

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATEJA IVANUŠIČ

**ŠTUDIJ VPLIVA TEMPERIRANJA NA LASTNOSTI FILMSKO
OBLOŽENIH PELET S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM**

**THE STUDY OF INFLUENCE OF CURING ON PROPERTIES OF
PROLONGED RELEASE FILM COATED PELLETS**

DIPLOMSKA NALOGA
UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2010

Diplomsko nalogo sem opravljala v laboratorijih Oddelka za farmacevtsko tehnologijo, Razvoj in raziskave, Krka d.d., pod mentorstvom izr. prof. dr. Franca Vrečerja, mag. farm..

Zahvala

Za pomoč pri eksperimentalnem delu in pisanju naloge se iskreno zahvaljujem mentorju Francu Vrečerju in delovnemu mentorju Gregi Hudovorniku, mag. farm.. Zahvaljujem se tudi ostalim zaposlenim v Krki d.d., ki so mi pomagali pri nastanku diplomske naloge, še posebej zaposlenim na Oddelku za raztapljanje.

Hvala.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod vodstvom mentorja izr. prof. dr. Franca Vrečerja, mag. farm. in delovnega mentorja Grege Hudovornika, mag. farm..

Mateja Ivanušič

KAZALO

POVZETEK	4
ABSTRACT	5
1 UVOD	6
1.1 PELETE	6
1.1.1 IZDELAVA PELET	6
1.2 TEHNOLOGIJE V ZVRTINČENIH PLASTEH	7
1.3 OBLAGANJE	8
1.3.1 FILMSKO OBLAGANJE	9
1.3.2 OPIS FILMSKEGA OBLAGANJA V ZVRTINČENIH PLASTEH	10
1.3.3 MEHANIZEM TVORBE FILMA	11
1.4 TEMPERIRANJE	12
1.4.1 TEMPERIRANJE POLIMETAKRILATNIH OBLOG	13
1.5 POLIMETAKRILATI	14
1.5.1 EUDRAGIT® RL/RS	15
1.6 KARAKTERIZACIJA FILMSKIH OBLOG	15
2 NAČRT ZA DELO	17
3 MATERIALI IN OPREMA	18
4 METODE	19
4.1 PRIPRAVA PELET S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM (FILMSKO OBLAGANJE)	19
4.2 TEMPERIRANJE PELET	20
4.3 IZGUBA PRI SUŠENJU	21
4.4 PRESKUS RAZTAPLJANJA	21
4.4.1 IZDELAVA UMERITVENE KRIVULJE	21
4.4.2 PRESKUS RAZTAPLJANJA TEMPERIRANIH PELET	22
4.5 DVS ANALIZA	24

4.6	SEM.....	24
5	REZULTATI IN RAZPRAVA	25
5.1	TEMPERIRANJE	25
5.1.1	TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO NaCl	25
5.1.1.1	Rezultati preskusa izgube pri sušenju za pelete, temperirane pri 75% RV	29
5.1.2	TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO $Mg(NO_3)_2$	29
5.1.2.1	Rezultati preskusa izgube pri sušenju za pelete, temperirane pri 50% RV	32
5.1.3	TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO $K^+CH_3COO^-$	33
5.1.3.1	Rezultati preskusa izgube pri sušenju za pelete, temperirane pri 25% RV	35
5.1.4	TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO LiCl	36
5.1.4.1	Rezultati preskusa izgube pri sušenju za pelete, temperirane pri 15% RV	38
5.2	REZULTATI PRESKUSOV RAZTAPLJANJA	39
5.2.1	SPROŠČANJE IZ PELET, TEMPERIRANIH PRI 40°C	42
5.2.2	SPROŠČANJE IZ PELET, TEMPERIRANIH PRI 50°C	47
5.2.3	SPROŠČANJE IZ PELET, TEMPERIRANIH PRI 60°C	51
5.2.4	VPLIV POSAMEZNIH PARAMETROV TEMPERIRANJA NA PROFIL SPROŠČANJA	55
5.2.4.1	Vpliv temperature na prepustnost obloge.....	55
5.2.5	PELETE Z NAJNIŽJIMI PROFILI SPROŠČANJA	57
5.3	REZULTATI DVS ANALIZE	58
5.4	REZULTATI SEM	61
6	ZAKLJUČEK.....	64
7	LITERATURA.....	66
8	PRILOGA	68

POVZETEK

Temperiranje je proces, s katerim po končanem oblaganju pospešimo tvorbo homogenega filma ter tako pomembno prispevamo k stabilnosti filmsko obložene farmacevtske oblike. Namen diplomske naloge je ugotoviti, kako temperiranje vpliva na lastnosti filmsko obloženih pelet s podaljšanim sproščanjem.

Na pelete, obložene s plastjo modelne zdravilne učinkovine, smo nanесли filmsko oblogo na osnovi polimerov Eudragit® RL in RS, ki po svojem kemizmu sodita med derivate amonijevih polimetakrilatov. Oblaganje smo izvedli s tehnologijo zvrtničnih plasti v komori s šobo, nameščeno na dnu posode za produkt. Filmsko obložene pelete smo nato temperirali pri različnih pogojih. S temperiranjem pri določenih klimatskih pogojih (temperatura, vlaga) dosežemo, da se polimerni film dokončno formira in s tem utrdi. Namen našega dela je bil ugotoviti, kateri pogoji temperiranja filmsko obloženih pelet so optimalni za zagotovitev podaljšanega sproščanja zdravilne učinkovine.

Pelete smo temperirali pri različnih relativnih vlažnostih (15, 25, 50 in 75%) in temperaturah (40, 50, 60°C) ter različno dolgo časa: 4, 8, 12 in 24 ur. Želene pogoje smo dosegli nad nasičenimi raztopinami določenih soli v sušilni omari. Med temperiranjem smo v vsakem eksikatorju posebej merili temperaturo in relativno vlažnost.

Temperirane in netemperirane pelete smo ovrednotili s testom izgube pri sušenju in s preskusom raztapljanja za trdne farmacevtske oblike. S prvim testom smo določili vsebnost vlage v peletah, s preskusi raztapljanja pa profile sproščanja zdravilne učinkovine in posredno ocenjevali prepustnost oblog. Filmsko obložene pelete smo ovrednotili še z DVS («dynamic vapour sorption») analizo, s katero smo določili sorpcijske in desorpcijske izoterme za vlogo, potem ko smo pelete izpostavili različnim relativnim vlažnostim.

Ugotovili smo, da je dalj časa trajajoče temperiranje pri relativno nizki temperaturi (40°C) in višji relativni vlažnosti najbolj ugodno za doseganje podaljšanega sproščanja. Za pelete, temperirane pri enakih pogojih in višji temperaturi, pa smo opazili hitrejše sproščanje zdravilne učinkovine. Pomembno je, da med razvojem filmsko obloženih pelet optimiziramo pogoje temperiranja ter na ta način dosežemo stabilen profil sproščanja zdravilne učinkovine.

ABSTRACT

After coating curing step is often required to accelerate film formation and thus to provide long-term stability of film coated dosage forms. The purpose of the present paper is to better understand the effects of the curing conditions on the film coatings for extended drug release. We used polymethacrylates Eudragit[®] RL and RS as coating materials for pellets coated with an active ingredient containing layer. We used fluidized bed technology to coat pellets with aqueous polymer dispersion of Eudragit[®] RL and RS (bottom spray chamber). After coating we performed curing of the coated pellets. Under optimal curing conditions the final film structure can be reached. The purpose of our work was to find out, which curing conditions are optimal to assure extended drug release from pellets.

We cured coated pellets at different relative humidities (15, 25, 50 and 75%) and temperatures (40, 50, 60°C) for 4, 8, 12 and 24 hours. These conditions were obtained above saturated salt solutions in the oven. During curing temperature and relative humidity were constantly measured in each of the desiccator.

We used different methods to evaluate the cured and uncured pellets. The water content of the pellets was determined as loss on drying. Drug release profiles were determined using dissolution tests for solid dosage forms. For uncured pellets dynamic vapour sorption (DVS) analysis was used to measure water sorption and desorption isotherms after exposing the pellets to a series of step changes in relative humidity.

The results showed that curing at relatively low temperature (40°C) and higher relative humidities for a longer time is the most appropriate to achieve extended drug release. On the other hand curing for a longer time at higher temperatures and relative humidities results in faster drug release from pellets. In development of film coated pellets for extended drug release it is important to optimize the curing conditions in order to assure stable drug release profile.

1 UVOD

1.1 PELETE

Izraz *peleta* v splošnem pomeni geometrijsko definiran aglomerat (skupek delcev), izdelan iz različnih materialov in s pomočjo različnih tehnologij izdelave. V farmaciji pelete predstavljajo trdno peroralno farmacevtsko obliko. Natančneje jih definiramo kot majhne okrogle ali skoraj okrogle delce z gladko površino, majhno poroznostjo, ozko porazdelitvijo velikosti, zelo dobrimi pretočnimi lastnostmi in zadovoljivo trdnostjo. Njihova velikost v premeru je od 0,1 – 1,5mm. Kot samostojna farmacevtska oblika niso primerne, zato jih polnimo v trde kapsule ali stiskamo v tablete.

Pelete imajo številne terapevtske prednosti v primerjavi z ostalimi trdnimi farmacevtskimi oblikami (tabletami in s prahovi polnjenimi kapsulami). Po peroralni aplikaciji se kot majhni delci bolje razporedijo vzdolž gastrointestinalnega trakta, zato je absorpcija zdravilne učinkovine maksimalna. Hkrati je zmanjšano lokalno draženje sluznice, saj je količina zdravilne učinkovine v posamezni peleti majhna. Zmanjšana je tudi variabilnost plazemskih koncentracij zdravilne učinkovine tako pri posamezniku kot med posamezniki. Poleg tega pelete omogočajo visoko stopnjo prilagodljivosti med načrtovanjem in razvojem zdravil, kar je ena od njihovih tehnoloških prednosti. V eno farmacevtsko obliko lahko vključimo pelete z različnimi učinkovinami, tudi inkompatibilnimi. S kombinacijo pelet z različnimi profili sproščanja pa lahko dosežemo želen profil sproščanja določene farmacevtske oblike. Njihova slabost pa je predvsem tehnično zahtevnejša in dražja proizvodnja, ki navadno zajema več tehnoloških stopenj in je zato tudi dolgotrajnejša (1,2).

1.1.1 IZDELAVA PELET

Pelete lahko izdelujemo z uporabo različnih tehnologij. Najpogostejši sta oblaganje nevtralnih jeder (z raztopinami, s suspenzijami ali s praškastimi delci) in iztiskanje, ki mu sledi krogličenje. Ostale tehnologije so izdelava pelet s pomočjo rotorske tehnologije, razprševanje s sušenjem (»spray drying«), kriopeletizacija in metoda s taljenjem.

Tehnologija oblaganja temelji na nalaganju zdravilne učinkovine na osnovna jedra, ki so lahko kristali ali zrnca (granule) iste učinkovine ali pa nevtralne pelete brez učinkovine. Za izdelavo pelet z oblaganjem (z raztopino ali s suspenzijo zdravilne učinkovine) se največkrat poslužujemo tehnologije zvrtničnih plasti, ki jo omogočajo vrtničnoslojni granulatorji. Slednjih je več vrst glede na samo konstrukcijo komore - za oblaganje

nevtralnih pelet je primerna predvsem komora, ki ima šobo nameščeno na dnu. Skozi šobo razpršujemo raztopino ali suspenzijo na osnovna jedra, ki so zaradi toka zraka v stalnem gibanju. Po trkih med njimi in kapljicami tekočine se le-te razprostrejo po površini teh jeder. Zaradi segretega zraka topilo izpareva in posledično se zaradi kristalizacije oz. obarjanja raztopljenih snovi ali odlaganja suspendiranih delcev tvorijo trdni mostovi s površino jeder. S postopkom nadaljujemo, dokler ne dobimo ustrezno velikih pelet, ki vsebujejo določeno količino zdravilne učinkovine (1).

Alternativo oblaganju predstavlja tehnologija iztiskanja in krogliččenja, ki je sestavljena iz naslednjih stopenj:

- suho mešanje prahov zdravilne učinkovine in pomožnih snovi v homogeno zmes,
- vlažno granuliranje te zmesi z dodatkom vode in veziva (dobimo plastično maso),
- iztiskanje plastične mase skozi luknjičasto matrico naprave, imenovane ekstrudor (dobimo aglomerate cilindrične oblike in enotnega premera),
- krogliččenje v napravi sferonizator (predhodno dobljeni aglomerati se ob stiku z vrtečo ploščo najprej razlomijo v enakomerno dolge cilindre, nato pa se oblikujejo v kroglice oz. pelete),
- sušenje in sejanje pelet.

Pri vlažnem granuliranju je bistvenega pomena končna točka granulacije, saj vsebnost vlage v dobljeni masi vpliva na njeno plastičnost in posledično na uspešnost krogliččenja. Z ustrezno vsebnostjo vlage v plastični masi tako dosežemo ozko porazdelitev velikosti pelet (2).

1.2 TEHNOLOGIJE V ZVRTINČENIH PLASTEIH

Z uporabo tehnologije zvrtničenih plasti (imenovane tudi tehnologija z vrtničenjem) lahko izvedemo več različnih tehnoloških postopkov. Kot že omenjeno, jo lahko uporabimo za direktno izdelavo pelet, poleg tega pa nam omogoča tudi sušenje, granuliranje, filmsko oblaganje ter oblaganje jeder z zdravilno učinkovino v obliki raztopin, suspenzij ali praškastih delcev.

Naprave se razlikujejo v konstrukciji procesne komore, osnovne enote vsakega sistema, ki omogoča tovrstno tehnologijo. Sistem sestavljata še vstopna in izstopna enota za zrak. Segret in filtriran zrak, ki vstopa v komoro, je usmerjen navzgor skozi plast trdnih delcev, kar povzroči njihovo hitro gibanje. Najprej se dvignejo, nato pa zaradi manjše jakosti

zračnega toka na vrhu komore padejo na dno in tako krožijo. V cevi za izstopni zrak so prav tako nameščeni filtri, ki preprečujejo izhajanje izdelka. Na delce, ki so v zvrtnem stanju, skozi šobo razpršujemo tekočino za aglomeriranje ali oblaganje. Topel zrak v komori povzroči izhlapevanje topila s površine navlaženih delcev. Po končanem razprševanju sledi sušenje produkta do predpisane vsebnosti vlage.

Vrste procesnih komor, ki se razlikujejo predvsem v položaju šobe (načinu oz. smeri razprševanja) in vzorcu gibanja delcev:

- »top spray« komora (s šobo razpršujemo od zgoraj),
- »bottom spray« komora (s šobo razpršujemo od spodaj),
- rotorska komora (šoba je nameščena tangencialno v komoro).

Tako »top spray« kot »bottom spray« komora sta stožčaste oblike. Ena od izvedb komore s spodnjo pozicijo šobe je t.i. Wursterjeva komora, v kateri je vertikalno postavljen valj. Perforirana plošča na dnu Wursterjeve komore ima značilno razporeditev odprtín - več odprtín je na sredini, na obrobju pa je njihova gostota manjša. Tako je omogočen večji pretok zraka na sredini, ki potiska delce skozi valj proti vrhu komore. Njihova pot nazaj na ploščo poteka med valjem in steno komore, navzgor pa gredo ponovno skozi valj.

Rotorska komora je sestavljena iz spodnje komore z rotirajočo ploščo in zgornje ekspanzijske komore. Rotirajočo ploščo med procesom dvignemo z dna spodnje komore, pri čemer nastane ožina, ki omogoča pretok zraka v komoro. Delci se gibajo v spirali, nanje pa razpršujemo s strani (tangencialno) (3).

1.3 OBLAGANJE

Oblaganje je tehnološki proces, pri katerem na neko trdno peroralno farmacevtsko obliko (tablete, kapsule, granule, pelete) ali na kristale zdravilne učinkovine nanese oblogo, s čimer zagotovimo določene prednosti obloženih oblik pred neobloženimi. Razlogov za oblaganje je več, in sicer:

- zaščita zdravilne učinkovine pred zunanjimi vplivi (predvsem vlago in svetlobo),
- prekrivanje grenkega okusa zdravilnih učinkovin,
- olajšanje požiranja farmacevtskih oblik,
- izboljšanje videza in prepoznavnosti zdravil,
- povečanje mehanske odpornosti in s tem olajšanje polnjenja, pakiranja in transporta farmacevtskih oblik,
- zaščita pacienta pred agresivnim delovanjem zdravilnih učinkovin,

- doseganje prirejenega sproščanja in
- zaščita zdravilne učinkovine pred kislim želodčnim sokom (gastrorezistenca).

Poznamo tri načine oblaganja:

- 1) oblaganje s sladkorjem v dražirnih bobnih (klasični način),
- 2) filmsko oblaganje ali oblaganje s polimernimi oblogami (z metodo razprševanja),
- 3) suho oblaganje (poteka s stiskanjem granulata okoli že oblikovanega jedra) (4).

1.3.1 FILMSKO OBLAGANJE

Predstavlja sodobnejši in najbolj uporabljan način oblaganja, pri katerem na določeno farmacevtsko obliko nanese tanek polimerni film.

Glede na lastnosti farmacevtske oblike, ki jih s filmskim oblaganjem spremenimo oz. izboljšamo, lahko filmske obloge delimo na:

- filmske obloge, ki izboljšajo organoleptične lastnosti farmacevtske oblike,
- filmske obloge, s katerimi povečamo stabilnost zdravilne učinkovine oz. farmacevtske oblike, in
- filmske obloge, ki spremenijo kinetiko sproščanja zdravilne učinkovine (»biofarmacevtsko« funkcionalne obloge).

Slednje lahko naprej razdelimo na tiste, ki omogočajo zadržano sproščanje, in na tiste za doseganje podaljšanega sproščanja. Polimeri za izdelavo oblog z zadržanim sproščanjem so topni pri pH vrednostih nad 5 ali 6, zato se zdravilna učinkovina v želodcu (kjer je pH vrednost 1-3) ne sprosti. S temi oblogami lahko torej zaščitimo acidolabilne zdravilne učinkovine, kot tudi preprečimo draženje želodčne sluznice s strani agresivnih učinkovin. Vendar po drugi strani ne preprečimo draženja sluznice v nižjih delih prebavnega trakta, kjer so pH vrednosti višje kot v želodcu. Filmske obloge za podaljšano sproščanje so netopne v vodi. Omogočajo sproščanje zdravilne učinkovine skozi daljše časovno obdobje (4).

Poleg polimera, ki je raztopljen ali suspendiran v topilu oz. mediju, lahko tekočina za oblaganje vsebuje še mehčalo (plastifikator) in drsilo. Mehčalo olajša tvorbo filma, saj zniža temperaturo steklastega prehoda (T_g) polimera. Pod to temperaturo je polimer v steklastem, nad njo pa v elastičnem stanju. Z dodatkom mehčala tako povečamo gibljivost in fleksibilnost polimernih molekul ter zmanjšamo krhkost filma. Izberemo ga na podlagi njegovih lastnosti, predvsem hidrofilnosti in afinitete do določenega polimera. Filmske

obloge, ki vsebujejo hidrofilno mehčalo, so bolj prepustne za vlago kot tiste s hidrofobnim mehčalom (5).

Dodatek drsila je potreben, da preprečimo zlepljanje filmsko obloženih farmacevtskih oblik med oblaganjem, temperiranjem in shranjevanjem. V ta namen se največkrat uporablja smukec, redkeje koloidni SiO_2 (npr. Aerosil). Lepljivost filmskih oblog je večja pri večji vsebnosti mehčala (6).

V tekočino za oblaganje lahko dodamo tudi barvilo in površinsko aktivne snovi. Barvilo prispeva k izboljšanju videza in večji prepoznavnosti farmacevtskih oblik ali pa je dodano z namenom zaščite zdravilnih učinkovin, občutljivih na svetlobo (npr. barvilo titanov dioksid). S površinsko aktivnimi snovmi (emulgatorji, stabilizatorji) izboljšamo močljivost delcev, ki jih oblagamo, ali omogočimo nastanek homogene disperzije za oblaganje. Nekatere površinsko aktivne snovi izkazujejo tudi sposobnost plastificiranja celuloznih in akrilnih polimerov (7,8).

1.3.2 OPIS FILMSKEGA OBLAGANJA V ZVRTINČENIH PLASTEH

Proces oblaganja delcev (pelet) v Wursterjevi komori lahko razdelimo na tri faze: začetna faza, faza oblaganja ter faza sušenja in ohlajanja. V začetni fazi se delci v komori segrejejo, s čimer je preprečeno, da bi se na začetku naslednje faze preveč navlažili. Sledi faza oblaganja, ki je sestavljena iz naslednjih ključnih procesov: razprševanje raztopine ali suspenzije polimera, razporejanje kapljic po površini delcev, koalescenca oz. zlitje kapljic, izparevanje topila in tvorba filma. Med razprševanjem se s pomočjo šobe tvorijo kapljice, ki v premeru povprečno merijo od 10 do 30 μm . Velikost kapljic je potrebno uravnati glede na velikost delcev, ki jih oblagamo. Želena velikost kapljic dosežemo z ustreznimi nastavitvami procesnih parametrov, predvsem tlaka in hitrosti razprševanja (9). Pri oblaganju s suspenzijami se morajo tvoriti kapljice, ki so večje kot suspendirani trdni delci polimera in pomožnih snovi. Ko kapljice tekočine za oblaganje dosežejo pelete, se razporedijo po njihovi površini in zlijejo med seboj v film. To se ponovi za vsako plast obloge, ki jo naneseemo. Izparevanje topila mora biti dovolj počasno, da lahko nova plast obloge v zadostni meri raztopi del predhodne plasti in tako pride do ustrezne adhezije med plastmi (še prej pa med površino delcev in prvo plastjo). Po drugi strani pa topilo ne sme izhlapevati prepočasi, ker lahko to privede do aglomeracije oz. zlepljanja delcev. Po oblaganju sledi sušenje produkta, s čimer se zagotovi dokončna koalescenca (združitev) molekul polimera in prepreči zlepljanje delcev. Sušenje je potrebno tudi za odstranitev

rezidualnega topila iz filmskih oblog. Na koncu produkt še ohladimo, najpogosteje na sobno temperaturo (10).

V komori s šobo, nameščeno na dnu posode, ločimo štiri področja glede na smer gibanja trdnih delcev:

- 1) področje nad perforirano ploščo, kjer delce zračni tok potegne v valj (tu se delci omočijo s tekočino za oblaganje),
- 2) področje zgornjega dela valja, v katerem poteka sušenje oz. izhlapevanje topila,
- 3) področje med valjem in steno komore, kjer delci padejo nazaj na dno (zaradi prevlade gravitacijske sile nad silo toka zraka) in
- 4) področje na dnu komore, od koder delci v vodoravni smeri postopno prehajajo ponovno v valj.

Da poteka proces oblaganja nemoteno, se morajo delci med dviganjem v valju zadosti posušiti. Če bi namreč preveč navlaženi delci dosegli tretje področje, kjer potujejo bližje skupaj in z manjšo hitrostjo kot v valju, bi bila njihova težnja po aglomeraciji velika.

Na uspešnost oblaganja v veliki meri vpliva tudi razprostiranje kapljic po površini delcev, kar lahko vrednotimo z energijo močenja. Ta je odvisna od stičnega kota med tremi fazami, ki so prisotne v času oblaganja (trdna, tekoča in plinasta). Stični kot pa je odvisen od kemijskih in fizikalnih lastnosti tekočine za oblaganje in od površine delcev (zlasti higroskopsnosti in hrapavosti). Energijo močenja lahko opišemo kot koeficient močenja:

$$W_m = \gamma_{SV} - \gamma_{LV} - \gamma_{SL},$$

kjer je γ_{SV} površinska napetost med trdno in plinasto fazo, γ_{LV} med tekočo in plinasto fazo, γ_{SL} pa med trdno in tekočo fazo. Tekočina lahko omoči površino delcev, kadar je ta koeficient večji kot 0 ($W_m > 0$) (11).

1.3.3 MEHANIZEM TVORBE FILMA

Raziskovali so mehanizem nastanka filma med sušenjem pri oblaganju z akrilati in ga razdelili na 6 stopenj:

- 1) začetno izhlapevanje vode (topila), kar privede do zmanjšanja razdalj med molekulami polimera,
- 2) infiltracija oz. pronicanje vode v jedra, ki jih oblagamo,
- 3) medsebojno približanje delcev polimera (»spakirajo« se tesno skupaj),
- 4) izparevanje vode iz prostorov med temi tesno spakiranimi delci - to povzroči njihovo deformacijo v poliedrično strukturo zaradi delovanja medfaznih sil,

5) difuzija vode skozi polimerni film, pri čemer se verige polimera prepletejo med sabo,

6) dokončna tvorba homogenega polimernega filma.

Prve štiri stopnje, ki zajemajo flokulacijo in koalescenco molekul polimera, trajajo navadno 5 do 10 minut, medtem ko je za zadnji dve stopnji potrebnih več dni ali celo več mesecev. Pomemben parameter, ki vpliva na proces tvorbe filma, je minimalna temperatura, potrebna za nastanek filma (MFFT – »minimal film formation temperature«). Ugotovili so, da so se delci polimera med sušenjem pri temperaturi, večji od MFFT, preoblikovali v poliedrično strukturo. Pri temperaturi, veliko nižji od MFFT, pa do deformacije delcev ni prišlo, tako da so med delci v končni fazi ostali prazni zračni prostori. Zato s sušenjem pri takih pogojih dobimo krhko, nekoherentno filmsko oblogo.

Eden od predlaganih mehanizmov koalescence, ki ga lahko zasledimo v literaturi, je princip sintranja. Sintranje je proces, pri katerem med delci nastanejo trdne (snovne) povezave po predhodnem segrevanju in delnem taljenju na mejni površini med trdno (delci polimera in pomožnih snovi) in tekočo fazo (vodo). Proces deformacije molekul polimera, ki se zgodi med koalescenco, lahko opišemo z Laplace-ovo enačbo. Ta nam pove, da se na ukrivljeni površini (v tem primeru med delci polimera in vodo) pojavi tlačna razlika oz. kapilarni tlak, ki je odvisen od površinske napetosti vode. Delci polimera se zaradi delovanja kapilarnih sil najprej približajo, nato pa kapilarni tlak povzroči njihovo deformacijo. V kolikšni meri se bodo delci deformirali, pa ni odvisno samo od tega tlaka, ampak tudi od vrste polimera in časa trajanja koalescence (12).

Tvorbo homogenega in kompaktnega filma največkrat pospešimo s temperiranjem, ki ga izvedemo po končanem oblaganju (13).

1.4 TEMPERIRANJE

Dokončno tvorbo filma oz. popolnejše premreženje verig polimernih molekul lahko dosežemo s temperiranjem. To je proces, pri katerem filmsko obložene farmacevtske oblike izpostavimo različnim pogojem (različnim temperaturam in relativnim vlažnostim) in ugotavljamo, kateri pogoji so optimalni za nastanek filma z želenimi lastnostmi. Poleg temperature in relativne vlažnosti je pomemben parameter tudi čas temperiranja. Pri višji temperaturi se poveča mobilnost makromolekul polimera, zato je prepletanje verig pospešeno. Od relativne vlažnosti, uporabljene med temperiranjem, je odvisna vsebnost

vode v filmskih oblogah. Voda s svojo površinsko napetostjo deluje kot gonilna sila pri približevanju delcev polimera. Poleg tega ima vlogo mehčala - zniža temperaturo steklastega prehoda polimera in tako poveča gibljivost makromolekul.

Če temperiranja ne izvedemo, se lahko filmska obloga dokončno formira med samim shranjevanjem zdravila, zaradi česar postane film sčasoma manj prepusten in posledično se podaljša čas sproščanja zdravilne učinkovine. S temperiranjem pri optimalnih pogojih, ki jih je potrebno določiti med razvojem izdelka, prispevamo k večji stabilnosti filmsko obloženih farmacevtskih oblik (14).

Uporabimo lahko naslednji metodi temperiranja:

- sušenje v sušilni omari (običajno 24 ur pri temperaturi 40-50°C) ali
- medprocesno temperiranje v napravi za oblaganje (13).

Optimalni pogoji temperiranja variirajo glede na vrsto polimera ali zmesi polimerov, odvisni pa so tudi od količine mehčala v oblogi. Za obloge, narejene iz polimerov Eudragit® RL/RS 30D, je značilno, da zahtevajo ostrejšje pogoje temperiranja.

1.4.1 TEMPERIRANJE POLIMETAKRILATNIH OBLOG

Vpliv časa sušenja oz. temperiranja pri temperaturi 40°C so proučevali na peletah s teofilinom, ki so jih obložili z mešanico polimerov Eudragit® RL/RS 30D. Uporabili so naslednje čase sušenja: 30 minut, 2 uri ter 5, 10 in 24 ur. Poleg teh vzorcev so s preskusom raztapljanja analizirali tudi pelete, ki jih po oblaganju niso dodatno sušili. Pri slednjih je profil sproščanja zdravilne učinkovine najvišji, kar pomeni, da po oblaganju film še ni dokončno formiran in je zato najbolj prepusten. S časom sušenja profil pada, tako da je ta najnižji pri 24 ur sušenih peletah. Sicer pa se profila za 10 in 24 ur sušene pelete skoraj popolnoma prekrivata. Na podlagi tega lahko sklepamo, da je tvorba filma po 10 urah sušenja pri 40°C praktično končana. Z uporabo granul s teofilinom, prav tako obloženih z zmesjo polimerov Eudragit® RL/RS 30D, so izvedli še medprocesno temperiranje v napravi za oblaganje. Ugotovili so, da ima 30 minut tovrstnega temperiranja enak učinek na hitrost sproščanja zdravilne učinkovine kot konvencionalno 24-urno sušenje. Za proučevanje vpliva relativne vlažnosti so uporabili z Eudragitom® RS 30D obložene pelete. Ugotovili so, da profil sproščanja pada s povečanjem relativne vlažnosti. Pri višji relativni vlažnosti torej nastane bolj kompakten in posledično manj prepusten film (15).

V eni od študij so poleg preskusa raztapljanja uporabili tudi NIR (bližnjo infrardečo) spektroskopijo za vrednotenje učinkov temperiranja. V ta namen so temperirali tablete z

oblogo iz polimerov Eudragit® RL/RS 30D na dva načina: klasično v pečici (40°C, 24 ur) in v napravi za oblaganje (50°C, 10-14% relativna vlažnost, 2 uri). S časom temperiranja se profili sproščanja zdravilne učinkovine nižajo. 8 ur temperiranja v pečici ima enak vpliv na sproščanje kot 40 minut medprocesnega temperiranja, medtem ko daljši časi učinka ne izboljšajo. Z NIR analizo so za tablete, temperirane 8 ur oz. 40 minut, opazili spremembo v absorpcijskem traku za kvaterno amonijevo skupino (1906nm), za dalj časa temperirane tablete pa sprememb niso več zaznali (16).

1.5 POLIMETAKRILATI

So kopolimeri estrov akrilne ali metakrilne kisline in se uporabljajo predvsem za izdelavo filmskih oblog, ki omogočajo prirejeno sproščanje. Na voljo so pod tržnim imenom Eudragit®. Lastnosti posameznih Eudragitov® določajo funkcionalne skupine njihovih monomerov ter razmerje le-teh v polimeru. Tako ločimo med:

- topnimi polimetakrilati, ki jih naprej delimo na:
 - kationske (topni v kislem): Eudragit® E,
 - anionske (topni v alkalnih in nevtralnih vodnih raztopinah): Eudragit® L, S in FS,
- netopnimi polimetakrilati: Eudragit® RL, RS ter Eudragit® NE in NM.

Netopni polimeri v fizioloških tekočinah nabreknejo in ustvarijo difuzijsko bariero. Na ta način omogočajo nadzorovano sproščanje zdravilne učinkovine.

Polimeri Eudragit® E, NE 30D in NM 30D imajo nizko temperaturo steklastega prehoda, zato navadno ne potrebujejo mehčala za uspešno tvorbo filma. Nasprotno pa bolj krhki polimeri, kot so Eudragit® L, S, RL, RS ter FS, potrebujejo dodatek mehčala, običajno v koncentraciji 5% do 30% glede na suho maso polimera. Tipično mehčalo v polimetakrilatnih oblogah je trietilcitrat. Odvisno od vrste Eudragita® lahko uporabimo tudi makrogol 6000 (PEG 6000), acetiltriethylcitrat, polisorbato 80 ali dibutylsebacat, ki je lipofilno mehčalo.

Drsilo najprej suspendiramo in ga nato v obliki suspenzije vmešamo v disperzijo polimera. Najpogosteje se uporabljata smukec in glicerol monostearat. Običajna vsebnost smukca je 25% do 100% glede na suho maso polimera, medtem ko je za podoben učinek potrebno dodati 5% do 20% glicerol monostearata. Slednji predstavlja dobro alternativo smukcu, saj poleg večje učinkovitosti izkazuje tudi boljšo kompatibilnost (7).

1.5.1 EUDRAGIT® RL/RS

Na tržišču sta polimera Eudragit® RL in RS dostopna v različnih oblikah: kot 30% vodna disperzija (Eudragit® RL/RS 30D), granulati (RL/RS 100), prašek (RL/RS PO) in kot 12,5% organska raztopina (RL/RS 12,5). Zaradi netopnosti v vodi in sposobnosti nabrekanja v fiziološkem mediju sta Eudragit® RL in RS primerna za izdelavo oblog s podaljšanim sproščanjem (7).

Polimera sta sestavljena iz treh različnih monomerov, to so etilakrilat (EA), metilmetakrilat (MMA) in etiltrimetilamonijev metakrilat klorid (TMAEMA). Slednji ima hidrofilno kvaterno amonijevo skupino, ki je odgovorna za privzem vode. Zato je Eudragit® RL, ki vsebuje približno 10% monomera TMAEMA, bolj prepusten kot Eudragit® RS, ki vsebuje približno 5% tega monomera. Z uporabo zmesi teh dveh polimerov v različnih razmerjih lahko uravnavamo prepustnost oblog in s tem profil sproščanja (17). V formulacijah za podaljšano sproščanje je vsebnost Eudragita® RS mnogo večja v primerjavi z Eudragitom® RL, kljub temu prevladujejo lastnosti slednjega polimera. Tipična razmerja med Eudragitom® RS in RL so 95:5, 90:10 in 80:20. Obloge iz teh polimerov nabrekajo neodvisno od pH, saj so kvaternerne amonijeve skupine v fiziološkem mediju pri pH 1 do 8 popolnoma disociirane (7,13).

