

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA PETRIČ

VPLIV HITROSTI MEŠANJA IN RAZLIČNIH MODIFIKACIJ  
APARATOV 1 IN 2 PO USP NA VARIABILNOST PROFILOV  
SPROŠČANJA UČINKOVIN IZ TABLET

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2011

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANJA PETRIČ

**VPLIV HITROSTI MEŠANJA IN RAZLIČNIH  
MODIFIKACIJ APARATOV 1 IN 2 PO USP NA  
VARIABILNOST PROFILOV SPROŠČANJA UČINKOVIN  
IZ TABLET**

**INFLUENCE OF STIRRING RATE AND VARIOUS  
MODIFICATIONS OF USP 1 AND 2 APPARATUS ON THE  
VARIABILITY OF DRUG RELEASE PROFILES FROM  
TABLETS**

Ljubljana, 2011

Diplomsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani pod mentorstvomizr. prof. dr. Marije Bogataj, mag. farm.

### **Zahvala**

Zahvaljujem se mentorici,izr. prof. dr. Mariji Bogataj, za strokovno vodenje in pomoč pri izdelavi diplomskega dela. Tehnični sodelavki Margareti Cof se zahvaljujem za vso pomoč v laboratoriju in lepe trenutke, ki smo jih preživeli skupaj. Hvala tudi sestri Tini za pomoč pri oblikovanju strukture diplomske naloge ter staršem, ki so me podpirali skozi celoten študij.

### **Izjava**

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelala pod mentorstvomizr. prof. dr. Marije Bogataj, mag. farm.

# VSEBINA

1. POVZETEK .....	7
2. SEZNAM OKRAJŠAV .....	8
3. UVOD .....	9
3.1. ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA PREBAVNEGA TRAKTA.....	9
3.2. TANKO ČREVO .....	10
3.2.1. Motiliteta tankega črevesa .....	11
3.3. KONTRAKTILNI VZORCI V TANKEM ČREVESJU .....	12
3.3.1. Peristaltični valovi .....	12
3.3.2. Segmentacijsko gibanje .....	13
3.3.3. Aboralne močne kontrakcije.....	13
3.3.4. Mirujoči ali potujoči skupki kontrakcij .....	13
3.3.5. MMC (migracijski motorični kompleks ali mioelektrični motorični kompleks).....	13
3.4. PREHOD FARMACEVTSKIH OBLIK SKOZI GIT .....	14
3.4.1. Prehod farmacevtskih oblik skozi tanko črevo.....	15
3.4.1.1. Metode za merjenje časa prehoda farmacevtskih oblik skozi tanko črevo .....	15
3.4.1.2. Časi potovanja tablet skozi tanko črevo .....	19
3.5. FIZIKALNO - KEMIJSKE LASTNOSTI UČINKOVIN .....	22
3.5.1. Natrijev diklofenakat .....	22
3.5.2. Tramadolijev klorid .....	23
4. NAMEN DELA.....	24
5. MATERIALI IN METODE .....	25
5.1. MATERIALI .....	25
5.1.1. Tablete .....	25
5.1.2. Ostali materiali .....	26
5.2. APARATURE .....	26
5.3. METODE.....	27
5.3.1. Priprava medijev za testiranje sproščanja.....	27
5.3.1.1. Priprava medijev za metodo z zamenjavo:.....	27
5.3.1.2. Priprava medijev za metodo z dolivanjem: .....	28

Priprava želodčnega medija je bila enaka kot pri metodi z zamenjavo medija.....	28
5.3.2.    UV spektrofotometrija.....	28
5.3.3.    Določanje enačb umeritvenih premic .....	29
5.3.3.1.    Umeritvena premica natrijevega diklofenakata: .....	29
5.3.3.2.    Umeritvena premica tramadolijevega klorida:.....	29
5.4.    SPROŠČANJE UČINKOVIN IZ TABLET .....	29
5.4.1.    Sproščanje natrijevega diklofenakata in tramadolijevega klorida iz tablet ...	29
5.4.2.    Izračun količine sproščene učinkovine (natrijevega diklofenakata oziroma tramadolijevega klorida) iz tablet v določenem času .....	31
5.5.    ANALIZA REZULTATOV .....	33
6.    REZULTATI.....	34
6.1.    DOLOČANJE ENAČB UMERITVENIH PREMICE.....	34
6.1.1.    Določanje enačb umeritvenih premic natrijevega diklofenakata .....	34
6.1.2.    Določanje enačb umeritvenih premic tramadolijevega klorida.....	35
6.2.    REZULTATI POSKUSOV SPROŠČANJA .....	36
6.2.1.    Sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren Retard.....	37
6.2.1.1.    Preliminarni poskusi.....	37
6.2.1.2.    Hitrost mešanja 50 obratov / minuto .....	40
6.2.1.3.    Hitrost mešanja 100 obratov / minuto .....	42
6.2.1.4.    Hitrost mešanja 150 obratov / minuto .....	44
6.2.2.    Sproščanje tramadolijevega klorida iz tablet Tramal .....	46
6.2.2.1.    Hitrost mešanja 50 obratov / minuto .....	46
6.2.2.2.    Hitrost mešanja 100 obratov / minuto .....	48
6.2.2.3.    Hitrost mešanja 150 obratov / minuto .....	50
6.2.3.    Sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren forte.....	52
6.2.3.1.    Hitrost mešanja 50 obratov / minuto .....	52
6.2.3.2.    Hitrost mešanja 100 obratov / minuto .....	54
6.2.3.3.    Hitrost mešanja 150 obratov / minuto .....	56
7.    RAZPRAVA .....	58
7.1.    PRELIMINARNI POSKUSI .....	58
7.2.    OBLIKA PROFILOV SPROŠČANJA IZ TABLET.....	61
7.2.1.    Tablete s podaljšanim sproščanjem .....	61

7.2.2.	Tablete z zakasnjnim sproščanjem .....	62
7.3.	SPROŠČANJE UČINKOVIN V POSODI B (USP 2) .....	63
7.3.1.	Voltaren Retard.....	63
7.3.2.	Tramal in Voltaren forte .....	65
7.3.3.	Vpliv hitrosti mešanja na sproščanje učinkovin v posodi B.....	66
7.4.	VPLIV MODIFIKACIJ SISTEMOV NA SPROŠČANJE.....	68
7.4.1.	Vpliv pritrditve steklenih kroglic .....	68
7.4.1.1.	Vpliv hitrosti mešanja na sproščanje učinkovin v posodi A .....	69
7.4.2.	Vpliv ovitja tablete v kovinsko spiralo.....	70
7.4.2.1.	Vpliv hitrosti mešanja na sproščanje učinkovin v posodi C .....	71
7.4.3.	Vpliv zamenjave veslastega mešala s košarico (USP 1) .....	71
7.4.3.1.	Vpliv hitrosti mešanja na sproščanje učinkovin v posodi D .....	72
7.4.4.	Pregled vplivov znotraj posameznih sistemov .....	73
7.4.5.	Obnašanje istih tablet na različnih sistemih .....	74
7.4.5.1.	Voltaren Retard .....	74
7.4.5.2.	Tramal .....	74
7.4.5.3.	Voltaren forte .....	74
8.	SKLEP.....	75
9.	VIRI IN LITERATURA .....	76

## 1. POVZETEK

Testiranje sproščanja je pomemben proces v kontroli kakovosti farmacevtskih oblik. V večini primerov lahko s testi tudi vsaj približno napovemo njihovo obnašanje *in vivo*. Razvoj ustreznega postopka za preizkušanje sproščanja od raziskovalca zahteva, da preizkusi različne hitrosti mešanja medija, različne pH-je, volumne in sestavo medijev, ter različne vrste farmakopejskih metod. V diplomski nalogi smo se osredotočili na tablete, ki so z vidika testiranja sproščanja težavne, bodisi zaradi slabe topnosti učinkovine, ali pa zaradi lepljenja na posodo, v kateri se izvajajo testi. Takšne oblike imajo lahko pri določenih pogojih zelo variabilne profile sproščanja in je zato zelo težko napovedati, kako se bodo obnašale v človeških prebavilih. Poskuse smo izvajali na tabletah Voltaren Retard, Tramal in Voltaren forte. S spreminjanjem hitrosti vrtenja mešala smo preizkusili občutljivost tablet na različne mehanske obremenitve. Vpliv lepljenja na ponovljivost profilov sproščanja smo ugotavljali z aparaturama 1 in 2 po USP ter njunima dvema modifikacijama. Profile sproščanja, kjer so se tablete prilepile, smo primerjali s profili, kjer do lepljenja ni prišlo. Ugotovili smo, da pritrditev kroglic na dno posode prepreči lepljenje, medtem ko se na kovinsko spiralo in košarico testirane tablete v večini primerov prilepijo. Variabilnost profilov sproščanja iz tablet Voltaren Retard je bila največja v posodi z veslastim mešalom, najmanjša pa v posodi s kroglicami. Tablete Voltaren Retard so se izkazale za zelo mehansko občutljive, saj se je s povečevanjem hitrosti mešanja povečala hitrost sproščanja v vseh štirih posodah, od tega najbolj v posodi s kroglicami. V primeru tablet Tramal je bila variabilnost profilov sproščanja v vseh primerih zelo majhna, profili so se v vseh štirih posodah zelo malo razlikovali. S povečevanjem hitrosti mešanja se v posodi z veslastim mešalom, v posodi z veslastim mešalom in tableto, ovito v kovinsko spiralo ter v posodi s košarico, hitrost sproščanja tramadolijevega klorida ni povečala. V posodi s kroglicami je sicer prišlo do rahlo hitrejšega sproščanja tramadolijevega klorida, vendar razlika ni bila tako očitna kot pri sproščanju natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren Retard. Profili tablet Voltaren forte so bili najbolj ponovljivi v posodi s kroglicami. Tudi tablete Voltaren forte so se izkazale za dokaj mehansko občutljive. S hitrejšim mešanjem se je hitrost sproščanja povečala, kar je bilo najbolj vidno v posodi z veslastim mešalom in tableto, ovito v kovinsko žičko in v posodi s košarico.

## **2. SEZNAM OKRAJŠAV**

USP – The United States Pharmacopeia

GIT – gastrointestinalni trakt

MMC – migracijski motorični kompleks

MMP – mirovni membranski potencial

ACB – alternirajoča biosusceptometrija

ČPTČ – čas prehoda skozi tanko črevo

SD – standardna deviacija

KV – koeficient variacije

$R^2$  – Pearsonov koeficient korelacije

U – učinkovina



### **3. UVOD**

#### **3.1. ANATOMIJA IN FIZIOLOGIJA PREBAVNEGA TRAKTA**

Prebavila sestavljajo organi, ki tvorijo prebavno cev, in prebavne žleze. Prebavni trakt je cev, ki poteka od ust do zadnjika in je zgrajena iz ustne votline, žrela, požiralnika, želodca, tankega in debelega črevesa (1). Vsak del ima svojo fiziološko funkcijo. Med seboj se razlikujejo tako v vrednostih pH, naravi v lumnu prisotnih snovi, dolžini, površini, kot tudi v transportnih sistemih za različne snovi ter encimih (2). Pri odraslem človeku meri celotna prebavna cev do 8 metrov in je v različnih odsekih različno široka. K prebavnim žlezam prištevamo velike žleze slinavke, jetra in trebušno slinavko (1).

Strukturna značilnost celotne prebavne cevi so gladke mišice, ki so v njeni steni v dveh vzdolžnih in eni krožni plasti. Gibanje, ki ga povzročajo gladke mišice, po eni strani omogoča dober stik črevesne vsebine s črevesno steno, po drugi strani pa omogoča potovanje hrane od ust proti debelemu črevesu. Slednje imenujemo potiska peristaltika (3).

