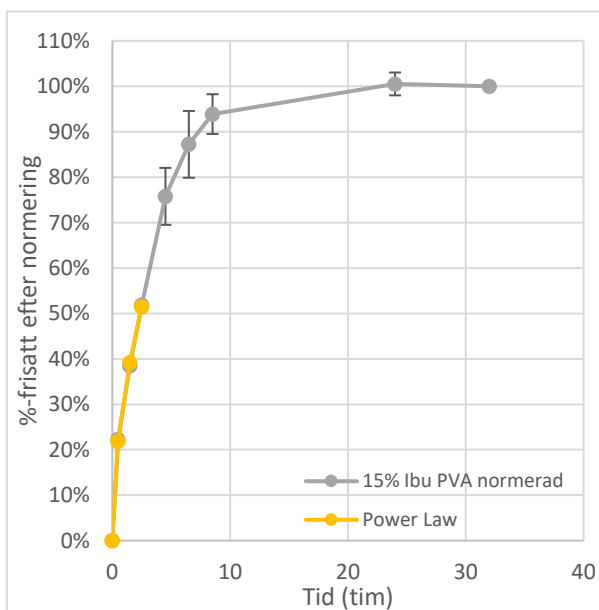
Figur BL-4.8. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 15 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av HPMC HME 15LV.



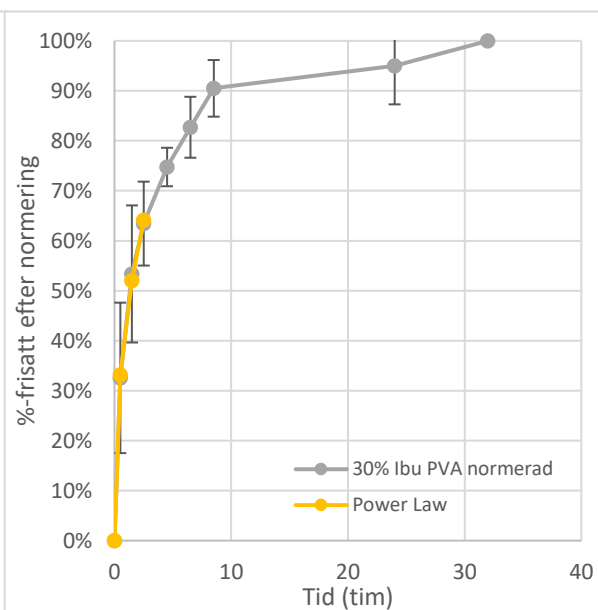
Figur BL-4.9. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 30 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av HPMC HME 15LV.



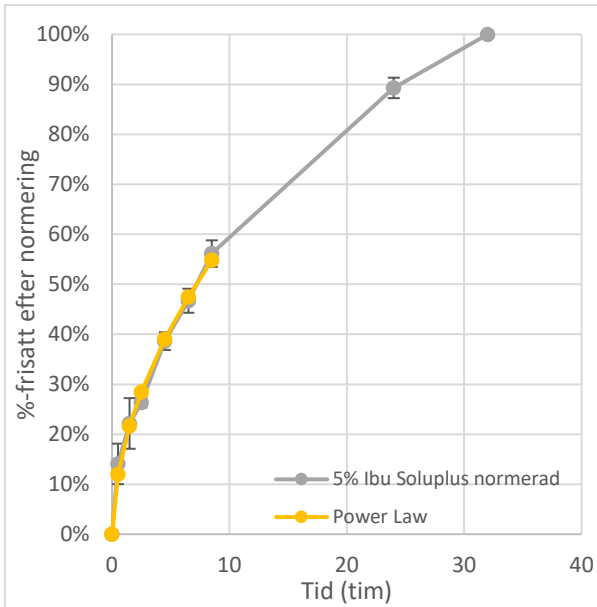
Figur BL-4.10. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av PVA.



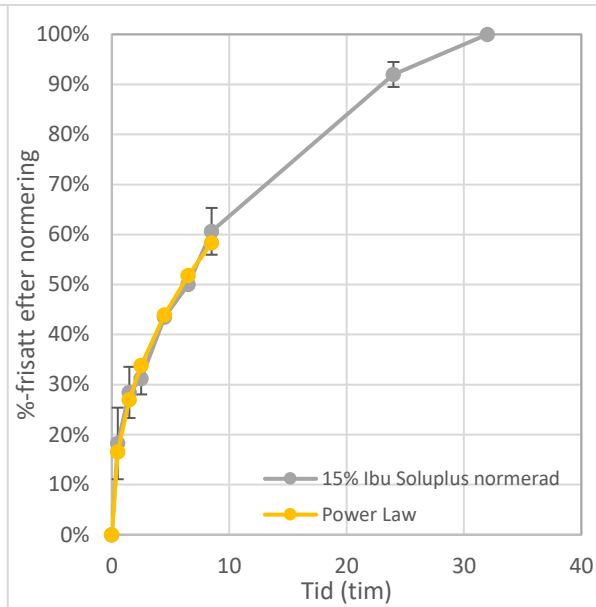
Figur BL-4.11. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 15 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av PVA.