Strukturne in fizikalno-kemijske lastnosti Eudragitov® RL in RS so zbrane v preglednici 1. MFFT je minimalna temperatura, potrebna za nastanek kompaktnega filma, T_g pa temperatura steklastega prehoda polimera.

Preglednica 1: Lastnosti polimerov Eudragit® RL/RS (vir 7)

	MMA:EA:TMAEMA (razmerje monomerov)	Molekulska masa (g/mol)	T_g (°C)	MFFT (°C)
Eudragit® RL	60:30:10	31 000	50	40
Eudragit® RS	65:30:5	30 000	55	45

1.6 KARAKTERIZACIJA FILMSKIH OBLOG

Spremembe v fizikalno-kemijskih lastnostih filmskih oblog, ki se zgodijo med sušenjem, temperiranjem ali shranjevanjem, lahko spremljamo s pomočjo različnih metod:

- spektroskopske metode,
- termične metode in
- metode za določanje mehanskih lastnosti.

Od spektroskopskih metod se največ uporablja IR spektroskopija v bližnjem območju (NIR spektroskopija). Bližnje območje IR spektra leži med valovnim številom $12500\text{--}4000\text{cm}^{-1}$, kar ustreza valovni dolžini $800\text{--}2500\text{nm}$ (9). Pri proučevanju vpliva temperiranja na lastnosti oblog iz polimerov Eudragit[®] RL/RS 30D se je metoda izkazala kot zanesljiva, saj so bili dobljeni rezultati potrjeni s preskusom raztapljanja (16). Tabasi in sodelavci (18) so NIR spektroskopijo uspešno uporabili za napovedovanje hitrosti sproščanja teofilina iz matriks tablet z različno vsebnostjo Eudragita[®] NE 30D.

Diferenčna dinamična kalorimetrija (DSC) je ena od termičnih analitskih metod, ki se pogosto uporablja za karakterizacijo trdnih farmacevtskih oblik. S to metodo merimo toplotni tok v ali iz vzorca in določamo temperaturo termičnih sprememb pri nadzorovanem segrevanju (9,19). Kar se tiče filmskih oblog, je DSC metoda uporabna za analizo temperature steklastega prehoda. Tako lahko na primer proučujemo vpliv različnih količin mehčala na temperaturo steklastega prehoda polimera v filmskih oblogah.

Mehanske lastnosti lahko določamo s pomočjo ultrazvočne reflektivne metode, osnova katere je merjenje longitudinalnih in transverzalnih zvočnih valov, ki prodirajo v polimerno oblogo v odvisnosti od njene strukture (poroznosti). Metoda nam med drugim omogoča ugotavljanje fizikalnih sprememb v filmu (npr. zmanjšanje elastičnosti filma ali pojav razpok) in proučevanje učinkov temperiranja na lastnosti filmskih oblog (20).

Pri določanju biofarmacevtskih lastnosti razlikujemo *in vivo* ter *in vitro* metode. Za vrednotenje *in vitro* biofarmacevtskih lastnosti se uporablja preskus raztapljanja za trdne farmacevtske oblike, s katerim določamo odstotek sproščene zdravilne učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja. Na ta način posredno ugotavljamo prepustnost filmskih oblog. Za oblike s prirejenim sproščanjem se uporabljata v glavnem aparatura s košaricami (aparatura 1 po USP) in z vesli (aparatura 2). S pogoji raztapljanja posnemamo pogoje v človeškem telesu, zato metoda predstavlja dobro korelacijo z *in vivo* dogajanjem (7).

Za določanje morfoloških (površinskih) lastnosti filma se pogosto uporablja vrstični elektronski mikroskop (SEM – »scanning electron microscope«). Tovrstni mikroskop deluje tako, da po raziskovani površini pomika elektronski curek. V vsaki točki, na katero je usmerjen elektronski snop, nastajajo različne vrste elektronov in elektromagnetna valovanja. Intenziteta teh t.i. produktov interakcije med elektronskim snopom in vzorcem je v veliki meri odvisna od kemične sestave vzorca na tem mestu in tudi od stanja površine.

2 NAČRT ZA DELO

V diplomski nalogi bomo proučevali vpliv temperiranja na lastnosti filmsko obloženih pelet s podaljšanim sproščanjem. Ugotoviti želimo, kateri pogoji temperiranja so najbolj optimalni za zagotovitev podaljšane sproščanja oz. pri katerih pogojih je koalescenca polimera optimalna.

Na pelete, obložene s plastjo zdravilne učinkovine, bomo nanесли filmsko oblogo iz polimetakrilatov, natančneje iz Eudragitov[®] RL in RS. Po oblaganju bomo izvedli temperiranje pelet v sušilni omari, pri čemer bomo poleg različnih temperatur (40, 50 in 60°C) uporabili tudi različne relativne vlažnosti zraka: 15, 25, 50 in 75%.

Med temperiranjem bomo s pomočjo merilnikov temperature in relativne vlažnosti spremljali vrednost teh parametrov. Zanimajo nas predvsem morebitne spremembe relativne vlažnosti zaradi prisotnosti pelet, kar bi lahko pomenilo, da so pelete absorbirale in/ali adsorbirale vlago oz. so jo oddale.

Po temperiranju bomo peletam s preskusom izgube pri sušenju določili vsebnost proste vlage. S primerjavo vsebnosti vlage v temperiranih in netemperiranih peletah bomo ugotavljali smer transporta vode - v pelete ali iz njih (ali se pelete pri določenih pogojih navlažijo ali posušijo). Po eni strani večja vsebnost vlage v filmski oblogi pomeni boljše premreženje verig polimernih molekul, saj voda deluje kot mehčalo. Po drugi strani pa lahko večja vsebnost vode prispeva k nestabilnosti zdravilne učinkovine v peletah (če voda prodre v del pelete z zdravilno učinkovino). Filmsko obložene pelete bomo ovrednotili še z DVS (»dynamic vapour sorption«) analizo.

Funkcionalnost filmskih oblog bomo preverjali s preskusom raztapljanja za trdne farmacevtske oblike. S primerjavo profilov sproščanja zdravilne učinkovine bomo določili, kateri pogoji so najbolj primerni za temperiranje pelet s podaljšanim sproščanjem. Pri tem je potrebno upoštevati, da pogoji temperiranja, ki zagotavljajo najnižji (stabilen) profil sproščanja, niso nujno tudi najbolj optimalni, saj lahko ti pogoji hkrati neugodno vplivajo na stabilnost zdravilne učinkovine v peletah.

3 MATERIALI IN OPREMA

Materiali:

- Pelete, obložene s plastjo zdravilne učinkovine: Krka d.d., Slovenija
- Eudragit® RL 30D: Evonik GmbH, Nemčija
- Eudragit® RS 30D: Evonik GmbH, Nemčija
- Smukec: Smukec Pharma, Luzenac Val Chicone SPA, Italija
- Trietilcitrat: Vertellus Performance Materials Inc., ZDA
- Natrijev klorid (NaCl): Laboratory Salinen, Avstrija
- Magnezijev nitrat ($\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$): Fluka, Nemčija
- Kalijev acetat ($\text{K}^+\text{CH}_3\text{COO}^-$): Sigma
- Litijev klorid (LiCl): Fluka, Nemčija
- Kalijev dihidrogenfosfat (KH_2PO_4): Sigma Aldrich
- Natrijev hidroksid (NaOH): Merck, Nemčija

Oprema:

- Tehnice: Sartorius LC 34000P, Mettler Toledo PG5001-S, Mettler AT201, Mettler Toledo PG6002-S
- pH meter: Mettler Toledo SevenMulti in PHM 93 Reference pH meter
- Naprava za homogeniziranje: Ultra-turrax T25
- Sušilna omara: Kambič SP-105
- Merilniki relativne vlažnosti in temperature: Ebro logger EBI 20-TH
- Naprava za oblaganje: GPCG (Glatt Powder Coater Granulator) 3, Glatt GmbH
- Naprave za preskus raztapljanja: Erweka DT 800, Erweka DT 80, Varian VK 7010
- UV spektrofotometer: Agilent 8453, Agilent Tech.
- Magnetna mešala: IKA RCT basic, IKA REO basic C, Rotamix 560 MM
- Naprava za vrednotenje izgube pri sušenju: Mettler Toledo HR73 Halogen Moisture Analyzer, Mettler Toledo
- Naprava za dinamično sorpcijo vode: DVS-1, Surface Measurement Systems
- Elektronski mikroskop: Zeiss ultra plus, Oberkochen, Nemčija

4 METODE

4.1 PRIPRAVA PELET S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM (FILMSKO OBLAGANJE)

Pelete z zdravilno učinkovino, vgrajeno v obliki obloge, smo oblagali s funkcionalno oblogo, katere osnova je bila kombinacija Eudragita® RL in RS. Disperzija za oblaganje je vsebovala poleg obeh funkcionalnih polimerov še smukec, trietilcitrat in prečiščeno vodo. Smukec je drsilo in antiadheziv, ki preprečuje zlepljanje pelet in s tem nastanek aglomeratov. Trietilcitrat pa je v vodi topno mehčalo, ki znižuje T_g obeh funkcionalnih polimerov in olajša tvorbo filma. Smukec smo suspendirali v približno 150ml prečiščene vode in suspenzijo homogenizirali z Ultra-turraxom. Nato smo natehtali oba polimera, dodali preostali del prečiščene vode in suspenzijo smukca. Nazadnje smo dodali še trietilcitrat in vse skupaj mešali 30 minut. Tudi med oblaganjem smo disperzijo ves čas mešali, da ni prišlo do sedimentacije smukca.

Za oblaganje v zvrtničenih plasteh smo uporabili napravo Glatt GPCG 3, pri kateri je šoba nameščena na dnu posode (modifikacija Wursterjeve komore). Pelete, obložene s plastjo zdravilne učinkovine, smo natehtali in jih stresli v procesno komoro. Na napravi smo nastavili procesne parametre: temperaturo vhodnega zraka, pretok zraka skozi komoro in tlak razprševanja. Z razprševanjem disperzije za oblaganje smo začeli, ko so se pelete segrele na 35°C. Na začetku smo razprševali počasneje, nato pa smo postopno povečevali temperaturo vhodnega zraka in hitrost razprševanja. Ko smo porabili vso disperzijo za oblaganje, smo pelete še nekaj minut sušili pri temperaturi vhodnega zraka 50°C. Po končanem oblaganju smo pelete presegali, da smo odstranili aglomerate, in jim izmerili izgubo pri sušenju. Ta je znašala 0,69% po 20-minutnem sušenju pri 85°C.

Preglednica 2: Procesni parametri oblaganja pelet z oblogo za podaljšano sproščanje

Faza	Pretok zraka (%)	Temperatura vhod. zraka (°C)	Hitrost razprševanja (%)	Temperatura pelet (°C)	Tlak razprševanja (bar)
Segrevanje pelet	35	45	0	35	2,5
Oblaganje	35	45	4	29	2,5
Oblaganje	35	55	5	30	2,5
Oblaganje	35	55	7	30	2,5
Sušenje	35	50	0	35	2,5
Sušenje	35	50	0	40	2,5

4.2 TEMPERIRANJE PELET

Filmsko obložene pelete smo temperirali različno dolgo časa ter pri različnih temperaturah in relativnih vlažnostih. Uporabljeni pogoji temperiranja so navedeni v preglednici 3. Vrednosti za relativno vlažnost so okvirne oz. teoretične.

Preglednica 3: Pogoji temperiranja

Temperatura	40°C, 50°C, 60°C			
Čas temp.	4h	8h	12h	24h
Rel. vlažnost	15, 25, 50, 75%	15, 25, 50, 75%	15, 25, 50, 75%	15, 25, 50, 75%

Želene relativne vlažnosti smo dosegli z uporabo nasičenih raztopin različnih soli: natrijevega klorida, magnezijevega nitrata, kalijevega acetata in litijevega klorida. Pri izbiri teh soli smo si pomagali s tabelami iz literature. V preglednici 4 so podane vrednosti relativne vlažnosti, določene pri 25°C. Pri višjih temperaturah se te vrednosti bistveno ne spremenijo (21).

Preglednica 4: Relativne vlažnosti, določene v atmosferi nad nasičenimi raztopinami soli pri 25°C (vir 21)

Soli	Relativna vlažnost (%)
Natrijev klorid	75,29 ± 0,12
Magnezijev nitrat	52,89 ± 0,22
Kalijev acetat	22,51 ± 0,32
Litijev klorid	11,30 ± 0,27

Za pripravo nasičenih raztopin smo v prečiščeno vodo dali toliko soli, da je precejšen del le-te ostal neraztopljen. Nasičene raztopine smo dali v eksikatorje, te pa postavili v sušilno omaro. S pomočjo merilnikov temperature in relativne vlažnosti smo preverili dobljene vrednosti v posameznem eksikatorju (preglednica 5). Po vzpostavitvi ravnotežja parnega tlaka smo v eksikatorje postavili petrijevke, v katere smo predhodno natehtali približno 60g filmsko obloženih pelet. Peletam smo pred tem dodali smukec v količini 1% glede na maso pelet ter dobro premešali. S tem smo preprečili prekomerno zlepljanje pelet med temperiranjem. Eksikatorje s peletami smo postavili v sušilno omaro z nadzorovano temperaturo. Vzorce smo jemali po 4, 8, 12 in 24 urah. Postopek smo izvedli pri treh temperaturah: 40, 50 in 60°C. Tudi med temperiranjem smo v vsakem eksikatorju posebej merili temperaturo in relativno vlažnost, da bi ugotovili, ali prisotnost pelet vpliva na vrednost teh parametrov (sploh na vlažnost) in v kolikšni meri.

Preglednica 5: Povprečne vrednosti relativne vlažnosti, izmerjene v eksikatorjih nad nasičenimi raztopinami soli

Soli	Relativna vlažnost (%)
Natrijev klorid	72,4
Magnezijev nitrat	53,1
Kalijev acetat	22,7
Litijev klorid	18,8

4.3 IZGUBA PRI SUŠENJU

Po temperiranju smo peletam s preskusom izgube pri sušenju določili vsebnost vlage. Za vsak vzorec smo natehtali približno 5g pelet, jih stresli na pladenj in izvedli analizo z napravo Mettler Toledo HR73 Halogen Moisture Analyzer.

Pogoji:

- temperatura: 85°C,
- čas: 20 minut.

4.4 PRESKUS RAZTAPLJANJA

4.4.1 IZDELAVA UMERITVENE KRIVULJE

Priprava osnovne raztopine: v 25-mililitrsko bučko smo natehtali 31,01mg standarda zdravilne učinkovine (z vsebnostjo 99,9%), dodali metanol in s fosfatnim pufrom pH 6,8 dopolnili do oznake. Z redčenjem osnovne raztopine smo pripravili 6 standardnih raztopin v koncentracijah od 0,01 – 0,12mg/ml.

Preglednica 6: Koncentracije standardnih raztopin

standard	redčenje	c (mg/ml)
1	1:100	0,0123916
2	2:100	0,0247832
3	2:50	0,0495664
4	3:50	0,0743496
5	4:50	0,0991328
6	5:50	0,1239160

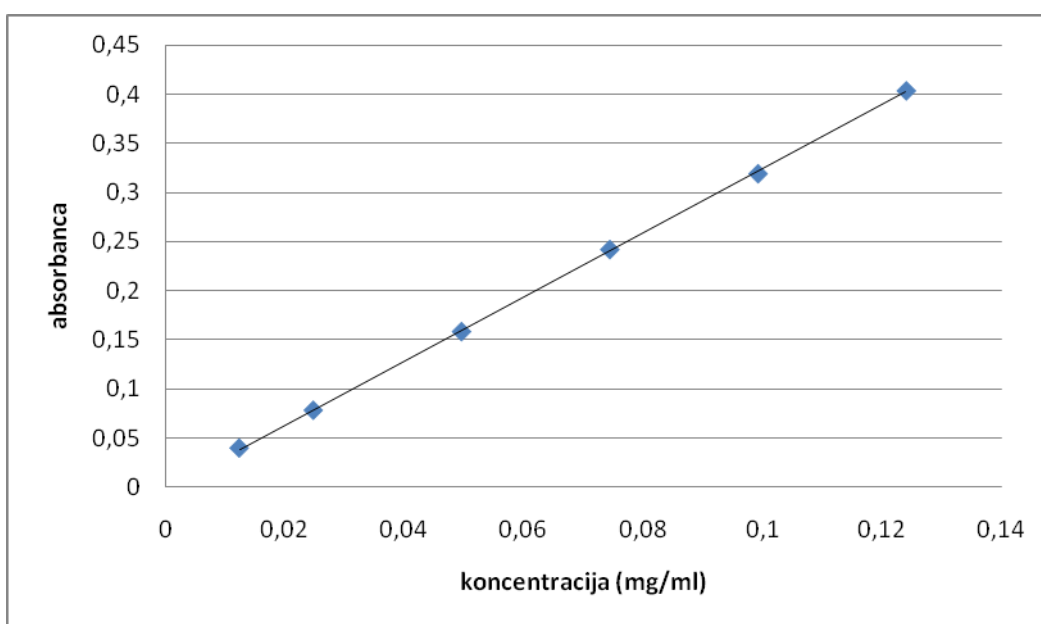
Primer izračuna koncentracije (standard 1):

$$c_1 = \frac{31,01\text{mg} \cdot 0,999}{25\text{ml}} \cdot \frac{1}{100} = 0,0123916\text{mg/ml}$$

Pripravljenim raztopinam smo pri valovni dolžini 277nm ($\lambda_{\max}$) izmerili absorbance, pri čemer smo uporabili kivete, debeline 1mm.

Preglednica 7: Izmerjene absorbance standardnih raztopin zdravilne učinkovine

standard	c (mg/ml)	absorbanca
1	0,0123916	0,0395
2	0,0247832	0,0780
3	0,0495664	0,1581
4	0,0743496	0,2417
5	0,0991328	0,3189
6	0,1239160	0,4034



Slika 1: Umeritvena premica (absorbanca v odvisnosti od koncentracije zdravilne učinkovine), $r^2=0,99988$

4.4.2 PRESKUS RAZTAPLJANJA TEMPERIRANIH PELET

S preskusi raztapljanja smo preverjali profil sproščanja zdravilne učinkovine za pelete, temperirane pri različnih pogojih. Za primerjavo smo raztapljali tudi netemperirane pelete. Uporabili smo aparaturo s košaricami (aparatura 1 po USP), kot medij za raztapljanje pa fosfatni pufer pH 6,8.

Priprava fosfatnega pufera pH 6,8: v 1000ml merilno bučko smo z merilnim valjem prenesli 250ml 0,2M standardne raztopine kalijevega dihidrogenfosfata in 112ml 0,2M standardne raztopine natrijevega hidroksida ter dopolnili s prečiščeno vodo do oznake. pH raztopine smo po potrebi uravnali s standardnima raztopinama 0,2M HCl in 0,2M NaOH.

Na enem vzorcu pelet smo preverili profil sproščanja v fosfatnem pufru, potem ko smo pelete predhodno dve uri raztapljali v kislem mediju (0,1M HCl), s čimer smo simulirali pogoje v želodcu. Ugotovili smo, da se zdravilna učinkovina v kislem praktično ne sprošča, zato smo vse nadaljnje analize izvedli samo v fosfatnem pufru. Z uporabo fosfatnega pufra pH 6,8 posnemamo pogoje v tankem črevesju. Po podatkih iz literature je topnost zdravilne učinkovine v 0,1M raztopini HCl 0,0012mg/ml, v fosfatni puferski raztopini pH 6,8 pa 0,67mg/ml (22).

Preskus raztapljanja smo izvedli v 3 paralelkah, zato smo od vsakega vzorca trikrat natančno natehtali približno 254,8mg pelet, kar ustreza 100mg zdravilne učinkovine. Ko se je medij v posodah naprave za raztapljanje segrel na 37°C, smo najprej posneli spekter za slepi vzorec (fosfatni pufer), nato pa začeli z raztapljanjem pelet. Vzorčenje in meritve (z UV spektrofotometrom) so potekale avtomatsko. Ugotovili smo, da je hitrost sproščanja 0. reda, kar pomeni, da lahko že v krajšem času raztapljanja spremljamo razlike v hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine. Večino vzorcev smo zato raztapljali samo tri ure. Nekatere vzorce pa smo kljub temu raztapljali dlje časa, da bi preverili ustreznost sproščanja zdravilne učinkovine tudi v kasnejših časih.

Pogoji raztapljanja:

- temperatura: 37°C ± 0,5°C,
- volumen medija: 1000ml,
- hitrost vrtenja košaric: 100 ± 3 obrati/minuto.

Profile sproščanja za določene vzorce pelet smo primerjali z izračunom podobnostnega faktorja f_2 , ki nam pove, ali sta profila podobna oz. primerljiva (razlika v hitrosti sproščanja ni signifikantna) ali različna (signifikantna razlika). Izračuna se po naslednji formuli:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum (R_t - T_t)^2}{n}}} \right).$$

R_t je povprečna vrednost količine sproščene zdravilne učinkovine v času t za referenčno formulacijo, T_t pa za testno formulacijo (v našem primeru sta R_t in T_t povprečni vrednosti količine sproščene zdravilne učinkovine za dva vzorca pelet), n pa je število časovnih točk. Če je vrednost f_2 med 50 in 100, pomeni, da sta profila primerljiva (23).

4.5 DVS ANALIZA

Vzorec pelet smo ovrednotili z dinamično sorpcijo vlage (DVS), s čimer smo določili sorpcijske in desorpcijske izoterme za vlago, potem ko smo pelete izpostavili različnim relativnim vlažnostim. Z metodo dejansko merimo spremembe v masi vzorca, ki so posledica spreminjanja relativne vlažnosti (koliko vlage vzorec absorbira in/ali adsorbira ter kako hitro).

4.6 SEM

Z vrstičnim elektronskim mikroskopom smo proučili površino netemperiranih in površino temperiranih pelet, pri katerih smo opazili najvišji in najnižji profil sproščanja. Izvedli smo tudi elementno analizo, da bi ugotovili morebitno prisotnost zdravilne učinkovine na površini filmske obloge.

5 REZULTATI IN RAZPRAVA

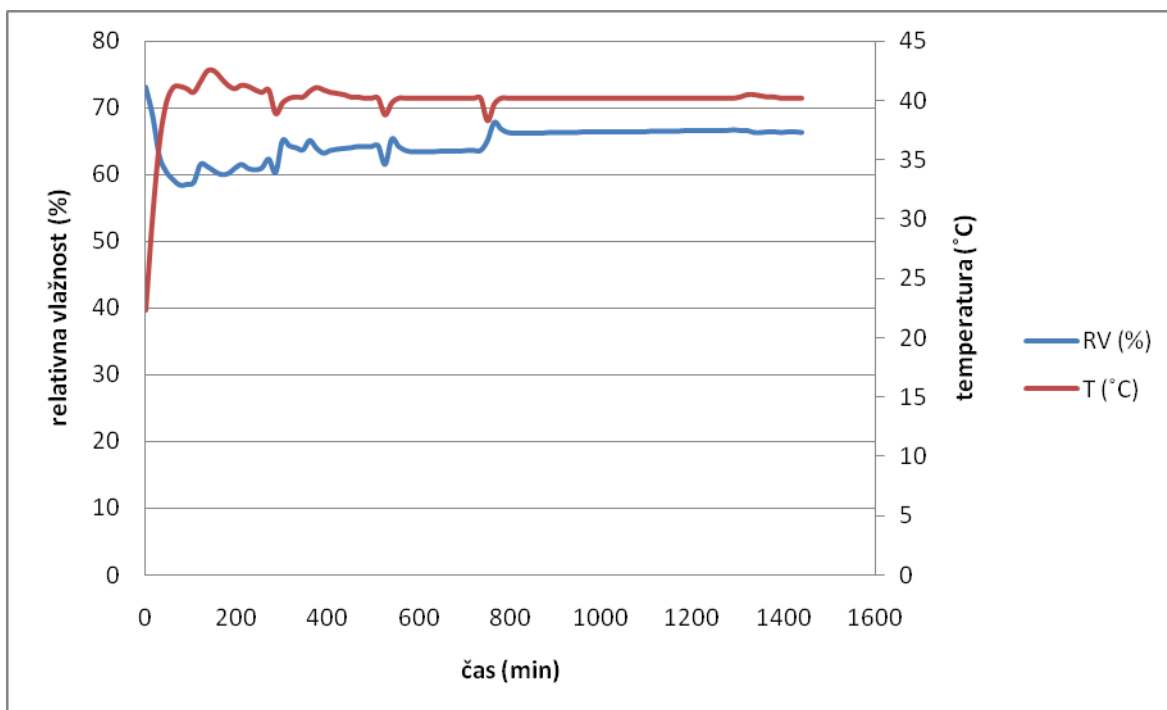
5.1 TEMPERIRANJE

Iz spodnjih diagramov, ki opisujejo spreminjanje relativne vlažnosti (RV) in temperature med procesom temperiranja, je razvidno, da so se vrednosti parametrov po odvzemu vzorcev iz eksikatorjev nekoliko spremenile. To je še posebej očitno pri temperaturi, ki se je po 4, 8 in 12 urah vselej znižala. Tudi RV se je praviloma rahlo znižala, izjema je temperiranje nad nasičeno raztopino NaCl pri 50°C in 60°C, ko se je RV ob jemanju vzorcev povišala.

5.1.1 TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO NaCl

Povprečne vrednosti RV med temperiranjem nad nasičeno raztopino NaCl so nižje od teoretične in od povprečne vrednosti RV v praznem eksikatorju, kar nakazuje na to, da so pelete absorbirale in/ali adsorbirale vlago. To dokazujejo tudi rezultati preskusa izgube pri sušenju, saj pelete, temperirane pri 75% RV, vsebujejo več vlage kot netemperirane pelete. V prisotnosti pelet se je RV znižala za okrog 10%, kar je razvidno iz grafov 5 in 6.

▪ Temperatura 40°C

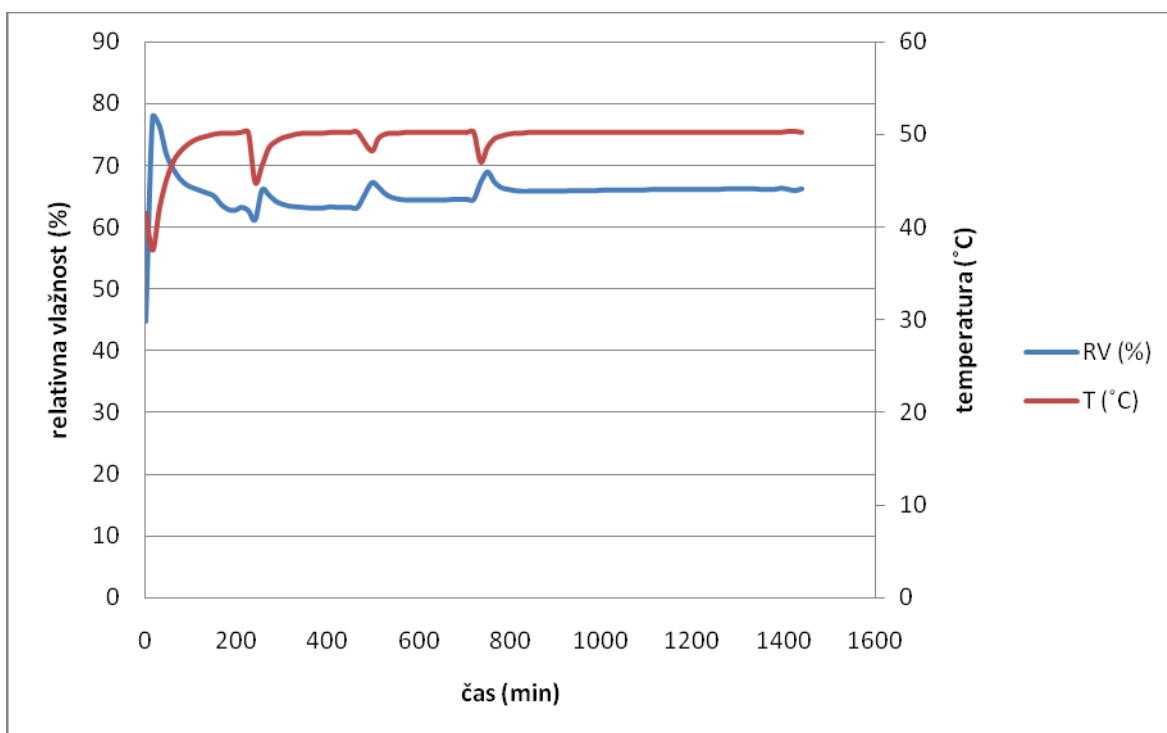


Slika 2: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 40°C

Pred temperiranjem je bila relativna vlažnost 73,2% (slika 2). Ko smo v eksikator z nasičeno raztopino NaCl dali pelete, se je po 15 minutah RV znižala na 68,9%. V 3 urah je vrednost RV padla na 60,2%. Potem pa je začela naraščati do približno 66,5%, ko se je vrednost ustalila (po 16 urah temperiranja). V času temperiranja je bila RV nižja od predvidene vrednosti (približno 75%), kar nakazuje na to, da so pelete vezale vlago. To smo dokazali tudi s preskusom izgube pri sušenju, saj je vsebnost vlage pri temperiranih peletah znatno večja kot pri netemperiranih. Povprečna vrednost RV med temperiranjem je 64,7%.

Iz diagrama 2 je razvidno, da so se vrednosti ob vzorčenju (po 4, 8 in 12 urah) spremenile. Tako temperatura kot relativna vlažnost sta se znižali, izjema je relativna vlažnost po 12 urah, ki se je nekoliko zvišala.

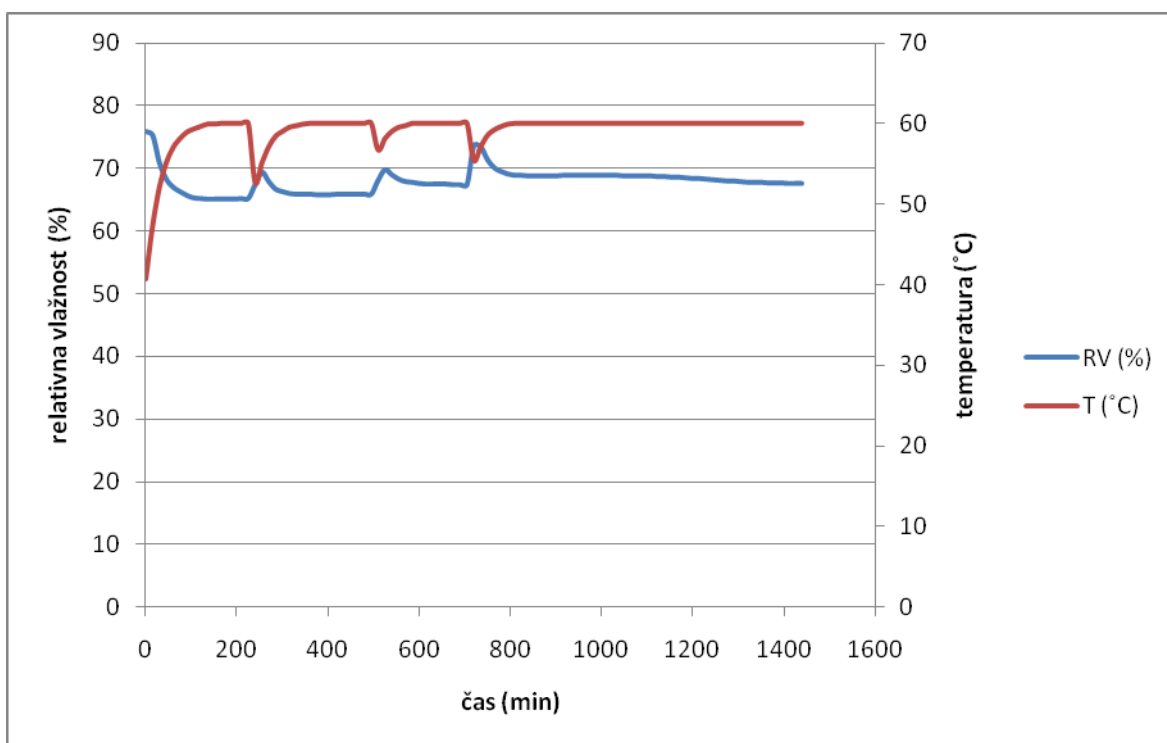
▪ Temperatura 50°C



Slika 3: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 50°C

Po dobri uri temperiranja se je temperatura v sušilni omari približala nastavljeni vrednosti, to je 50°C (slika 3). Po 75 minutah je tako merila 48,1°C. Tudi v tem primeru je bila RV nižja od predvidene, in sicer povprečna vrednost relativne vlažnosti med temperiranjem znaša 65,4%.