Prebavna cev je zgrajena iz več plasti. Notranja plast je sluznica (tunica mucosa), sledi ji podsluznica (tela submucosa), ki jo sestavljajo rahlo vezivo s kolagenskimi in elastinskimi vlakni, živci, žile in žleze. Vezivo pripenja sluznico na mišično plast (tunica muscularis), ki je sestavljena iz zunanje vzdolžne in notranje krožne plasti. Njuno krčenje zmeša vsebino v lumnu in jo potiska vzdolž prebavnega trakta. Najbolj zunanja plast je seroza (tunica adventitia) in je sestavljena iz vezivnega tkiva in mezotelijskih celic. Sluznico sestavljajo tri plasti, od znotraj navzven ločimo:

- epitelij,
- tanko plast veziva z žilami in živci (lamina propria mucosae),
- plast gladkih mišičnih vlaken, ki omogočajo premikanje sluznice (lamina muscularis mucosae) (3).

Prebavni trakt je oživen z avtonomnim živčnim sistemom (ANS). Razdelimo ga na ekstrinzični in intrinzični oziroma enterični živčni sistem. Ekstrinzični živčni sistem sestavljata simpatik in parasimpatik. Parasimpatik predstavljajo vagus, ki oživčuje

prebavni trakt do prečnega kolona, in pelvični živci, ki oživčujejo ostali del debelega črevesa do zadnjika. Ta živčna vlakna se končajo na ganglijskih celicah intramuralnega pleteža in nato direktno oživčujejo gladke mišične celice in sekretorne celice v prebavilih. Stimulacija tega sistema aktivira gibanje in izločanje v prebavilih. Večina nevronov simpatika ne oživčuje neposredno struktur v črevesju, ampak tvorijo sinapse z nevroni enteričnega živčnega sistema. Le majhen del živčnih vlaken simpatika se konča direktno na celicah, ki nadzorujejo izločanje in absorpcijo ter na gladkih mišičnih celicah. Stimulacija tega dela živčevja povzroči ravno obraten učinek kot pri parasimpatiku, in sicer zavre peristaltično gibanje in izločanje v prebavilih (4).

Med elementi intrinzičnega živčnega sistema, ki ga imenujemo tudi intramuralni pletež, sta najbolj pomembna mienterični (Auerbachov), ki se nahaja med vzdolžno in krožno mišično plastjo, in submukozni (Meissnerjev) pletež. Pleteži so sestavljeni iz teles živčnih celic, aksonov, dendritov in živčnih končičev. Njihova naloga ni samo direktno oživčevanje tarčnih gladkomišičnih, sekretornih celic in celic, ki regulirajo absorpcijo, ampak delujejo tudi indirektno prek avtonomnega živčnega sistema (4).

## **3.2. TANKO ČREVO**

Tanko črevo je najdaljši del prebavne cevi, ki meri do 5 metrov. Razdelimo ga v tri odseke: dvanajstnik (duodenum), zgornje tanko črevo (jejunum) in spodnje tanko črevo (ileum).

### a) Dvanajstnik

Dvanajstnik poteka od pilorusa do duodeno-jejunalnega zavoja in meri približno 25 centimetrov. Za razliko od jejunuma in ileuma je samo s sprednje strani pokrit s potrebušnico in je razmeroma negibljev. Sluznica je v zgornjem delu gladka, v descendentnem delu pa močno krožno nagubana, prisotne so tudi resice (villi intestinales). V tem delu je prisotno skupno izvodilo iz žolčnika in trebušne slinavke - velika dvanajstnikova papila. S pomočjo hormonov sodeluje tudi pri regulaciji praznjenja želodca. pH v dvanajstniku je zaradi prisotnosti žolča ter pankreasnega soka od 5 do 7 (1, 3).

### b) Jejunum in ileum

Jejunum in ileum sta najdaljša dela tankega črevesa in merita nekaj manj kot 5 metrov. Prvi zavzema približno dve tretjini, drugi pa preostali del. Jejunum se začne v duodeno-jejunalnem zavoju, ileum pa se konča v ileocekalnem stiku, kjer prehaja v slepo črevo. Med jejunumom in ileumom ni ostre meje. Sluznica jejunuma ima več žlez in je bolj nagubana, medtem ko je sluznica ileuma bolj gladka in ima več limfatičnega tkiva. pH v jejunumu se giblje okrog 6,6, medtem ko je v ileumu višji, okrog 7,5 (3).

Tanko črevo je glavno mesto absorpcije hranil. Absorpcijsko površino, ki meri od 200-500 m<sup>2</sup>, predstavljajo črevesne gube, črevesne resice in ščetkasti obrobek. Tu se absorbirajo ogljikovi hidrati v obliki monosaharidov, maščobe v obliki hilomikronov, beljakovine v obliki aminokislin ter vitamini, ioni in voda (1).

### **3.2.1. Motiliteta tankega črevesa**

Mirovni membranski potencial (MMP) gladkih mišic v prebavnem traktu je manjši od tistega v skeletnih mišicah. Ta ni stalen, ampak se s časom spreminja in znaša od - 40 do - 80 mV. K vzdrževanju MMP-ja velik delež prispeva Na<sup>+</sup>- K<sup>+</sup> črpalka. Nihanja MMP-ja imenujemo počasni valovi in so specifična karakteristika gastrointestinalnih gladkih mišic (5).

Za krčenje stene tankega črevesa so odgovorne celice, ki se nahajajo med dvema plastema gladkih mišičnih celic-med zunanjo vzdolžno in notranjo krožno. Imenujemo jih intersticijske Cajalove celice. Te proizvajajo električne potenciale, ki povzročijo nastanek počasnih valov. Počasni valovi se nato širijo preko tesnih stikov med celicami krožne in vzdolžne mišične plasti vzdolž črevesja. Frekvenca počasnih valov in posledično kontrakcij je uravnavana z aktivnostjo intrinzičnih in ekstrinzičnih nevronov in hormonov. Aktivnost simpatika zmanjšuje amplitudo počasnih valov, medtem ko jo aktivnost parasimpatika povečuje. Frekvenca se od dvanajstnika proti ileumu v obliki frekvenčnih platojev zmanjšuje, medtem ko se odpor proti širjenju električnih potencialov, ki preprečujejo nastanek počasnih valov, povečuje. V dvanajstniku je frekvenca največja, in sicer med 11-13 na minuto, v jejunumu 10-11 na minuto in v terminalnem ileumu 8-9 na minuto (5).

Akcijski potenciali, ki nastanejo v gladkih mišicah so daljši v primerjavi s skeletnimi mišicami in trajajo od 10 do 20 milisekund. Povzroči jih močan tok ionov skozi počasne ionske kanale, ki prevajajo tako  $\text{Ca}^{++}$  kot  $\text{Na}^+$ . Med akcijskim potencialom v celico vdre  $\text{Ca}^{++}$  in tako pomaga pri nastanku kontrakcije. Ko membranski potencial doseže prag, ki je običajno v bližini vrha počasnega vala, se sproži zaporedje akcijskih potencialov s frekvenco 1-10 na sekundo. Ti povzročijo mnogo močnejše kontrakcije gladkih mišic v primerjavi s počasnimi valovi. Večje kot je število zaporednih akcijskih potencialov v bližini vrha počasnega vala, močnejša je kontrakcija gladke mišice. Ker se gladka mišica krči relativno počasi (približno 1/10 hitrosti skeletne mišice), se posamezne kontrakcije povzročene z akcijskimi potenciali ne odražajo kot posamični trzljaji, ampak se več akcijskih potencialov sešteje, kar se vidi kot začasno povečanje napetosti mišice (5).

### **3.3. KONTRAKTILNI VZORCI V TANKEM ČREVESJU**

Za razliko od želodca, tanko črevo proizvaja različne vrste kontrakcij. V fizioloških pogojih se pojavi pet različnih kontraktilnih vzorcev: peristaltično gibanje, segmentacijsko gibanje, aboralne močne kontrakcije, mirujoči ali potujoči skupki kontrakcij ter vzorec kontrakcij, ki se pojavlja v času, ko ne zaužijemo nobene hrane, in ga imenujemo migracijski motorični kompleks (MMC) (6).

#### **3.3.1. Peristaltični valovi**

Peristaltični valovi so krožne kontrakcije, ki se širijo vzdolž črevesja. Nastanejo kot posledica refleksov, sproženih s strani enteričnega živčnega sistema. So dominantni pri zaužitju nekaloričnega obroka. Hitrost širjenja peristaltičnih valov je določena s širjenjem počasnih valov v sinciciju gladkih mišic. Za človeka hitrosti širjenja peristaltičnih valov v literaturi nismo zasledili, smo pa našli podatke za psa : duodenum 7-12 cm/s, jejunum 4,7 cm/s in ileum 0,7-0,8 cm/s (6).

### **3.3.2. Segmentacijsko gibanje**

Segmentacija je najbolj pogost tip kontrakcij v tankem črevesu. Označujemo jo kot krčenje krožne mišične plasti na posameznih bližnjih odsekih črevesa. Vsebina črevesa se razdeli na segmente in dobro premeša s prebavnimi sokovi, prav tako pa omogoči svežemu himusu dostop do črevesne stene in posledično absorpcijo hranil (6).

### **3.3.3. Aboralne močne kontrakcije**

Močne kontrakcije so za razliko od običajnih kontrakcij v črevesju daljše in mnogo močnejše. V fizioloških pogojih so jih opazili v ileumu med postenjem. Ta tip kontrakcij popolnoma zapre lumen črevesa. Širi se zelo počasi, še počasneje od peristaltičnih valov (podatki za pasji ileum: 0,4-0,8 cm/s) in tako potiska črevesno vsebino naprej-s tem tipom kontrakcij se črevo čisti (6).

### **3.3.4. Mirujoči ali potujoči skupki kontrakcij**

Ta vrsta kontrakcij je zelo kompleksna. Sestavljajo jih kratki peristaltični valovi, ki potisnejo himus par centimetrov naprej, temu pa v fazi sprostitve sledi delna vrnitev himusa nazaj. Tako se himus dobro premeša. Če se kratki peristaltični valovi te vrste kontrakcij pojavljajo na istem segmentu črevesa, jim pravimo mirujoči, če pa se vsak kratek peristaltični val začne nekaj centimetrov nižje, jim pravimo potujoči skupki kontrakcij. Oba tipa, tako mirujoči, kot tudi potujoči, se najpogosteje pojavljata po obroku z visoko vsebnostjo maščob (6).

### **3.3.5. MMC (migracijski motorični kompleks ali mioelektrični motorični kompleks)**

Nekaj ur po zaužitju hrane se pojavi vzorec kontrakcij za katerega je značilno obdobje močnih kontrakcij, ki mu sledi daljše obdobje mirovanja. Imenujemo ga migracijski motorični kompleks, ali na kratko MMC. Sestavljajo ga peristaltični valovi, ki se za razliko od skupkov kontrakcij začnejo v želodcu in se širijo po daljšem segmentu črevesa (6).

Za nastanek MMC-ja je odgovoren hormon motilin, ki se ciklično sprošča v kri ob postenju. Vnos hrane inhibira njegovo sproščanje (4).

MMC razdelimo na 4 faze:

- *Faza I*: obdobje mirovanja, v katerem kontrakcije niso prisotne-traja približno 60 minut.
- *Faza II*: obdobje pojavljanja neenakomernih kontrakcij, ki se s časom stopnjujejo-traja približno 40 minut.
- *Faza III*: kratko obdobje močnih ritmičnih kontrakcij, ki traja od 5-15 minut. To fazo imenujemo tudi čistilni val (ang."housekeeper wave"), saj se tu iz želodca odstranijo večji delci neprebavljene hrane, ki so ostali tam od prejšnjega obroka. Močne kontrakcije potisnejo himus iz tankega črevesa proti kolonu in tako počistijo prebavno cev. S tem preprečujejo tudi prevelik razrast bakterij v zgornjem delu prebavil.
- *Faza IV*: prehodno obdobje, kjer se kontrakcije iz faze III začnejo počasi umirjati in prehajajo nazaj v fazo I-mirovanje (7).

MMC se v obdobju postenja pojavlja ciklično na približno vsaki 2 uri. Pomika se od želodca, skozi dvanajstnik proti terminalnem ileumu, in ko en MMC doseže distalni ileum, se v želodcu že prične nov (5).