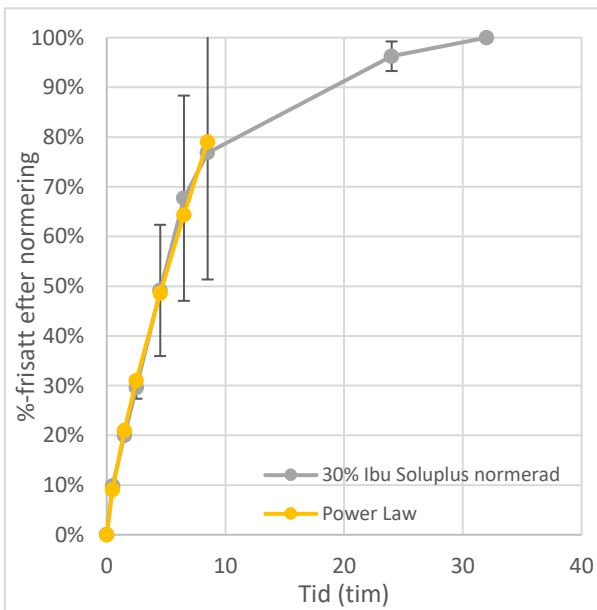
Figur BL-4.12. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 30 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av PVA.



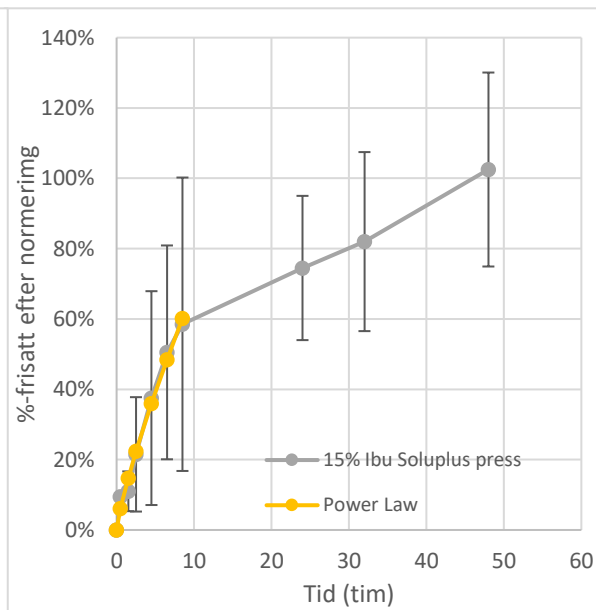
Figur BL-4.13. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av Soluplus®.



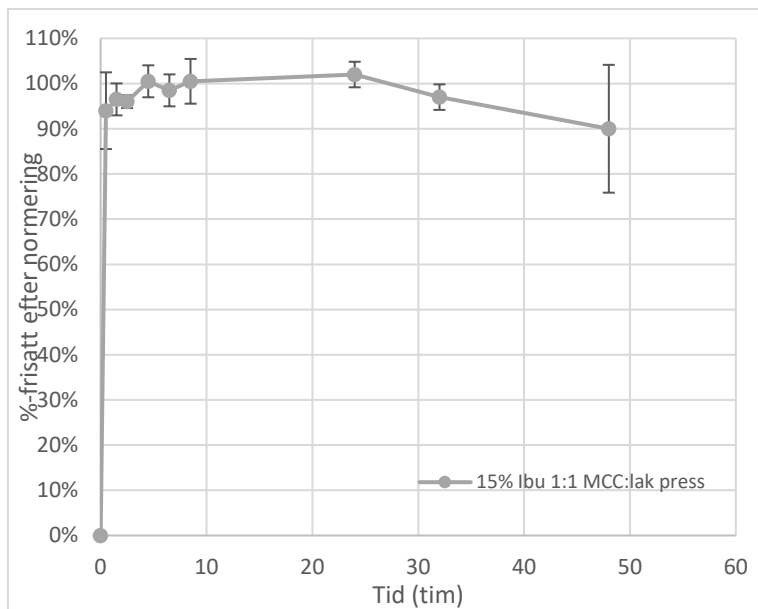
Figur BL-4.14. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 15 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av Soluplus®.