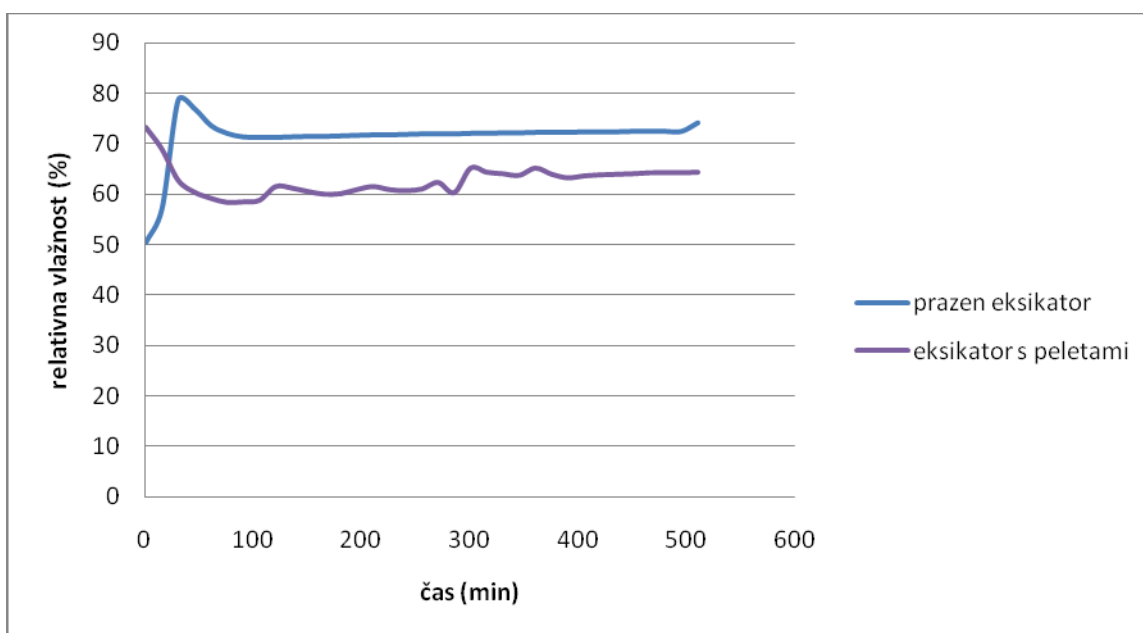
▪ Temperatura 60°C



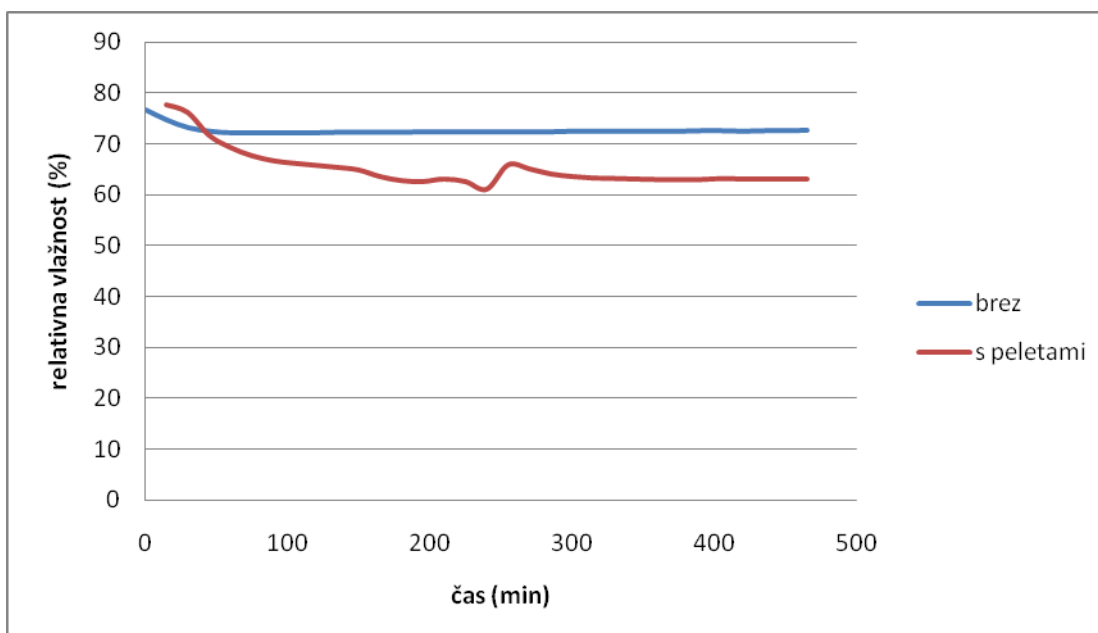
Slika 4: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 60°C

Povprečna vrednost RV med temperiranjem pri 60°C je 68,0% (slika 4). Med jemanjem vzorcev iz eksikatorjev so se vrednosti parametrov spremenile - RV se je povečala, temperatura pa padla.

Za krajše časovno obdobje smo v sušilno omaro postavili prazne eksikatorje (brez pelet) in tudi v tem primeru merili temperaturo in relativno vlažnost nad nasičenimi raztopinami soli. Na grafih 5 in 6 vidimo, da so se vrednosti relativne vlažnosti v prisotnosti pelet znižale. Na podlagi tega sklepamo, da so pelete absorbirale in/ali adsorbirale določeno količino vlage. Zaradi večje vsebnosti vlage v oblogi pelet lahko predvidimo boljše premreženje verig polimernih molekul in posledično nižji profil sproščanja zdravilne učinkovine.



Slika 5: Primerjava relativnih vlažnosti nad nasičeno raztopino NaCl v praznem eksikatorju in eksikatorju s peletami (temperatura 40°C)



Slika 6: Primerjava relativnih vlažnosti nad nasičeno raztopino NaCl v praznem eksikatorju in eksikatorju s peletami (temperatura 50°C)

5.1.1.1 Rezultati preskusa izgube pri sušenju za pelete, temperirane pri 75% RV

V preglednicah 8, 9 in 10 so zbrani rezultati preskusa izgube pri sušenju (v odstotkih) za pelete, temperirane pri 75% RV in različnih temperaturah, kot tudi za netemperirane pelete (čas temperiranja 0). Po pričakovanjih je bila izguba mase pri sušenju večja pri temperiranih kot pri netemperiranih peletah. S časom temperiranja vsebnost vlage v peletah narašča - pri 24 ur temperiranih peletah je ta že znatno povečana.

Preglednica 8: Pelete, temperirane pri 40°C

čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,80
4	1,14
8	1,24
12	1,82
24	4,56

Preglednica 9: Pelete, temperirane pri 50°C

čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,77
4	1,21
8	1,19
12	1,87
24	5,03

Preglednica 10: Pelete, temperirane pri 60°C

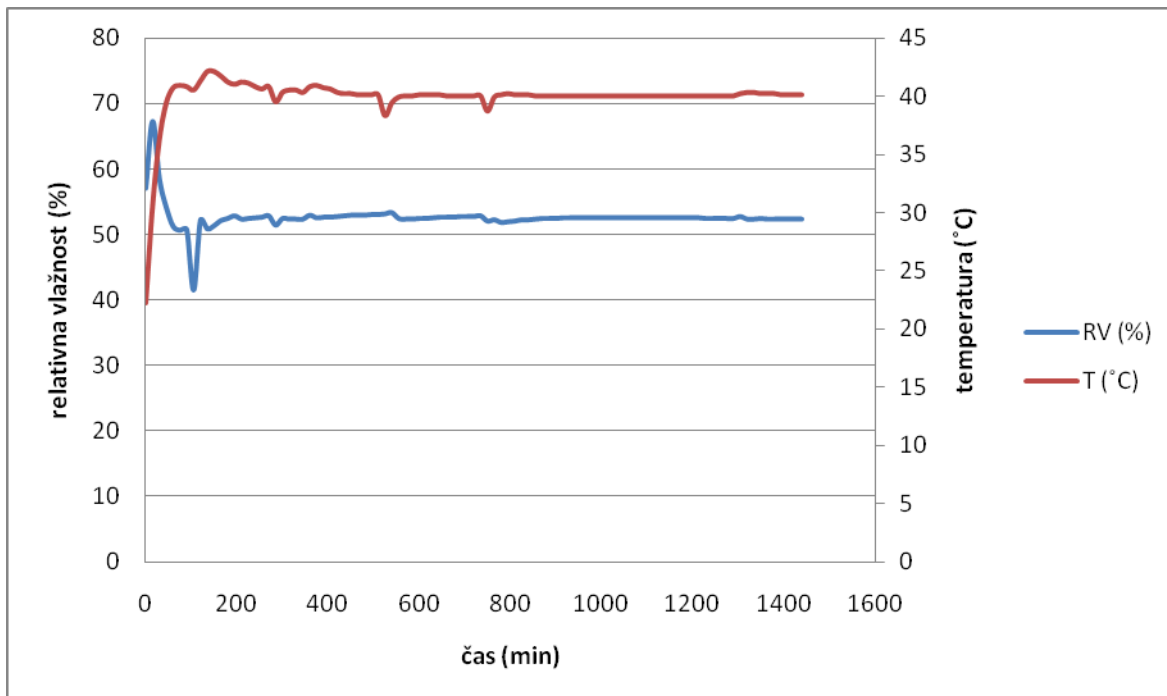
čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,71
4	1,05
8	1,42
12	2,26
24	6,3

5.1.2 TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$

Med temperiranjem nad nasičeno raztopino $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ se pelete niso znatno navlažile, saj njihova vsebnost vlage ni dosti večja kot pri netemperiranih peletah. Povprečne vrednosti RV med temperiranjem pri vseh treh temperaturah so blizu teoretični (52,89%), in sicer znašajo 52,7% (40°C), 52,0% (50°C) in 49,5% (60°C). Tudi na grafu 10 vidimo, da je razlika med RV v praznem eksikatorju in eksikatorju s peletami majhna. Pri višjih

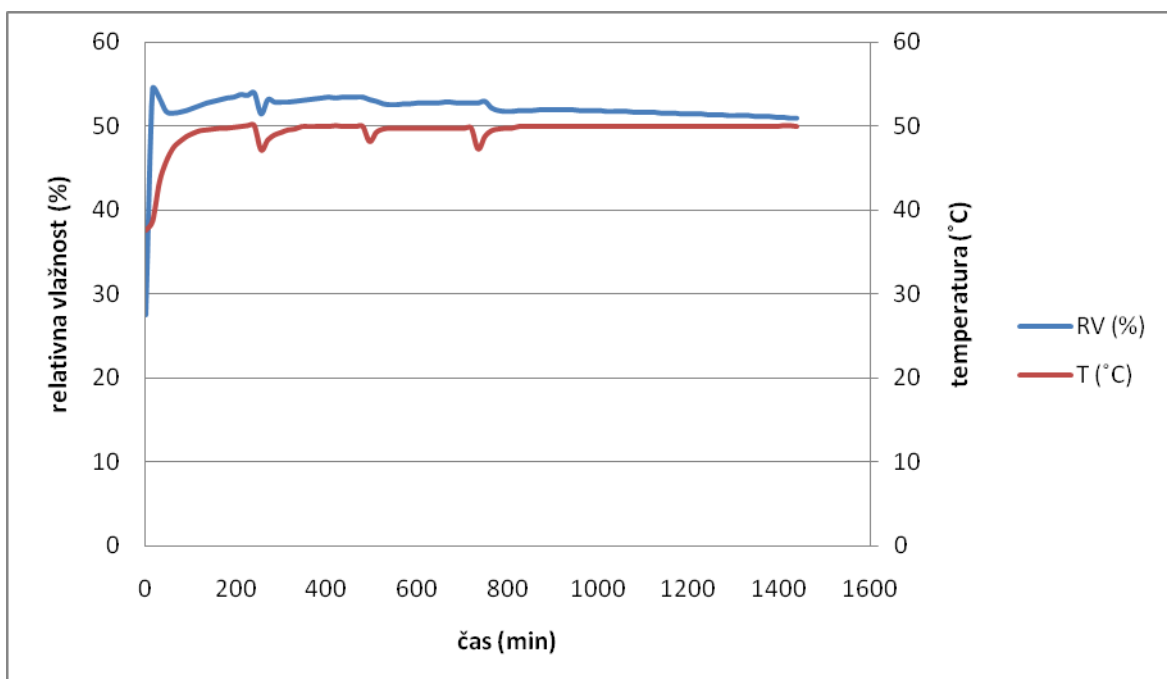
temperaturah in 24 ur dolgem temperiranju opazimo celo nižjo vsebnost vlage v primerjavi z netemperiranimi peletami, kar pomeni, da so se pelete pri teh pogojih nekoliko posušile.

▪ Temperatura 40°C



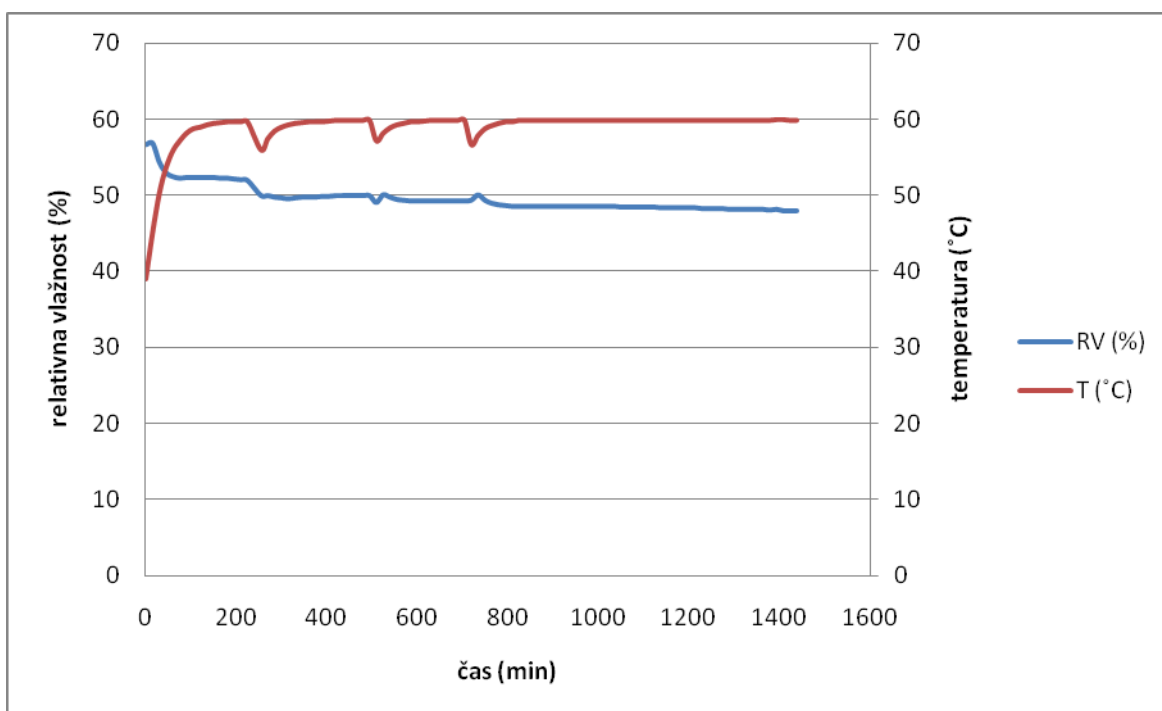
Slika 7: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 40°C

▪ Temperatura 50°C



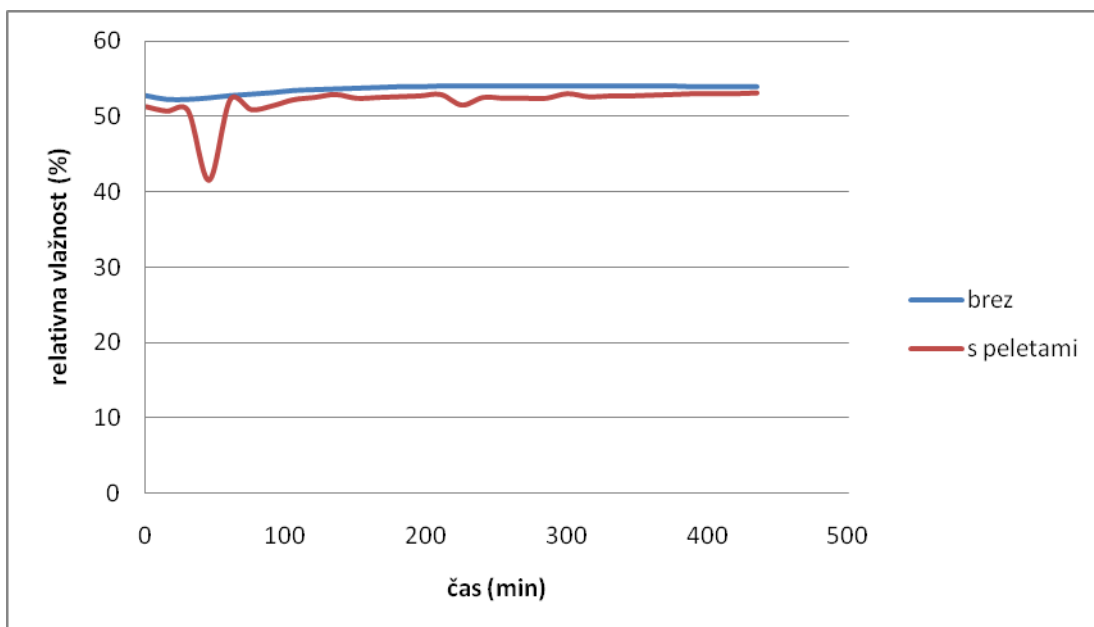
Slika 8: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 50°C

▪ Temperatura 60°C



Slika 9: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 60°C

Med temperiranjem pri nižji relativni vlažnosti (okrog 52%) pelete niso znatno absorbirale vlage. To je razvidno iz grafa 10, saj sta krivulji za relativno vlažnost v prisotnosti pelet in brez njih blizu skupaj.



Slika 10: Primerjava relativnih vlažnosti nad nasičeno raztopino $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ v praznem eksikatorju in eksikatorju s peletami (temperatura 40°C)

5.1.2.1 Rezultati preskusa izgube pri sušenju za pelete, temperirane pri 50% RV

V spodnjih preglednicah so podani rezultati preskusa izgube pri sušenju za netemperirane in za pri 50% RV temperirane pelete. Vidimo, da so se pri tej RV najbolj navlažile pelete, temperirane 24 ur pri 40°C (preglednice 11-13). Zaradi delovanja vode kot mehčala lahko pri teh peletah pričakujemo najnižji profil sproščanja zdravilne učinkovine izmed pelet, temperiranih pri 50% RV. Pelete, temperirane 24 ur pri 50°C in 60°C, pa so se nekoliko posušile, saj je njihova vsebnost vlage manjša kot pri netemperiranih peletah.

Preglednica 11: Pelete, temperirane pri 40°C

čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,80
4	0,94
8	0,94
12	0,89
24	1,29

Preglednica 12: Pelete, temperirane pri 50°C

čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,77
4	0,81
8	0,79
12	0,80
24	0,68

Preglednica 13: Pelete, temperirane pri 60°C

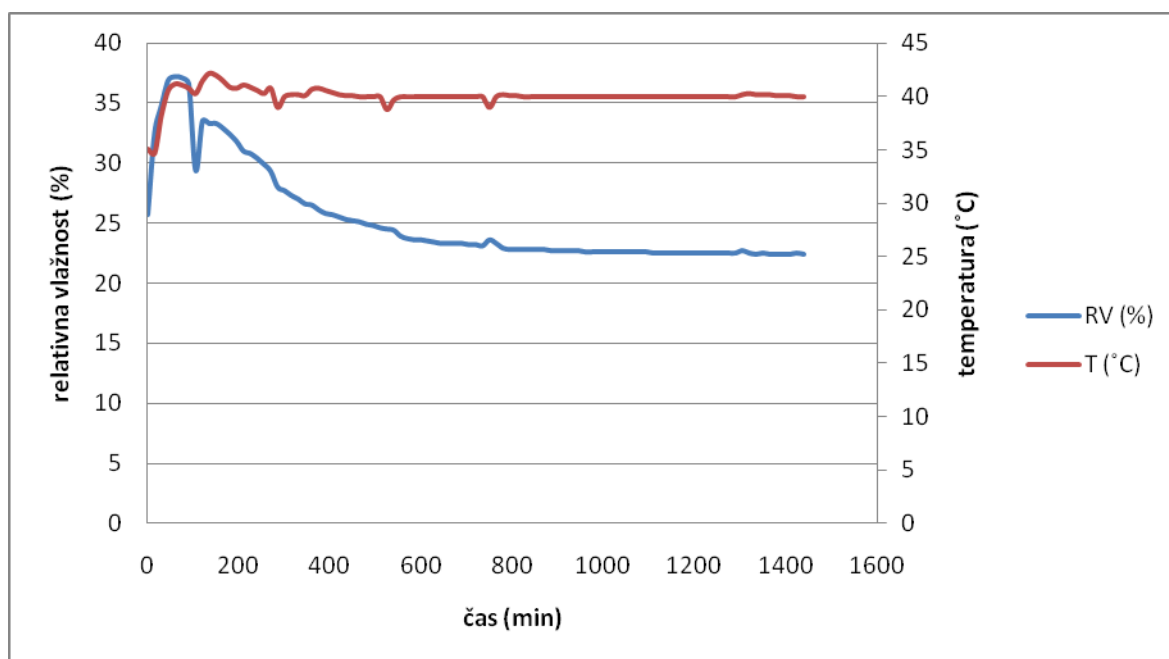
čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,71
4	0,66
8	0,70
12	0,70
24	0,54

5.1.3 TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO $K^+CH_3COO^-$

Med temperiranjem pri relativni vlažnosti okrog 25% so se pelete do neke mere posušile, saj je vsebnost vlage pri teh peletah nižja kot pri netemperiranih. Na diagramih 11, 12 in 13 vidimo, da se relativna vlažnost zraka v eksikatorju s časom temperiranja znižuje, dokler se po določenem času njena vrednost ne ustali. Znižanje RV je verjetno posledica sušenja pelet oz. povišane temperature. Tudi primerjava RV v praznem eksikatorju in eksikatorju s peletami potrjuje, da pelete niso absorbirale vlage. Razlika med doseženo RV v in brez prisotnosti pelet je namreč le okrog 0,5% (slika 14).

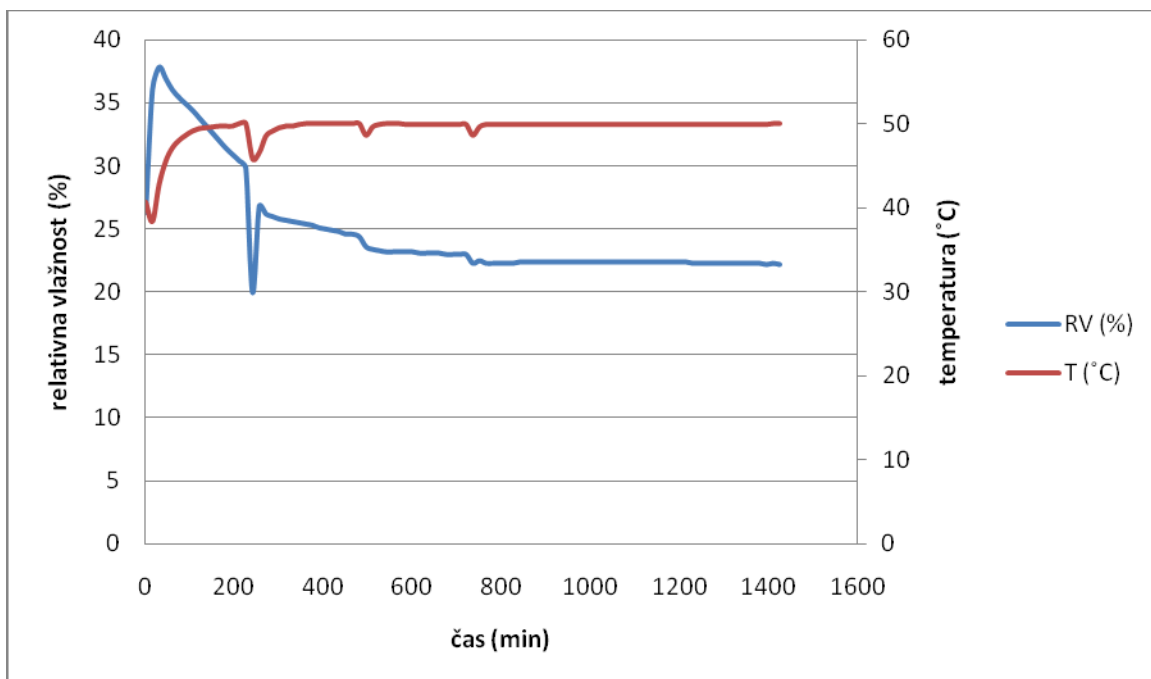
Povprečna vrednost RV med 24-urnim temperiranjem pri 40°C je 25,3%. Po 12 urah se je vrednost ustalila pri približno 22,6%. Tudi pri 50°C se je RV zniževala in po 8 urah temperiranja dosegla povprečno vrednost 22,6%. Povprečna vrednost RV med temperiranjem pri 60°C pa znaša 23,6%.

▪ Temperatura 40°C



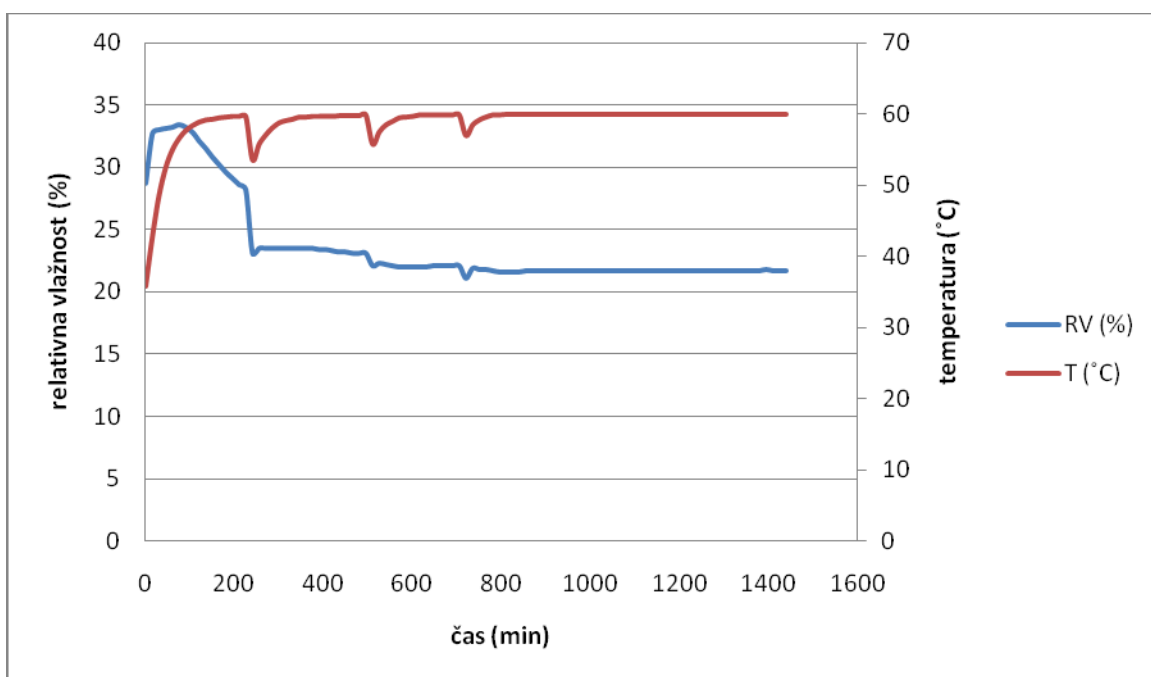
Slika 11: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 40°C

▪ Temperatura 50°C

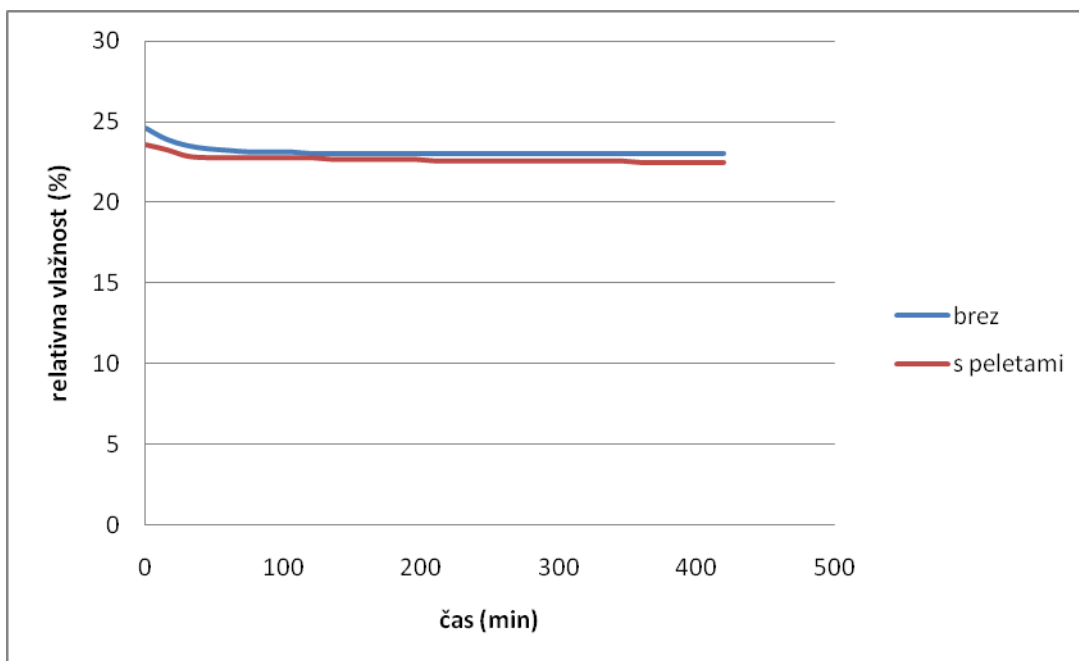


Slika 12: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 50°C

▪ Temperatura 60°C



Slika 13: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 60°C



Slika 14: Primerjava relativnih vlažnosti nad nasičeno raztopino $K^+CH_3COO^-$ v praznem eksikatorju in eksikatorju s peletami (temperatura $40^\circ C$)

5.1.3.1 Rezultati preskusa izgube pri sušenju za pelete, temperirane pri 25% RV

Za pelete, temperirane nad nasičeno raztopino kalijevega acetata, opazimo nižjo vsebnost vlage v primerjavi z netemperiranimi peletami že po 4 urah temperiranja (preglednice 14, 15 in 16). Pelete so se torej med temperiranjem pri vseh treh temperaturah sušile, v največji meri pri $60^\circ C$.

Preglednica 14: Pelete, temperirane pri $40^\circ C$

čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,80
4	0,73
8	0,73
12	0,67
24	0,66

Preglednica 15: Pelete, temperirane pri $50^\circ C$

čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,77
4	0,61
8	0,66
12	0,61
24	0,49

Preglednica 16: Pelete, temperirane pri 60°C

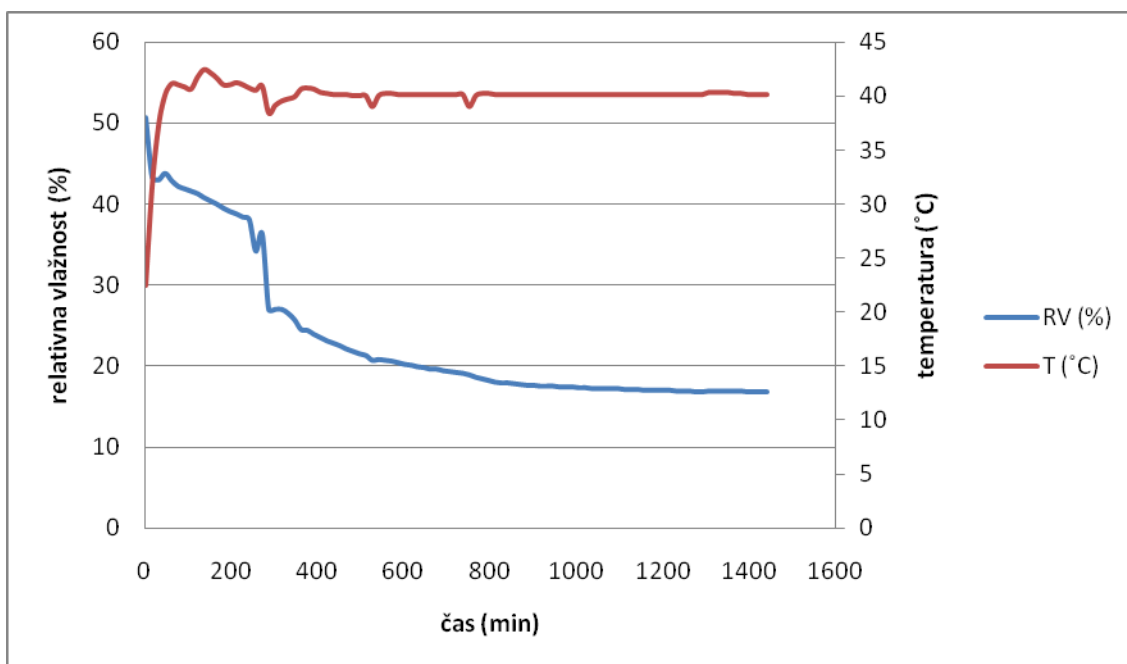
čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,71
4	0,49
8	0,52
12	0,45
24	0,43

5.1.4 TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO LiCl

Tudi med temperiranjem pri najnižji relativni vlažnosti (okrog 15%) so se pelete sušile. Vpliv povišane temperature na zmanjšanje vlažnosti v eksikatorju z raztopino LiCl je razviden iz diagramov spreminjanja parametrov v odvisnosti od časa temperiranja (slike 15, 16 in 17). Opazimo, da se s časom temperiranja RV pri vseh treh temperaturah znižuje. Padanje RV je bolj očitno kot pri temperiranju nad raztopino $K^+CH_3COO^-$ in tudi razlika med RV v praznem eksikatorju in eksikatorju s peletami pri najnižji začetni RV je večja kot pri 25% RV temperiranja (sliki 14 in 18).