Davis in sodelavci so ugotovili, da je srednja hitrost potovanja nerazpadne kapsule vzdolž tankega črevesa 4,2 do 5,6 cm/min. To naj bi odražalo hitrost migracije MMC-ja, saj sta Kerlin in Phillips ugotovila, da ta znaša  $4,7 \pm 1,8$  cm/min (8).

### **3.4. PREHOD FARMACEVTSKIH OBLIK SKOZI GIT**

Peroralni vnos je še vedno najbolj pogost način aplikacije zdravil, saj med vsemi farmacevtskimi oblikami zavzema kar 80-odstotni delež. Obsežna uporaba nakazuje, da je prebavni trakt glavni in najustreznejši predel za absorpcijo zdravilnih učinkovin. Absorpcijo zdravil iz GIT lahko obravnavamo kot del zaporednih procesov, ki vključujejo potovanje oblike do mesta absorpcije, sprostitve zdravilne učinkovine ter prehajanje skozi črevesno mukozo v kri (9).

Prehod farmacevtskih oblik skozi prebavni trakt je odvisen od velikosti, oblike, specifične teže in adhezivnosti farmacevtske oblike, dolžine, oblike, položaja in motilitete prebavnega trakta ter tudi od sestave in volumna želodčne in črevesne vsebine. Biološka uporabnost je

v veliki meri odvisna od časa prehoda farmacevtskih oblik skozi GIT, zato so karakteristike potovanja le-teh zelo pomembne in morajo biti dodobra raziskane za razvoj najboljše možne farmacevtske oblike (7).

### **3.4.1. Prehod farmacevtskih oblik skozi tanko črevo**

Človeški gastrointestinalni trakt sestavljajo želodec, tanko in debelo črevo. Kot že omenjeno, ima vsak svojo fiziološko funkcijo, med seboj pa se razlikujejo v pH, sestavi prebavnih sokov, dolžini, površini, prebavnih encimih. Vse to so spremenljivke, ki lahko samostojno ali v kombinaciji vplivajo na absorpcijo zdravil (2).

Želodec je s svojo majhno površino bolj sekretorni kot absorptivni organ. Tudi kolon ima v primerjavi s tankim črevesom majhno absorptivno površino in zato pri absorpciji igra manjšo vlogo. Kljub temu, da je bilo za nekatere učinkovine ugotovljeno, da se razmeroma dobro absorbirajo v kolonu (teofilin, metoprolol), pa so leta 1981 ugotovili, da je ta absorpcija nepopolna in se ne zgodi vedno na istem odseku debelega črevesa. Časi prehoda skozi kolon so zelo variabilni in se gibajo od 1 pa vse do 60 ur (2).

Tanko črevo je s svojo veliko absorptivno površino, ki meri od 200 do 500 m<sup>2</sup>, nedvomno glavno mesto absorpcije zdravil. Čas potovanja farmacevtske oblike skozi tanko črevo močno vpliva na absorpcijo zdravil, sploh tistih s prirejenim sproščanjem in tistih, ki vsebujejo v vodi slabo topne učinkovine, zato je čas zadrževanja farmacevtskih oblik v tem delu prebavnega trakta zelo pomemben (2).

#### 3.4.1.1. Metode za merjenje časa prehoda farmacevtskih oblik skozi tanko črevo

Čas prehoda farmacevtskih oblik skozi tanko črevo so raziskovali in še vedno raziskujejo z različnimi metodami. Posledica tega so tudi odstopanja v dobljenih rezultatih, saj so zaradi uporabe različnih metod dobili tudi različne rezultate. Metode, ki so jih pri tem uporabljali in jih še vedno, so lahko direktne (vključujejo rentgensko slikanje, radiotelemetrijo, merjenje magnetnih momentov (MMI), AC biosusceptometrijo in gama scintigrafijo) ter indirektne (test vodika v izdihanem zraku in uporaba markerskih učinkovin). Vsaka od teh metod ima svoje prednosti in pomanjkljivosti (7).

#### ❖ Rentgensko slikanje

Radiologija se za določevanje motorične aktivnosti različnih segmentov GIT-a uporablja že vrsto let. O vključitvi materiala, ki ne prepušča rentgenskih žarkov v farmacevtsko obliko, sta poročala že Losinsky in Diver leta 1933. Podobnih postopkov so se posluževali tudi kasnejši raziskovalci, ki so želeli okarakterizirati *in vivo* razpad farmacevtskih oblik, prehod skozi požiralnik, praznjenje želodca, prehod skozi tanko in debelo črevo ter anatomsko strukturo prebavit. Metoda danes v ta namen zaradi potencialnega sevanja ni veliko v uporabi, saj slednje omejuje število posnetih slik in tako vpliva na natančnost metode. Vgrajevanje materialov, ki ne prepuščajo rentgenskih žarkov, pa lahko vpliva tudi na lastnosti farmacevtske oblike (7).

#### ❖ Radiotelemetrija

Radiotelemetrija vključuje pH-občutljivo kapsulo, ki po peroralnem zaužitju potuje skozi GIT in pri tem oddaja signale. Prvotno je bila zasnovana za merjenje pH v različnih odsekih gastrointestinalnega trakta. Signale zazna prenosni detektor, ki omogoča meritve pri prostovoljcih med njihovimi normalnimi dnevnimi aktivnostmi. Lokacijo kapsule lahko spremljamo z omenjenim detektorjem, ali pa v kapsulo vgradimo radioaktivni marker in njeno pozicijo spremljamo z metodo  $\gamma$ -scintigrafije. Glede na to, da kapsule ne moremo videti (to ni predstavitvena tehnika), je zelo težko določiti njen položaj v tankem ali debelem črevesu. Zato tehnika kot sama ni uporabna za spremljanje prehoda farmacevtskih oblik. Mnogo bolj uporabna je v kombinaciji s predstavitveno metodo  $\gamma$ -scintigrafije, saj tako dobimo tudi slikovno predstavo. Nudi nam dodatne informacije o obnašanju peroralno vnesenih farmacevtskih oblik, še posebej sistemov za ciljno dostavo v kolon (2, 7).

#### ❖ $\gamma$ -scintigrafija

Uporaba  $\gamma$ -scintigrafije pri preučevanju novih farmacevtskih oblik sega že v zgodnja 70-ta leta in od takrat se je obdržala kot "zlati standard". To je predstavitvena tehnika, ki omogoča dokaj dobro karakterizacijo praznjenja želodca in prehoda skozi prebavno cev. Lokacijo in procese prehoda je mogoče neprekinjeno spremljati z  $\gamma$ -kamaro, kar je zelo dobro, saj bi dolgi intervali med prikazi lahko vodili do napačnih interpretacij podatkov. Celotna aparatura je prevlečena s svincem, ki jo ščiti pred zunanjim sevanjem Zemlje in tako omogoči večjo natančnost metode. Za označevanje vzorcev se uporabljajo radioaktivni nuklidi, kot sta  $^{99m}\text{Tc}$  in  $^{111}\text{In}$ . Na izbiro ustreznega radionuklida vpliva več



dejavnikov: energija sevanja, razpolovna doba izotopa, obseg sevanja, cena in razpoložljivost. V farmacevtsko obliko se lahko vgradijo tudi neradioaktivni stabilni izotopi, kot sta  $^{152}\text{Sm}$  in  $^{170}\text{Er}$ , ki jih potem tik pred uporabo z metodo nevtronske aktivacije pretvorijo v  $^{153}\text{Sm}$  in  $^{171}\text{Er}$ . Z uporabo metod nevtronske aktivacije se stopnja sevanja minimizira, kakovost se ohrani, zapleteni dostavni sistemi pa so lažje in učinkoviteje označeni (2, 7, 9).

Prednosti  $\gamma$ -scintigrafije so neinvazivnost, testirani prostovoljci so izpostavljeni nizkim dozam sevanja, nudi kvantitativne in ponovljive rezultate. Čeprav je tehnika zelo koristna, pa ima tudi mnoge pomanjkljivosti, povezane s fizikalnimi lastnostmi radionuklidov in instrumenti ter distribucijo radionuklidov v notranjosti človeka. Pogosta ovira je tudi dolg čas preiskave in posledična daljša izpostavljenost sevanju, kar omeji poskuse le na moške prostovoljce ter zmanjša možnost večkratnih ponovitev (2, 7, 9).

#### ❖ AC Biosusceptometrija (Alternirajoča biosusceptometrija, ACB)

Biomagnetne tehnike so trenutno pomemben del v kliničnih, fizioloških in farmacevtskih raziskavah, saj so neinvazivne, ne povzročajo sevanja in omogočajo vrednotenje lastnosti bioloških sistemov vključno s slikovnim prikazom. ACB sistem je lahko sestavljen iz enega ali več senzorjev. Merilna naprava multisenzorskega AC biosusceptometra je sestavljena iz 7 senzorjev in sistema pridobivanja podatkov, ki meri moč magnetnega polja. Senzorji so sestavljeni iz parov indukcijskih valjev, ki so med seboj ločeni s fiksnim delom. Vsak par sestoji iz ekscitacijskega (zunanji) in detekcijskega (notranji) valja. Ekscitacijski valj proizvaja magnetno polje in inducira enak magnetni tok v detekcijske valje. Ko je z železom označen vzorec najbližje senzorju, se pojavi neravnovesje v napetosti, kar privede do sprememb v magnetnem toku med detekcijskimi valji. Magnetni signali so odvisni od površine detekcijskega valja, števila obratov, števila sprememb v magnetnem pretoku, količine magnetnega materiala vgrajenega v trdno farmacevtsko obliko in razdalje med senzorji in magnetno označenim vzorcem. S tem sistemom je mogoče določiti motiliteto, frekvenčne vzorce in potovanje tablet po gastrointestinalnem traktu. Ugotoviti je mogoče tudi, kako fiziološki parametri vplivajo na procese sproščanja zdravilnih učinkovin. V primerjavi z ostalimi biomagnetnimi tehnikami imajo ACB senzorji pomembno prednost, saj poskusov ni treba opravljati v izoliranih prostorih brez magnetnega polja, kot je to potrebno pri merjenju magnetnih momentov (10, 11).

❖ MMI (Magnetic moment imaging – Merjenje magnetnih momentov)

Tako kot ACB, je tudi MMI novejša biomagnetna metoda. Temelji na merjenju magnetnega polja, ki ga tvori magnetno označena trdna farmacevtska oblika medtem, ko potuje skozi gastrointestinalni trakt. Magnetno polje, ki je posledica magnetnega dipolnega momenta, nemoteno prodira skozi tkivo, zazna pa ga detektor zunaj telesa. Za označevanje trdnih farmacevtskih oblik se uporabljajo železove spojine, kot npr. železov oksid ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) in manganov ferit ( $\text{MnFe}_2\text{O}_4$ ). Kot senzorji se pri tej tehniki uporabljajo superprevodne kvantne interferenčne naprave (SQUIDS). V študiji, kjer so Weitschies in sodelavci ugotavljali vpliv hrane na plazemske profile tablet s podaljšanim sproščanjem, so ugotovili, da je mogoče s kombinacijo MMI in farmakokinetičnih podatkov dobiti tudi realni pogled v fiziološke procese v prebavnem traktu. Slabosti te metode izvirajo bolj ali manj iz senzorjev, ki so zelo veliki, njihova uporaba pa je draga in zato omejena. Meritve se morajo opravljati v izoliranih sobah brez magnetnega polja, saj so magnetni momenti, ki jih tvori farmacevtska oblika, izredno majhni, in bi bili v primerjavi z Zemljinim magnetnim poljem v trenutku zadušeni (2, 9, 12).

❖ Test  $\text{H}_2$  v izdihanem zraku

Metoda temelji na zaužitju disaharida, ki se ne absorbira. Najpogosteje je to laktuloza. Le-to bakterije v debelem črevesu fermentirajo, pri čemer se tvori vodik. Povečana koncentracija  $\text{H}_2$  v izdihanem zraku se uporablja kot indikator prihoda farmacevtske oblike v cekum. Laktuloza se uporablja tudi kot odvajalo in skrajša prehod farmacevtskih oblik skozi tanko črevo. To privede do napačnih rezultatov, zato se ta metoda za določanje časa prehoda farmacevtskih oblik skozi tanko črevo ne uporablja (2).