Figur BL-4.15. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 30 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av Soluplus®.



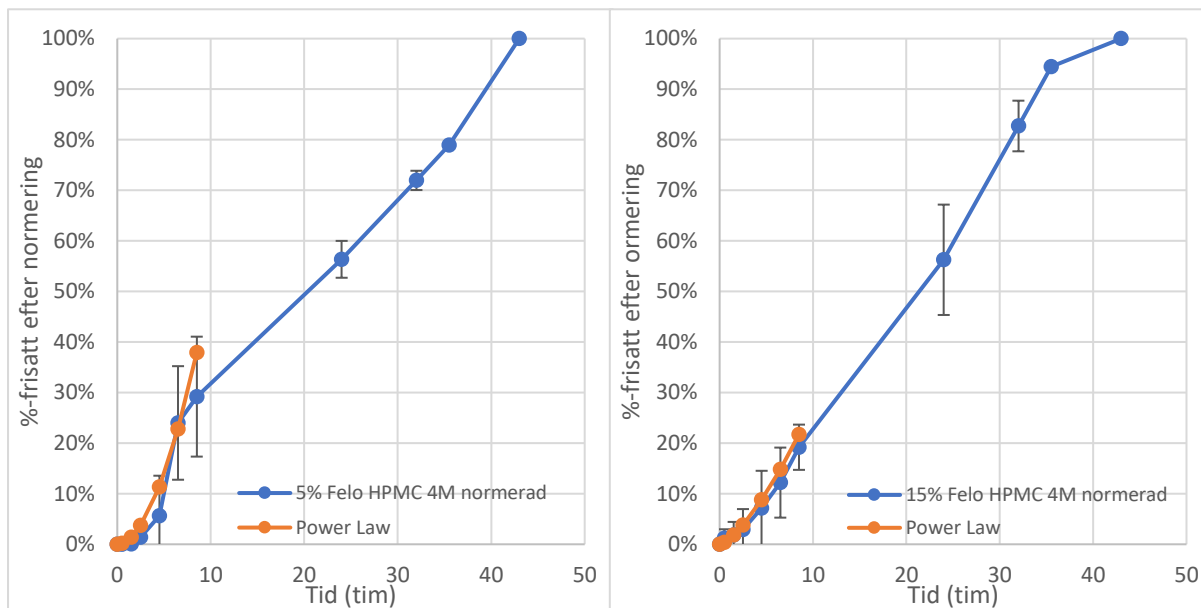
Figur BL-4.16. Den normalade frisättningsprofilen för presstablett med 15 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av Soluplus®.



Figur BL-4.17. Den normerade frisättningsprofilen för presstablett med 15 vikt-% tillsatt ibuprofen bestående av MCC och laktos