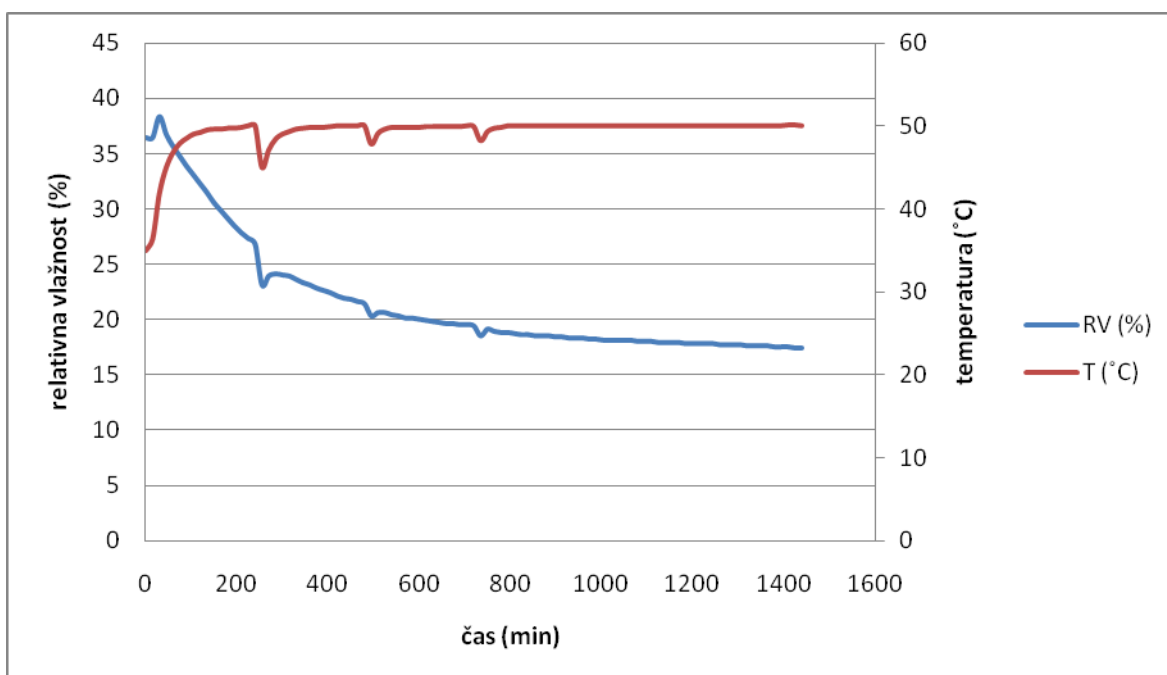
Med temperiranjem pri 40°C se je ravnotežje parnega tlaka vzpostavilo šele po približno 12 urah, ko je RV v povprečju merila 17,3%. Pri 50°C je relativna vlažnost po 12 urah dosegla povprečno vrednost 18,1%, pri 60°C pa po enakem času 17,0%.

▪ Temperatura 40°C



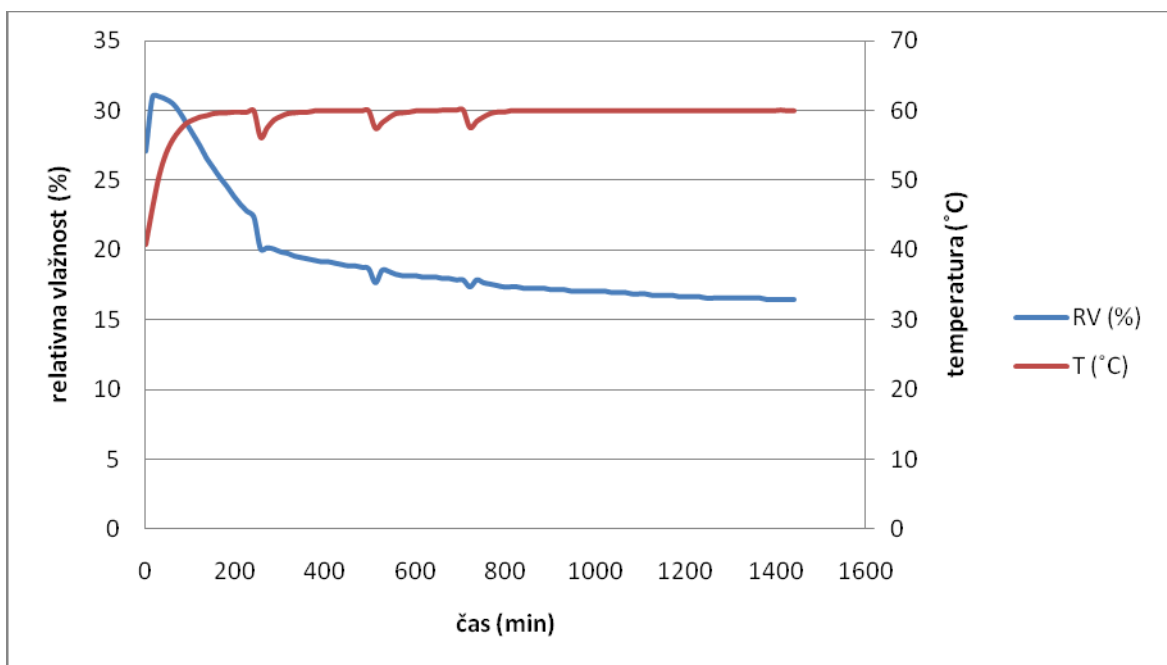
Slika 15: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 40°C

▪ Temperatura 50°C

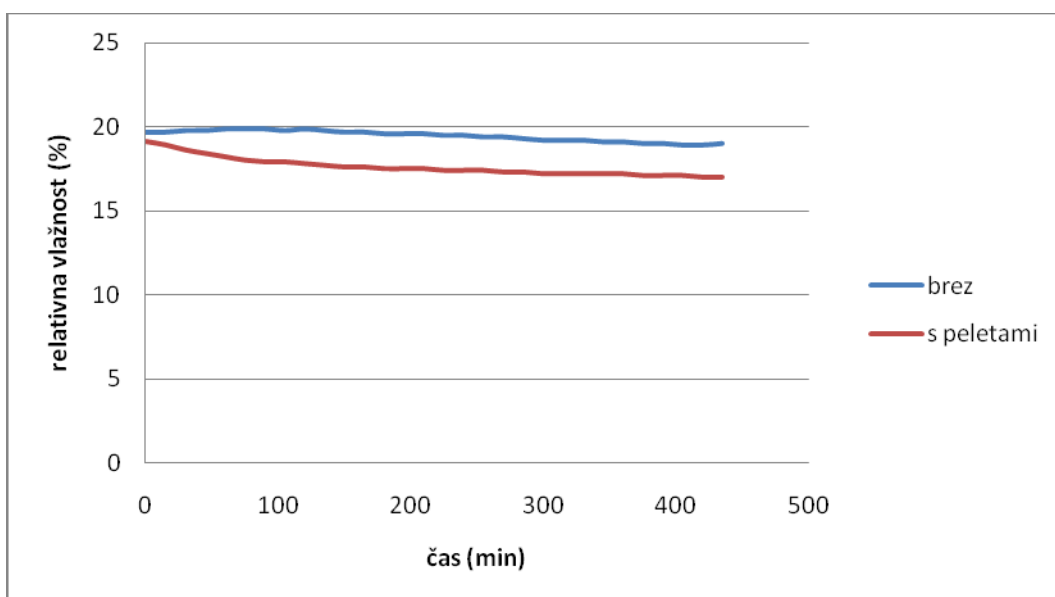


Slika 16: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 50°C

▪ Temperatura 60°C



Slika 17: Spreminjanje relativne vlažnosti in temperature med temperiranjem pri 60°C



Slika 18: Primerjava relativnih vlažnosti nad nasičeno raztopino LiCl v praznem eksikatorju in eksikatorju s peletami (temperatura 40°C)

5.1.4.1 Rezultati preskusa izgube pri sušenju za pelete, temperirane pri 15% RV

Kot pri 25% RV so se pelete tudi pri najnižji RV sušile, saj je njihova vsebnost vlage manjša kot pri netemperiranih peletah (preglednice 17-19). Po pričakovanjih so se najbolj posušile pri najvišji temperaturi, torej pri 60°C.

Preglednica 17: Pelete, temperirane pri 40°C

čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,80
4	0,75
8	0,75
12	0,64
24	0,61

Preglednica 18: Pelete, temperirane pri 50°C

čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,77
4	0,61
8	0,60
12	0,66
24	0,48

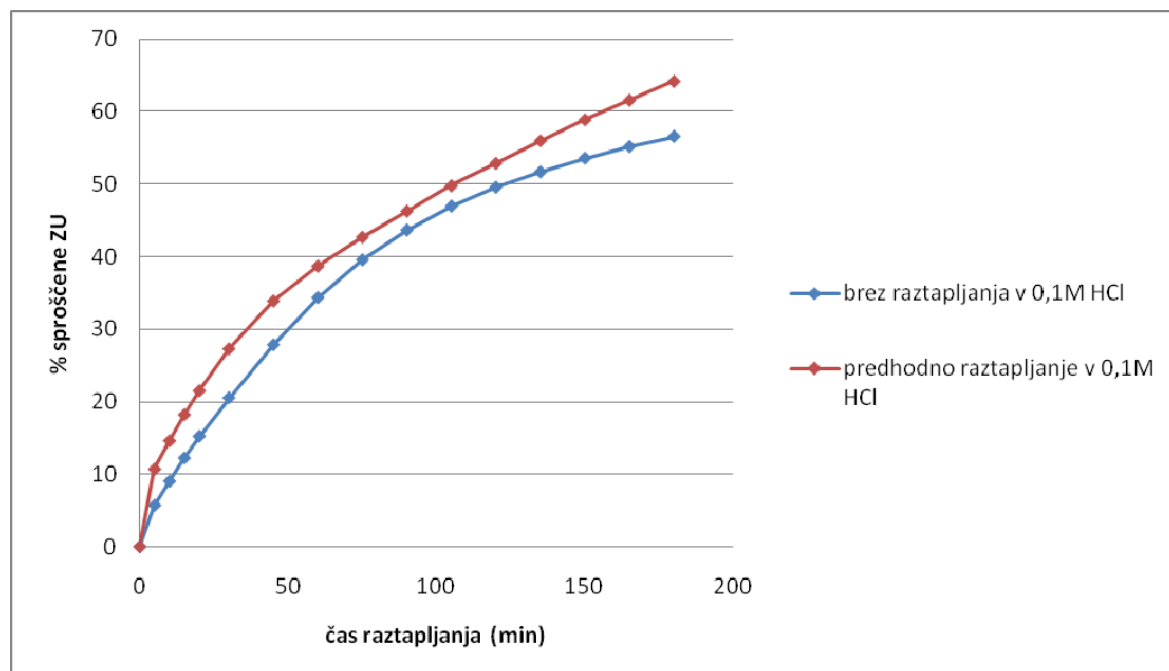
Preglednica 19: Pelete, temperirane pri 60°C

čas temp. (h)	% izgube mase pelet
0	0,71
4	0,67
8	0,47
12	0,44
24	0,37

5.2 REZULTATI PRESKUSOV RAZTAPLJANJA

S preskusi raztapljanja smo določili profile sproščanja zdravilne učinkovine za temperirane in za netemperirane pelete. Želeli smo proučiti spreminjanje prepustnosti filmske obloge, ki je posledica različnih pogojev temperiranja.

Na začetku smo preverili, kakšno je sproščanje zdravilne učinkovine v fosfatnem pufru, če pelete predhodno dve uri raztapljamo v kislem mediju (0,1M raztopina HCl). Dobljen profil sproščanja smo primerjali s profilom za pelete, ki smo jih raztapljali samo v fosfatnem pufru (slika 19). Za slednje pelete smo opazili nekoliko nižji profil kot za pelete, predhodno izpostavljene 0,1M HCl. Ker je topnost zdravilne učinkovine v 0,1M raztopini HCl zelo nizka (0,0012mg/ml), smo vzrok za višji profil sproščanja pripisali temu, da so bile pelete, ko smo jih dali v fosfatni pufer, že hidratirane in zato se je zdravilna učinkovina iz pelet, za katere smo kot prvi medij uporabili 0,1M HCl, hitreje sproščala.



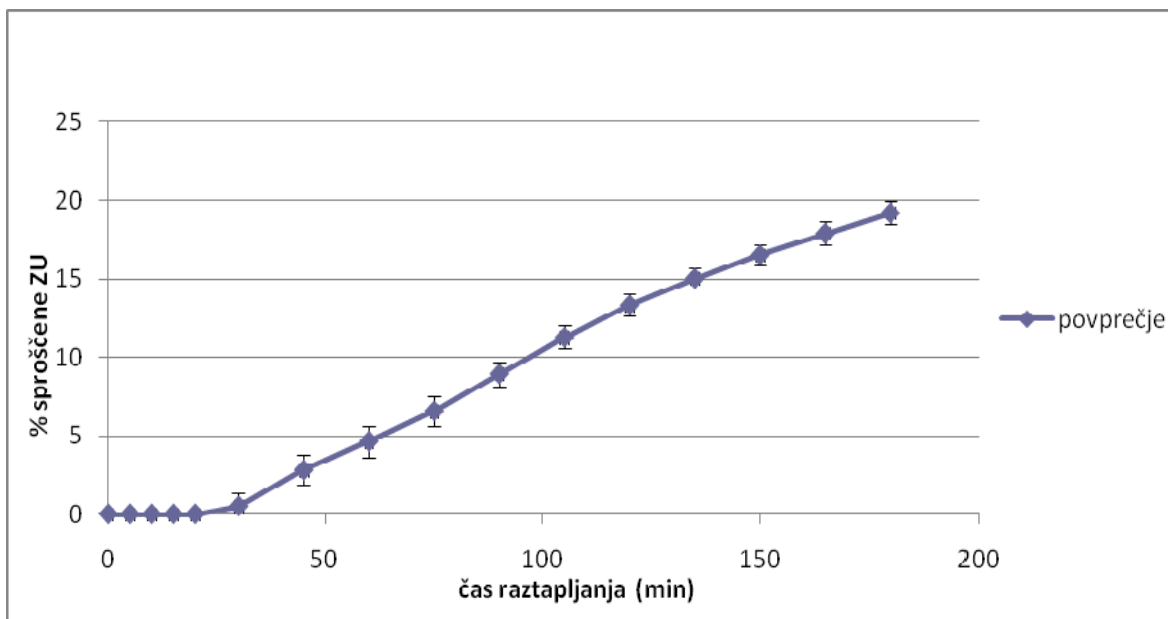
Slika 19: Primerjava profilov sproščanja za pelete, ki smo jih predhodno raztapljali v 0,1M HCl, in za pelete, ki jih nismo raztapljali v kislem mediju

Ker je bila razlika v hitrosti sproščanja nesignifikantna (podobnostni faktor f_2 za primerjana profila znaša 66,1), smo vse nadaljnje analize izvedli samo v fosfatnem pufru pH 6,8. Ugotovili smo, da je sproščanje zdravilne učinkovine iz netemperiranih pelet bistveno hitrejše (višji profil sproščanja) kot iz pelet, ki smo jih predhodno temperirali. S tem smo potrdili, da po končanem oblaganju film še ni dokončno formiran ter da temperiranje v atmosferi z določeno RV privede do upočasnjene sproščanja zdravilne učinkovine.

Kot rezultate raztapljanja smo upoštevali povprečne vrednosti količine sproščene zdravilne učinkovine, ki smo jih izračunali za vsako časovno točko raztapljanja. Izračunali smo tudi standardne deviacije od povprečnih vrednosti (preglednici 20 in 21). Na grafih 20 in 21 vidimo profila sproščanja za dva vzorca temperiranih pelet s prikazanimi standardnimi deviacijami. Ker so odstopanja od povprečnih vrednosti majhna, na ostalih grafih standardnih deviacij nismo prikazovali.

Preglednica 20: Pelete, temperirane 12 ur pri 40°C in 75% RV

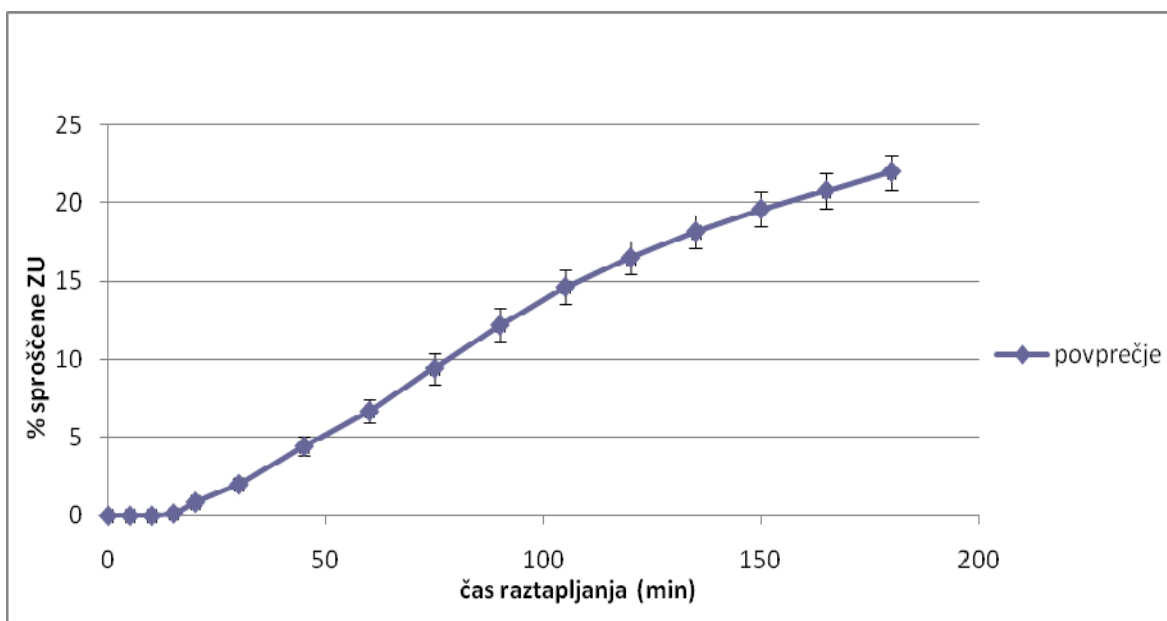
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povprečje	stand. deviacija
0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0
30	0	1,5	0	0,5	0,9
45	2,3	3,9	2,2	2,8	1
60	4,1	5,8	4	4,6	1
75	6,1	7,7	5,9	6,6	1
90	8,6	9,8	8,4	8,9	0,8
105	11	12,1	10,7	11,3	0,7
120	13,1	14,1	12,8	13,3	0,7
135	14,8	15,8	14,5	15	0,7
150	16,3	17,3	16	16,5	0,7
165	17,7	18,7	17,3	17,9	0,7
180	19	20	18,6	19,2	0,7



Slika 20: Profil sproščanja za pelete, temperirane 12 ur pri 40°C in 75% RV, s prikazom standardnih deviacij

Preglednica 21: Pelete, temperirane 4 ure pri 40°C in 75% RV

čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povprečje	stand. deviacija
0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
15	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1
20	0,7	0,7	1,2	0,9	0,3
30	2,4	1,9	1,7	2	0,4
45	5,1	4,2	4	4,4	0,6
60	7,5	6,5	6	6,7	0,8
75	10,5	9,2	8,5	9,4	1
90	13,3	12	11,2	12,2	1,1
105	15,8	14,4	13,6	14,6	1,1
120	17,6	16,2	15,6	16,5	1
135	19,3	17,8	17,3	18,1	1
150	20,8	19,2	18,7	19,6	1,1
165	22	20,4	19,9	20,8	1,1
180	23,2	21,6	21,1	22	1,1

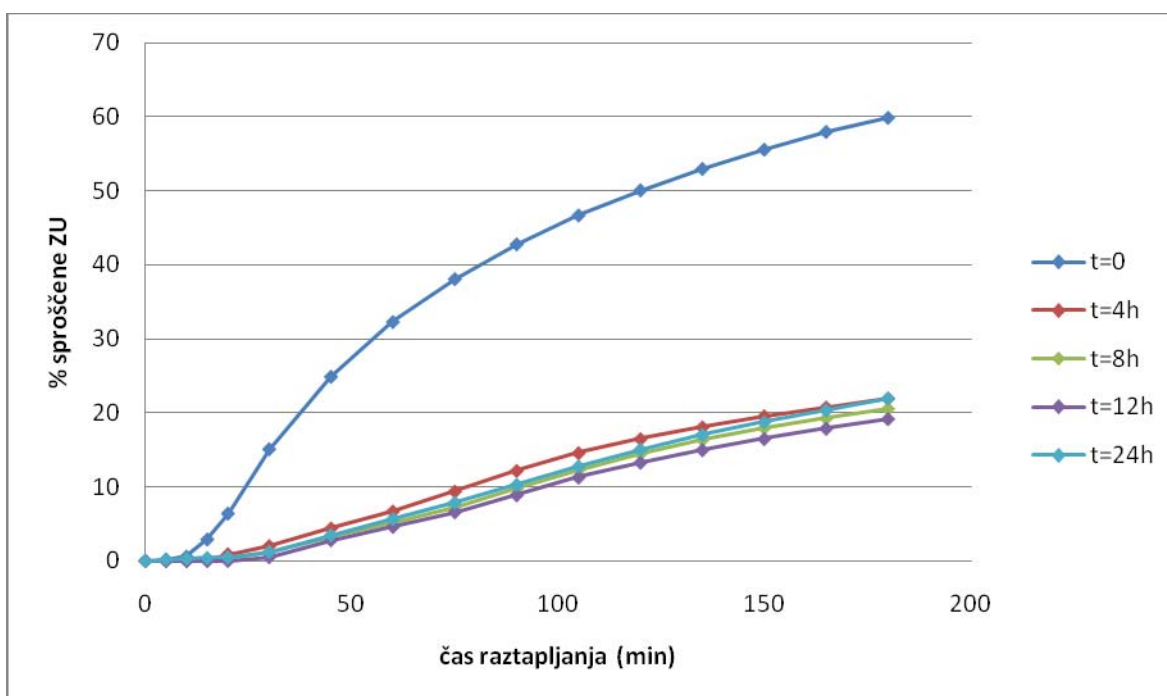


Slika 21: Profil sproščanja za pelete, temperirane 4 ure pri 40°C in 75% RV, s prikazom standardnih deviacij

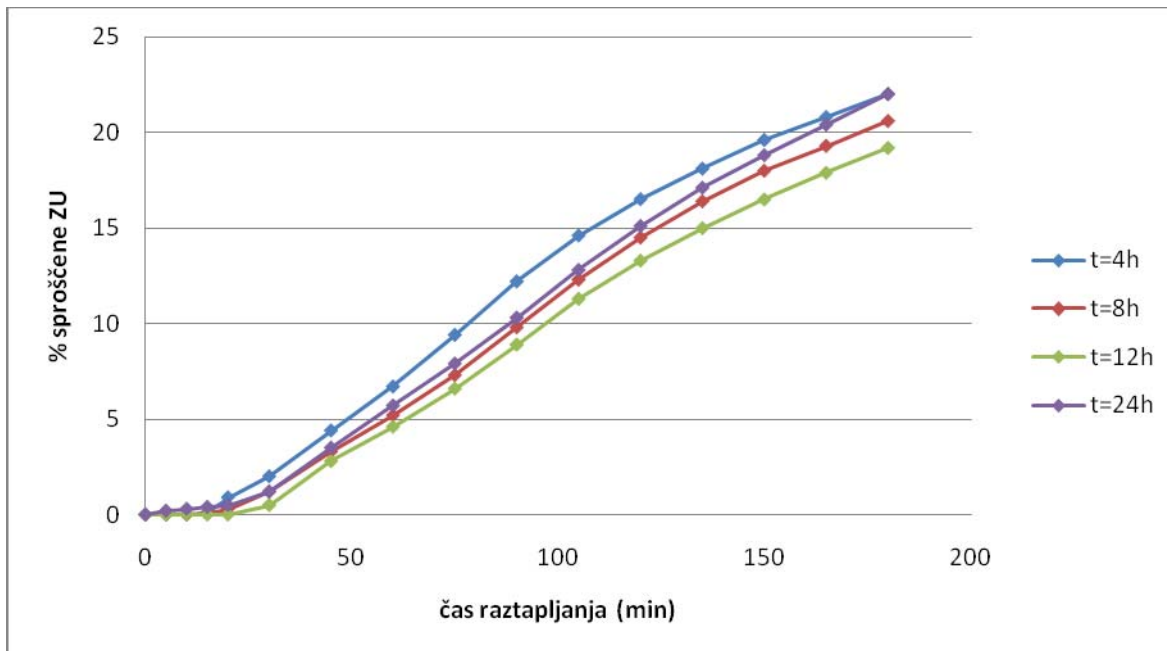
5.2.1 SPROŠČANJE IZ PELET, TEMPERIRANIH PRI 40°C

Na sliki 22 vidimo, da je profil za netemperirane pelete ($t=0$) veliko višji od profilov za temperirane pelete. S tem se jasno pokaže vpliv temperiranja na znižanje hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine. Če primerjamo različne čase temperiranja, ugotovimo, da se z daljšanjem časa profili sproščanja praviloma nižajo (slike 23-26). Pri vseh relativnih vlažnostih, razen pri 75%, je profil sproščanja najnižji za 24 ur temperirane pelete. Med 24-urnim temperiranjem pri 75% RV so se pelete zlepile med sabo. Pri njihovem razdruževanju se je filmska obloga najverjetneje poškodovala in posledično hitreje sproščala zdravilno učinkovino v medij. Na ta način lahko razložimo, da pri 75% RV profil za najdlje časa temperirane pelete ni najnižji (slika 23).

▪ Relativna vlažnost 75%

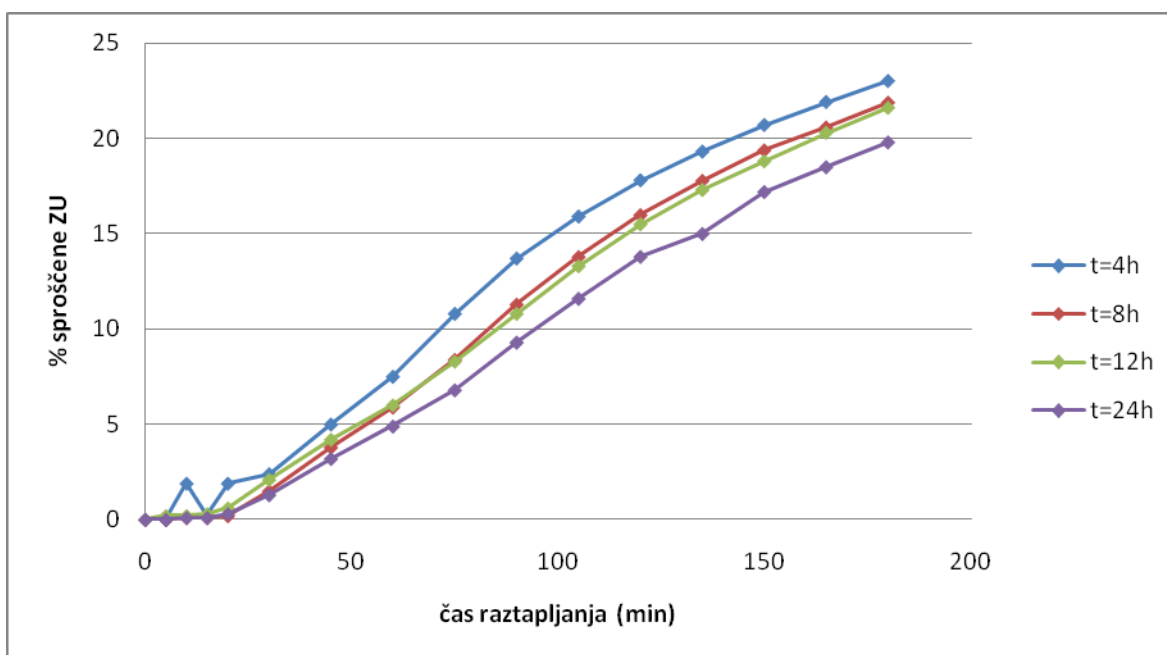


Slika 22: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 40°C in 75% RV, in za netemperirane pelete



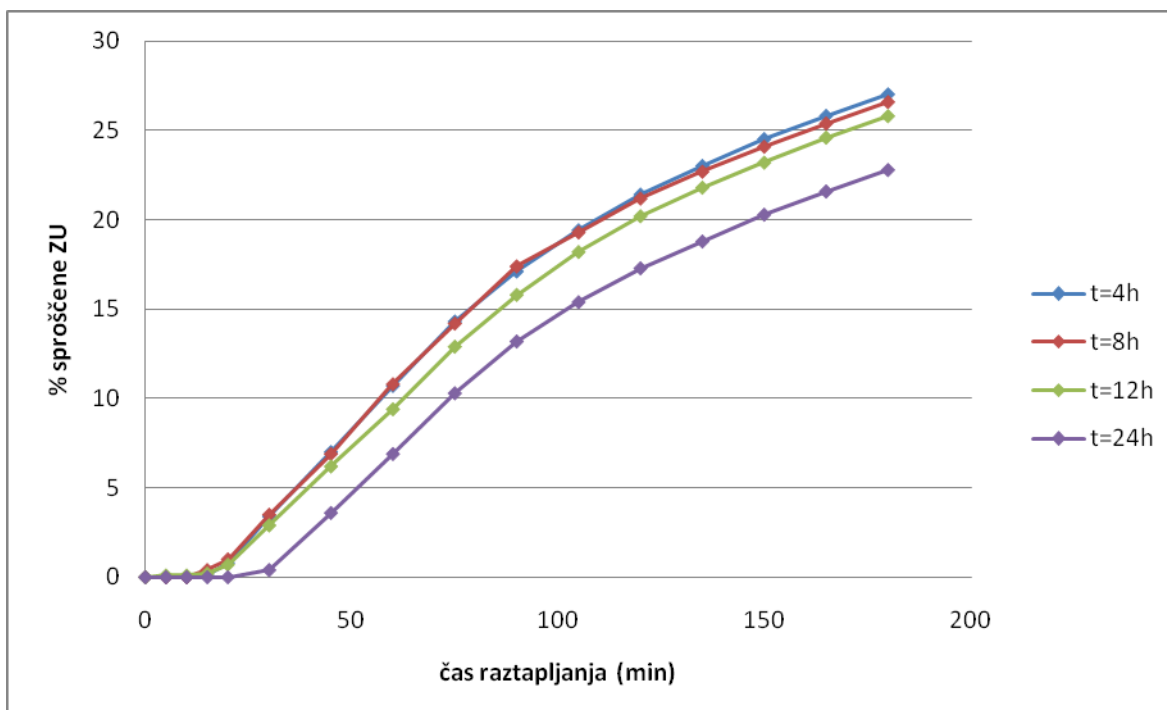
Slika 23: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 40°C in 75% RV (f_2 za najvišji in najnižji profil znaša 76,8)

▪ Relativna vlažnost 50%



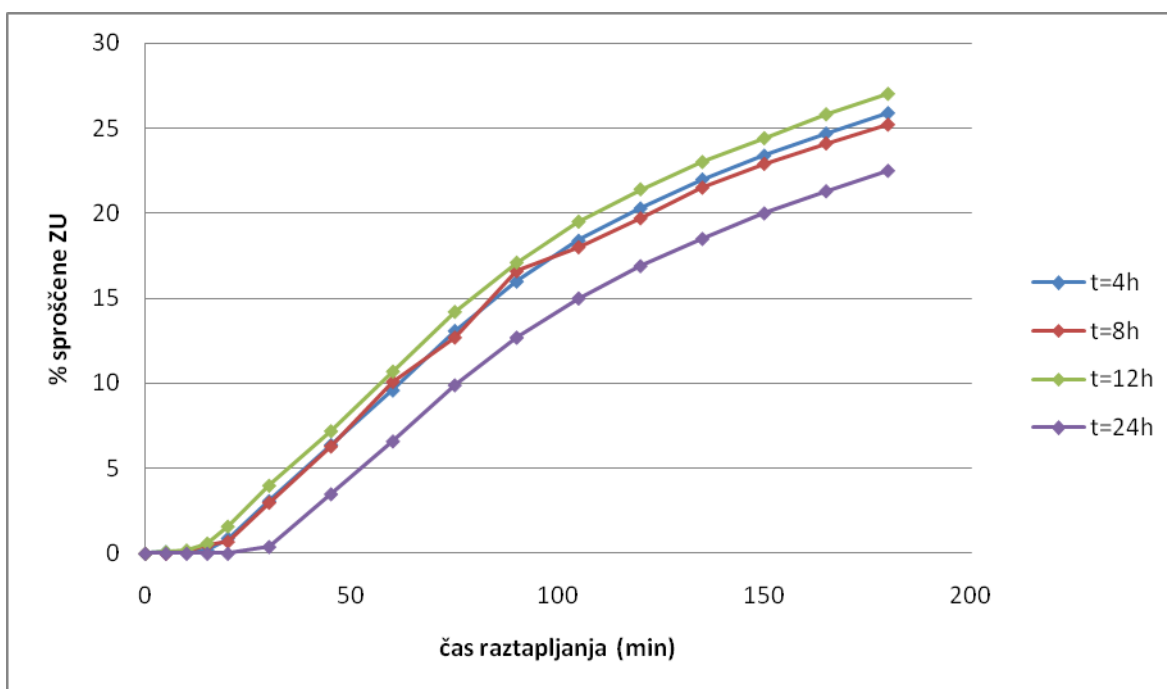
Slika 24: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 40°C in 50% RV (f_2 za najvišji in najnižji profil znaša 73,0)

▪ Relativna vlažnost 25%



Slika 25: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 40°C in 25% RV

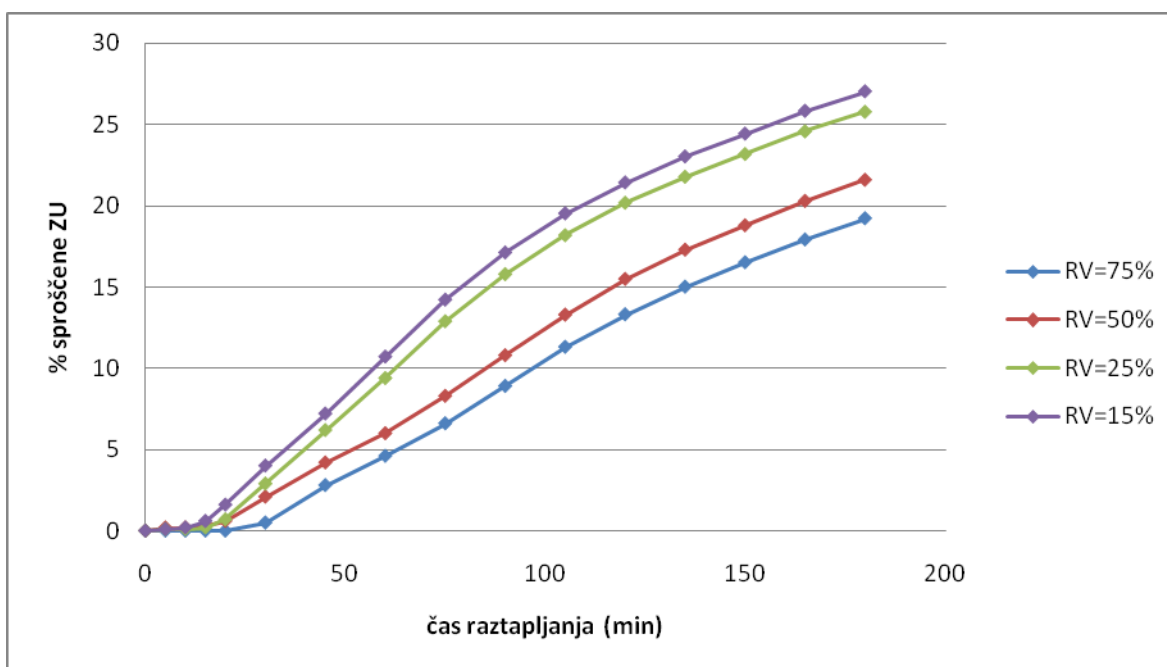
▪ **Relativna vlažnost 15%**



Slika 26: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 40°C in 15% RV

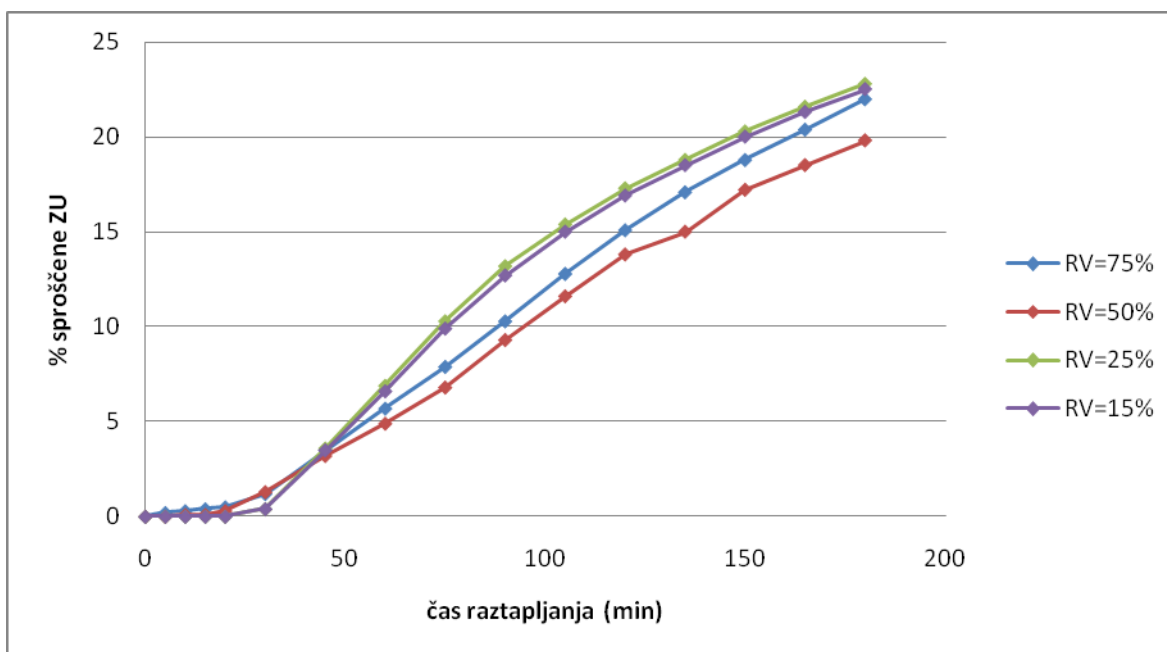
Za 12 ur temperirane pelete pri različnih RV opazimo, da se z višanjem RV profil sproščanja zdravilne učinkovine znižuje (slika 27). Tako je ta najnižji pri peletah, temperiranih pri 75% RV. Pri višji RV so pelete absorbirale več vlage in posledično se je polimerni film bolj utrdil. Pri večji vsebnosti vode, ki deluje kot mehčalo, pride namreč do boljšega premreženja polimernih verig. Pri 24 ur temperiranih peletah (slika 28) je podobno - pri višjih RV temperiranja je sproščanje zdravilne učinkovine počasnejše, čeprav razlika med profili sproščanja ni tako očitna kot pri 12 ur temperiranih peletah. To je razumljivo, saj daljši čas temperiranja že sam po sebi doprinese k znižanju profilov sproščanja. Zaključimo lahko, da k znižanju profilov sproščanja prispevata oba dejavnika, tako čas kot relativna vlažnost zraka.