❖ Markerske učinkovine

Uporaba markerskih učinkovin, kot sta paracetamol in sulfasalazin, temelji na dejstvu, da se absorbirata le v določenem delu prebavnega trakta. Paracetamol se v večji meri absorbira v tankem črevesu, zato lahko čas, ko se pojavi v plazmi, označimo kot čas praznjenja želodca. Sulfasalazin se v debelem črevesu hidrolizira do sulfapiridina in lahko čas, ko se pojavi v plazmi, ovrednotimo kot oročekalni čas (čas prehoda od ust do cekuma). Če učinkovini uporabimo v kombinaciji, lahko izračunamo tudi približen čas prehoda skozi tanko črevo. Ta metoda je zgolj informativne narave in se v te namene ne uporablja, ker sta njena točnost in natančnost vprašljivi (2).

### 3.4.1.2. Časi potovanja tablet skozi tanko črevo

*Preglednica I: Podatki o povprečnih časih potovanja tablet skozi tanko črevo (ČPTČ), pridobljeni z metodo  $\gamma$ -scintigrafije. Pri večini so prikazani tudi podatki o preiskovancih, časi razpada tablet ter časi zaužitja hrane in pijače med poskusom. N-število preiskovancev, ki so sodelovali v posamezni raziskavi; m-moški; ž-ženske; ČPTČ-čas potovanja skozi tanko črevo; SEM-standardna napaka srednje vrednosti; (I)-podane so tudi individualne vrednosti; /-podatek ni podan.*

Vir	N	SPOL	STAROST (leta)	POVPREČNI ČPTČ	OPOMBE	
					Čas razpada tablete	Čas zaužitja obroka (po začetku poskusa)
(13)	6	m	20-23	180 ± 30 min (I) Mediana: 180 min	/	- 2 h po: kava/čaj - 4 h po: kosilo (4000 kJ) - 7 h po: večerja
	6	ž	63-76	198 ± 44 min (I) Mediana: 186 min	/	
(14)	6	m	24-28	245 ± 15 min (I)	/	- 4 h po: standardno lahko kosilo
(15)	8	m	/	282 ± 132 min (I) KV= 46,8 %	- po 8 h so bile tablete še vedno pretežno intaktne - razpadati so začele približno 10 h po aplikaciji	/
(16)	8	m	20-24	222 ± 60 min (I) Mediana: 240 min	- 4,8 ± 1,4 h po odhodu iz želodca (mediana: 4,4 h) - (I) - 2 tableti sta se razgradili že v TČ	- 2 h po: pomarančni sok - 4,5 h po: kosilo - 9 h po: večerja
(17)	5	m	20-25	1. dan: 185 min; SEM = 29 min (I) 2. dan: 207 min; SEM = 36 min (I) 3. dan: 178 min; SEM = 51 min (I)	- tablete v črevesju niso razpadle, do anusa so prišle intaktne	- 2,5 h po: pomarančni sok - 4 h po: standardno lahko kosilo - 10 h po: večerja
(18)	6	m	18-20	180 ± 42 min (I)	- tablete v črevesju niso razpadle (OROS sistemi)	- 4 h po: standardno lahko kosilo - 10 h po: standardna lahka večerja

(19)	8	m	22-32	282 min (območje: 234 – 354 min)	- čas razpada ni eksplicitno določen - konstanta hitrosti erozije tablete: □ faza 1: 9,4 % /h (proks. deli GIT) □ faza 2: 2,1 % /h (dist. deli GIT)	- 4 h po: standardno lahko kosilo - 7 h po: malica - 10 h po: standardna lahka večerja - 12 h po: malica
(20)	8	m	22-28	198 ± 76 min Mediana: 199 min	- tablete v črevesju niso razpadle, do anusa so prišle intaktne	- 4 h po: standardno kosilo (3800 kJ)
(21)	6	m	25-39	187 ± 40 min (I)	- čas razpada ni določen, znano pa je, da so tablete prišle vsaj do cekuma	- 4 h po: kosilo - 10 h po: večerja
(22)	6	m	30-48	300 ± 66 min (I)	- 342±48 min po odhodu iz želodca (ascendentni kolon)	/
(23)	14	m	27±3	227 ± 70 min	/	- standardizirani obroki, ni podatka kdaj so jedli
(24)	12	/	/	197 ± 47 min (I) Mediana: 200 min  - (3 poskusi na prostovoljca)	- 29 tablet je prišlo do ICJ, 7 jih je razpadlo prej - začetek razpada: 285±74 min (I) - konec razpada: 367±92 min (I)	- 4 h po: lahko kosilo - 9 h po: večerja
(25)	5	m	43,2±16,0	220 ± 54 min (I) (območje: 162 – 243 min)	- tablete so do kolona ostale pretežno intaktne	- 2 uri po odhodu tablete iz želodca
(26)	10	m	22-46	Mediana: 204 min (I) Interkvartilni rang: 167 – 251 min	- tablete v črevesju niso razpadle, do anusa so prišle intaktne	- 4 h po: standardno kosilo (600 kcal) in brezalkoholna pijača
(27)	8	m	22-34	280 ± 65 min (I)	- tablete so razpadle v ascendentnem kolonu, 374±117 min po aplikaciji	- 4 h po: standardno kosilo in brezalkoholna pijača
(28)	9	m	37-54	173 ± 74 min (I) Mediana: 218 min	- razpad tablet: 10,09±2,89 h po aplikaciji	- 4 h po: standardno kosilo - 9 h po: standardna večerja

Zadrževanje farmacevtskih oblik v tankem črevesu je z vidika absorpcije zdravilnih učinkovin zelo pomembno, zato smo želeli iz strokovnih znanstvenih člankov pridobiti čim več podatkov o izmerjenih časih prehoda tablet s prirejenim sproščanjem, oziroma tablet, ki ostanejo intaktne vsaj do cekuma, skozi tanko črevo. Vse tablete so bile aplicirane na tešče, po vsaj 8-urnem nočnem postu, podatki pa pridobljeni z metodo  $\gamma$ -scintigrafije. Čas prehoda skozi tanko črevo so izračunali tako, da so od časa, ki ga je tableta potrebovala za prihod v cekum (začetni del debelega črevesa), odšteli čas, ki ga je potrebovala za odhod iz želodca. Iz dobljenih podatkov za posameznike so nato izračunali povprečni čas prehoda ter standardno deviacijo.

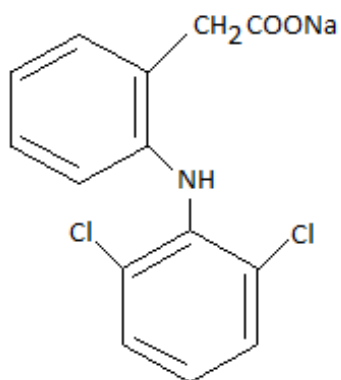
V člankih pogosto navajajo, da je srednji čas prehoda farmacevtskih oblik skozi tanko črevo dokaj konstanten in se giblje v intervalu  $3-4 \pm 1$  h. Podatki naj bi bili neodvisni od tipa farmacevtske oblike (tablete, pelete, raztopine), njihove velikosti in oblike, starosti preiskovancev in naj se ne bi veliko razlikovali pri zaužitju s hrano ali brez (2, 12, 25, 40). Coupe in sodelavci so v raziskavi, v kateri so preučevali variacije v prehodu farmacevtskih oblik skozi prebavni trakt ugotovili, da je intersubjektivna variabilnost v prehodu tablet skozi tanko črevo večja kot intrasubjektivna (29).

Kljub temu da v literaturi navajajo pretežno konstanten čas prehoda skozi tanko črevo, pa je Fadda s sodelavci v svoji študiji ugotovil, da je do razlik v času prehoda prišlo v pogojih, ko so tableto zaužili 45 minut pred standardnim zajtrkom. V tem primeru je pri 6-ih od 10-ih prostovoljcev tableta zapustila želodec pred prihodom hrane. Pri teh 6-ih prostovoljcih so opazili signifikantno skrajšanje časa prehoda FO skozi tanko črevo. Avtorji so pojasnili, da ta fenomen najverjetneje izvira iz povečane peristaltične aktivnosti tankega črevesa kot odgovor na prihod hrane v želodec. Povečana peristaltika naj bi pomagala počistiti vsebino iz lumna in naredila prostor za novo, kar se je odrazilo tudi v hitrejšem prehodu tablet (2).

Podatki, strjeni v preglednici I, se sicer dokaj dobro ujemajo z ugotovitvami in prepričanji nekaterih avtorjev in dejansko padejo v interval  $3-4 \pm 1$  h, vendar pa je bil v večini teh primerov čas zaužitja prvega obroka 4 ure po začetku poskusa. Ne vemo pa, kakšen bi bil čas prehoda, če preiskovanci ne bi jedli vsaj do prihoda tablete v cekum. Tako bi se prepričali, da hrana res ne vpliva na čas prehoda in se čas prehoda tablet skozi tanko črevo dejansko giblje v zgoraj napisanem časovnem intervalu.

## 3.5. FIZIKALNO - KEMIJSKE LASTNOSTI UČINKOVIN

### 3.5.1. Natrijev diklofenakat

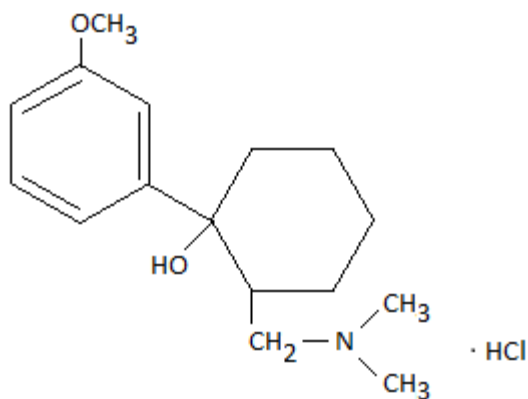


- pKa = 4,0 (36)

*Slika 1: Strukturna formula natrijevega diklofenakata, natrijeve soli 2-[(2,6-diklorofenil)amino]-fenilacetne kisline (30).*

Natrijev diklofenakat sodi v skupino nesteroidnih antirevmatikov (NSAID) z izrazitim analgetičnim, protivnetnim in antipiretičnim delovanjem (31). Je bel do blede rumen, rahlo higroskopen kristaliničen prašek, slabo topen v vodi, topen v metanolu ter etanolu in delno topen v acetonu (30).

### 3.5.2. Tramadolijev klorid



*Slika 2: Strukturna formula tramadolijevega klorida, 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoksifenil)cikloheksanola, v obliki soli s klorovodikovo kislino (30).*

Tramadoliijev klorid sodi v skupino sinteznih, centralno delujočih opioidnih analgetikov (32). Je bel kristaliničen prašek, dobro topen v vodi in metanolu ter zelo slabo topen v acetonu (30).

## 4. NAMEN DELA

V eksperimentalnem delu diplomske naloge bomo preizkusili sproščanje natrijevega diklofenakata in tramadolijevega klorida iz tablet; Voltaren<sup>®</sup> Retard filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem 100 mg, Voltaren<sup>®</sup> forte obložene tablete 50 mg in Tramal<sup>®</sup> 100 mg filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem, pod vplivom različnih mehanskih obremenitev. Že v predhodnih študijah je bilo ugotovljeno, da je variabilnost profilov sproščanja učinkovine iz tablet Voltaren Retard velika, kar naj bi bila posledica lepljenja tablet na dno ali steno posode za testiranje sproščanja ter tudi njihove mehanske občutljivosti.