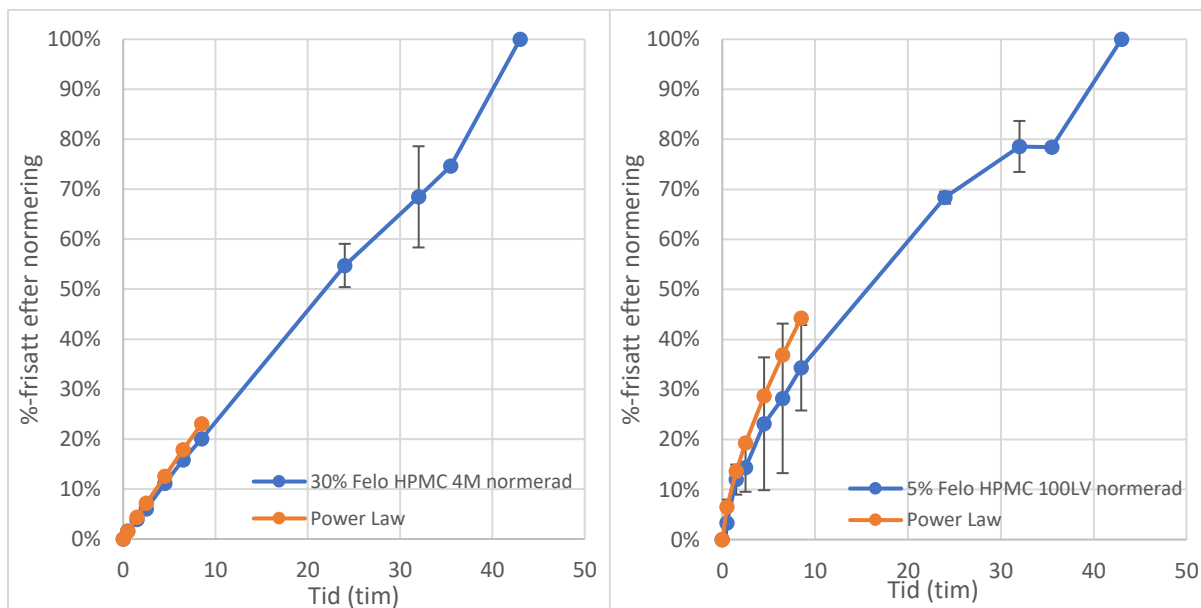
Bilaga 5

I denna bilaga presenteras normerade frisättningskurvor i Figur BL-5.1 till Figur BL-5.18 för filament, presstabletter och 3D-skrivna tabletter innehållandes felodipin (Felo) framtagna med hjälp av rådata som presenterats i Bilaga 3.



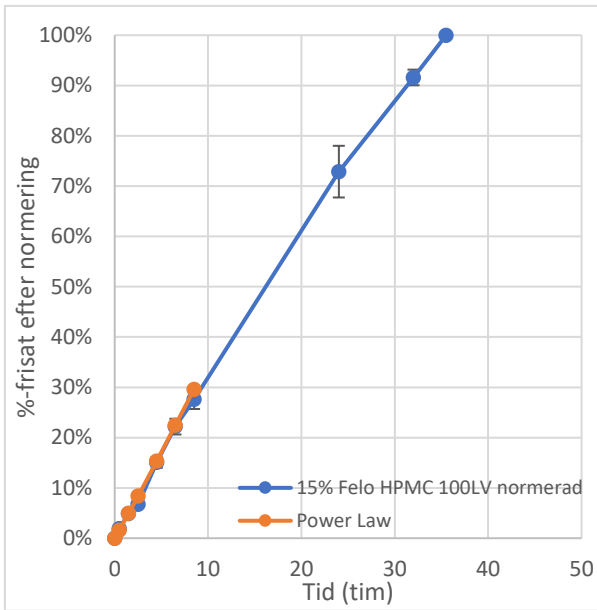
Figur BL-5.1. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt felodipin bestående av HPMC HME 4M.

Figur BL-5.2. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 15 vikt-% tillsatt felodipin bestående av HPMC HME 4M.

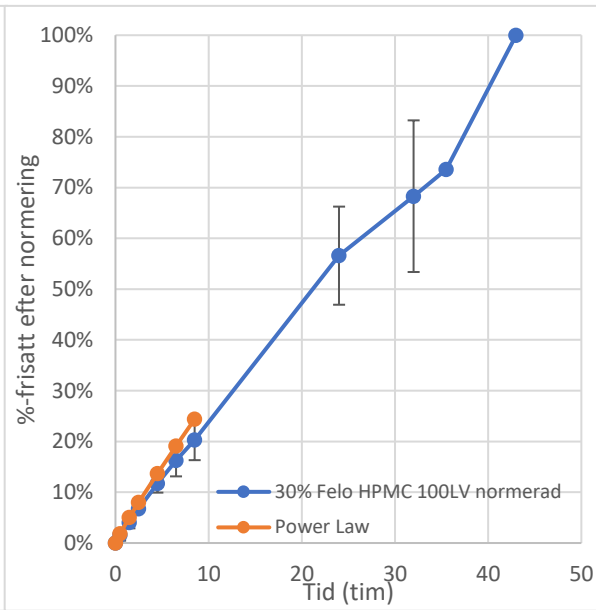


Figur BL-5.3. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 30 vikt-% tillsatt felodipin bestående av HPMC HME 4M.

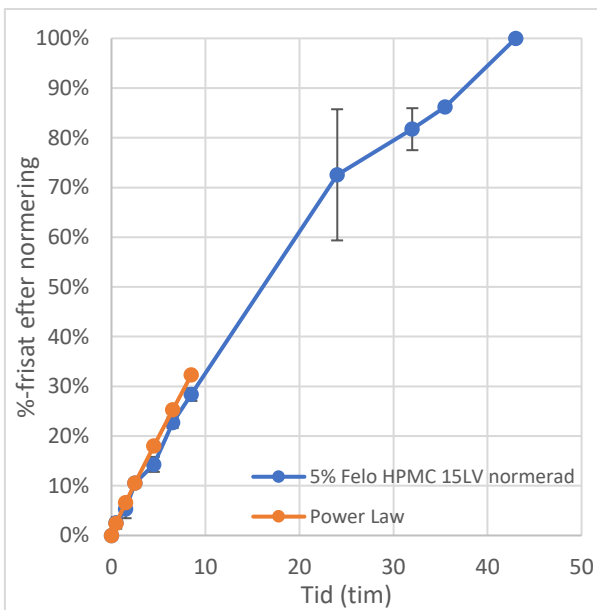
Figur BL-5.4. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt felodipin bestående av HPMC HME 100LV.