▪ Čas temperiranja 12 ur



Slika 27: Primerjava profilov sproščanja za pelete, temperirane 12 ur pri različnih RV (f_2 za najvišji in najnižji profil znaša 56,4)

▪ Čas temperiranja 24 ur



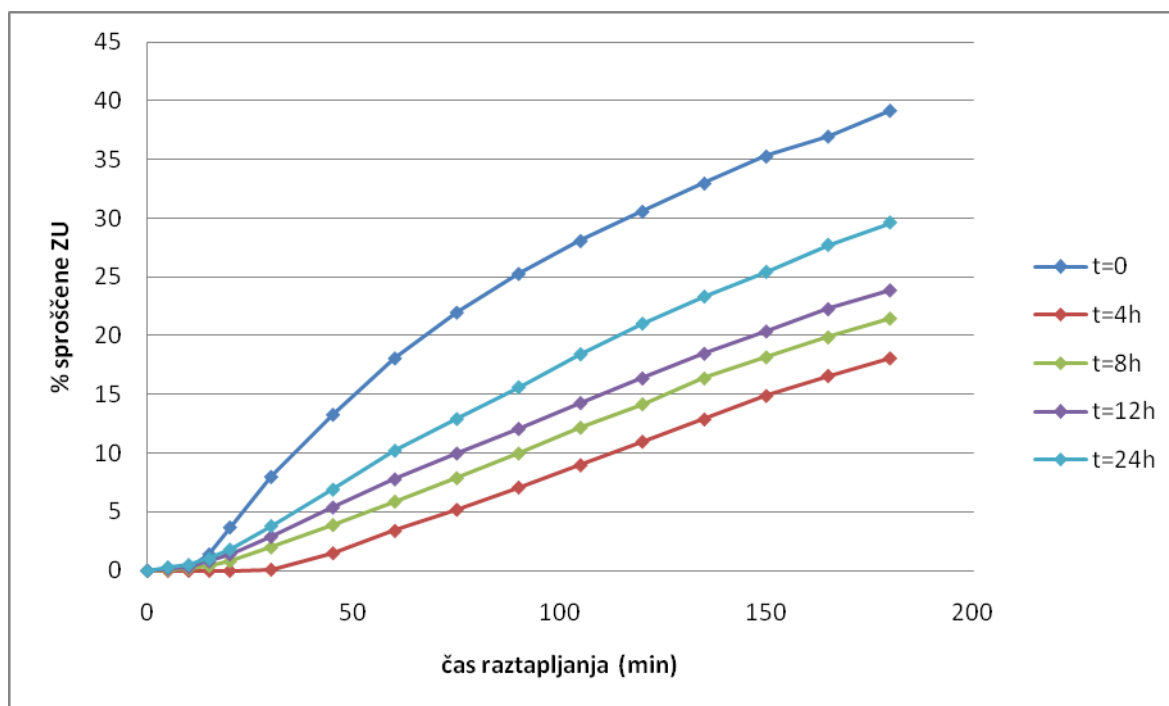
Slika 28: Primerjava profilov sproščanja za pelete, temperirane 24 ur pri različnih RV (f_2 za najvišji in najnižji profil znaša 75,7)

5.2.2 SPROŠČANJE IZ PELET, TEMPERIRANIH PRI 50°C

Ponovno smo preverili profil sproščanja za netemperirane pelete (slika 29). Če ta profil primerjamo s tistim za netemperirane pelete na sliki 22, ugotovimo, da je slednji precej višji. Med poskusi raztapljanja za netemperirane pelete je namreč minilo 14 dni in v tem času so se filmske obloge že nekoliko utrdile (pri sobnih pogojih). Posledično imajo pelete, ki smo jih raztapljali kasneje, nižji profil sproščanja. S primerjavo teh dveh profilov smo torej ugotovili, da koalescenca polimernih molekul v filmski oblogi poteka že pri sobni temperaturi in vlagi, vendar razumljivo bistveno počasneje kot pri ostrejših pogojih temperiranja. Zato bi bilo potrebno v nadaljevanju eksperimentalnega dela proučiti vpliv časa shranjevanja pri normalnih pogojih in pri znižani RV na profil sproščanja zdravilne učinkovine (po daljšem časovnem obdobju shranjevanja).

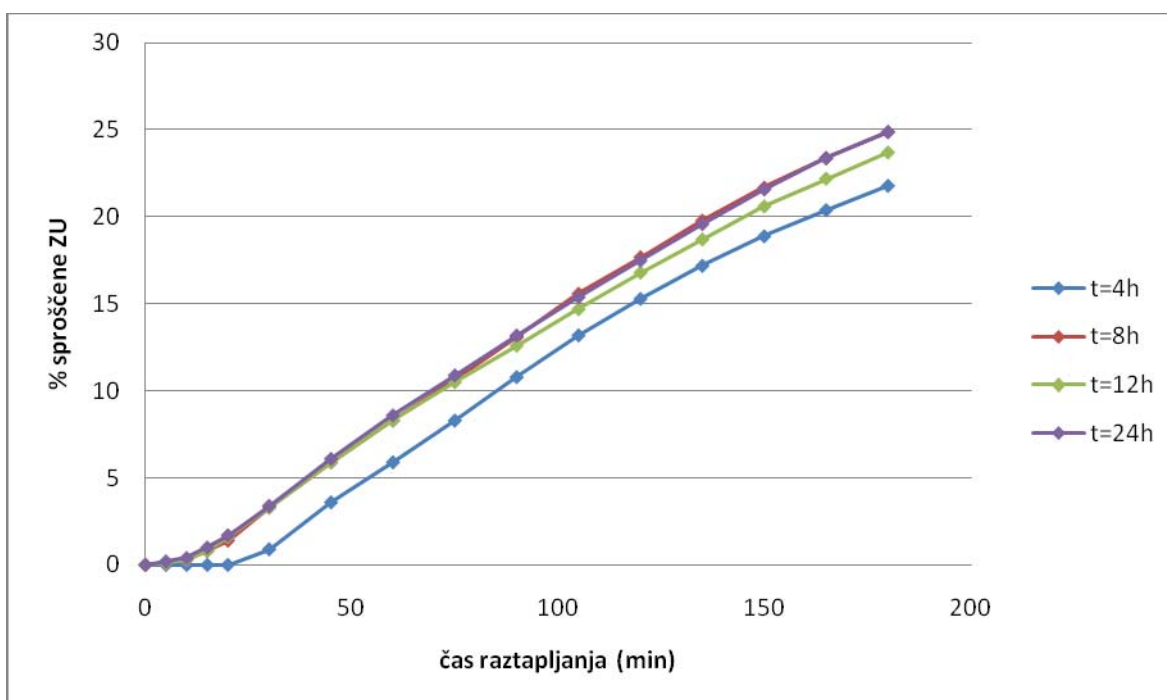
Za pelete, temperirane pri 50°C, opazimo naslednje: pri nižjih RV temperiranja (15 in 25%) še zaznamo nižanje profilov s časom temperiranja (sliki 31 in 32). Pri višjih RV pa se nasprotno s časom temperiranja profili sproščanja zdravilne učinkovine zvišujejo. To je še posebej očitno pri 75% RV (slika 29). Za dalj časa temperirane pelete pri povišani temperaturi in relativni vlažnosti smo opazili, da so se pelete zlepile med sabo, kar je lahko privedlo do poškodb obloge. Na ta način lahko razložimo hitrejše sproščanje zdravilne učinkovine iz teh pelet.

▪ Relativna vlažnost 75%



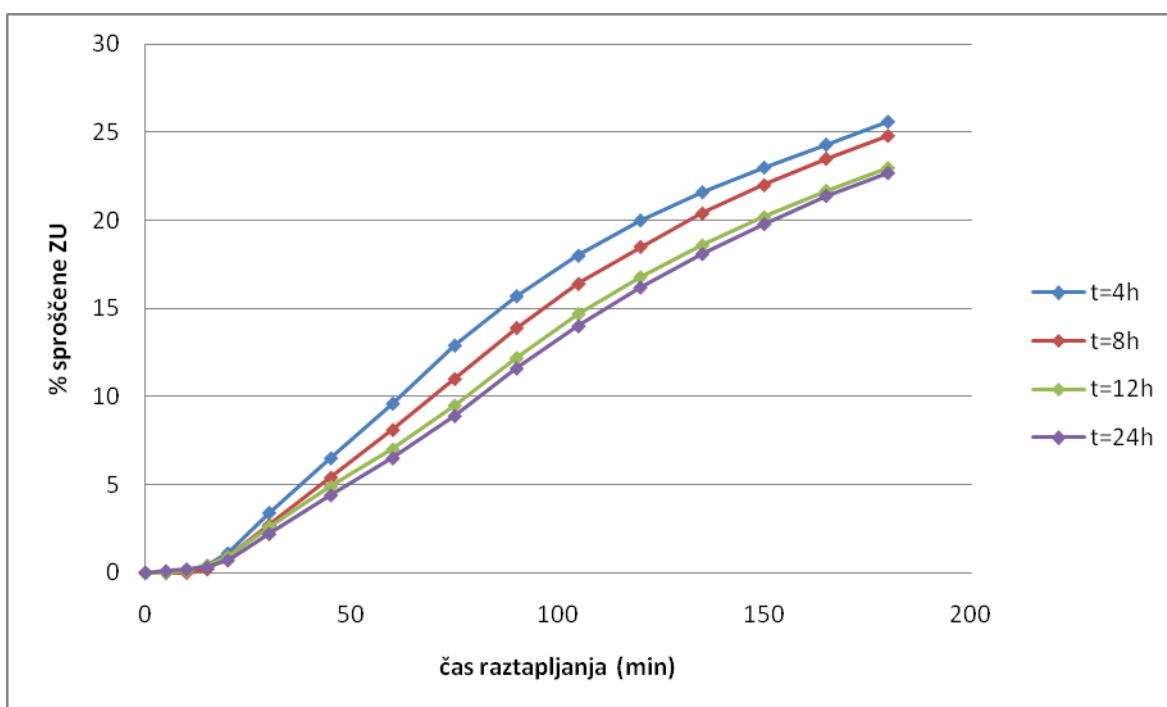
Slika 29: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 50°C in 75% RV, in za netemperirane pelete (f_2 za profila 24h in 4h je 50,7)

▪ Relativna vlažnost 50%



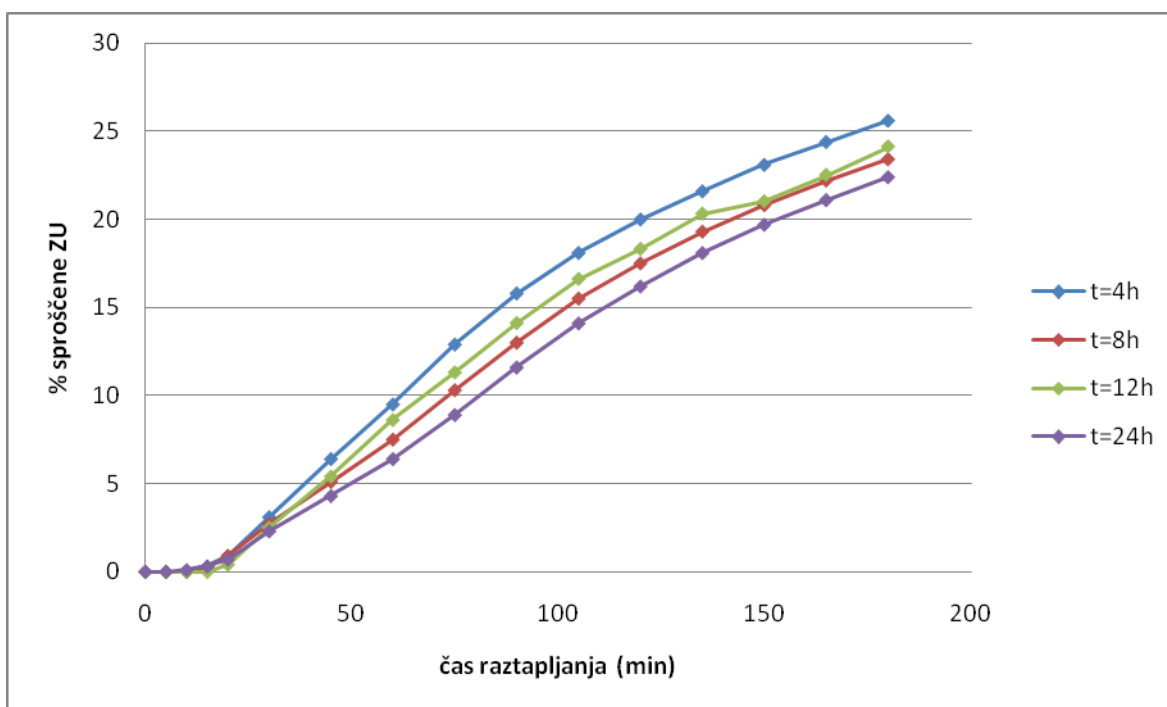
Slika 30: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 50°C in 50% RV (f_2 za najvišji in najnižji profil znaša 77,4)

▪ Relativna vlažnost 25%



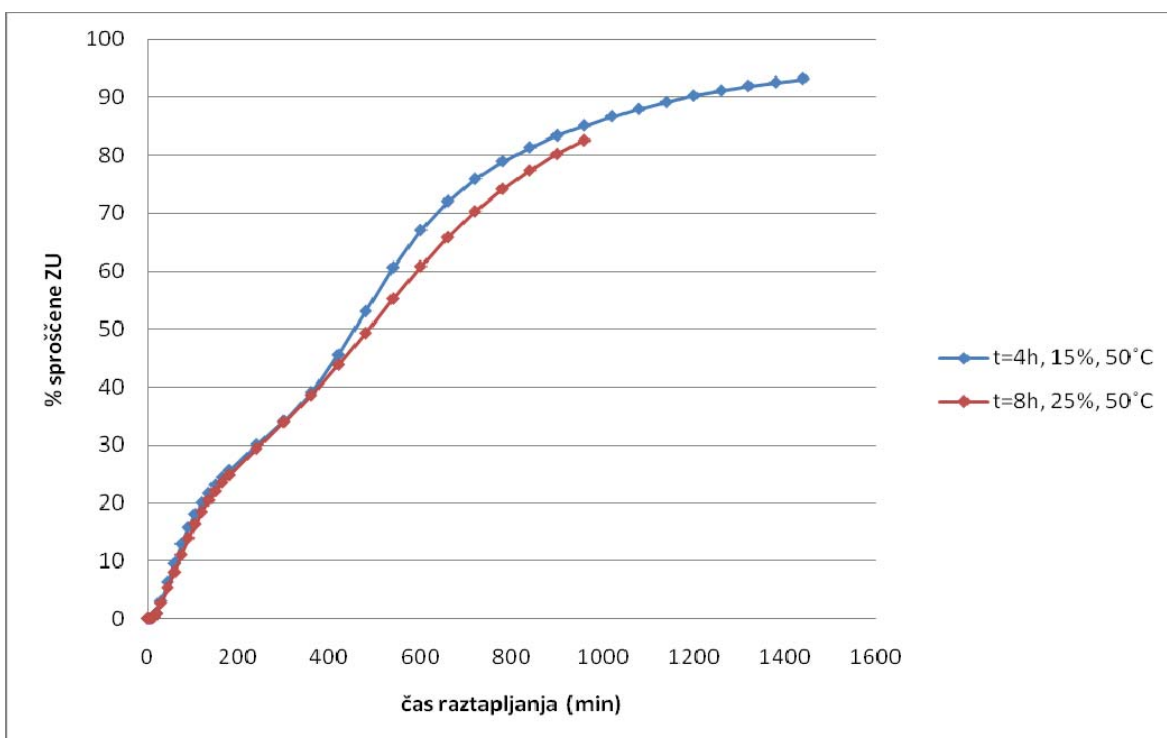
Slika 31: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 50°C in 25% RV

▪ Relativna vlažnost 15%



Slika 32: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 50°C in 15% RV

Na spodnji sliki sta prikazana profila sproščanja za dva vzorca pelet, ki smo jih raztapljali 16 oz. 24 ur. Ugotovili smo, da se učinkovina tudi v kasnejših časih ustrezno sprošča.

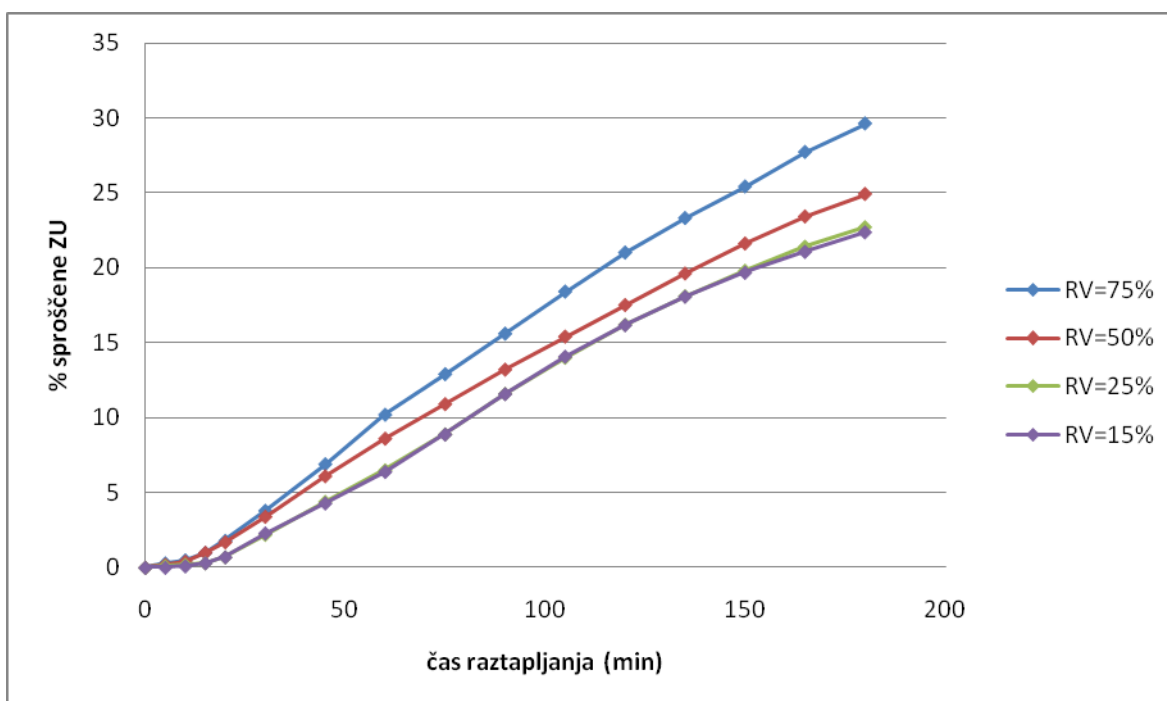


Slika 33: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane 4 ure pri 50°C in 15% RV ter 8 ur pri 50°C in 25% RV

Na sliki 34, ki prikazuje profile sproščanja za 24 ur temperirane pelete pri različnih RV, vidimo, da je najvišji profil za pelete, temperirane pri 75% RV. Sklepamo lahko, da ostrejši pogoji temperiranja (24 ur pri višji temperaturi in višji RV) posredno privedejo do hitrejšega sproščanja zdravilne učinkovine.

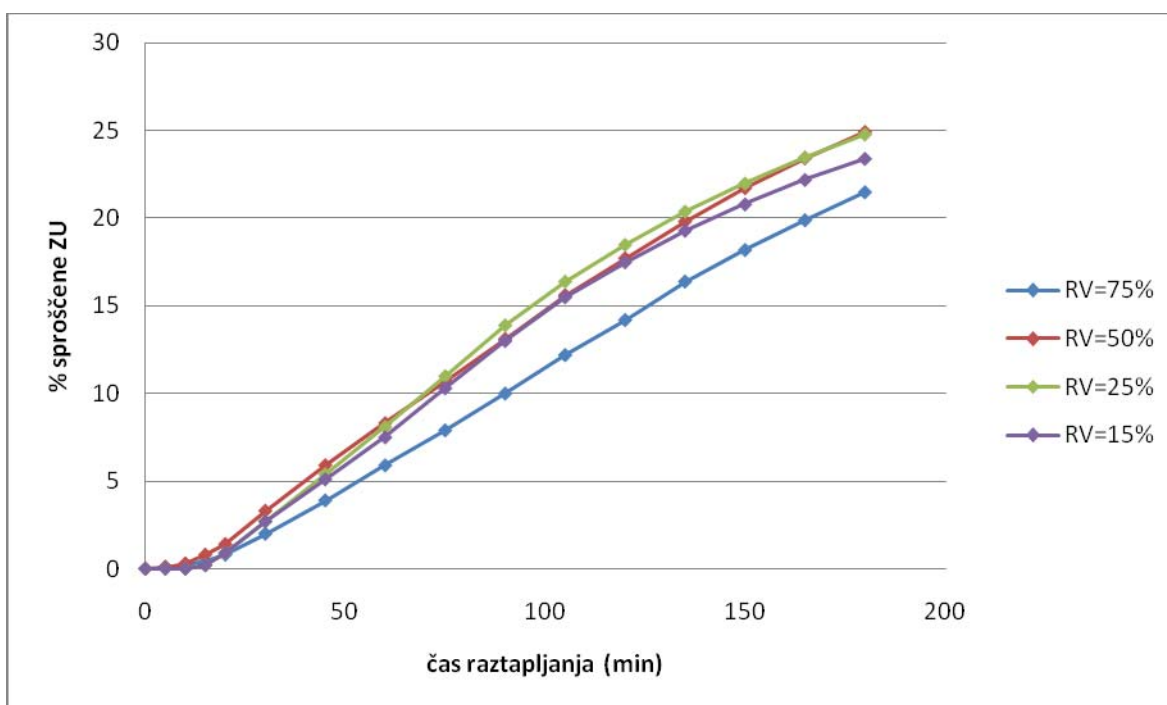
Za 8 ur temperirane pelete pri 50°C pa ugotovimo, da je profil sproščanja najnižji pri 75% RV (slika 35). V 8 urah temperiranja pri zvišani temperaturi in RV se filmske obloge očitno še ne poškodujejo v taki meri, da bi to povzročilo hitrejše sproščanje zdravilne učinkovine.

▪ Čas temperiranja 24 ur



Slika 34: Primerjava profilov sproščanja za pelete, temperirane 24 ur pri različnih RV (f_2 za najvišji in najnižji profil znaša 62,8)

▪ Čas temperiranja 8 ur

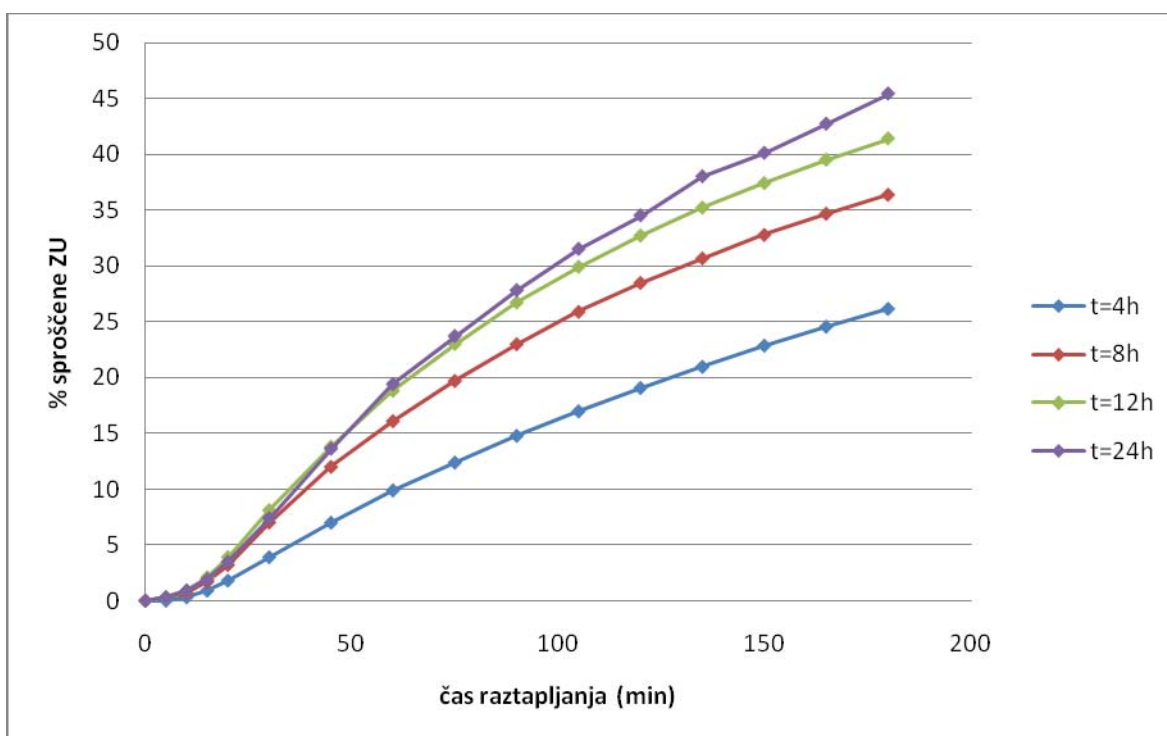


Slika 35: Primerjava profilov sproščanja za pelete, temperirane 8 ur pri različnih RV (f_2 za najvišji in najnižji profil znaša 72,7)

5.2.3 SPROŠČANJE IZ PELET, TEMPERIRANIH PRI 60°C

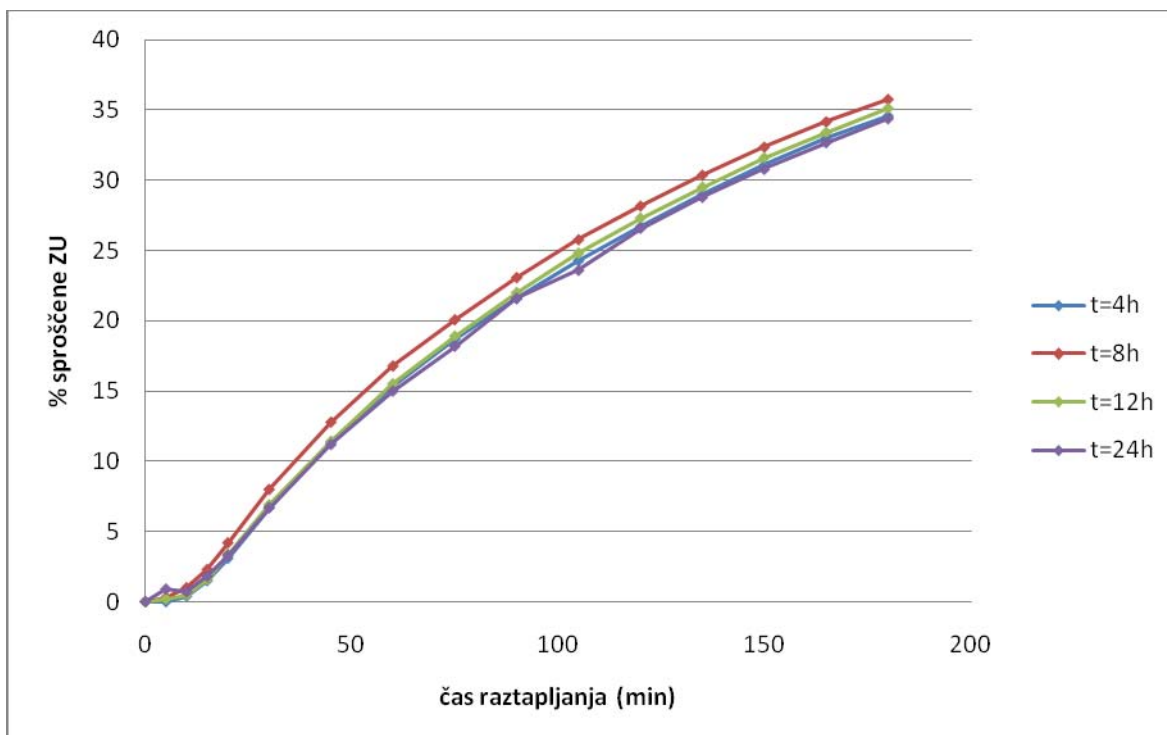
Le pri 75% RV opazimo večje razlike med profili sproščanja za pelete, temperirane pri 60°C. Na sliki 36 vidimo, da se profili zvišujejo z daljšanjem časa temperiranja. To je pričakovano, saj se je podobno zgodilo že pri peletah, temperiranih pri 50°C. Pri nižjih RV pa sta profila za 12 in 24 ur temperirane pelete nižja kot za krajši čas temperiranja (sliki 38 in 39). Ostri pogoji temperiranja verjetno povzročijo poškodbe v oblogah in zato se zdravilna učinkovina hitreje sprosti. Tudi s primerjavo profilov za 24 ur temperirane pelete pri različnih RV (slika 40) ugotovimo, da je najvišji profil za pelete, ki so bile izpostavljene 75% RV. Za krajši čas temperiranja (8 ur) se profila za pelete, temperirane pri 50 in 75% RV, skoraj prekrivata in sta višja kot za pelete, temperirane pri nižjih RV (slika 41). Za enak čas temperiranja pri 50°C pa je profil najnižji za 75% RV (slika 35). Opazen je torej vpliv povišane temperature na prepustnost filmskih oblog (med 8-urnim temperiranjem pri 75% RV in 60°C postanejo obloge bolj prepustne kot pri enakih pogojih pri 50°C).