Sproščanje bomo spremljali v dveh različnih medijih, in sicer najprej v želodčnem, nato pa še v črevesnem soku. Predvidevamo, da sta hitrost sproščanja in variabilnost profilov sproščanja odvisni tudi od mehanskih vplivov, zato bomo sproščanje spremljali z uporabo dveh različnih pristopov:

- Različna zgradba aparature za testiranje sproščanja
- Različne hitrosti mešanja

Različno zgradbo aparature za testiranje sproščanja bomo dosegli z uporabo 4 različnih posod, od katerih bosta dve predstavljali metodi 1 in 2 po USP, ostali dve pa njuni modifikaciji. Z namenom, da bi preprečili lepljenje tablet, bomo prvi posodi na dno s silikonom prilepili steklene kroglice premera 1 mm, za mešanje pa uporabili veslasto mešalo. V drugo posodo bomo dali samo veslasto mešalo (metoda 2 po USP). Ta posoda nam bo služila kot referenca za kasnejšo primerjavo z ostalimi posodami. V tretjo posodo bomo poleg veslastega mešala, z namenom preprečitve lepljenja, dodali še spiralo iz nerjaveče kovinske žičke, v katero bomo ovili tableto. V četrti posodi bomo uporabili metodo s košarico (metoda 1 po USP). Poleg različnih medijev in sistemov za testiranje sproščanja, bomo z namenom preizkušanja mehanske občutljivosti in preprečitve lepljenja tablet spreminjali tudi hitrosti mešanja. Poskuse bomo izvajali pri hitrosti mešanja 50, 100 in 150 obratov/min. Profile sproščanja, ki jih bomo dobili, bomo med seboj primerjali in določili vpliv uporabljenih spremenljivk na variabilnost profilov sproščanja učinkovin iz izbranih tablet.



## 5. MATERIALI IN METODE

### 5.1. MATERIALI

#### 5.1.1. Tablete

Testirali smo sproščanje zdravilnih učinkovin iz tablet, in sicer natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren® Retard filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem 100 mg in Voltaren® forte obložene tablete 50 mg ter tramadolijevega klorida iz tablet Tramal® 100 mg filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem. Sestava tablet Voltaren® Retard, Tramal® in Voltaren® forte je prikazana v spodnji preglednici.

*Preglednica II: Sestava tablet, ki smo jih uporabili pri testih sproščanja.*

<u>Vir</u>	<u>Tablete</u>	<u>Zdravilna učinkovina</u>	<u>Pomožne snovi</u>
(31)	<b>VOLTAREN® RETARD filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem 100 mg, Pliva</b>	natrijev diklofenakat	JEDRO TABLETE: brezvodni koloidni silicijev dioksid, cetilalkohol, magnezijev stearat, povidon, saharoza. FILMSKA OBLOGA TABLETE: hipromeloza, polisorbata 80, smukec, titanov dioksid (E171), železovi oksidi in hidroksidi (E172), makrogol 6000, saharoza.
(32)	<b>Tramal® 100 mg filmsko obložene tablete s podaljšanim sproščanjem, Grünenthal</b>	tramadolijev klorid	JEDRO TABLETE: mikrokristalna celuloza, hipromeloza, magnezijev stearat, brezvodni koloidni silicijev dioksid. FILMSKA OBLOGA TABLETE: hipromeloza, laktoza monohidrat, makrogol 6000, propilenglikol, smukec, titanov dioksid (E 171), kinolinsko rumeno (E 104), rdeči in rjavi železov oksid (E 172).
(33)	<b>VOLTAREN® forte obložene tablete 50 mg, Pliva</b>	natrijev diklofenakat	JEDRO TABLETE: brezvodni koloidni silicijev dioksid, mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, koruzni škrob, povidon, natrijev karboksimetilškrob (vrsta A) OBLOGA TABLETE: Hipromeloza, polisorbata 80, železovi oksidi in hidroksidi (E172), smukec, titanov dioksid (E171), kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1), makrogol 6000, simetikon

### 5.1.2. Ostali materiali

#### ❖ Raztopine in standardi:

- Natrijev diklofenakat standard, Sigma-Aldrich, Nemčija
- Tramadolijev klorid standard,  $\geq 99\%$  čistota, Fluka, Švica
- Klorovodikova kislina (HCl), Titrisol® za pripravo raztopine HCl s koncentracijo 1 mol/L, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Natrijev hidroksid (NaOH), Titrisol® za pripravo raztopine NaOH s koncentracijo 1 mol/L, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Koncentrirani (96%) etanol, Ph. Eur. 5th, Kefo d.o.o., Ljubljana, Slovenija
- Puferska raztopina s pH=7,00 ( $\pm 0,02$ ; 20 °C, dinatrijev hidrogenfosfat/kalijev dihidrogenfosfat), Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Dinatrijev hidrogenfosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), p.a.; Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Kalijev dihidrogenfosfat ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), p.a.; Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Deionizirana voda

### 5.2. APARATURE

- Aparatura za testiranje sproščanja (USP), VanKel VK 7000 Technology Group, Cary, NC, ZDA
- Spektrofotometer, Agilent 8453, Agilent Technology Group, Waldbronn, Nemčija
- Digitalna tehtnica, Exacta 300 EB, Tehtnica, Železniki, Slovenija
- Analizna tehtnica Mettler Toledo AG 245, Schwerzenbach, Švica
- Avtomatska pipeta 100-1000  $\mu\text{L}$ , Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- Avtomatska pipeta 500-5000  $\mu\text{L}$ , Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- Avtomatska pipeta 1-10 mL, Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- pH meter, MP220, Mettler Toledo, Schwerzenbach, Švica
- Ultrazvočna kadička Sonis 4, Iskra Kranj, Slovenija
- Membranski filtri z velikostjo por 0,45 $\mu\text{m}$ , Sartorius AG, Nemčija
- Full Flow filtri za USP aparat z velikostjo por 35  $\mu\text{m}$
- Nerjaveča kovinska žička, VanKel Tehnology Group, Severna Karolina, ZDA
- Steklene kroglice premera 1 mm

### ❖ Posode za testiranje sproščanja:

- Posoda A: modifikacija aparata 2 po USP (metoda z veslastim mešalom). Na dno in deloma tudi steno posode smo v eni plasti s silikonom prilepili steklene kroglice premera 1 mm. Kroglice so segale do višine 2,0 cm od dna posode. Višino vesla smo korigirali tako, da je bila oddaljenost vesla od površine kroglic 2,5 cm.
- Posoda B: aparat 2 po USP, metoda z veslastim mešalom (ang. paddle method)
- Posoda C: modifikacija aparata 2 po USP. V posodo smo poleg veslastega mešala dodali še spiralo iz nerjaveče kovinske žičke (sinker), v katero smo pred poskusom ovili tableto.
- Posoda D: aparat 1 po USP, metoda s košarico (ang. basket method).

### ❖ Ostalo :

- Steklovina: čaše, merilne bučke (10-5000 mL), polnilne pipete (1, 2, 3, 5, 10, 20, 25 mL), merilni valji (50, 100, 250, 500, 1000 mL), epruvete, centrifugirke, stekleni tehtiči, steklene palčke
- Plastične brizge in kapalke
- Kovinske spatule in žličke
- Magnetna mešala

## 5.3. METODE

### 5.3.1. Priprava medijev za testiranje sproščanja

Teste sproščanja smo izvajali v 0,01 M vodni raztopini HCl (umetni želodčni sok), v fosfatnem pufru s pH= 6,8 (umetni črevesni sok brez pankreatina, USP) ter v zmesi 0,01 M HCl in raztopine Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> v razmerju 3:1 (medij s pH=6,8).

#### 5.3.1.1. Priprava medijev za metodo z zamenjavo:

##### Priprava 0,01 M HCl (želodčni medij):

V 1 L merilno bučo smo do polovice nalili deionizirano vodo ter z merilnim valjem dodali 10 mL 1M HCl. Z deionizirano vodo smo dopolnili do oznake ter premešali.

#### Priprava umetnega črevesnega soka s pH 6,8 (simulated intestinal fluid, USP):

V čašo smo natehtali 6,8 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  in ga raztopili v deionizirani vodi. Vsebinsko smo kvantitativno prenesli v 1 L merilno bučo. V merilni valj smo odmerili 22 mL 1 M NaOH in ga kvantitativno prelili v bučo. Z deionizirano vodo smo dopolnili do oznake. Tako pripravljen medij smo dobro premešali in mu s pomočjo pH metra izmerili pH. Po potrebi smo pH uravnali na  $6,8 \pm 0,05$  z 1 M HCl ali 1 M NaOH. Pred vsako meritvijo smo pH meter umerili na pH 7,00.

#### 5.3.1.2. Priprava medijev za metodo z dolivanjem:

##### Priprava 0,01 M HCl (želodčni medij):

Priprava želodčnega medija je bila enaka kot pri metodi z zamenjavo medija.

##### Priprava raztopine $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ :

V 1 L merilno bučo smo do polovice nalili deionizirano vodo. V čašo smo natehtali 7,036 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  in ga kvantitativno prenesli v merilno bučo. Z deionizirano vodo smo dopolnili do oznake, v bučo dali magnet in jo postavili na magnetno mešalo za toliko časa, da se je raztopil ves  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ .

##### Priprava medija s pH 6,8:

Medij smo pripravili tako, da smo 750 mL 0,01 M HCl dodali 250 mL raztopine  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  ter pH po potrebi z 1 M HCl oziroma z 1 M NaOH uravnali na  $6,8 \pm 0,05$ .

### **5.3.2. UV spektrofotometrija**

Koncentracijo učinkovine v vzorcih smo določali z UV spektrofotometrijo. Pripravili smo raztopini standardov natrijevega diklofenakata in tramadolijevega klorida, jima posneli absorpcijske spektre v območju 200 do 400 nm in iz dobljenih spektrov določili absorpcijske maksimume. Absorpcijski maksimum za natrijev diklofenakat je bil v vseh medijih pri valovni dolžini 276 nm, za tramadolijev klorid pa pri 271 nm, zato smo vse nadaljnje meritve absorbance za tablete Voltaren Retard in Voltaren forte izvajali pri  $\lambda=276$  nm, za tablete Tramal pa pri  $\lambda=271$  nm.

Vzorci, katerih koncentracijo učinkovine smo določali, smo pri absorbancah, ki so bile izven območja umeritvene premice, tudi ustrezno redčili (1/5 ali 1/10).

### **5.3.3. Določanje enačb umeritvenih premic**

#### **5.3.3.1. Umeritvena premica natrijevega diklofenakata:**

V tri 100 mL merilne bučke smo natančno natehtali približno 10 mg standarda natrijevega diklofenakata in z medijem dopolnili do oznake, tako da smo dobili tri osnovne raztopine s približno koncentracijo 100 mg/L. Vsako osnovno raztopino smo nato trikrat redčili z istim medijem tako, da smo dobili nove raztopine s koncentracijami od približno 1 mg/L do 50 mg/L. Tako smo dobili 9 raztopin, katerim smo izmerili absorbanco in iz dobljenih podatkov izdelali umeritveno premico. S pomočjo linearne regresije smo izračunali enačbo umeritvene premice in kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije ( $R^2$ ).

Umeritveno premico natrijevega diklofenakata smo naredili v treh medijih. Prvi medij je bila 0,01 M HCl. Drugi medij je bil fosfatni pufer s pH 6,8, ki smo ga uporabili pri metodi z zamenjavo medija. Tretji medij je bil mešanica 0,01 M HCl in raztopine  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  v razmerju 3:1 (medij s pH 6,8).

#### **5.3.3.2. Umeritvena premica tramadolijevega klorida:**

Izdelava te premice je potekala po enakem postopku kot pri umeritveni premici natrijevega diklofenakata. Pripravili smo tri osnovne raztopine standarda tramadolijevega klorida s približno koncentracijo 100 mg/L. Osnovne raztopine smo redčili tako, da smo dobili raztopine s približnimi koncentracijami od 5 mg/L do 100 mg/L. Tem raztopinam smo izmerili absorbanco in izdelali umeritveno premico. S pomočjo linearne regresije smo izračunali enačbo umeritvene premice in kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije ( $R^2$ ).

Umeritveno premico tramadolijevega klorida smo naredili v dveh medijih. Prvi medij je bil 0,01 M HCl. Drugi medij je bil mešanica 0,01 M HCl in raztopine  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  v razmerju 3:1 (medij s pH 6,8).