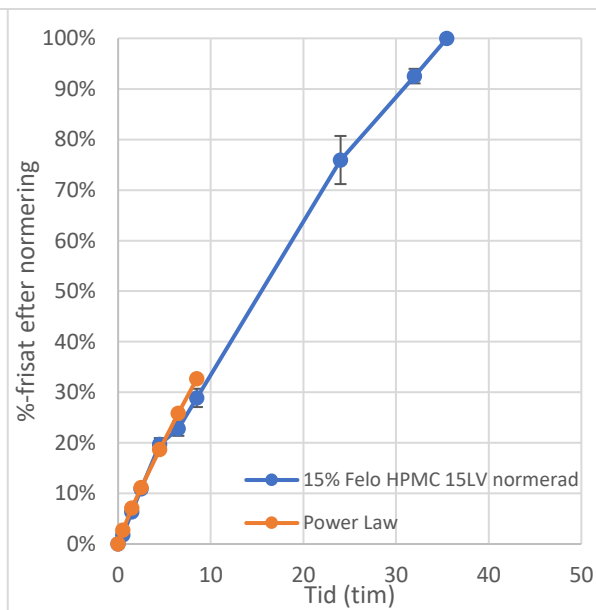
Figur BL-5.5. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 15 vikt-% tillsatt felodipin bestående av HPMC HME 100LV.



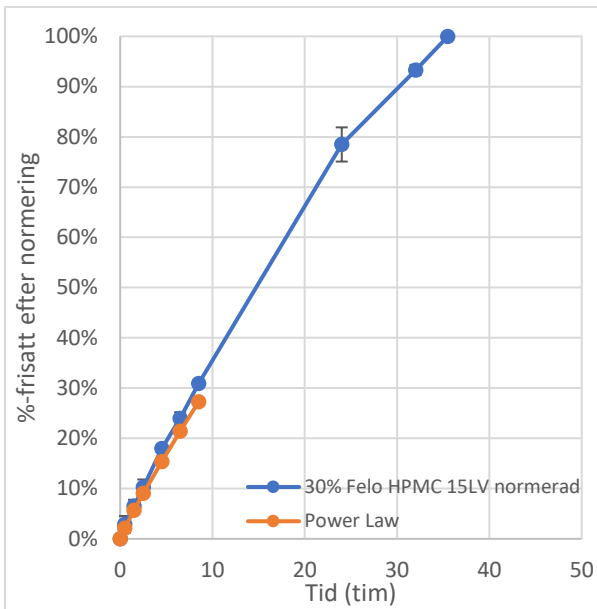
Figur BL-5.6. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 30 vikt-% tillsatt felodipin bestående av HPMC HME 100LV.



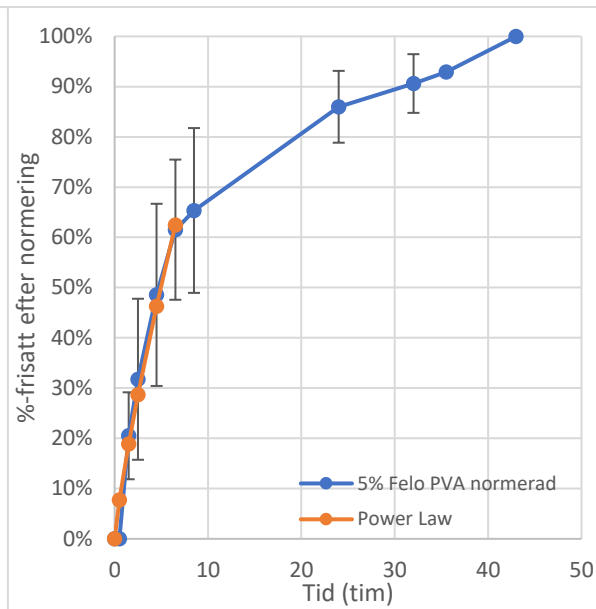
Figur BL-5.7. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt felodipin bestående av HPMC HME 15LV.