▪ Relativna vlažnost 75%



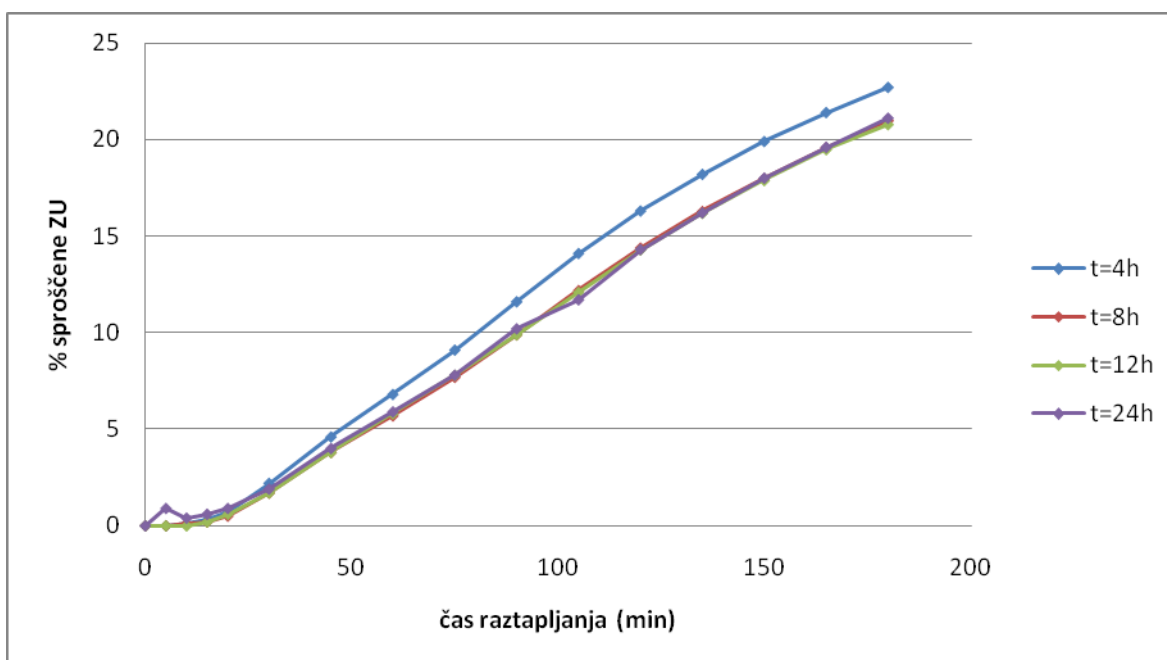
Slika 36: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 60°C in 75% RV (f_2 za najvišji in najnižji profil znaša 40,8)

▪ Relativna vlažnost 50%



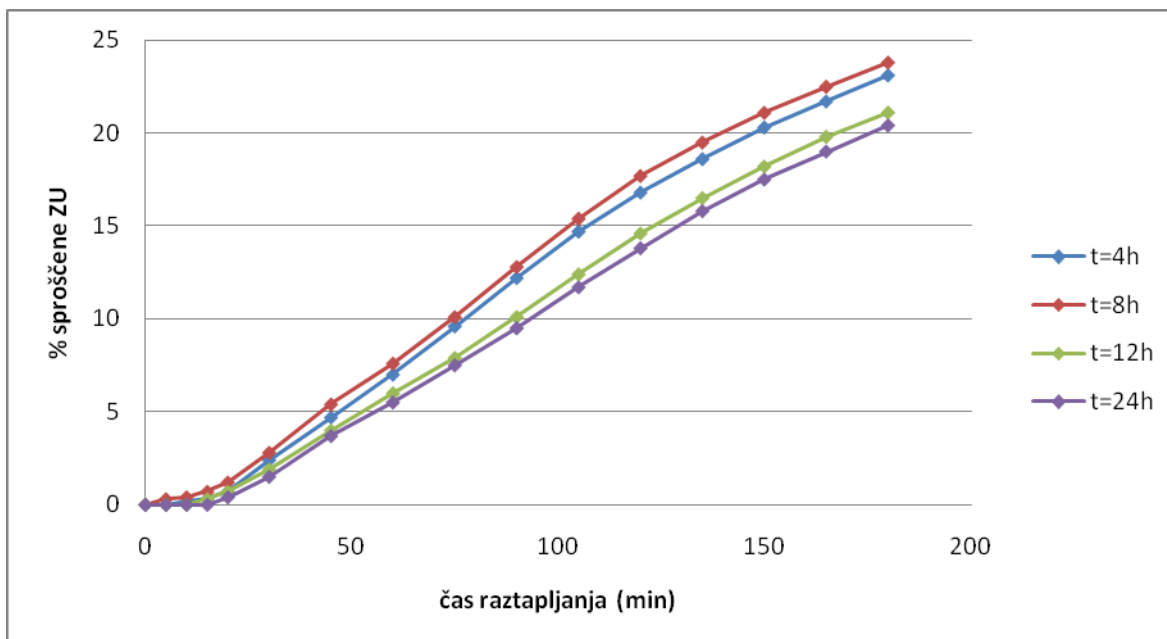
Slika 37: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 60°C in 50% RV

▪ Relativna vlažnost 25%



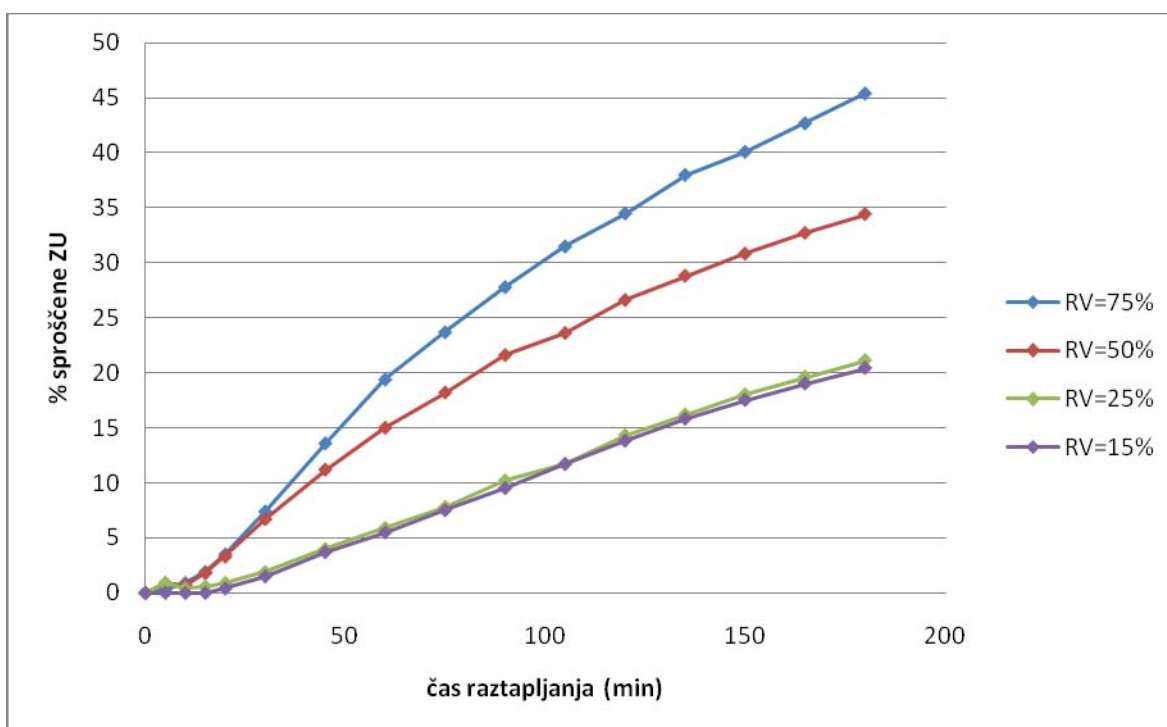
Slika 38: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 60°C in 25% RV

▪ Relativna vlažnost 15%



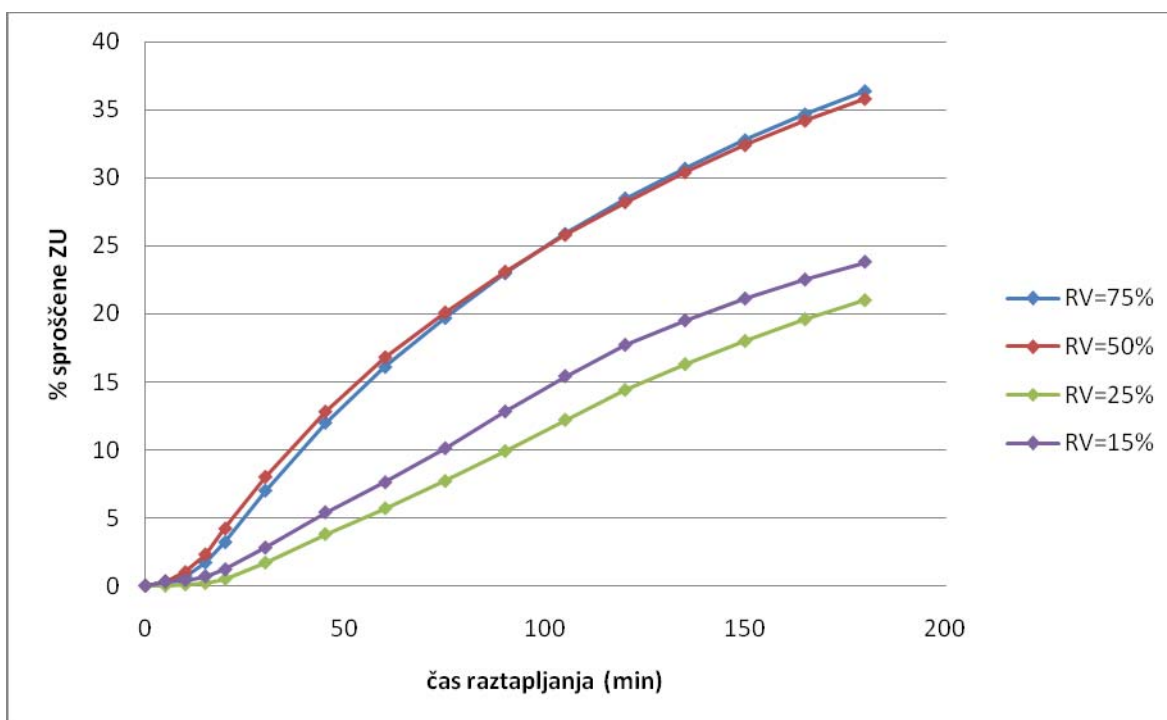
Slika 39: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete, temperirane pri 60°C in 15% RV (f_2 za najvišji in najnižji profil znaša 73,6)

▪ Čas temperiranja 24 ur



Slika 40: Primerjava profilov sproščanja za pelete, temperirane 24 ur pri različnih RV (f_2 za pelete, temperirane pri 50 in 15% RV, znaša 45,5)

▪ Čas temperiranja 8 ur



Slika 41: Primerjava profilov sproščanja za pelete, temperirane 8 ur pri različnih RV

5.2.4 VPLIV POSAMEZNIH PARAMETROV TEMPERIRANJA NA PROFIL SPROŠČANJA

V smislu doseganja podaljšanega sproščanja čas temperiranja ni kritičen parameter, razen pri visokih temperaturah in visokih relativnih vlažnostih, ko se profili sproščanja s časom temperiranja zvišujejo. Tudi sama vlažnost zraka ni najbolj pomemben parameter, saj so razlike med profili sproščanja za pelete, temperirane pri različnih RV, majhne. Vendar pa so te razlike večje pri povišani temperaturi (60°C). Relativna vlažnost pomembno vpliva na hitrost sproščanja zdravilne učinkovine v interakciji s temperaturo. Z višanjem temperature pri nizkih vlažnostih profil pada, pri višjih vlažnostih (50 in 75%) pa narašča. Višja RV je ugodna, vendar samo pri nižji temperaturi. Za temperiranje pelet s podaljšanim sproščanjem je najbolj neugodna kombinacija visoke temperature in visoke RV. Od posameznih parametrov je najbolj kritična temperatura, saj v največji meri vpliva na hitrost sproščanja zdravilne učinkovine. Vpliv temperature je podrobneje opisan v naslednjem podpoglavju.

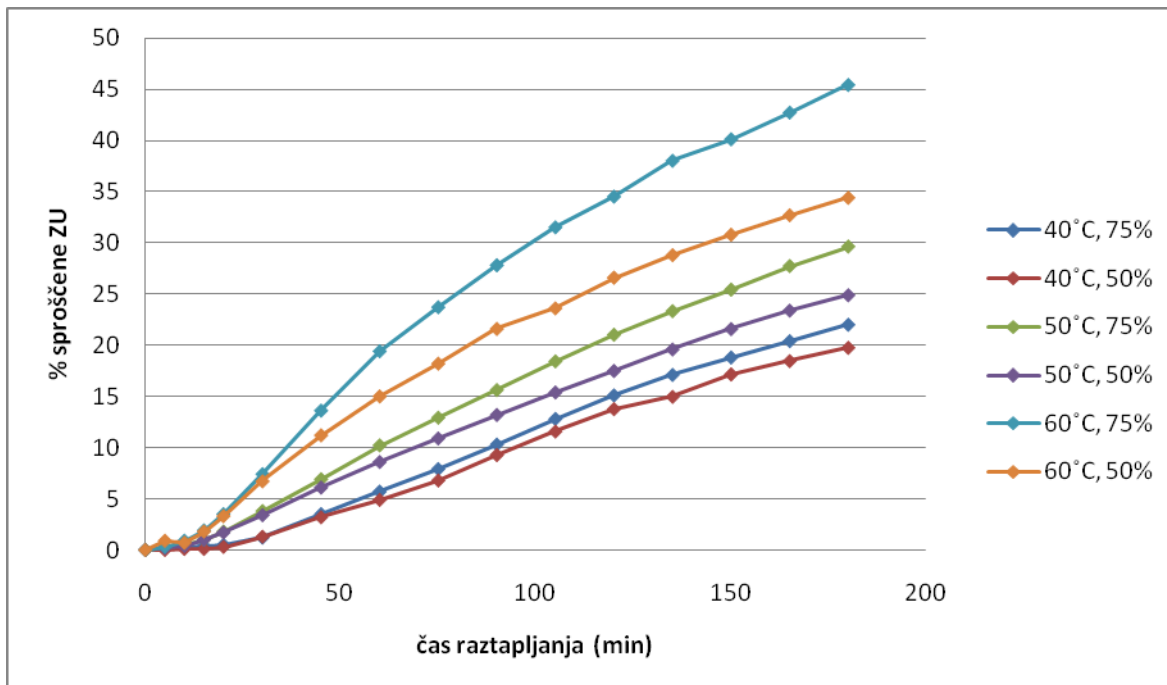
5.2.4.1 Vpliv temperature na prepustnost obloge

Na sliki 42 je primerjava profilov sproščanja za pelete, temperirane 24 ur pri višjih RV ter različnih temperaturah. Opazimo, da so pri višjih temperaturah tudi profili sproščanja zdravilne učinkovine višji. Profila za pelete, temperirane pri 60°C, sta precej višja od ostalih (sploh profil za 75% RV). Za pelete, temperirane 24 ur pri 50°C, opazimo hitrejše sproščanje zdravilne učinkovine v primerjavi s peletami, temperiranimi 24 ur pri 40°C. Pri vseh treh temperaturah so profili nižji za pelete, temperirane pri nižji, torej 50% RV. To sicer ni v skladu s predpostavko, da se pri višji RV polimerni film bolj utrdi (in je profil zato nižji), vendar v tem primeru je čas temperiranja (24 ur) tisti parameter, ki neugodno vpliva na obloge s podaljšanim sproščanjem. Na sliki 43 vidimo, da je tudi za 12 ur temperirane pelete pri 60°C profil nižji pri 50% RV, medtem ko je za 12 ur temperirane pelete pri 40°C profil sproščanja nižji pri 75% RV. S to primerjavo se še bolj očitno pokaže vpliv povišane temperature na spremembo prepustnosti obloge.

Temperatura je tisti parameter, ki najbolj vpliva na lastnosti pelet s podaljšanim sproščanjem, saj niti čas niti relativna vlažnost sama po sebi ne vplivata v tolikšni meri kot temperatura. Najpomembnejša je interakcija temperature in RV - kombinacija visoke temperature in visoke RV je najbolj neugodna, medtem ko s temperiranjem pri nižji

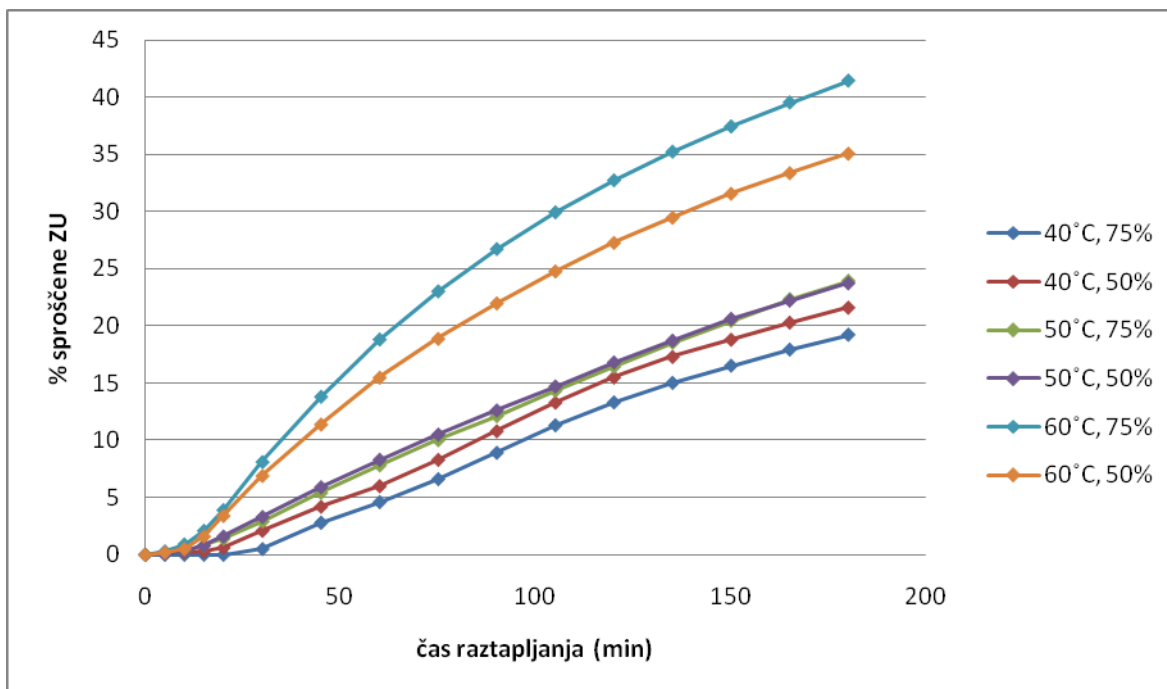
temperaturi in visoki RV pomembno prispevamo k znižanju hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine.

▪ Čas temperiranja 24 ur



Slika 42: Primerjava profilov sproščanja za pelete, temperirane 24 ur pri različnih pogojih

▪ Čas temperiranja 12 ur



Slika 43: Primerjava profilov sproščanja za pelete, temperirane 12 ur pri različnih pogojih

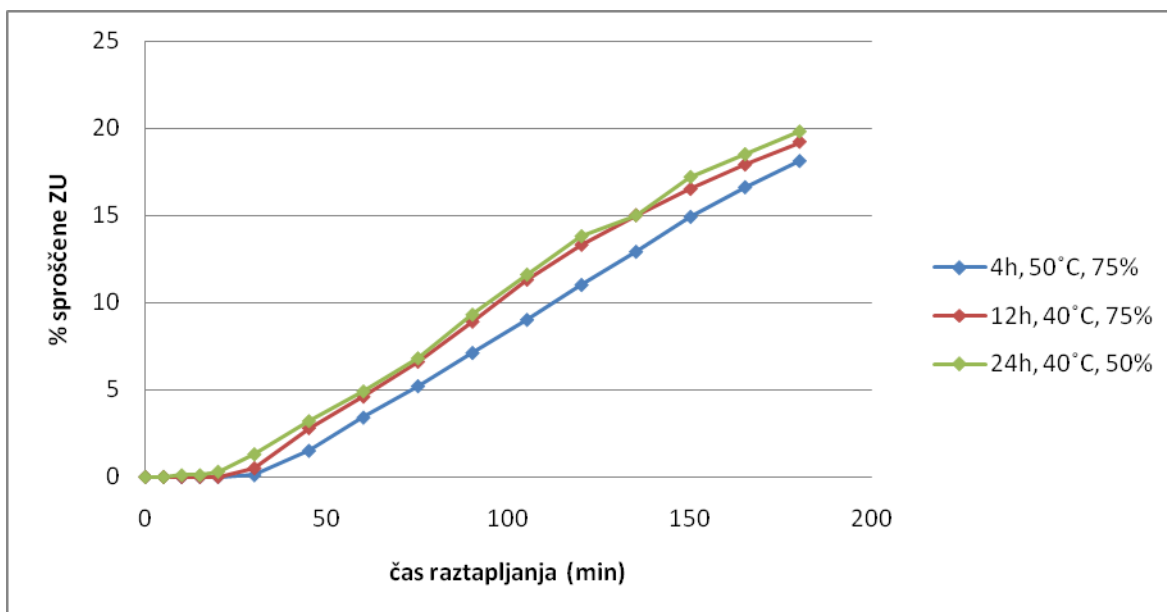
5.2.5 PELETE Z NAJNIŽJIMI PROFILI SPROŠČANJA

S primerjavo pelet, pri katerih smo zasledili najnižje profile sproščanja zdravilne učinkovine, smo želeli izbrati tiste pogoje, ki so za temperiranje pelet s podaljšanim sproščanjem najbolj primerni. V preglednici 22 so navedeni pogoji temperiranja za pelete z najnižjimi profili sproščanja ter v odstotkih izražene količine zdravilne učinkovine, ki so se iz teh pelet sprostile v treh urah. Navedeni so tudi podatki o vsebnosti vlage (izguba pri sušenju).

Preglednica 22: Pelete z najnižjimi profili sproščanja

pogoji temperiranja	% sproščene ZU po 3 urah	izguba pri sušenju (%)
4h, 50°C, 75%	18,1	1,21
12h, 40°C, 75%	19,2	1,82
24h, 40°C, 50%	19,8	1,29

Na sliki 44 so prikazani profili sproščanja za te pelete. Vidimo, da visoka RV ugodno vpliva na podaljšanje časa sproščanja, vendar z določenimi omejitvami. Tako za temperiranje pelet pri visoki RV (50 ali 75%) ne smemo uporabiti temperature nad 50°C. Z vidika doseganja podaljšane sproščanja je temperiranje pri 50°C primerno le, če traja krajši čas. Zaradi možnosti pojava kemijske nestabilnosti zdravilne učinkovine pri 50°C lahko temperaturo 40°C označimo za bolj primerno. S primerjavo pelet, temperiranih pri 40°C, ugotovimo, da so se pelete med 12-urnim temperiranjem pri 75% RV bolj navlažile kot med 24-urnim temperiranjem pri 50% RV (preglednica 22). 75% RV ni najbolj optimalna, saj lahko večja vsebnost vlage v peletah prispeva k nestabilnosti zdravilne učinkovine. Na podlagi naših rezultatov lahko zaključimo, da so za temperiranje pelet s podaljšanim sproščanjem najbolj primerni naslednji pogoji: 24 ur, 40°C in 50% RV. Vendar pa je potrebno preveriti, ali so ti pogoji (temperatura, RV) primerni za izbrane zdravilne učinkovine. V primeru naše zdravilne učinkovine smo ugotovili, da ni prišlo do porasta vsebnosti razpadnih produktov med procesom temperiranja. Ustreznost predlaganih pogojev temperiranja bo v nadaljevanju našega dela potrebno še preveriti z analizo vzorca temperiranih pelet po shranjevanju v daljšem časovnem obdobju - v okviru roka uporabe.

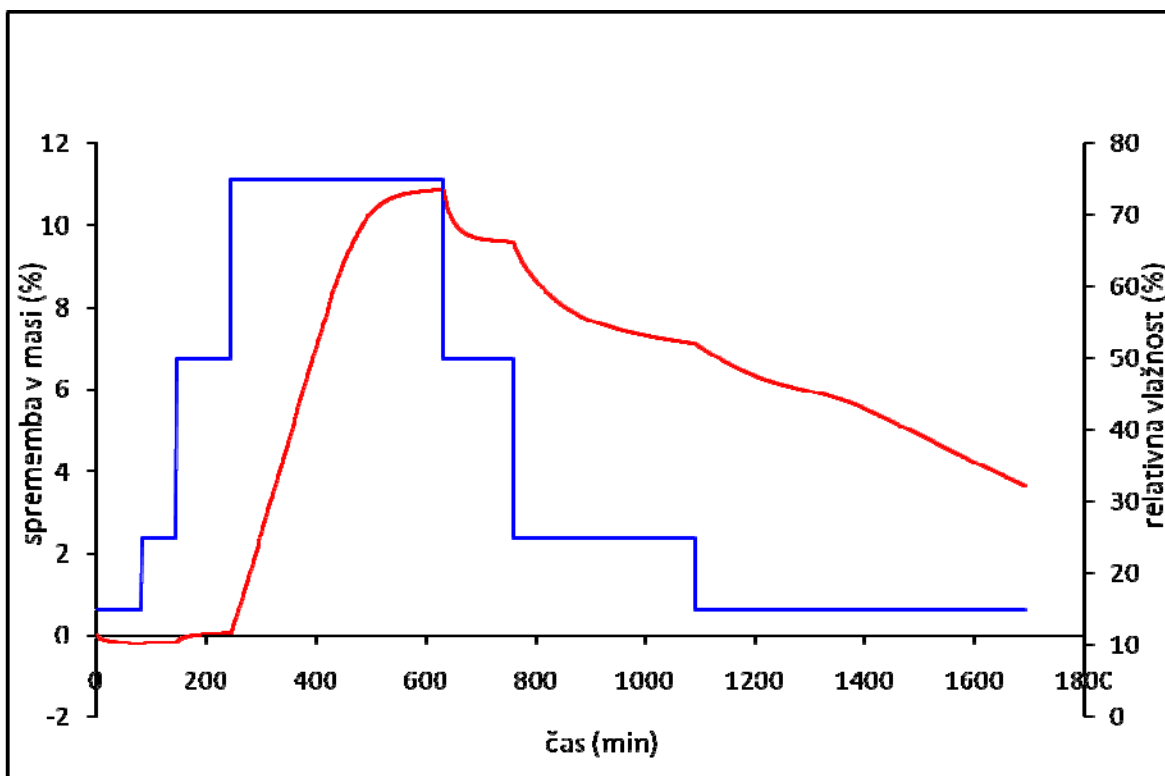


Slika 44: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa raztapljanja za pelete z najnižjimi profili sproščanja (f_2 za najvišji in najnižji profil znaša 81,8)

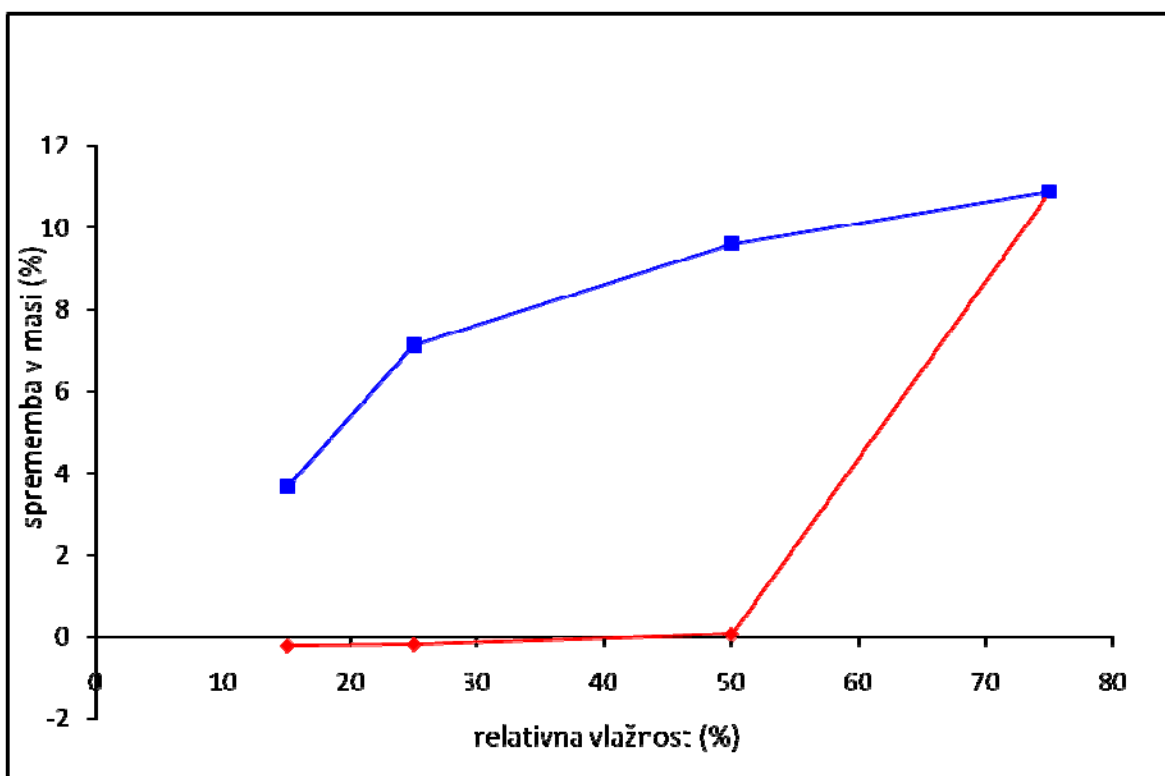
5.3 REZULTATI DVS ANALIZE

Namen DVS analize je bil preveriti vpliv relativne vlažnosti na pelete in rezultate korelirati z rezultati preskusa izgube pri sušenju. Z DVS analizo smo merili časovno odvisne spremembe v masi filmsko obloženih netemperiranih pelet, potem ko smo jih izpostavili postopnemu spreminjanju relativne vlažnosti. Pogoji, da se določena vrednost RV spremeni na naslednjo (npr. iz 15% na 25%), je, da se v eni uri masa vzorca ne spremeni za več kot 0,001% na minuto.

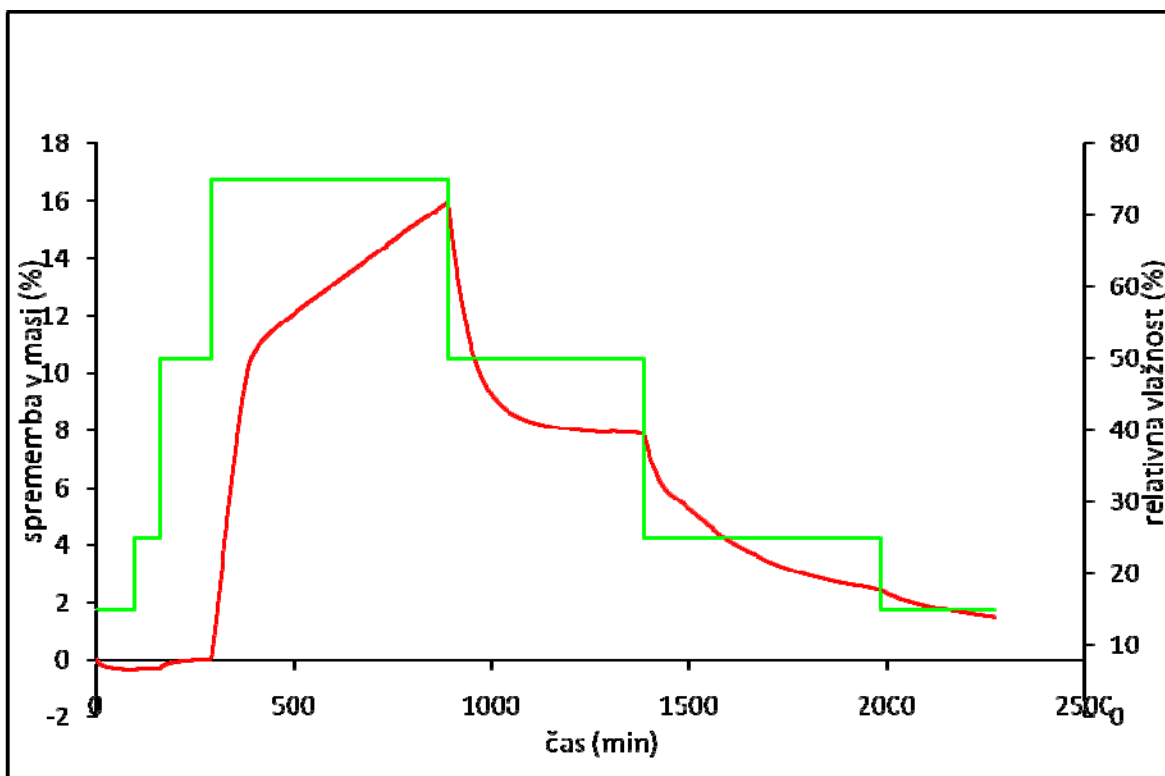
DVS analizo smo izvedli pri sobni temperaturi (slika 45) in pri temperaturi 40°C (slika 47). V obeh primerih je bila hitrost vlaženja pelet (med naraščanjem RV) večja kot hitrost sušenja (med zniževanjem RV). Razlika v hitrosti vlaženja in sušenja pelet je razvidna tudi iz grafov 46 in 48, ki prikazujeta sorpcijsko (rdeča krivulja) in desorpcijsko izotermo (modra krivulja). Razlika med obema izotermama, imenovana histereza, je večja pri sobni temperaturi (slika 46) kot pri 40°C (slika 48). Če primerjamo samo hitrost desorpcije pri obeh temperaturah, ugotovimo, da je ta večja pri 40°C in posledično je histereza pri tej temperaturi manjša (hitrost sorpcije je v obeh primerih približno enaka). To potrdimo z rezultati preskusa izgube pri sušenju, saj so se pelete, temperirane pri 40°C in nižjih RV (15 in 25%) sušile - vsebovale so manj vlage kot netemperirane pelete (preglednici 14 in 17).