## **5.4. SPROŠČANJE UČINKOVIN IZ TABLET**

### **5.4.1. Sproščanje natrijevega diklofenakata in tramadolijevega klorida iz tablet**

Pri poskusih sproščanja učinkovin iz tablet smo uporabili dve metodi:

a) Metoda z zamenjavo medija:

Metodo smo uporabili v preliminarnih poskusih sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren Retard pri hitrosti mešanja 100 obratov/min. V posodo za testiranje sproščanja smo nalili 1 L 0,01 M HCl. Po eni uri smo medij odlili in v posodo nalili 1 L umetnega črevesnega soka s pH 6,8. V tem mediju smo nadaljevali test sproščanja do konca trajanja poskusa.

b) Metoda z dolivanjem medija:

Metodo z dolivanjem medija smo uporabili v preliminarnih poskusih na tabletah Voltaren Retard pri hitrosti vrtenja mešala 100 obratov/min ter v vseh naslednjih poskusih sproščanja iz vseh treh vrst tablet pri vseh treh hitrostih mešanja. V posodo za testiranje sproščanja smo nalili 750 mL 0,01 M HCl. Po eni uri smo dolili 250 mL raztopine Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> tako, da je bil celotni volumen medija 1 L (0,01 M HCl:Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>=3:1). S pH metrom smo izmerili pH in ga z 1 M NaOH oziroma z 1 M HCl po potrebi uravnali na 6,8 ± 0,05.

Sproščanje smo testirali pri različnih hitrostih mešanja (50, 100, 150 obratov/minuto) in v različnih modifikacijah aparatov 1 in 2 po USP.

V preliminarnih poskusih na tabletah Voltaren Retard smo za testiranje sproščanja uporabili posodo A, dve posodi B ter posodo D. Vse nadaljnje poskuse smo izvajali v vseh štirih posodah.

Poskuse na tabletah s podaljšanim sproščanjem smo izvajali eno uro v 0,01 M HCl in 21 ur v mediju s pH 6,8, tako da je bil celoten čas trajanja poskusa 22 ur. Pri tabletah z zakasnjnim sproščanjem (Voltaren forte) smo uporabili enake pogoje, le da smo sproščanje testirali samo toliko časa, da se je sprostila vsa učinkovina.

Vzorcem, ki smo jih odvzeli ob določenih časih, smo izmerili absorbanco in jih, ko je bilo potrebno, tudi ustrezno redčili (1/10 ali 1/5). Dobljene vrednosti absorbanco smo nato vstavili v enačbe umeritvenih premic in s pomočjo korigiranih mas izračunali odstotek sproščene učinkovine ob določenem času.

#### 5.4.2. Izračun količine sproščene učinkovine (natrijevega diklofenakata oziroma tramadolijevega klorida) iz tablet v določenem času

Absorbance vzorcev, ki smo jih izmerili s spektrofotometrom smo vnesli v ustrezne enačbe umeritvenih premic in tako izračunali koncentracijo učinkovine v n-tem vzorcu ob n-tem času:  $c \text{ (mg/mL)} = (A - b) / k$  /1/

Maso učinkovine v posodi ob času t smo izračunali po enačbi:

$$m_n = c_n * V_n \quad /2/$$

Ker odvzetih vzorcev nismo nadomeščali z enakim volumnom svežega medija, se je volumen medija z vsakim naslednjim vzorcem zmanjševal:

$$V_n = V_m - V_{vz} * (n-1) \quad /3/$$

Nato smo izračunali še dejansko maso sproščene učinkovine tako, da smo masi sproščene učinkovine v posodi ob času t prišteli mase učinkovine v vzorcih, odvzetih pred časom t (vzorci 1 do n-1):

$$m_n' = c_n * V_n + V_{vz} * (c_1 + c_2 + c_3 + \dots + c_{n-1}) \quad /4/$$

Iz dobljene dejanske mase smo izračunali odstotek sproščene učinkovine ob določenem času t:

$$\% \text{ sproščene učinkovine} = (m_n' / D) * 100 \quad /5/$$

Pri določanju deleža sproščene učinkovine iz tablet smo pazili, da nismo pozabili na volumen odvzetega vzorca ob času 0 (vzorec 1) ter upoštevali, da je njegova koncentracija 0 mg/L.

Uporabljene spremenljivke:

**A**–absorbanca, **k**–koeficient v enačbi umeritvene premice, **b**–naklon umeritvene premice, **m<sub>n</sub>**–masa učinkovine v posodi ob času t, **c<sub>n</sub>**–koncentracija učinkovine v n-tem odvzetem vzorcu, **n**–odvzeti vzorec, **V<sub>n</sub>**–volumen medija ob času odvzema n-tega vzorca, **V<sub>m</sub>**–začetni volumen medija v posodi (1L), **V<sub>vz</sub>**–volumen odvzetega vzorca (5 mL), **m<sub>n</sub>'**–dejanska masa sproščene učinkovine ob času t, **D**–masa učinkovine v tableti

V preglednici III so prikazani poskusi, ki smo jih opravili v okviru diplomskega dela:

Preglednica III: Pregled poskusov, ki smo jih opravili v okviru diplomskega dela; USP 1-aparatura 1 po USP, USP 2-aparatura 2 po USP; \*Pogoji: 1: metoda z zamenjavo medija; 2: metoda z dolivanjem medija.

TABLETE		METODA	POGOJI*	HITROST VRTENJA MEŠALA (obr/min)	PARALELKA
PRELIMINARNI POSKUSI	Voltaren Retard	- <u>Posoda A:</u> USP 2 + steklene kroglice - <u>Posoda B:</u> USP 2 (veslo) - <u>Posoda B:</u> USP 2 (veslo) - <u>Posoda D:</u> USP 1 (košarica)	1	100	1.
			1		2.
			1		3.
			2		1.
			2		2.
Voltaren Retard	- <u>Posoda A:</u> USP 2 + steklene kroglice - <u>Posoda B:</u> USP 2 (veslo) - <u>Posoda C:</u> USP 2 + spirala iz kovinske žičke - <u>Posoda D:</u> USP 1 (košarica)	2	50	1.	
		2		2.	
		2		3.	
		2		4.	
		2	100	1.	
		2		2.	
		2		3.	
		2		4.	
		2	150	2	5.
		2		1.	
		2		2.	
		2		3.	
		2		4.	
		Tramal	- <u>Posoda A:</u> USP 2 + steklene kroglice - <u>Posoda B:</u> USP 2 (veslo) - <u>Posoda C:</u> USP 2 + spirala iz kovinske žičke - <u>Posoda D:</u> USP 1 (košarica)	2	50
2	2.				
2	3.				
2	4.				
2	100			5.	
2				1.	
2				2.	
2				3.	
2	150			4.	
2				5.	
2				1.	
2				2.	
2				3.	
2				4.	



<b>Voltaren forte</b>		2	50	1.
	- <u>Posoda A:</u>	2		2.
	USP 2 + steklene kroglice	2		3.
		2		4.
	- <u>Posoda B:</u>	2	100	1.
	USP 2 (veslo)	2		2.
	- <u>Posoda C:</u>	2		3.
	USP 2 + spirala iz kovinske žičke	2		4.
	- <u>Posoda D:</u>	2	150	1.
	USP 1 (košarica)	2		2.
		2		3.
		2		4.

## 5.5. ANALIZA REZULTATOV

Pridobljene podatke smo na koncu obdelali. Za skupine paralelk, ki smo jih preizkušali pod enakimi pogoji, smo izračunali povprečno količino sproščene učinkovine in standardno deviacijo (SD). Koeficient variacije (KV) smo izračunali po formuli  $KV = (SD/X_{povp.}) * 100$ , pri čemer je  $X_{povp.}$  povprečna količina sproščene učinkovine v določenem času.

## 6. REZULTATI

### 6.1. DOLOČANJE ENAČB UMERITVENIH PREMICE

#### 6.1.1. Določanje enačb umeritvenih premic natrijevega diklofenakata

Enačbe umeritvenih premic smo določali v 0,01 M HCl (želodčni medij), v umetnem črevesnem soku brez pankreatina (črevesni medij) in v mediju s pH 6,8 (HCl:Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>=3:1). V preglednici IV so prikazani rezultati meritev absorbanc, ki smo jih izmerili standardnim raztopinam natrijevega diklofenakata z znanimi koncentracijami pri  $\lambda=276$  nm. Iz koncentracij in izmerjenih absorbanc smo s pomočjo linearne regresije izračunali enačbe umeritvenih premic in kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije.

*Preglednica IV: Izmerjene absorbance (A) za standardne raztopine natrijevega diklofenakata z znanimi koncentracijami (c) v želodčnem mediju (0,01 M HCl), črevesnem mediju (umetni črevesni sok brez pankreatina) ter v mediju s pH 6,8 (HCl:Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>=3:1);  $\lambda=276$  nm.*

Želodčni medij (0,01 M HCl)		Črevesni medij (fosfatni pufer pH 6,8)		Medij s pH 6,8 (HCl:Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> =3:1)	
c (mg/L)	A	c (mg/L)	A	c (mg/L)	A
0	0	0	0	0	0
1,08	0,031	1,06	0,035	0,47	0,017
2,05	0,058	3,31	0,107	0,94	0,031
3,15	0,088	6,88	0,218	1,57	0,051
4,32	0,121	10,60	0,356	1,88	0,064
5,13	0,145	16,53	0,522	2,36	0,075
6,30	0,181	22,92	0,722	3,15	0,103
7,56	0,212	31,80	1,007	3,28	0,109
8,20	0,236	44,08	1,388	3,78	0,122
10,50	0,296	57,30	1,801	5,25	0,170

- Enačba umeritvene premice za želodčni medij (0,01 M HCl):

$$A = 0,0284 * c \text{ (mg/L)} - 0,0002$$

/6/

$$R^2 = 0,9996$$

- Enačba umeritvene premice za črevesni medij:

$$A = 0,0314 * c \text{ (mg/L)} + 0,0052 \quad /7/$$

$$R^2 = 0,9999$$

- Enačba umeritvene premice za medij s pH 6,8 (HCl:Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>=3:1):

$$A = 0,0323 * c \text{ (mg/L)} + 0,001 \quad /8/$$

$$R^2 = 0,9990$$

### 6.1.2. Določanje enačb umeritvenih premic tramadolijevega klorida

Enačbe umeritvenih premic smo določali v 0,01 M HCl (želodčni medij) in v mediju s pH 6,8 (HCl:Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>=3:1). V preglednici V so prikazani rezultati meritev absorbanc, ki smo jih izmerili standardnim raztopinam tramadolijevega klorida z znanimi koncentracijami pri  $\lambda=271$  nm. Iz koncentracij in izmerjenih absorbanc smo s pomočjo linearne regresije izračunali enačbe umeritvenih premic in kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije.

*Preglednica V: Izmerjene absorbance (A) za standardne raztopine tramadolijevega klorida z znanimi koncentracijami (c) v želodčnem mediju (0,01 M HCl) ter v mediju s pH 6,8 (HCl:Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>=3:1);  $\lambda = 271$  nm.*

Želodčni medij (0,01 M HCl)		Medij s pH = 6,8 (HCl:Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> = 3:1)	
c (mg/L)	A	c (mg/L)	A
0	0	0	0
5,33	0,033	4,86	0,031
9,85	0,059	10,93	0,075
20,90	0,128	20,90	0,125
31,95	0,195	29,15	0,171
39,40	0,226	43,70	0,257
52,25	0,315	52,25	0,306
63,90	0,379	58,29	0,345
78,80	0,454	87,40	0,512
104,5	0,623	104,5	0,608

- Enačba umeritvene premice za želodčni medij (0,01 M HCl):

$$A = 0,0059 * c \text{ (mg/L)} + 0,0021 \quad /9/$$

$$R^2 = 0,9990$$

- Enačba umeritvene premice za medij s pH 6,8 (HCl:Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>=3:1):

$$A = 0,0058 * c \text{ (mg/L)} + 0,0056 \quad /10/$$

$$R^2 = 0,9998$$

## 6.2. REZULTATI POSKUSOV SPROŠČANJA

V preglednicah VI – XI so zbrani rezultati preliminarnih testov sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren Retard pri hitrosti mešanja 100 obratov/min. v posodah A, B in D.

V preglednicah XII – XLVII so zbrani rezultati testov sproščanja iz tablet Voltaren Retard, Tramal in Voltaren forte pri hitrostih mešanja 50, 100 in 150 obratov/min. v vseh 4 posodah.