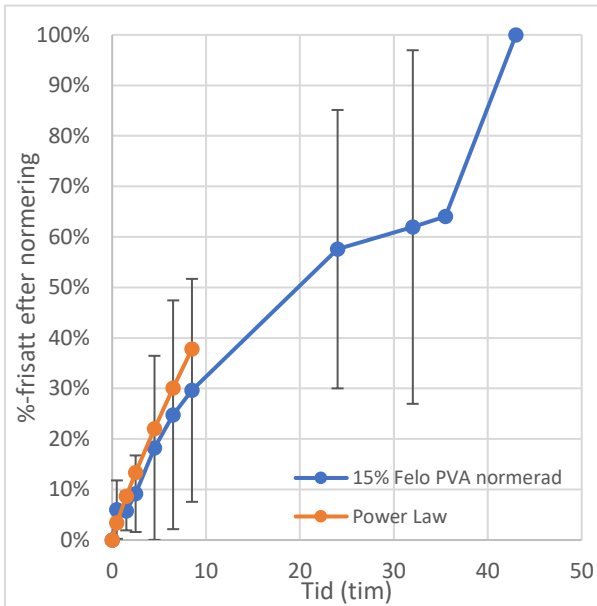
Figur BL-5.8. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 15 vikt-% tillsatt felodipin bestående av HPMC HME 15LV.



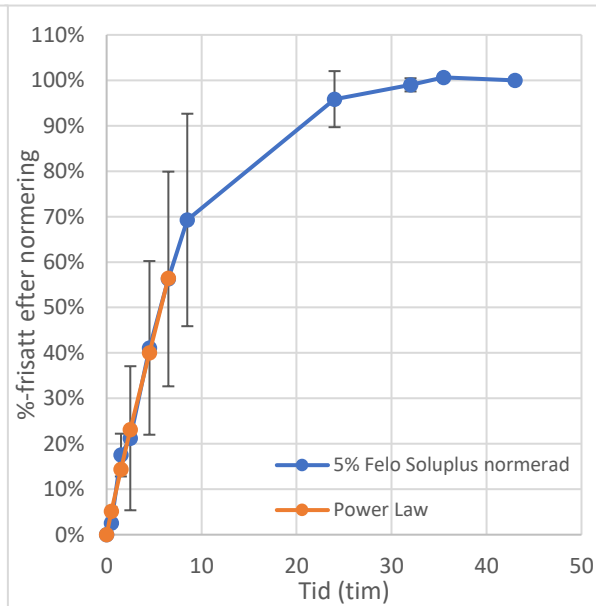
Figur BL-5.9. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 30 vikt-% tillsatt felodipin bestående av HPMC HME 15LV.



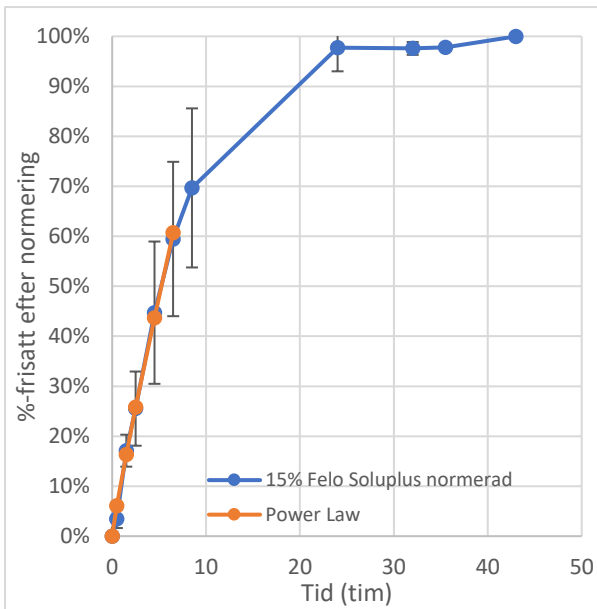
Figur BL-5.10. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt felodipin bestående av PVA.