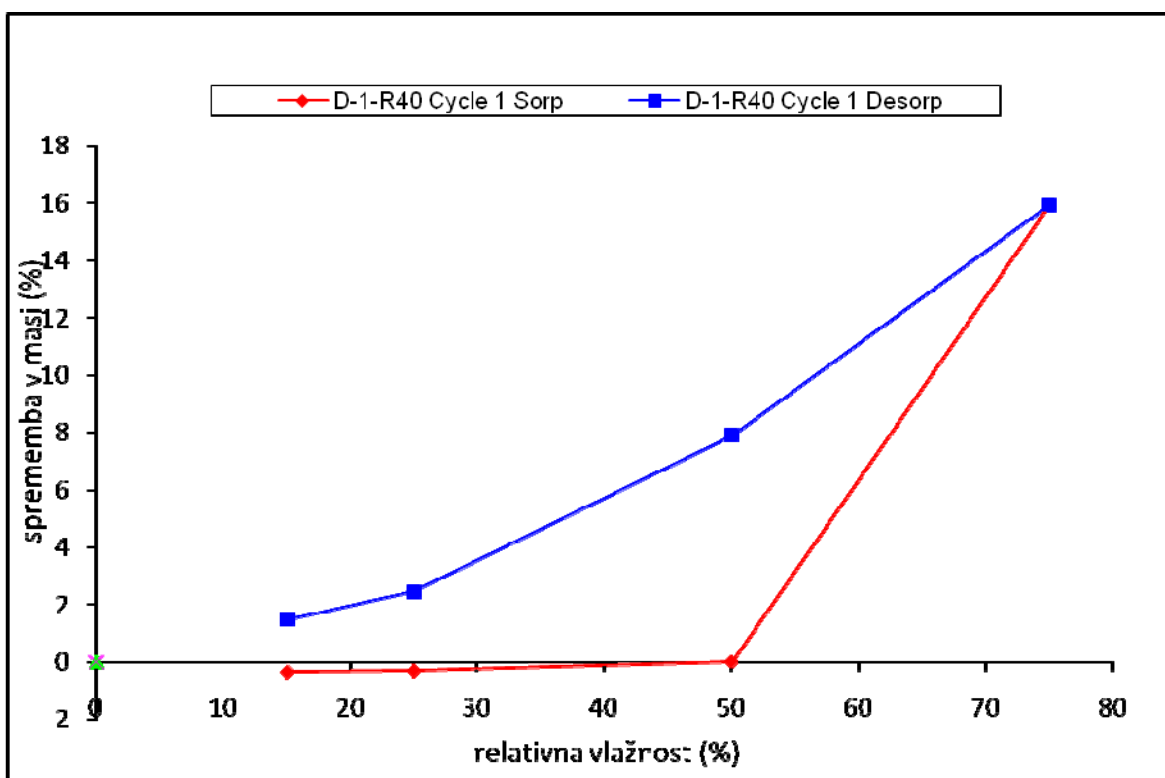
Slika 45: V odstotkih izražena sprememba mase pelet kot funkcija spreminjanja relativne vlažnosti pri sobni temperaturi



Slika 46: Sorpcijska in desorpcijska izoterma (sobna temperatura)



Slika 47: V odstotkih izražena sprememba mase pelet kot funkcija spreminjanja relativne vlažnosti pri temperaturi 40°C



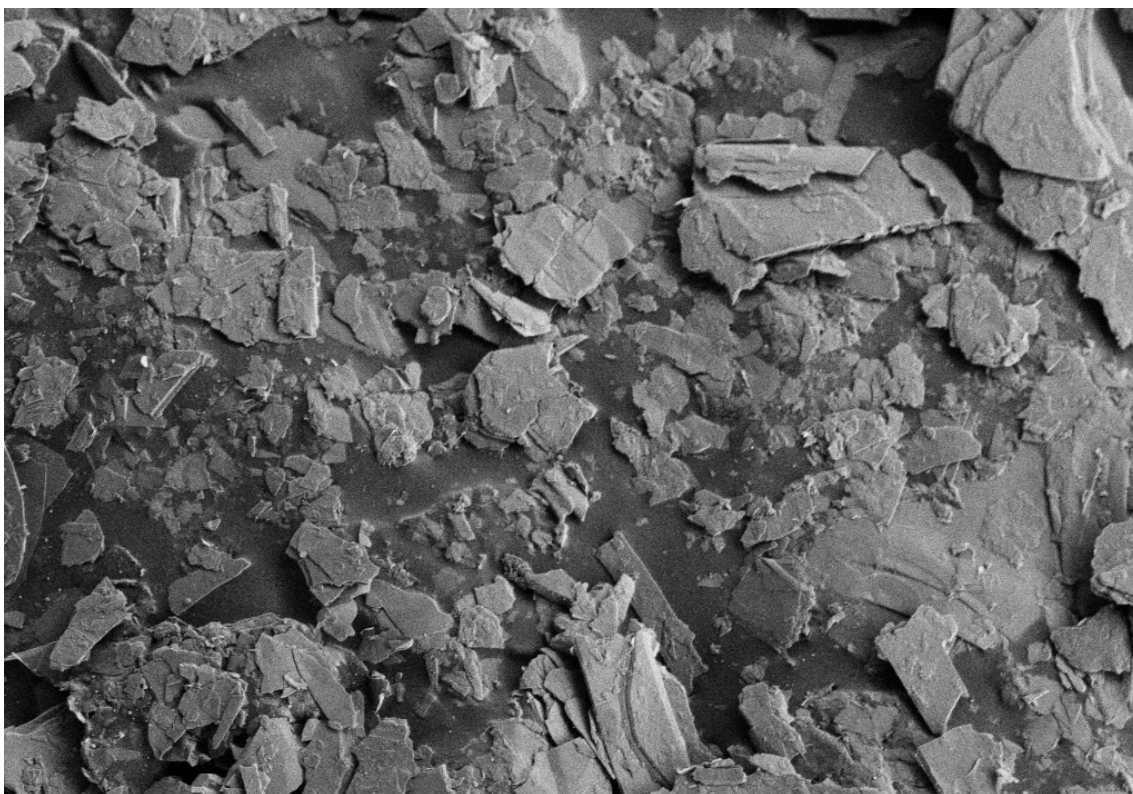
Slika 48: Sorpcijska in desorpcijska izoterma (temperatura 40°C)

5.4 REZULTATI SEM

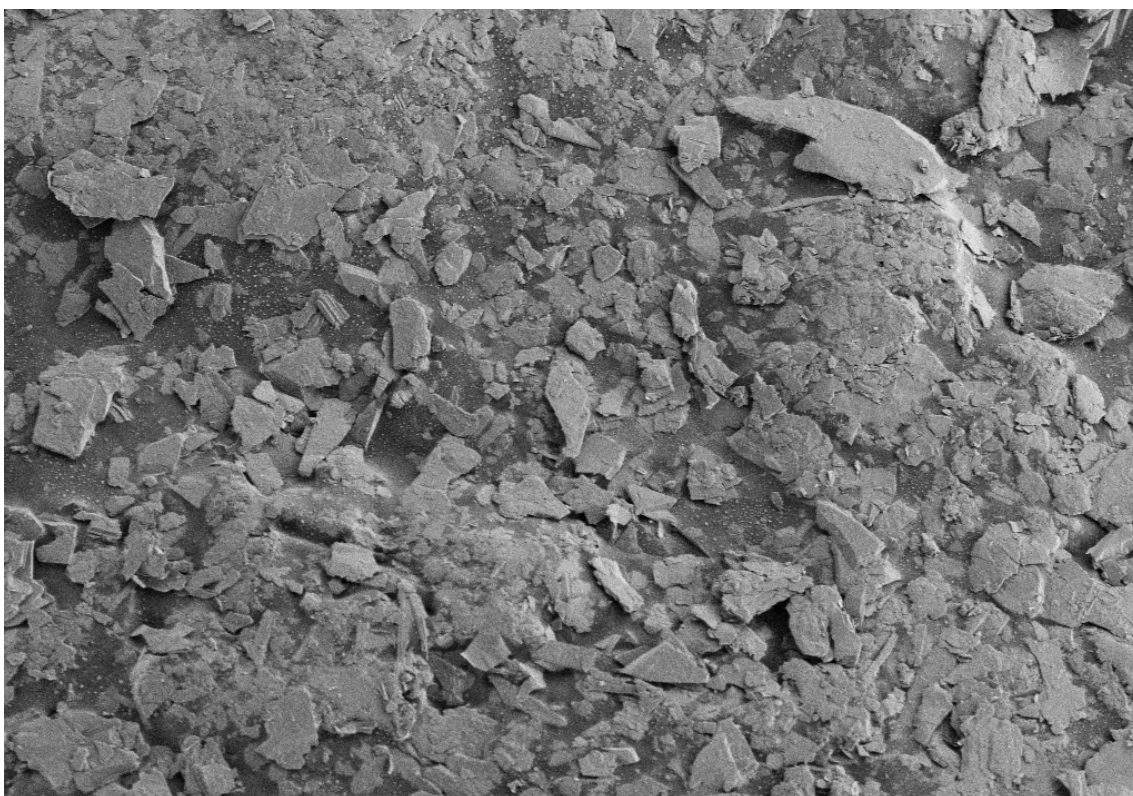
S pomočjo vrstičnega elektronskega mikroskopa smo posneli površino netemperiranih in temperiranih pelet, za katere smo s preskusi raztapljanja opazili najnižji in najvišji profil sproščanja zdravilne učinkovine. Želeli smo ugotoviti vzrok za višje profile. Z elementno analizo smo določili, katere snovi se nahajajo na površini teh pelet in v kolikšnem deležu (preglednica 23). Ogljik in kisik sta v največji meri prisotna v polimeru (Eudragit® RL/RS), zato lahko rečemo, da predstavljata polimer. Natrij se v obliki kationa nahaja izključno v zdravilni učinkovini. Klor je prisoten tako v zdravilni učinkovini kot v polimeru (v monomeru etiltrimetilamonijev metakrilat klorid), pri čemer je njegov delež v polimeru zanemarljivo majhen. Mg, Al in Si pa so atomi smukca. Pri peletah z najnižjim profilom sproščanja smo na površini opazili delce smukca in polimer, delcev zdravilne učinkovine pa ne (slika 50). Na površini temperirane pelete z najvišjim profilom pa smo pod elektronskim mikroskopom videli tudi kristale zdravilne učinkovine (slika 51). Ti so še bolj vidni na sliki 52, ki je posneta pri večji povečavi. Na podlagi SEM slik in rezultatov elementne analize za pelete, temperirane 24 ur pri 60°C in 75% RV (prisotnost zdravilne učinkovine na površini in večji masni delež Na in Cl), potrdimo povečano prepustnost filmske obloge, ki smo jo ugotovili že s preskusom raztapljanja (višji profil sproščanja). Predvidevamo, da so višji profili sproščanja posledica raztapljanja zdravilne učinkovine in prehajanja le-te v oblogo.

Preglednica 23: Masni deleži elementov na površini filmske obloge (%)

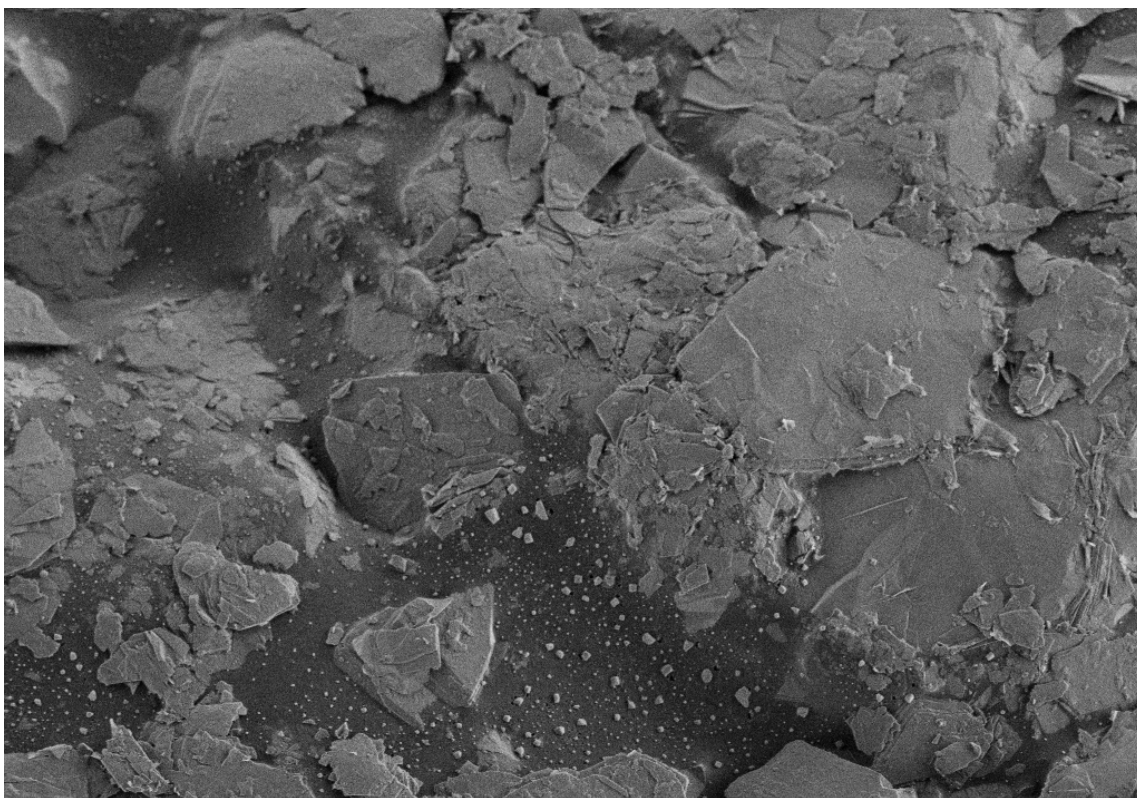
element / pogoji temp.	C	O	Na	Mg	Al	Si	Cl
t=0h	30	52,3	0,2	7,7	0,4	9,2	0,2
4h,50°C,75%	32,1	50,2	0,3	7,4	0,3	9,3	0,4
24h,60°C,75%	30	45,5	0,5	9	0,5	13,1	1,5



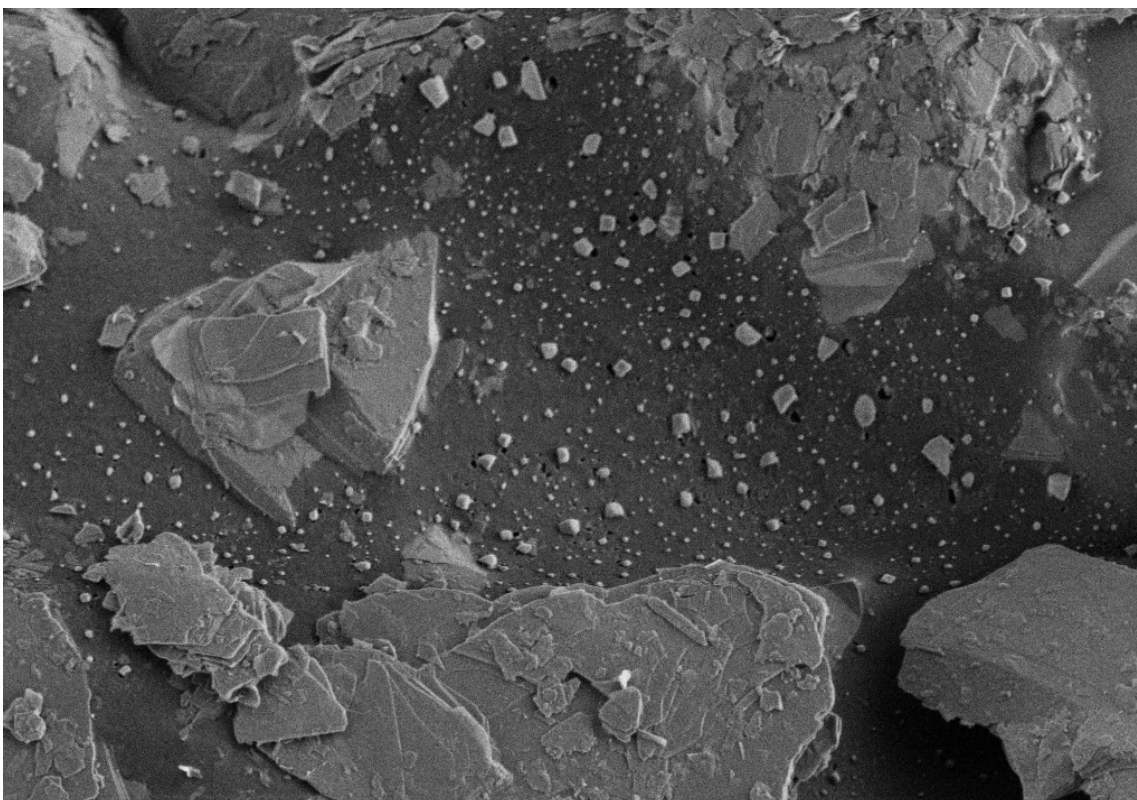
Slika 49: Površina netemperirane pelete



Slika 50: Površina pelete, temperirane 4 ure pri 50°C in 75% RV (najnižji profil sproščanja)



Slika 51: Površina pelete, temperirane 24 ur pri 60°C in 75% RV (najvišji profil sproščanja)



Slika 52: Površina pelete, temperirane 24 ur pri 60°C in 75% RV (posneto pri večji povečavi)

6 ZAKLJUČEK

Pri našem delu smo spoznali, kako temperiranje vpliva na lastnosti filmskih oblog iz polimetakrilatov. S temperiranjem pospešimo tvorbo kompaktnega filma in tako omogočimo podaljšano sproščanje zdravilne učinkovine. To smo potrdili s primerjavo profilov za temperirane in netemperirane pelete. Pri slednjih je profil veliko višji, kar pomeni, da je sproščanje zdravilne učinkovine iz netemperiranih pelet bistveno hitrejšo kot iz temperiranih. Nadalje smo ugotavljali, kateri pogoji so optimalni za temperiranje pelet s podaljšanim sproščanjem.

Pelete so pričakovano največ vlage absorbirale med temperiranjem pri najvišji, 75% relativni vlažnosti zraka. Pri nižjih RV (15 in 25%) pa so se pelete nekoliko posušile. Zaradi delovanja vode kot mehčala, ki poveča gibljivost makromolekul polimera in tako omogoči boljše premreženje polimernih verig, smo predvideli, da bodo za temperiranje pelet s podaljšanim sproščanjem bolj ugodne višje RV.

Za pelete, temperirane pri 40°C, smo potrdili ugotovitve iz literature, da se s podaljševanjem časa temperiranja in z višanjem relativne vlažnosti profili sproščanja nižajo. Pri vseh relativnih vlažnostih, razen pri 75%, je profil za 24 ur temperirane pelete najnižji. Ker so se pelete, temperirane 24 ur pri 75% RV zaradi večje vsebnosti vlage zlepile med sabo, smo sklepali, da se je filmska obloga poškodovala in tako hitreje sproščala zdravilno učinkovino. Vendar pa smo s SEM analizo ugotovili, da so višji profili sproščanja dejansko posledica difuzije zdravilne učinkovine skozi filmsko oblogo in ne posledica mehanskih poškodb filma.

Za temperiranje pri 50°C smo opazili nižanje profilov s časom temperiranja le pri nižjih RV. Pri 75% RV pa se profili sproščanja s časom temperiranja zvišujejo. Izmed pelet, temperiranih pri 75% RV, se je zdravilna učinkovina najhitreje sproščala iz 24 ur temperiranih pelet. Podobno smo ugotovili tudi za pelete, temperirane pri 60°C. S primerjavo profilov za pelete, temperirane pri različnih temperaturah, smo opazili najhitrejšo sproščanje zdravilne učinkovine iz pelet, temperiranih pri 60°C, najpočasnejše pa iz pelet, temperiranih pri 40°C. Na spremembo prepustnosti filmske obloge v največji meri vpliva temperatura. Najbolj neugodna je kombinacija visoke temperature in visoke relativne vlažnosti, medtem ko je temperiranje pri nižji temperaturi in visoki RV ugodno za doseganje podaljšane sproščanja.

Pri izbiri najbolj ustreznih pogojev smo upoštevali, da 75% RV ni najbolj optimalna z vidika stabilnosti zdravilne učinkovine, saj so se pelete pri tej relativni vlažnosti preveč navlažile. Kot najbolj primerne pogoje za temperiranje pelet s podaljšanim sproščanjem smo tako izbrali naslednje: 24 ur, 40°C in 50% relativno vlažnost.

7 LITERATURA

1. Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, New York 1995; 11: 369-374
2. Swarbrick J, Boylan JC. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Marcel Dekker, New York 1995; 7: 151-154
3. Srčič S et al. Vaje iz industrijske farmacije. Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2005: 75-79
4. Aulton EM. The design and manufacture of medicines. Elsevier, 2007: 501-502
5. Bley O, Siepmann J, Bodmeier R. Protection of moisture-sensitive drugs with aqueous polymer coatings: Importance of coating and curing conditions. International Journal of Pharmaceutics, 2009: 59-60
6. Wesseling M, Kuppler F, Bodmeier R. Tackiness of acrylic and cellulosic polymer films used in the coating of solid dosage forms. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 47 (1999) 73-78
7. McGinity JW, Felton AL. Aqueous polymeric coating for pharmaceutical dosage forms. 3rd Ed., New York: 64-65, 237-268
8. Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Informa Healthcare USA, Inc., New York 2007, 3rd Ed.
9. Qiu Y, Chen Y, Zhang G et al. Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice. 1st Ed., Elsevier Inc., 2009: 807-816, 829-830, 61-68
10. Norring Christensen F, Bertelsen P. Qualitative description of the Wurster-based fluid-bed coating process. Drug development and industrial pharmacy. 1997: 451-454
11. Dixit R, Puthli S. Fluidization Technologies: Aerodynamic Principles and Process Engineering. Journal of Pharmaceutical Sciences, 98 (2009) 3933-3940
12. Tent A, Nijenhuis K. The film formation of polymer particles in drying thin films of aqueous acrylic latices. Journal of Colloid and Interface Science 232 (2000), 350-355
13. Eudragit[®] Application Guidelines. 2009, 11th Ed.

14. Yang QW et al. Curing of aqueous polymeric film coatings: Importance of the coating level and type of plasticizer. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2009
15. In process curing of pH-independent Eudragit[®] polymers
16. Morita T et al. Detection of curing via NIR shown for Eudragit RL/RS 30D. *Evonik industries*
17. Siepmann F et al. Polymer blends for controlled release coatings. *Journal of Controlled Release* 125 (2008) 1-15
18. Tabasi SH, Moolchandani V, Fahmy R, Hoag WS. Sustained release dosage forms dissolution behaviour prediction: A study of matrix tablets using NIR spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics* 382 (2009) 1-6
19. Kikelj D et al. Vaje iz instrumentalne farmacevtske analize. *Fakulteta za farmacijo, Ljubljana 2003*: 77-78
20. Alig I, Oehler H, Lellinger D, Tadjbach S. Monitoring of film formation, curing and ageing of coatings by an ultrasonic reflection method. *Progress in Organic Coatings* 58 (2007) 200-208
21. Greenspan L. Humidity fixed points of binary saturated aqueous solutions. *Journal of research of the National bureau of standards*. 81A (1977) 89-96
22. Kincl M. Hitrost sproščanja diklofenak natrijeve soli iz tablet z lipofilnim ogrodnim sistemom. *Doktorsko delo, Ljubljana 2003*: 84
23. Guideline on the investigation of bioequivalence

8 PRILOGA

1. TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO NaCl

▪ Temperatura 40°C

Preglednica 24: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino NaCl med 24-urnim temperiranjem pri 40°C

čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)
0	73,2	22,3	495	64,3	40,2	990	66,5	40,2
15	68,9	30,2	510	64,4	40,2	1005	66,5	40,2
30	62,8	36,4	525	61,6	38,8	1020	66,5	40,2
45	60,5	39,8	540	65,4	39,8	1035	66,5	40,2
60	59,3	41,1	555	64,3	40,2	1050	66,5	40,2
75	58,5	41,2	570	63,7	40,2	1065	66,5	40,2
90	58,6	41	585	63,5	40,2	1080	66,5	40,2
105	58,9	40,7	600	63,5	40,2	1095	66,5	40,2
120	61,6	41,6	615	63,5	40,2	1110	66,6	40,2
135	61,3	42,5	630	63,5	40,2	1125	66,6	40,2
150	60,6	42,5	645	63,6	40,2	1140	66,6	40,2
165	60,1	41,9	660	63,6	40,2	1155	66,6	40,2
180	60,2	41,3	675	63,6	40,2	1170	66,6	40,2
195	61	41	690	63,6	40,2	1185	66,7	40,2
210	61,6	41,3	705	63,7	40,2	1200	66,7	40,2
225	61	41,2	720	63,7	40,2	1215	66,7	40,2
240	60,8	40,9	735	63,7	40,2	1230	66,7	40,2
255	61,1	40,7	750	65,2	38,3	1245	66,7	40,2
270	62,4	40,9	765	67,9	39,7	1260	66,7	40,2
285	60,4	38,9	780	66,9	40,2	1275	66,7	40,2
300	65,2	39,8	795	66,4	40,2	1290	66,8	40,2
315	64,4	40,2	810	66,3	40,2	1305	66,7	40,3
330	64,1	40,3	825	66,3	40,2	1320	66,7	40,5
345	63,8	40,3	840	66,3	40,2	1335	66,4	40,5
360	65,2	40,8	855	66,3	40,2	1350	66,4	40,4
375	64	41,1	870	66,3	40,2	1365	66,5	40,3
390	63,3	40,9	885	66,4	40,2	1380	66,5	40,3
405	63,7	40,7	900	66,4	40,2	1395	66,4	40,2
420	63,9	40,6	915	66,4	40,2	1410	66,5	40,2
435	64	40,5	930	66,4	40,2	1425	66,5	40,2
450	64,1	40,3	945	66,4	40,2	1440	66,4	40,2
465	64,3	40,3	960	66,5	40,2			
480	64,3	40,2	975	66,5	40,2			

▪ Temperatura 50°C

Preglednica 25: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino NaCl med 24-urnim temperiranjem pri 50°C

čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)
0	44,8	41,5	495	67,1	48,2	975	65,9	50,2
15	77,8	37,5	510	66,5	49,5	990	65,9	50,2
30	76,3	42	525	65,4	50	1005	66	50,2
45	71,8	45	540	64,8	50,1	1020	66	50,2
60	69,4	47	555	64,5	50,1	1035	66	50,2
75	67,8	48,1	570	64,4	50,2	1050	66	50,2
90	66,8	48,8	585	64,4	50,2	1065	66	50,2
105	66,3	49,3	600	64,4	50,2	1080	66	50,2
120	65,9	49,6	615	64,4	50,2	1095	66	50,2
135	65,5	49,8	630	64,4	50,2	1110	66,1	50,2
150	65	50	645	64,4	50,2	1125	66,1	50,2
165	63,7	50,1	660	64,4	50,2	1140	66,1	50,2
180	62,9	50,1	675	64,5	50,2	1155	66,1	50,2
195	62,7	50,1	690	64,5	50,2	1170	66,1	50,2
210	63,2	50,2	705	64,5	50,2	1185	66,1	50,2
225	62,7	50,2	720	64,5	50,2	1200	66,1	50,2
240	61,2	44,8	735	67,2	47	1215	66,1	50,2
255	66	46,6	750	68,9	48,6	1230	66,1	50,2
270	65,2	48,5	765	67,3	49,5	1245	66,1	50,2
285	64,2	49,2	780	66,4	49,8	1260	66,1	50,2
300	63,7	49,6	795	66,1	50	1275	66,2	50,2
315	63,4	49,8	810	65,9	50,1	1290	66,2	50,2
330	63,3	50	825	65,8	50,1	1305	66,2	50,2
345	63,2	50,1	840	65,8	50,2	1320	66,2	50,2
360	63,1	50,1	855	65,8	50,2	1335	66,2	50,2
375	63,1	50,1	870	65,8	50,2	1350	66,1	50,2
390	63,1	50,1	885	65,8	50,2	1365	66,1	50,2
405	63,3	50,2	900	65,8	50,2	1380	66,1	50,2
420	63,2	50,2	915	65,8	50,2	1395	66,3	50,2
435	63,2	50,2	930	65,9	50,2	1410	66,1	50,3
450	63,2	50,2	945	65,9	50,2	1425	65,9	50,3
465	63,2	50,2	960	65,9	50,2	1440	66,2	50,2

▪ Temperatura 60°C

Preglednica 26: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino NaCl med 24-urnim temperiranjem pri 60°C

čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)
0	75,9	40,7	495	65,9	60	990	68,9	60
15	75,3	47,3	510	68,1	56,7	1005	68,9	60
30	70,9	52,1	525	69,8	58,1	1020	68,9	60
45	68,3	55,1	540	69	59	1035	68,9	60
60	67	57	555	68,3	59,5	1050	68,8	60
75	66,3	58,1	570	67,9	59,7	1065	68,8	60
90	65,7	58,9	585	67,8	60	1080	68,8	60
105	65,3	59,3	600	67,6	60	1095	68,8	60
120	65,2	59,6	615	67,5	60	1110	68,8	60
135	65,1	59,9	630	67,5	60	1125	68,7	60
150	65,1	59,9	645	67,5	60	1140	68,7	60
165	65,1	60	660	67,5	60	1155	68,6	60
180	65,1	60	675	67,4	60	1170	68,6	60
195	65,1	60	690	67,4	60	1185	68,5	60
210	65,2	60	705	67,4	60	1200	68,4	60
225	65,2	60	720	73,6	55,4	1215	68,4	60
240	67,4	52,7	735	73,5	57,1	1230	68,3	60
255	69,4	55,1	750	71,4	58,5	1245	68,2	60
270	67,9	57,1	765	70,1	59,2	1260	68,1	60
285	66,7	58,4	780	69,5	59,6	1275	68	60
300	66,3	59	795	69,1	59,9	1290	68	60
315	66	59,5	810	68,9	60	1305	67,9	60
330	65,9	59,7	825	68,9	60	1320	67,8	60
345	65,9	59,9	840	68,8	60	1335	67,8	60
360	65,9	60	855	68,8	60	1350	67,8	60
375	65,8	60	870	68,8	60	1365	67,7	60
390	65,8	60	885	68,8	60	1380	67,7	60
405	65,8	60	900	68,8	60	1395	67,7	60
420	65,9	60	915	68,9	60	1410	67,6	60
435	65,9	60	930	68,9	60	1425	67,6	60
450	65,9	60	945	68,9	60	1440	67,6	60
465	65,9	60	960	68,9	60			
480	65,9	60	975	68,9	60			

2. TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$

▪ Temperatura 40°C

Preglednica 27: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ med 24-urnim temperiranjem pri 40°C

čas(min)	RV (%)	T (°C)	čas(min)	RV (%)	T (°C)	čas(min)	RV (%)	T (°C)
0	57,1	22,2	495	53,1	40,1	990	52,6	40
15	67,3	30,6	510	53,1	40,1	1005	52,6	40
30	58,5	36,3	525	53,2	38,3	1020	52,6	40
45	54,2	39,4	540	53,4	39,4	1035	52,6	40
60	51,3	40,7	555	52,5	39,9	1050	52,6	40
75	50,7	40,9	570	52,4	40	1065	52,6	40
90	50,8	40,8	585	52,4	40	1080	52,6	40
105	41,6	40,5	600	52,5	40,1	1095	52,6	40
120	52,2	41,3	615	52,5	40,1	1110	52,6	40
135	50,9	42,1	630	52,6	40,1	1125	52,6	40
150	51,4	42,1	645	52,7	40,1	1140	52,6	40
165	52,2	41,7	660	52,7	40	1155	52,6	40
180	52,5	41,2	675	52,7	40	1170	52,6	40
195	52,9	41	690	52,8	40	1185	52,6	40
210	52,4	41,2	705	52,8	40	1200	52,6	40
225	52,5	41,1	720	52,8	40	1215	52,6	40
240	52,6	40,8	735	52,9	40	1230	52,5	40
255	52,7	40,6	750	52,1	38,7	1245	52,5	40
270	52,9	40,8	765	52,3	39,9	1260	52,5	40
285	51,5	39,5	780	51,9	40,1	1275	52,5	40
300	52,5	40,3	795	52	40,2	1290	52,5	40
315	52,4	40,5	810	52,1	40,1	1305	52,8	40,2
330	52,4	40,5	825	52,3	40,1	1320	52,4	40,3
345	52,4	40,3	840	52,3	40,1	1335	52,4	40,3
360	53	40,8	855	52,4	40	1350	52,5	40,2
375	52,6	40,9	870	52,5	40	1365	52,4	40,2
390	52,7	40,7	885	52,5	40	1380	52,4	40,2
405	52,7	40,6	900	52,5	40	1395	52,4	40,1
420	52,8	40,3	915	52,6	40	1410	52,4	40,1
435	52,9	40,2	930	52,6	40	1425	52,4	40,1
450	53	40,2	945	52,6	40	1440	52,4	40,1
465	53	40,1	960	52,6	40			
480	53	40,1	975	52,6	40			

▪ Temperatura 50°C

Preglednica 28: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ med 24-urnim temperiranjem pri 50°C

čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)
0	27,5	37,6	495	53,1	48,2	990	51,8	50
15	54,4	38,7	510	52,9	49,3	1005	51,8	50
30	53,3	43,3	525	52,6	49,7	1020	51,7	50
45	51,7	45,8	540	52,5	49,8	1035	51,7	50
60	51,5	47,4	555	52,5	49,8	1050	51,7	50
75	51,6	48,2	570	52,6	49,8	1065	51,7	50
90	51,8	48,8	585	52,6	49,8	1080	51,6	50
105	52,1	49,2	600	52,7	49,8	1095	51,6	50
120	52,4	49,5	615	52,7	49,8	1110	51,6	50
135	52,7	49,6	630	52,7	49,8	1125	51,6	50
150	52,9	49,7	645	52,7	49,8	1140	51,5	50
165	53,1	49,8	660	52,8	49,8	1155	51,5	50
180	53,3	49,8	675	52,8	49,8	1170	51,5	50
195	53,4	49,9	690	52,7	49,8	1185	51,4	50
210	53,7	50	705	52,7	49,8	1200	51,4	50
225	53,6	50,1	720	52,7	49,8	1215	51,4	50
240	53,9	50,1	735	52,7	47,3	1230	51,4	50
255	51,4	47,2	750	52,9	48,8	1245	51,3	50
270	53,1	48,4	765	52,1	49,5	1260	51,3	50
285	52,8	49	780	51,8	49,7	1275	51,3	50
300	52,8	49,3	795	51,7	49,8	1290	51,2	50
315	52,8	49,6	810	51,7	49,8	1305	51,2	50
330	52,9	49,7	825	51,8	50	1320	51,2	50
345	53	50	840	51,8	50	1335	51,2	50
360	53,1	50	855	51,8	50	1350	51,1	50
375	53,2	50	870	51,9	50	1365	51,1	50
390	53,3	50	885	51,9	50	1380	51,1	50
405	53,4	50	900	51,9	50	1395	51	50
420	53,3	50,1	915	51,9	50	1410	51	50,1
435	53,4	50	930	51,9	50	1425	50,9	50,1
450	53,4	50	945	51,9	50	1440	50,9	50
465	53,4	50	960	51,8	50			
480	53,4	50	975	51,8	50			