## 6.2.1. Sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren Retard

### 6.2.1.1. Preliminarni poskusi

#### a) Metoda z odlivanjem/zamenjavo medija

*Preglednica VI: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi A. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v črevesnem mediju. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine				SD (%)	KV (%)
	A1	A2	A3	A povp.		
0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,54	0,78	0,18	0,50	<b>0,30</b>	<b>60,17</b>
60	0,68	0,68	0,32	0,56	<b>0,20</b>	<b>36,47</b>
90	6,34	14,56	27,51	16,14	<b>10,67</b>	<b>66,14</b>
120	26,88	35,82	44,12	35,61	<b>8,63</b>	<b>24,23</b>
180	80,23	70,54	78,49	76,42	<b>5,17</b>	<b>6,76</b>
240	96,23	91,87	88,84	92,31	<b>3,71</b>	<b>4,02</b>
300	/	99,05	91,65	95,35	<b>5,23</b>	<b>5,49</b>
360	100,91	95,95	95,41	97,42	<b>3,03</b>	<b>3,11</b>
480	101,84	98,73	96,95	99,17	<b>2,47</b>	<b>2,49</b>
720	101,84	93,81	94,65	96,77	<b>4,42</b>	<b>4,56</b>
1320	100,30	94,11	94,34	96,25	<b>3,51</b>	<b>3,65</b>

*Preglednica VII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi B. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v črevesnem mediju. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine						SD (%)	KV (%)	
	B1	B2	B3	B4	B5	B6			B povp.
0	0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	2,58	0,32	2,96	2,72	2,47	1,84	2,15	<b>0,97</b>	<b>45,14</b>
60	2,79	0,36	3,18	2,79	2,68	2,19	2,33	<b>1,02</b>	<b>43,61</b>
90	11,48	8,38	11,54	11,92	10,86	10,59	10,80	<b>1,28</b>	<b>11,85</b>
120	17,69	16,14	18,33	19,28	18,24	17,02	17,78	<b>1,10</b>	<b>6,16</b>
180	25,67	24,88	27,37	28,17	27,23	25,13	26,41	<b>1,36</b>	<b>5,15</b>
240	36,17	32,34	34,90	36,07	34,19	31,81	34,25	<b>1,85</b>	<b>5,39</b>
300	/	/	61,25	71,19	60,76	38,09	57,82	<b>14,01</b>	<b>24,22</b>
360	53,69	56,88	79,88	84,85	86,41	45,42	67,85	<b>17,90</b>	<b>26,38</b>
480	83,50	83,58	95,94	97,83	100,31	57,31	86,41	<b>15,99</b>	<b>18,50</b>
720	83,50	85,44	95,33	96,29	101,69	93,88	92,69	<b>6,92</b>	<b>7,47</b>
1320	85,03	86,05	97,16	102,10	101,38	98,47	95,03	<b>7,58</b>	<b>7,98</b>

Preglednica VIII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi D. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v črevesnem mediju. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine				SD (%)	KV (%)
	D1	D2	D3	D povp.		
0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,39	0,36	0,01	0,25	<b>0,21</b>	<b>84,48</b>
60	0,71	0,57	0,01	0,43	<b>0,37</b>	<b>86,74</b>
90	13,82	13,68	11,05	12,85	<b>1,56</b>	<b>12,15</b>
120	20,95	20,69	18,94	20,19	<b>1,09</b>	<b>5,41</b>
180	31,52	30,21	29,09	30,27	<b>1,21</b>	<b>4,01</b>
240	39,08	37,68	32,55	36,43	<b>3,44</b>	<b>9,43</b>
300	/	41,27	39,42	40,34	<b>1,31</b>	<b>3,25</b>
360	38,49	44,07	46,43	45,52	<b>1,27</b>	<b>2,79</b>
480	46,05	53,02	55,39	56,12	<b>3,52</b>	<b>6,27</b>
720	59,95	68,08	67,69	69,65	<b>3,06</b>	<b>4,39</b>
1320	73,17	81,84	81,60	78,87	<b>4,94</b>	<b>6,26</b>

b) Metoda z dolivanjem medija

Preglednica IX: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi A. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine			SD (%)	KV (%)
	A1	A2	A povp.		
0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,63	0,50	0,57	<b>0,09</b>	<b>16,29</b>
60	0,84	0,63	0,74	<b>0,15</b>	<b>20,04</b>
90	18,69	15,31	17,00	<b>2,39</b>	<b>14,08</b>
120	28,71	27,54	28,12	<b>0,83</b>	<b>2,94</b>
180	57,90	47,91	52,90	<b>7,06</b>	<b>13,35</b>
240	87,33	79,14	83,23	<b>5,79</b>	<b>6,95</b>
300	92,11	92,89	92,50	<b>0,55</b>	<b>0,60</b>
360	100,73	109,53	105,13	<b>6,23</b>	<b>5,92</b>
480	103,68	116,92	110,30	<b>9,36</b>	<b>8,49</b>
720	100,74	118,39	109,57	<b>12,48</b>	<b>11,39</b>
1320	101,33	115,17	108,25	<b>9,79</b>	<b>9,05</b>

*Preglednica X: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi B. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	B1	B2	B3	B4	B povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	1,74	2,16	2,34	2,94	2,29	<b>0,50</b>	<b>21,84</b>
60	2,13	2,36	2,76	3,00	2,56	<b>0,39</b>	<b>15,18</b>
90	13,05	13,17	12,99	13,63	13,21	<b>0,29</b>	<b>2,19</b>
120	19,88	19,73	19,61	20,43	19,91	<b>0,36</b>	<b>1,82</b>
180	29,36	29,39	29,26	31,02	29,76	<b>0,85</b>	<b>2,84</b>
240	36,05	36,65	39,36	42,67	38,68	<b>3,02</b>	<b>7,81</b>
300	46,21	61,75	47,42	54,33	52,43	<b>7,17</b>	<b>13,68</b>
360	77,12	97,71	81,30	58,49	78,66	<b>16,12</b>	<b>20,49</b>
480	101,96	99,78	103,18	73,57	94,62	<b>14,11</b>	<b>14,91</b>
720	102,25	100,08	101,42	100,92	101,17	<b>0,91</b>	<b>0,90</b>
1320	102,84	101,25	102,59	100,92	101,90	<b>0,96</b>	<b>0,94</b>

*Preglednica XI: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi D. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine			SD (%)	KV (%)
	D1	D2	D povp.		
0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,48	0,50	0,49	<b>0,02</b>	<b>3,78</b>
60	0,50	0,71	0,61	<b>0,15</b>	<b>24,27</b>
90	13,91	15,77	14,84	<b>1,32</b>	<b>8,87</b>
120	19,73	24,53	22,13	<b>3,40</b>	<b>15,35</b>
180	36,36	37,03	36,70	<b>0,47</b>	<b>1,29</b>
240	44,80	46,64	45,72	<b>1,30</b>	<b>2,84</b>
300	52,27	53,51	52,89	<b>0,88</b>	<b>1,66</b>
360	74,27	61,83	68,05	<b>8,79</b>	<b>12,92</b>
480	86,68	71,89	79,29	<b>10,46</b>	<b>13,20</b>
720	101,68	84,83	93,26	<b>11,92</b>	<b>12,78</b>
1320	102,27	100,04	101,16	<b>1,57</b>	<b>1,56</b>

### 6.2.1.2. Hitrost mešanja 50 obratov / minuto

*Preglednica XII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 50 obratih/min. v posodi A. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	A1	A2	A3	A4	A povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,61	0,40	0,58	0,42	0,50	<b>0,11</b>	<b>21,26</b>
60	0,95	0,58	0,63	0,63	0,70	<b>0,17</b>	<b>23,94</b>
90	15,65	15,92	14,99	12,14	14,68	<b>1,73</b>	<b>11,80</b>
120	24,24	24,51	22,42	21,26	23,11	<b>1,54</b>	<b>6,68</b>
180	36,87	38,67	34,86	34,04	36,11	<b>2,08</b>	<b>5,76</b>
240	45,99	46,15	47,03	44,87	46,01	<b>0,89</b>	<b>1,93</b>
300	54,18	53,73	54,77	53,97	54,16	<b>0,44</b>	<b>0,82</b>
360	61,57	61,58	63,97	61,37	62,12	<b>1,24</b>	<b>1,99</b>
480	71,63	72,69	75,83	71,88	73,01	<b>1,94</b>	<b>2,65</b>
720	88,81	90,17	93,91	89,06	90,49	<b>2,36</b>	<b>2,61</b>
1020	99,66	101,31	101,49	102,13	101,15	<b>1,05</b>	<b>1,04</b>
1320	99,07	100,28	101,49	102,13	100,74	<b>1,35</b>	<b>1,35</b>

*Preglednica XIII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 50 obratih/min. v posodi B. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	B1	B2	B3	B4	B povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,66	0,45	0,71	0,50	0,58	<b>0,13</b>	<b>21,45</b>
60	1,86	1,10	1,60	1,08	1,41	<b>0,38</b>	<b>27,28</b>
90	14,17	14,41	11,72	12,12	13,10	<b>1,38</b>	<b>10,54</b>
120	21,04	22,08	17,48	19,63	20,06	<b>1,99</b>	<b>9,92</b>
180	29,86	31,00	26,37	28,98	29,05	<b>1,97</b>	<b>6,78</b>
240	36,63	36,79	37,04	37,67	37,03	<b>0,46</b>	<b>1,24</b>
300	44,98	44,22	44,02	47,68	45,23	<b>1,69</b>	<b>3,74</b>
360	52,98	55,54	55,94	56,29	55,19	<b>1,51</b>	<b>2,73</b>
480	67,69	68,16	68,71	68,45	68,25	<b>0,44</b>	<b>0,64</b>
720	83,52	84,89	83,20	83,54	83,79	<b>0,75</b>	<b>0,90</b>
1020	100,61	100,64	100,58	102,11	100,99	<b>0,75</b>	<b>0,74</b>
1320	100,91	101,23	101,91	103,15	101,80	<b>0,99</b>	<b>0,97</b>



Preglednica XIV: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 50 obratih/min. v posodi C. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	C1	C2	C3	C4	C povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,42	0,37	0,35	0,45	0,40	<b>0,05</b>	<b>12,01</b>
60	0,82	0,45	0,42	0,53	0,56	<b>0,18</b>	<b>32,33</b>
90	17,31	14,96	13,04	13,81	14,78	<b>1,86</b>	<b>12,61</b>
120	25,45	24,42	20,34	23,27	23,37	<b>2,21</b>	<b>9,44</b>
180	37,09	36,37	31,62	35,44	35,13	<b>2,44</b>	<b>6,94</b>
240	46,15	44,30	44,70	45,35	45,13	<b>0,81</b>	<b>1,79</b>
300	54,50	51,58	50,47	53,69	52,56	<b>1,86</b>	<b>3,54</b>
360	61,89	59,58	59,52	60,64	60,41	<b>1,11</b>	<b>1,84</b>
480	73,00	70,69	71,08	71,60	71,59	<b>1,01</b>	<b>1,41</b>
720	86,15	85,18	84,38	86,24	85,49	<b>0,88</b>	<b>1,03</b>
1020	94,17	95,43	93,44	96,05	94,77	<b>1,18</b>	<b>1,25</b>
1320	98,90	99,87	99,06	99,74	99,39	<b>0,48</b>	<b>0,49</b>