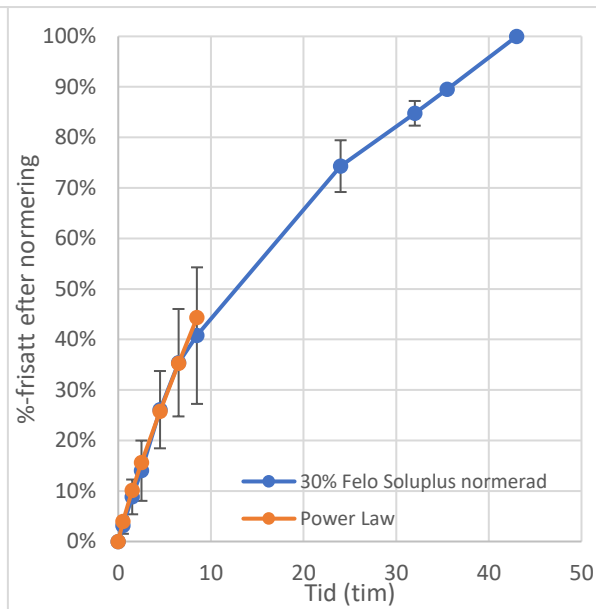
Figur BL-5.11. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 15 vikt-% tillsatt felodipin bestående av PVA.



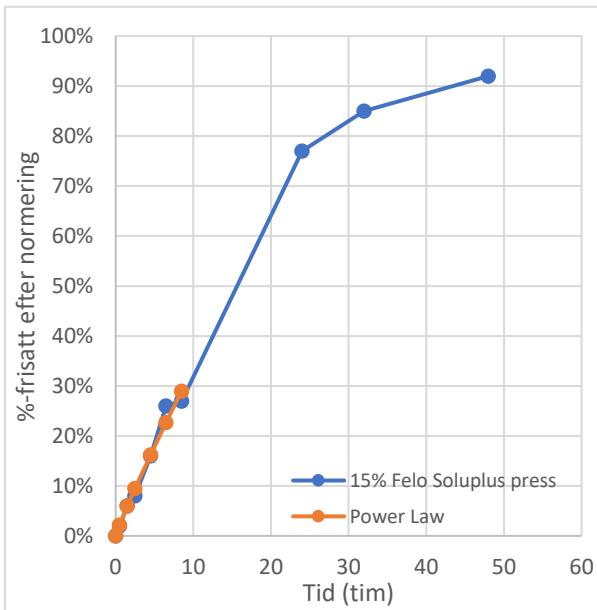
Figur BL-5.12. Den normalade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt felodipin bestående av Soluplus®.



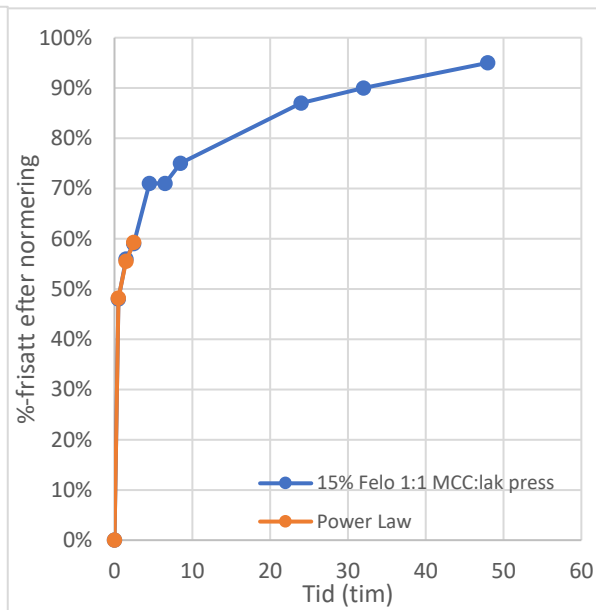
Figur BL-5.13. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 15 vikt-% tillsatt felodipin bestående av Soluplus®.



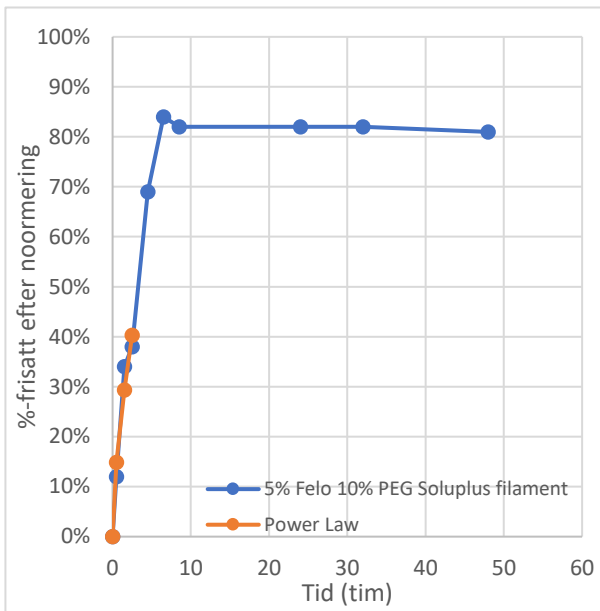
Figur BL-5.14. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 30 vikt-% tillsatt felodipin bestående av Soluplus®.