▪ Temperatura 60°C

Preglednica 29: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ med 24-urnim temperiranjem pri 60°C

čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)
0	56,6	39	495	49,9	59,9	975	48,5	59,9
15	56,8	45,1	510	49	57,2	990	48,5	59,9
30	54,3	50,3	525	50	58,2	1005	48,5	59,9
45	52,9	53,7	540	49,7	58,9	1020	48,5	59,9
60	52,4	55,9	555	49,4	59,3	1035	48,5	59,9
75	52,2	57,2	570	49,3	59,5	1050	48,4	59,9
90	52,3	58,2	585	49,2	59,7	1065	48,4	59,9
105	52,3	58,8	600	49,2	59,7	1080	48,4	59,9
120	52,3	59	615	49,2	59,8	1095	48,4	59,9
135	52,3	59,3	630	49,2	59,9	1110	48,4	59,9
150	52,3	59,5	645	49,2	59,9	1125	48,4	59,9
165	52,2	59,6	660	49,2	59,9	1140	48,3	59,9
180	52,2	59,7	675	49,2	59,9	1155	48,3	59,9
195	52,1	59,7	690	49,2	59,9	1170	48,3	59,9
210	52	59,7	705	49,2	59,9	1185	48,3	59,9
225	51,9	59,7	720	49,3	56,7	1200	48,3	59,9
255	49,9	56	735	50	57,9	1215	48,3	59,9
270	49,9	57,5	750	49,3	58,8	1230	48,2	59,9
285	49,7	58,5	765	48,9	59,2	1245	48,2	59,9
300	49,6	59	780	48,7	59,5	1260	48,2	59,9
315	49,5	59,3	795	48,6	59,7	1275	48,2	59,9
330	49,6	59,5	810	48,5	59,7	1290	48,1	59,9
345	49,7	59,6	825	48,5	59,9	1305	48,1	59,9
360	49,7	59,7	840	48,5	59,9	1320	48,1	59,9
375	49,7	59,7	855	48,5	59,9	1335	48,1	59,9
390	49,8	59,7	870	48,5	59,9	1350	48,1	59,9
405	49,8	59,8	885	48,5	59,9	1365	48,1	59,9
420	49,9	59,9	900	48,5	59,9	1380	48	59,9
435	49,9	59,9	915	48,5	59,9	1395	48,1	60
450	49,9	59,9	930	48,5	59,9	1410	47,9	60
465	49,9	59,9	945	48,5	59,9	1425	47,9	59,9
480	49,9	59,9	960	48,5	59,9	1440	47,9	59,9

3. TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO $K^+CH_3COO^-$

▪ Temperatura 40°C

Preglednica 30: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino $K^+CH_3COO^-$ med 24-urnim temperiranjem pri 40°C

čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)
0	25,7	35,1	495	24,8	40	990	22,6	40
15	32,5	34,7	510	24,6	40	1005	22,6	40
30	34,8	38,3	525	24,5	38,8	1020	22,6	40
45	36,9	40,6	540	24,4	39,7	1035	22,6	40
60	37,2	41,2	555	23,9	40	1050	22,6	40
75	37,1	41,1	570	23,7	40	1065	22,6	40
90	36,6	40,8	585	23,6	40	1080	22,6	40
105	29,4	40,3	600	23,6	40	1095	22,6	40
120	33,5	41,5	615	23,5	40	1110	22,5	40
135	33,3	42,2	630	23,4	40	1125	22,5	40
150	33,3	42	645	23,3	40	1140	22,5	40
165	32,9	41,5	660	23,3	40	1155	22,5	40
180	32,4	40,9	675	23,3	40	1170	22,5	40
195	31,8	40,8	690	23,3	40	1185	22,5	40
210	31	41,1	705	23,2	40	1200	22,5	40
225	30,8	40,9	720	23,2	40	1215	22,5	40
240	30,4	40,6	735	23,1	40	1230	22,5	40
255	29,9	40,3	750	23,6	39	1245	22,5	40
270	29,3	40,8	765	23,3	40	1260	22,5	40
285	28	39	780	22,9	40,2	1275	22,5	40
300	27,7	40	795	22,8	40,1	1290	22,5	40
315	27,3	40,2	810	22,8	40,1	1305	22,7	40,2
330	27	40,2	825	22,8	40	1320	22,5	40,3
345	26,6	40,1	840	22,8	40	1335	22,4	40,2
360	26,5	40,7	855	22,8	40	1350	22,5	40,2
375	26,1	40,8	870	22,8	40	1365	22,4	40,2
390	25,8	40,6	885	22,7	40	1380	22,4	40,1
405	25,7	40,4	900	22,7	40	1395	22,4	40,1
420	25,5	40,2	915	22,7	40	1410	22,4	40,1
435	25,3	40,1	930	22,7	40	1425	22,5	40
450	25,2	40,1	945	22,7	40	1440	22,4	40
465	25,1	40	960	22,6	40			
480	24,9	40	975	22,6	40			

▪ Temperatura 50°C

Preglednica 31: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino $K^+CH_3COO^-$ med 24-urnim temperiranjem pri 50°C

čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)
0	26,3	40,7	495	23,6	48,7	990	22,4	50
15	36	38,4	510	23,4	49,7	1005	22,4	50
30	37,8	42,8	525	23,3	50	1020	22,4	50
45	36,9	45,6	540	23,2	50,1	1035	22,4	50
60	36	47,2	555	23,2	50,1	1050	22,4	50
75	35,4	48,1	570	23,2	50,1	1065	22,4	50
90	34,9	48,7	585	23,2	50	1080	22,4	50
105	34,4	49,2	600	23,2	50	1095	22,4	50
120	33,8	49,5	615	23,1	50	1110	22,4	50
135	33,2	49,6	630	23,1	50	1125	22,4	50
150	32,6	49,7	645	23,1	50	1140	22,4	50
165	32	49,8	660	23,1	50	1155	22,4	50
180	31,4	49,8	675	23	50	1170	22,4	50
195	30,9	49,8	690	23	50	1185	22,4	50
210	30,4	50,1	705	23	50	1200	22,4	50
225	29,8	50,1	720	23	50	1215	22,4	50
240	20	45,9	735	22,3	48,7	1230	22,3	50
255	26,8	46,6	750	22,5	49,7	1245	22,3	50
270	26,2	48,6	765	22,3	50	1260	22,3	50
285	26	49,2	780	22,3	50	1275	22,3	50
300	25,8	49,6	795	22,3	50	1290	22,3	50
315	25,7	49,8	810	22,3	50	1305	22,3	50
330	25,6	49,8	825	22,3	50	1320	22,3	50
345	25,5	50	840	22,4	50	1335	22,3	50
360	25,4	50,1	855	22,4	50	1350	22,3	50
375	25,3	50,1	870	22,4	50	1365	22,3	50
390	25,1	50,1	885	22,4	50	1380	22,3	50
405	25	50,1	900	22,4	50	1395	22,2	50
420	24,9	50,1	915	22,4	50	1410	22,3	50,1
435	24,8	50,1	930	22,4	50	1425	22,2	50,1
450	24,6	50,1	945	22,4	50			
465	24,6	50,1	960	22,4	50			
480	24,4	50,1	975	22,4	50			

▪ Temperatura 60°C

Preglednica 32: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino $K^+CH_3COO^-$ med 24-urnim temperiranjem pri 60°C

čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)
0	28,7	35,8	495	23,1	59,9	990	21,7	60
15	32,7	42,8	510	22,1	55,8	1005	21,7	60
30	33	48,6	525	22,3	57,5	1020	21,7	60
45	33,1	52,5	540	22,2	58,5	1035	21,7	60
60	33,2	55	555	22,1	59	1050	21,7	60
75	33,4	56,6	570	22	59,5	1065	21,7	60
90	33,2	57,7	585	22	59,6	1080	21,7	60
105	32,8	58,4	600	22	59,7	1095	21,7	60
120	32,1	58,9	615	22	59,9	1110	21,7	60
135	31,5	59,2	630	22	59,9	1125	21,7	60
150	30,8	59,3	645	22,1	59,9	1140	21,7	60
165	30,2	59,5	660	22,1	59,9	1155	21,7	60
180	29,6	59,6	675	22,1	59,9	1170	21,7	60
195	29,1	59,7	690	22,1	59,9	1185	21,7	60
210	28,6	59,7	705	22,1	59,9	1200	21,7	60
225	28,2	59,7	720	21,1	57	1215	21,7	60
240	23,1	53,6	735	21,9	58,5	1230	21,7	60
255	23,5	55,8	750	21,8	59,2	1245	21,7	60
270	23,5	57,1	765	21,8	59,6	1260	21,7	60
285	23,5	58,1	780	21,7	59,9	1275	21,7	60
300	23,5	58,8	795	21,6	59,9	1290	21,7	60
315	23,5	59,1	810	21,6	60	1305	21,7	60
330	23,5	59,3	825	21,6	60	1320	21,7	60
345	23,5	59,6	840	21,6	60	1335	21,7	60
360	23,5	59,6	855	21,7	60	1350	21,7	60
375	23,5	59,7	870	21,7	60	1365	21,7	60
390	23,4	59,7	885	21,7	60	1380	21,7	60
405	23,4	59,7	900	21,7	60	1395	21,8	60
420	23,3	59,7	915	21,7	60	1410	21,7	60
435	23,2	59,8	930	21,7	60	1425	21,7	60
450	23,2	59,8	945	21,7	60	1440	21,7	60
465	23,1	59,8	960	21,7	60			
480	23,1	59,8	975	21,7	60			

4. TEMPERIRANJE NAD NASIČENO RAZTOPINO LiCl

▪ Temperatura 40°C

Preglednica 33: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino LiCl med 24-urnim temperiranjem pri 40°C

čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)
0	50,7	22,5	495	21,5	40	990	17,4	40,1
15	43,3	31,7	510	21,3	40	1005	17,3	40,1
30	43	37,3	525	20,7	39	1020	17,3	40,1
45	43,8	40,1	540	20,8	40	1035	17,2	40,1
60	42,9	41,1	555	20,7	40,2	1050	17,2	40,1
75	42,2	41	570	20,6	40,2	1065	17,2	40,1
90	41,9	40,8	585	20,4	40,1	1080	17,2	40,1
105	41,6	40,6	600	20,2	40,1	1095	17,2	40,1
120	41,3	41,7	615	20,1	40,1	1110	17,1	40,1
135	40,8	42,4	630	19,9	40,1	1125	17,1	40,1
150	40,4	42,1	645	19,8	40,1	1140	17,1	40,1
165	40	41,6	660	19,6	40,1	1155	17	40,1
180	39,5	41	675	19,6	40,1	1170	17	40,1
195	39,1	41	690	19,4	40,1	1185	17	40,1
210	38,8	41,2	705	19,3	40,1	1200	17	40,1
225	38,4	41	720	19,2	40,1	1215	17	40,1
240	38,1	40,7	735	19,1	40,1	1230	16,9	40,1
255	34,2	40,5	750	18,9	39	1245	16,9	40,1
270	36,3	40,9	765	18,6	40	1260	16,9	40,1
285	27	38,4	780	18,4	40,2	1275	16,8	40,1
300	27	39,1	795	18,2	40,2	1290	16,8	40,1
315	27	39,5	810	18	40,1	1305	16,9	40,3
330	26,5	39,7	825	17,9	40,1	1320	16,9	40,3
345	25,7	39,9	840	17,9	40,1	1335	16,9	40,3
360	24,5	40,6	855	17,8	40,1	1350	16,9	40,3
375	24,4	40,7	870	17,7	40,1	1365	16,9	40,2
390	23,9	40,6	885	17,6	40,1	1380	16,9	40,2
405	23,5	40,3	900	17,6	40,1	1395	16,8	40,1
420	23,1	40,2	915	17,5	40,1	1410	16,8	40,1
435	22,8	40,1	930	17,5	40,1	1425	16,8	40,1
450	22,5	40,1	945	17,5	40,1	1440	16,8	40,1
465	22,1	40,1	960	17,4	40,1			
480	21,8	40	975	17,4	40,1			

▪ Temperatura 50°C

Preglednica 34: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino LiCl med 24-urnim temperiranjem pri 50°C

čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)
0	36,4	35	495	20,3	47,8	990	18,2	50
15	36,4	36,4	510	20,6	49,1	1005	18,1	50
30	38,3	41,9	525	20,6	49,6	1020	18,1	50
45	36,7	45	540	20,4	49,8	1035	18,1	50
60	35,6	46,8	555	20,3	49,8	1050	18,1	50
75	34,7	47,9	570	20,1	49,8	1065	18,1	50
90	33,8	48,5	585	20,1	49,8	1080	18	50
105	33	49	600	20	49,8	1095	18	50
120	32,2	49,2	615	19,9	49,9	1110	18	50
135	31,4	49,5	630	19,8	49,9	1125	17,9	50
150	30,5	49,6	645	19,7	49,9	1140	17,9	50
165	29,8	49,6	660	19,6	49,9	1155	17,9	50
180	29,1	49,7	675	19,6	49,9	1170	17,9	50
195	28,4	49,7	690	19,5	49,9	1185	17,8	50
210	27,8	49,8	705	19,5	50	1200	17,8	50
225	27,3	50	720	19,4	49,9	1215	17,8	50
240	26,8	50	735	18,5	48,2	1230	17,8	50
255	23,1	45	750	19,1	49,3	1245	17,8	50
270	23,9	47,1	765	18,9	49,7	1260	17,7	50
285	24,1	48,4	780	18,8	49,8	1275	17,7	50
300	24	49	795	18,8	50	1290	17,7	50
315	23,9	49,3	810	18,7	50	1305	17,7	50
330	23,6	49,6	825	18,6	50	1320	17,6	50
345	23,3	49,7	840	18,6	50	1335	17,6	50
360	23,1	49,8	855	18,5	50	1350	17,6	50
375	22,8	49,8	870	18,5	50	1365	17,6	50
390	22,6	49,8	885	18,5	50	1380	17,5	50
405	22,4	49,9	900	18,4	50	1395	17,5	50
420	22,1	50	915	18,4	50	1410	17,5	50,1
435	21,9	50	930	18,3	50	1425	17,4	50,1
450	21,8	50	945	18,3	50	1440	17,4	50
465	21,6	50	960	18,3	50			
480	21,4	50	975	18,2	50			

▪ Temperatura 60°C

Preglednica 35: Izmerjene vrednosti relativne vlažnosti in temperature nad nasičeno raztopino LiCl med 24-urnim temperiranjem pri 60°C

čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)	čas (min)	RV (%)	T (°C)
0	27,1	40,8	495	18,7	59,9	990	17,1	59,9
15	31	46,1	510	17,7	57,4	1005	17,1	59,9
30	31	50,7	525	18,6	58,2	1020	17,1	59,9
45	30,8	53,8	540	18,5	58,9	1035	17	59,9
60	30,5	55,8	555	18,3	59,5	1050	17	59,9
75	29,9	57,1	570	18,2	59,6	1065	17	59,9
90	29,1	58,1	585	18,2	59,7	1080	16,9	59,9
105	28,3	58,6	600	18,2	59,9	1095	16,9	59,9
120	27,5	59	615	18,1	59,9	1110	16,9	59,9
135	26,6	59,2	630	18,1	59,9	1125	16,8	59,9
150	25,9	59,5	645	18,1	59,9	1140	16,8	59,9
165	25,2	59,6	660	18	60	1155	16,8	59,9
180	24,6	59,6	675	18	60	1170	16,8	59,9
195	23,9	59,7	690	17,9	60	1185	16,7	59,9
210	23,3	59,7	705	17,9	60	1200	16,7	59,9
225	22,8	59,7	720	17,4	57,5	1215	16,7	59,9
240	22,4	59,9	735	17,9	58,4	1230	16,7	59,9
255	20,1	56,1	750	17,7	59	1245	16,6	59,9
270	20,2	57,5	765	17,6	59,5	1260	16,6	59,9
285	20,1	58,6	780	17,5	59,7	1275	16,6	59,9
300	19,9	59,1	795	17,4	59,7	1290	16,6	59,9
315	19,8	59,5	810	17,4	59,9	1305	16,6	59,9
330	19,6	59,6	825	17,4	59,9	1320	16,6	59,9
345	19,5	59,7	840	17,3	59,9	1335	16,6	59,9
360	19,4	59,7	855	17,3	59,9	1350	16,6	59,9
375	19,3	59,9	870	17,3	59,9	1365	16,6	59,9
390	19,2	59,9	885	17,3	59,9	1380	16,5	59,9
405	19,2	59,9	900	17,2	59,9	1395	16,5	59,9
420	19,1	59,9	915	17,2	59,9	1410	16,5	60
435	19	59,9	930	17,2	59,9	1425	16,5	59,9
450	18,9	59,9	945	17,1	59,9	1440	16,5	59,9
465	18,9	59,9	960	17,1	59,9			
480	18,8	59,9	975	17,1	59,9			

5. REZULTATI PRESKUSOV RAZTAPLJANJA

Preglednica 36: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, ki smo jih raztapljali samo v fosfatnem pufru, in za pelete, ki smo jih predhodno raztapljali v 0,1M HCl

čas razt. (min)	brez raztapljanja v 0,1M HCl	predhodno raztapljanje v 0,1M HCl
0	0	0
5	5,7	10,7
10	9	14,6
15	12,2	18,2
20	15,2	21,5
30	20,5	27,3
45	27,8	33,9
60	34,3	38,7
75	39,5	42,7
90	43,6	46,3
105	46,9	49,8
120	49,5	52,9
135	51,6	56
150	53,5	58,9
165	55,1	61,6
180	56,5	64,2

a. Pelete, temperirane pri 40°C

Preglednica 37: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 40°C in 75% RV

čas temp./ čas razt.	0	4	8	12	24h
0	0	0	0	0	0
5	0,2	0	0	0	0,2
10	0,6	0	0	0	0,3
15	2,9	0,1	0,1	0	0,4
20	6,4	0,9	0,3	0	0,5
30	15,1	2	1,2	0,5	1,2
45	24,9	4,4	3,3	2,8	3,5
60	32,3	6,7	5,2	4,6	5,7
75	38,1	9,4	7,3	6,6	7,9
90	42,8	12,2	9,8	8,9	10,3
105	46,7	14,6	12,3	11,3	12,8
120	50,1	16,5	14,5	13,3	15,1
135	53	18,1	16,4	15	17,1
150	55,6	19,6	18	16,5	18,8
165	58	20,8	19,3	17,9	20,4
180min	59,9	22	20,6	19,2	22

Preglednica 38: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 40°C in 50% RV

čas temp./ čas razt.	4	8	12	24h
0	0	0	0	0
5	0	0	0,2	0
10	1,9	0,1	0,2	0,1
15	0,2	0,1	0,3	0,1
20	1,9	0,2	0,6	0,3
30	2,4	1,5	2,1	1,3
45	5	3,8	4,2	3,2
60	7,5	5,9	6	4,9
75	10,8	8,4	8,3	6,8
90	13,7	11,3	10,8	9,3
105	15,9	13,8	13,3	11,6
120	17,8	16	15,5	13,8
135	19,3	17,8	17,3	15
150	20,7	19,4	18,8	17,2
165	21,9	20,6	20,3	18,5
180min	23	21,9	21,6	19,8

Preglednica 39: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 40°C in 25% RV

čas temp./ čas razt.	4	8	12	24h
0	0	0	0	0
5	0	0	0,1	0
10	0	0	0,1	0
15	0,1	0,4	0,2	0
20	0,8	1	0,7	0
30	3,4	3,5	2,9	0,4
45	7	6,9	6,2	3,6
60	10,7	10,8	9,4	6,9
75	14,3	14,2	12,9	10,3
90	17,1	17,4	15,8	13,2
105	19,4	19,3	18,2	15,4
120	21,4	21,2	20,2	17,3
135	23	22,7	21,8	18,8
150	24,5	24,1	23,2	20,3
165	25,8	25,4	24,6	21,6
180min	27	26,6	25,8	22,8

Preglednica 40: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 40°C in 15% RV

čas temp./ čas razt.	4	8	12	24h
0	0	0	0	0
5	0,1	0	0,1	0
10	0,1	0,1	0,2	0
15	0,2	0,5	0,6	0
20	0,9	0,7	1,6	0
30	3,1	3	4	0,4
45	6,4	6,3	7,2	3,5
60	9,6	10,1	10,7	6,6
75	13,1	12,7	14,2	9,9
90	16	16,6	17,1	12,7
105	18,4	18	19,5	15
120	20,3	19,7	21,4	16,9
135	22	21,5	23	18,5
150	23,4	22,9	24,4	20
165	24,7	24,1	25,8	21,3
180min	25,9	25,2	27	22,5

Preglednica 41: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane 12 ur pri 40°C

RV(%)/ čas(min)	75	50	25	15
0	0	0	0	0
5	0	0,2	0,1	0,1
10	0	0,2	0,1	0,2
15	0	0,3	0,2	0,6
20	0	0,6	0,7	1,6
30	0,5	2,1	2,9	4
45	2,8	4,2	6,2	7,2
60	4,6	6	9,4	10,7
75	6,6	8,3	12,9	14,2
90	8,9	10,8	15,8	17,1
105	11,3	13,3	18,2	19,5
120	13,3	15,5	20,2	21,4
135	15	17,3	21,8	23
150	16,5	18,8	23,2	24,4
165	17,9	20,3	24,6	25,8
180	19,2	21,6	25,8	27

Preglednica 42: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane 24 ur pri 40°C

RV(%)/ čas(min)	75	50	25	15
0	0	0	0	0
5	0,2	0	0	0
10	0,3	0,1	0	0
15	0,4	0,1	0	0
20	0,5	0,3	0	0
30	1,2	1,3	0,4	0,4
45	3,5	3,2	3,6	3,5
60	5,7	4,9	6,9	6,6
75	7,9	6,8	10,3	9,9
90	10,3	9,3	13,2	12,7
105	12,8	11,6	15,4	15
120	15,1	13,8	17,3	16,9
135	17,1	15	18,8	18,5
150	18,8	17,2	20,3	20
165	20,4	18,5	21,6	21,3
180	22	19,8	22,8	22,5

b. Pelete, temperirane pri 50°C

Preglednica 43: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 50°C in 75% RV

čas temp./ čas razt.	0	4	8	12	24h
0	0	0	0	0	0
5	0,1	0	0,1	0,2	0,3
10	0,2	0	0,2	0,3	0,5
15	1,4	0	0,4	0,8	1
20	3,7	0	0,8	1,4	1,8
30	8	0,1	2	2,9	3,8
45	13,3	1,5	3,9	5,4	6,9
60	18,1	3,4	5,9	7,8	10,2
75	22	5,2	7,9	10	12,9
90	25,3	7,1	10	12,1	15,6
105	28,1	9	12,2	14,3	18,4
120	30,6	11	14,2	16,4	21
135	33	12,9	16,4	18,5	23,3
150	35,3	14,9	18,2	20,4	25,4
165	37	16,6	19,9	22,3	27,7
180min	39,2	18,1	21,5	23,9	29,6

Preglednica 44: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 50°C in 50% RV

čas temp./ čas razt.	4	8	12	24h
0	0	0	0	0
5	0	0,1	0,1	0,2
10	0	0,3	0,3	0,4
15	0	0,8	0,8	1
20	0	1,4	1,6	1,7
30	0,9	3,3	3,3	3,4
45	3,6	5,9	5,9	6,1
60	5,9	8,3	8,3	8,6
75	8,3	10,7	10,5	10,9
90	10,8	13,1	12,6	13,2
105	13,2	15,6	14,7	15,4
120	15,3	17,7	16,8	17,5
135	17,2	19,8	18,7	19,6
150	18,9	21,7	20,6	21,6
165	20,4	23,4	22,2	23,4
180min	21,8	24,9	23,7	24,9

Preglednica 45: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 50°C in 25% RV

čas temp./ čas razt.	4	8	12	24h
0	0	0	0	0
5	0	0	0	0,1
10	0,1	0	0,1	0,2
15	0,4	0,2	0,4	0,3
20	1,1	0,9	0,9	0,7
30	3,4	2,7	2,6	2,2
45	6,5	5,4	4,9	4,4
60	9,6	8,1	7	6,5
75	12,9	11	9,5	8,9
90	15,7	13,9	12,2	11,6
105	18	16,4	14,7	14
120	20	18,5	16,8	16,2
135	21,6	20,4	18,6	18,1
150	23	22	20,2	19,8
165	24,3	23,5	21,7	21,4
180min	25,6	24,8	23	22,7

Preglednica 46: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 50°C in 15% RV

čas temp./ čas razt.	4	8	12	24h
0	0	0	0	0
5	0	0	0	0
10	0	0	0	0,1
15	0,3	0,2	0	0,3
20	0,9	0,9	0,4	0,7
30	3,1	2,7	2,5	2,3
45	6,4	5,1	5,4	4,3
60	9,5	7,5	8,6	6,4
75	12,9	10,3	11,3	8,9
90	15,8	13	14,1	11,6
105	18,1	15,5	16,6	14,1
120	20	17,5	18,3	16,2
135	21,6	19,3	20,3	18,1
150	23,1	20,8	21	19,7
165	24,4	22,2	22,5	21,1
180min	25,6	23,4	24,1	22,4

Preglednica 47: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane 24 ur pri 50°C

RV(%)/ čas(min)	75	50	25	15
0	0	0	0	0
5	0,3	0,2	0,1	0
10	0,5	0,4	0,2	0,1
15	1	1	0,3	0,3
20	1,8	1,7	0,7	0,7
30	3,8	3,4	2,2	2,3
45	6,9	6,1	4,4	4,3
60	10,2	8,6	6,5	6,4
75	12,9	10,9	8,9	8,9
90	15,6	13,2	11,6	11,6
105	18,4	15,4	14	14,1
120	21	17,5	16,2	16,2
135	23,3	19,6	18,1	18,1
150	25,4	21,6	19,8	19,7
165	27,7	23,4	21,4	21,1
180	29,6	24,9	22,7	22,4

Preglednica 48: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane 8 ur pri 50°C

RV(%)/ čas(min)	75	50	25	15
0	0	0	0	0
5	0,1	0,1	0	0
10	0,2	0,3	0	0
15	0,4	0,8	0,2	0,2
20	0,8	1,4	0,9	0,9
30	2	3,3	2,7	2,7
45	3,9	5,9	5,4	5,1
60	5,9	8,3	8,1	7,5
75	7,9	10,7	11	10,3
90	10	13,1	13,9	13
105	12,2	15,6	16,4	15,5
120	14,2	17,7	18,5	17,5
135	16,4	19,8	20,4	19,3
150	18,2	21,7	22	20,8
165	19,9	23,4	23,5	22,2
180	21,5	24,9	24,8	23,4

c. Pelete, temperirane pri 60°C

Preglednica 49: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 60°C in 75% RV

čas temp./ čas razt.	4	8	12	24h
0	0	0	0	0
5	0	0,3	0,3	0,3
10	0,3	0,7	0,9	0,9
15	0,9	1,7	2,1	1,9
20	1,8	3,2	3,9	3,5
30	3,9	7	8,1	7,4
45	7	12	13,8	13,6
60	9,9	16,1	18,8	19,4
75	12,4	19,7	23	23,7
90	14,8	23	26,7	27,8
105	17	25,9	29,9	31,5
120	19,1	28,5	32,7	34,5
135	21	30,7	35,2	38
150	22,9	32,8	37,4	40,1
165	24,6	34,7	39,5	42,7
180min	26,2	36,4	41,4	45,4

Preglednica 50: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 60°C in 50% RV

čas temp./ čas razt.	4	8	12	24h
0	0	0	0	0
5	0	0,3	0,2	0,9
10	0,4	1	0,5	0,7
15	1,5	2,3	1,6	1,8
20	3,1	4,2	3,4	3,3
30	6,7	8	6,9	6,7
45	11,4	12,8	11,4	11,2
60	15,3	16,8	15,5	15
75	18,7	20,1	18,9	18,2
90	21,6	23,1	22	21,6
105	24,3	25,8	24,8	23,6
120	26,7	28,2	27,3	26,6
135	29	30,4	29,5	28,8
150	31,1	32,4	31,6	30,8
165	33	34,2	33,4	32,7
180min	34,6	35,8	35,1	34,4

Preglednica 51: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 60°C in 25% RV

čas temp./ čas razt.	4	8	12	24h
0	0	0	0	0
5	0	0	0	0,9
10	0,1	0,1	0	0,4
15	0,3	0,2	0,2	0,6
20	0,7	0,5	0,6	0,9
30	2,2	1,7	1,7	1,9
45	4,6	3,8	3,8	4
60	6,8	5,7	5,8	5,9
75	9,1	7,7	7,8	7,8
90	11,6	9,9	9,9	10,2
105	14,1	12,2	12,1	11,7
120	16,3	14,4	14,3	14,3
135	18,2	16,3	16,2	16,2
150	19,9	18	17,9	18
165	21,4	19,6	19,5	19,6
180min	22,7	21	20,8	21,1

Preglednica 52: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane pri 60°C in 15% RV

čas temp./ čas razt.	4	8	12	24h
0	0	0	0	0
5	0	0,3	0	0
10	0,2	0,4	0	0
15	0,3	0,7	0,3	0
20	0,7	1,2	0,7	0,4
30	2,4	2,8	1,9	1,5
45	4,7	5,4	4	3,7
60	7	7,6	6	5,5
75	9,6	10,1	7,9	7,5
90	12,2	12,8	10,1	9,5
105	14,7	15,4	12,4	11,7
120	16,8	17,7	14,6	13,8
135	18,6	19,5	16,5	15,8
150	20,3	21,1	18,2	17,5
165	21,7	22,5	19,8	19
180min	23,1	23,8	21,1	20,4

Preglednica 53: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane 24 ur pri 60°C

RV(%)/ čas(min)	75	50	25	15
0	0	0	0	0
5	0,3	0,9	0,9	0
10	0,9	0,7	0,4	0
15	1,9	1,8	0,6	0
20	3,5	3,3	0,9	0,4
30	7,4	6,7	1,9	1,5
45	13,6	11,2	4	3,7
60	19,4	15	5,9	5,5
75	23,7	18,2	7,8	7,5
90	27,8	21,6	10,2	9,5
105	31,5	23,6	11,7	11,7
120	34,5	26,6	14,3	13,8
135	38	28,8	16,2	15,8
150	40,1	30,8	18	17,5
165	42,7	32,7	19,6	19
180	45,4	34,4	21,1	20,4

Preglednica 54: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane 8 ur pri 60°C

RV(%)/ čas(min)	75	50	25	15
0	0	0	0	0
5	0,3	0,3	0	0,3
10	0,7	1	0,1	0,4
15	1,7	2,3	0,2	0,7
20	3,2	4,2	0,5	1,2
30	7	8	1,7	2,8
45	12	12,8	3,8	5,4
60	16,1	16,8	5,7	7,6
75	19,7	20,1	7,7	10,1
90	23	23,1	9,9	12,8
105	25,9	25,8	12,2	15,4
120	28,5	28,2	14,4	17,7
135	30,7	30,4	16,3	19,5
150	32,8	32,4	18	21,1
165	34,7	34,2	19,6	22,5
180	36,4	35,8	21	23,8

d. Pelete, temperirane pri različnih temperaturah

Preglednica 55: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane 24 ur pri različnih pogojih

pogoji/ čas razt.	40°C, 75%	40°C, 50%	50°C, 75%	50°C, 50%	60°C, 75%	60°C, 50%
0	0	0	0	0	0	0
5	0,2	0	0,3	0,2	0,3	0,9
10	0,3	0,1	0,5	0,4	0,9	0,7
15	0,4	0,1	1	1	1,9	1,8
20	0,5	0,3	1,8	1,7	3,5	3,3
30	1,2	1,3	3,8	3,4	7,4	6,7
45	3,5	3,2	6,9	6,1	13,6	11,2
60	5,7	4,9	10,2	8,6	19,4	15
75	7,9	6,8	12,9	10,9	23,7	18,2
90	10,3	9,3	15,6	13,2	27,8	21,6
105	12,8	11,6	18,4	15,4	31,5	23,6
120	15,1	13,8	21	17,5	34,5	26,6
135	17,1	15	23,3	19,6	38	28,8
150	18,8	17,2	25,4	21,6	40,1	30,8
165	20,4	18,5	27,7	23,4	42,7	32,7
180min	22	19,8	29,6	24,9	45,4	34,4

Preglednica 56: Odstotki sproščene učinkovine za pelete, temperirane 12 ur pri različnih pogojih

pogoji/ čas razt.	40°C, 75%	40°C, 50%	50°C, 75%	50°C, 50%	60°C, 75%	60°C, 50%
0	0	0	0	0	0	0
5	0	0,2	0,2	0,1	0,3	0,2
10	0	0,2	0,3	0,3	0,9	0,5
15	0	0,3	0,8	0,8	2,1	1,6
20	0	0,6	1,4	1,6	3,9	3,4
30	0,5	2,1	2,9	3,3	8,1	6,9
45	2,8	4,2	5,4	5,9	13,8	11,4
60	4,6	6	7,8	8,3	18,8	15,5
75	6,6	8,3	10	10,5	23	18,9
90	8,9	10,8	12,1	12,6	26,7	22
105	11,3	13,3	14,3	14,7	29,9	24,8
120	13,3	15,5	16,4	16,8	32,7	27,3
135	15	17,3	18,5	18,7	35,2	29,5
150	16,5	18,8	20,4	20,6	37,4	31,6
165	17,9	20,3	22,3	22,2	39,5	33,4
180min	19,2	21,6	23,9	23,7	41,4	35,1

e. Pelete z najnižjimi profili sproščanja

Preglednica 57: Odstotki sproščene učinkovine za pelete z najnižjimi profili sproščanja

pogoji/ čas razt. (min)	4h, 50°C, 75%	12h, 40°C, 75%	24h, 40°C, 50%
0	0	0	0
5	0	0	0
10	0	0	0,1
15	0	0	0,1
20	0	0	0,3
30	0,1	0,5	1,3
45	1,5	2,8	3,2
60	3,4	4,6	4,9
75	5,2	6,6	6,8
90	7,1	8,9	9,3
105	9	11,3	11,6
120	11	13,3	13,8
135	12,9	15	15
150	14,9	16,5	17,2
165	16,6	17,9	18,5
180	18,1	19,2	19,8