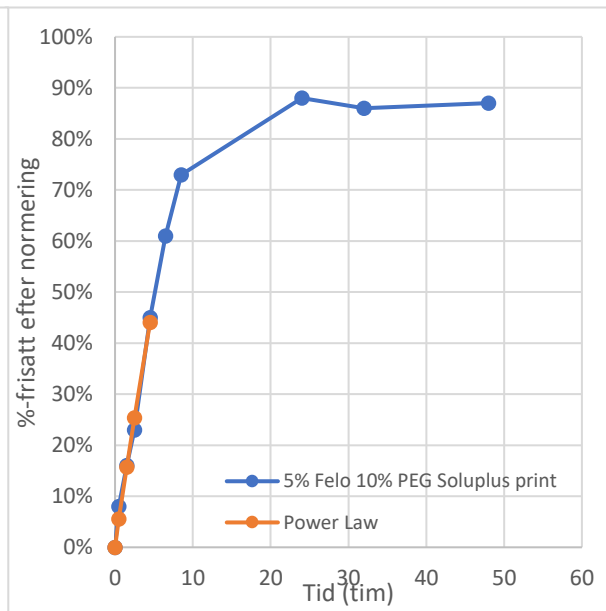
Figur BL-5.15. Den normerade frisättningsprofilen för presstablett med 15 vikt-% tillsatt felodipin bestående av Soluplus®.



Figur BL-5.16. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 30 vikt-% tillsatt felodipin bestående av Soluplus®.



Figur BL-5.17. Den normerade frisättningsprofilen för filament med 5 vikt-% tillsatt felodipin och 10 vikt-% tillsatt PEG bestående av Soluplus®.



Figur BL-5.18. Den normerade frisättningsprofilen för 3D-skriven tablett med 5 vikt-% tillsatt felodipin och 10 vikt-% tillsatt PEG bestående av Soluplus®.

Bilaga 6

I bilaga 6 presenteras bilder på extruderade filament innehållande 5-, 15-, 30 vikt-% felodipin samt ibuprofen i Figur BL-6.1-11.



Figur BL-6.1: HPMC-HME 15LV 5% felodipin
Nederst till överst (135, 140, 150 °C)



Figur BL-6.2: HPMC-HME 15LV 30% felodipin
Nederst till överst (150, 145, 145°C)



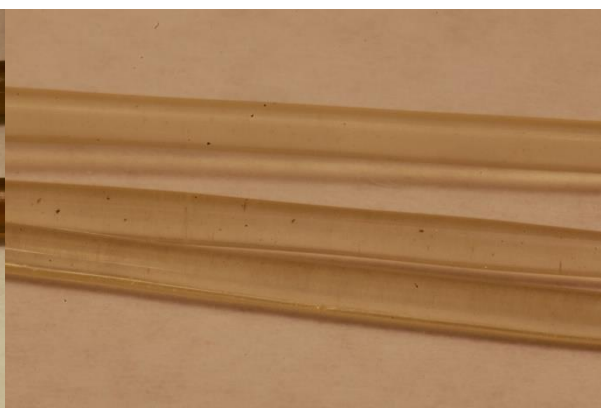
Figur BL-6.3: HPMC-HME 4M felodipin
Nederst till överst (30% 155°C, 15% 155°C, 30%, 5%)



Figur BL-6.4: HPMC-HME 100LV felodipin
Nederst till överst (30%, 15%, 5%)



Figur BL-6.5: PVA felodipin
Nederst till överst (15%, 5%)



Figur BL-6.6: Soluplus® felodipin
Nederst till överst (30%, 15%, 5%)



Figur BL-6.7: HPMC-HME 15LV ibuprofen
Nederst till överst (30%, 15% 150°C, 15% 170°C, 5% 170°C, 5% 135°C)



Figur BL-6.8: HPMC-HME 4M ibuprofen
Nederst till överst (30%, 15%, 5%)



Figur BL-6.9: HPMC-HME 100LV ibuprofen
Nederst till överst (30%, 5% 145°C, 15%, 5% 170°C)



Figur BL-6.10: Soluplus® ibuprofen
Nederst till överst (30%, 15%, 5%)



Figur BL-6.11: PVA ibuprofen
Nederst till överst (30%, 15%, 5%)