Preglednica XV: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 50 obratih/min. v posodi D. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	D1	D2	D3	D4	D povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,40	0,35	0,42	0,48	0,41	<b>0,06</b>	<b>13,26</b>
60	0,56	0,50	0,45	0,58	0,52	<b>0,06</b>	<b>11,08</b>
90	15,89	15,18	13,32	11,62	14,00	<b>1,92</b>	<b>13,74</b>
120	24,14	23,83	20,65	20,89	22,38	<b>1,87</b>	<b>8,34</b>
180	35,45	35,45	32,14	33,43	34,12	<b>1,63</b>	<b>4,77</b>
240	45,82	43,38	45,01	43,64	44,46	<b>1,16</b>	<b>2,60</b>
300	51,89	50,96	50,32	51,68	51,21	<b>0,72</b>	<b>1,40</b>
360	58,53	57,91	58,47	58,78	58,42	<b>0,37</b>	<b>0,63</b>
480	68,89	68,12	68,38	69,74	68,78	<b>0,71</b>	<b>1,04</b>
720	80,99	82,16	80,63	83,63	81,85	<b>1,35</b>	<b>1,65</b>
1020	89,91	89,74	90,74	93,44	90,95	<b>1,71</b>	<b>1,88</b>
1320	94,49	95,06	95,17	97,72	95,61	<b>1,44</b>	<b>1,51</b>

### 6.2.1.3. Hitrost mešanja 100 obratov / minuto

Preglednica XVI: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi A. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine						SD (%)	KV (%)
	A1	A2	A3	A4	A5	A povp.		
0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,58	0,66	0,77	0,29	0,61	0,58	<b>0,18</b>	<b>30,22</b>
60	0,76	0,71	0,82	0,45	0,95	0,74	<b>0,18</b>	<b>24,82</b>
90	15,95	18,68	18,62	18,09	19,82	18,23	<b>1,42</b>	<b>7,80</b>
120	28,86	30,35	31,06	28,50	31,47	30,05	<b>1,32</b>	<b>4,39</b>
180	63,68	62,01	64,78	56,33	67,70	62,90	<b>4,22</b>	<b>6,70</b>
240	90,52	88,39	91,00	86,37	91,03	89,46	<b>2,04</b>	<b>2,28</b>
300	96,43	95,37	95,55	94,41	97,85	95,92	<b>1,30</b>	<b>1,35</b>
360	98,09	99,90	99,03	99,99	102,53	99,91	<b>1,66</b>	<b>1,66</b>
480	99,29	101,85	102,03	104,65	102,68	102,10	<b>1,92</b>	<b>1,88</b>
720	99,44	100,66	101,28	104,79	102,83	101,80	<b>2,07</b>	<b>2,04</b>
1020	/	/	/	103,90	102,98	103,44	<b>0,65</b>	<b>0,63</b>
1320	99,15	100,66	100,39	104,49	102,83	101,50	<b>2,14</b>	<b>2,10</b>

Preglednica XVII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi B. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine						SD (%)	KV (%)
	B1	B2	B3	B4	B5	B povp.		
0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,48	2,68	0,84	2,29	0,22	1,57	<b>1,11</b>	<b>70,69</b>
60	0,58	2,92	1,00	2,34	0,27	1,71	<b>1,15</b>	<b>67,27</b>
90	12,76	13,10	13,79	12,76	12,08	13,10	<b>0,62</b>	<b>4,75</b>
120	19,82	19,54	20,14	19,19	18,95	19,67	<b>0,48</b>	<b>2,41</b>
180	28,86	29,38	29,05	29,19	29,28	29,12	<b>0,20</b>	<b>0,70</b>
240	35,84	37,86	36,16	37,08	38,42	36,74	<b>1,09</b>	<b>2,98</b>
300	43,43	55,00	46,78	73,49	48,44	54,67	<b>11,98</b>	<b>21,91</b>
360	51,73	76,58	49,95	89,79	60,66	67,01	<b>17,09</b>	<b>25,50</b>
480	67,49	89,35	66,32	98,95	71,92	80,53	<b>14,56</b>	<b>18,08</b>
720	98,12	98,46	94,40	99,70	102,25	97,67	<b>2,85</b>	<b>2,92</b>
1020	/	/	/	100,15	103,29	101,72	<b>2,22</b>	<b>2,19</b>
1320	102,43	99,20	101,09	100,00	102,70	100,68	<b>1,51</b>	<b>1,50</b>

*Preglednica XVIII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi C. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine						SD (%)	KV (%)
	C1	C2	C3	C4	C5	C povp.		
0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,50	0,58	1,11	0,29	0,50	0,62	<b>0,30</b>	<b>48,90</b>
60	0,92	0,71	2,25	0,40	0,69	1,07	<b>0,73</b>	<b>67,98</b>
90	16,23	14,34	17,51	17,65	15,36	16,44	<b>1,41</b>	<b>8,60</b>
120	25,01	24,51	25,34	25,75	23,34	25,15	<b>0,93</b>	<b>3,69</b>
180	36,90	37,75	36,59	36,39	34,81	36,91	<b>1,07</b>	<b>2,91</b>
240	47,52	48,12	46,77	46,15	44,90	47,14	<b>1,25</b>	<b>2,65</b>
300	56,47	56,92	55,88	52,97	55,06	55,56	<b>1,55</b>	<b>2,80</b>
360	65,52	65,37	60,86	60,37	67,74	63,03	<b>3,21</b>	<b>5,10</b>
480	79,49	78,28	76,77	78,24	81,41	78,19	<b>1,73</b>	<b>2,21</b>
720	92,33	95,01	91,86	94,97	94,55	93,54	<b>1,53</b>	<b>1,63</b>
1020	/	/	/	103,29	101,39	102,34	<b>1,35</b>	<b>1,32</b>
1320	101,84	105,42	101,22	103,14	101,24	102,91	<b>1,77</b>	<b>1,72</b>

*Preglednica XIX: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi D. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t(min)	% sproščene učinkovine						SD (%)	KV (%)
	D1	D2	D3	D4	D5	D povp.		
0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,50	0,53	0,58	0,19	0,58	0,45	<b>0,17</b>	<b>36,54</b>
60	0,58	0,76	0,82	0,48	0,90	0,66	<b>0,17</b>	<b>26,26</b>
90	16,76	13,75	16,08	15,67	14,78	15,56	<b>1,17</b>	<b>7,51</b>
120	25,35	23,92	24,80	24,51	23,50	24,64	<b>0,73</b>	<b>2,95</b>
180	37,61	36,98	36,47	36,59	35,30	36,91	<b>0,85</b>	<b>2,30</b>
240	46,61	46,58	45,23	44,46	43,53	45,72	<b>1,34</b>	<b>2,94</b>
300	54,80	54,93	52,20	50,22	51,42	53,04	<b>2,09</b>	<b>3,93</b>
360	61,29	61,12	57,03	57,16	67,74	60,62	<b>4,36</b>	<b>7,19</b>
480	72,55	71,18	71,90	72,03	81,41	69,78	<b>4,27</b>	<b>6,12</b>
720	86,44	85,96	84,15	86,67	94,55	82,63	<b>4,04</b>	<b>4,88</b>
1020	/	/	/	98,56	101,39	92,44	<b>2,00</b>	<b>2,17</b>
1320	101,16	101,57	96,78	99,74	101,24	98,20	<b>1,98</b>	<b>2,02</b>

#### 6.2.1.4. Hitrost mešanja 150 obratov / minuto

Preglednica XX: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 150 obratih/min. v posodi A. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	A1	A2	A3	A4	A povp.		
0	0	0	0	0	0	0	0
30	3,39	3,65	2,10	0,77	2,48	1,33	53,54
60	5,42	5,24	3,93	3,29	4,47	1,03	23,02
90	87,83	86,75	81,62	78,36	83,64	4,44	5,31
120	99,54	99,84	98,56	101,77	99,93	1,34	1,34
180	99,69	101,98	99,79	103,15	101,15	1,70	1,68
240	99,69	101,07	99,33	103,30	100,85	1,80	1,78
300	99,84	101,22	99,48	102,54	100,77	1,40	1,39
360	99,69	101,22	99,33	102,69	100,73	1,54	1,53
480	99,84	101,37	101,43	102,69	101,33	1,17	1,15
720	100,14	101,52	101,73	103,29	101,67	1,29	1,27
1020	99,99	101,37	100,84	102,99	101,30	1,26	1,25
1320	99,99	101,52	101,28	102,84	101,41	1,17	1,15

Preglednica XXI: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 150 obratih/min. v posodi B. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	B1	B2	B3	B4	B povp.		
0	0	0	0	0	0	0	0
30	0,79	2,58	2,81	3,00	2,29	1,02	44,28
60	1,57	2,71	3,15	3,00	2,61	0,71	27,34
90	18,68	12,64	13,76	12,92	14,50	2,83	19,52
120	27,16	19,44	21,70	20,00	22,08	3,52	15,94
180	45,61	29,83	33,29	37,44	36,54	6,80	18,60
240	68,48	39,38	56,34	62,60	56,70	12,57	22,16
300	90,02	73,97	91,84	90,97	86,70	8,52	9,83
360	99,08	98,42	100,44	101,23	99,79	1,28	1,28
480	102,23	99,02	101,65	101,38	101,07	1,41	1,40
720	102,68	101,26	101,65	101,68	101,82	0,61	0,59
1020	102,83	101,41	101,79	101,39	101,85	0,68	0,66
1320	102,97	102,00	102,09	102,13	102,30	0,45	0,44

Preglednica XXII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 150 obratih/min. v posodi C. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	C1	C2	C3	C4	C povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	2,10	0,66	3,68	0,71	1,79	<b>1,43</b>	<b>79,68</b>
60	3,98	0,77	3,68	0,71	2,28	<b>1,79</b>	<b>78,28</b>
90	16,98	22,55	15,59	18,68	18,45	<b>3,01</b>	<b>16,32</b>
120	27,17	38,78	27,70	30,29	30,99	<b>5,37</b>	<b>17,34</b>
180	57,58	63,15	47,47	58,03	56,56	<b>6,57</b>	<b>11,61</b>
240	81,36	83,43	70,34	80,75	78,97	<b>5,87</b>	<b>7,43</b>
300	94,71	98,60	90,36	93,49	94,29	<b>3,41</b>	<b>3,61</b>
360	98,94	100,86	94,89	101,64	99,08	<b>3,02</b>	<b>3,05</b>
480	101,79	101,46	99,25	102,09	101,15	<b>1,30</b>	<b>1,28</b>
720	102,84	100,42	101,19	102,39	101,71	<b>1,11</b>	<b>1,09</b>
1020	103,14	100,72	101,78	102,84	102,12	<b>1,10</b>	<b>1,08</b>
1320	103,43	101,31	101,93	102,54	102,30	<b>0,91</b>	<b>0,89</b>

Preglednica XXIII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 150 obratih/min. v posodi D. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	D1	D2	D3	D4	D povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	1,05	0,74	0,63	0,84	0,82	<b>0,18</b>	<b>21,90</b>
60	2,36	1,44	1,13	1,42	1,59	<b>0,53</b>	<b>33,57</b>
90	18,72	17,82	19,11	17,79	18,36	<b>0,67</b>	<b>3,62</b>
120	28,67	26,38	28,79	26,32	27,54	<b>1,38</b>	<b>4,99</b>
180	43,48	40,23	42,09	39,16	41,24	<b>1,92</b>	<b>4,66</b>
240	54,15	50,15	52,00	50,44	51,68	<b>1,83</b>	<b>3,55</b>
300	63,86	59,70	62,01	57,57	60,79	<b>2,74</b>	<b>4,50</b>
360	71,71	66,80	70,62	65,88	68,75	<b>2,85</b>	<b>4,14</b>
480	82,97	75,20	83,08	76,24	79,37	<b>4,24</b>	<b>5,34</b>
720	95,07	88,20	95,33	89,98	92,14	<b>3,60</b>	<b>3,91</b>
1020	99,97	96,67	100,68	98,60	98,98	<b>1,77</b>	<b>1,78</b>
1320	102,19	100,22	101,56	100,52	101,12	<b>0,92</b>	<b>0,91</b>

## 6.2.2. Sproščanje tramadolijevega klorida iz tablet Tramal

### 6.2.2.1. Hitrost mešanja 50 obratov / minuto

Preglednica XXIV: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 50 obratih/min. v posodi A. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	A1	A2	A3	A4	A povp.		
0	0	0	0	0	0	0	0
30	21,96	21,20	22,08	21,71	21,74	0,39	1,80
60	34,00	33,24	34,00	32,87	33,53	0,57	1,69
90	42,86	41,64	42,34	41,82	42,16	0,55	1,31
120	50,06	49,19	50,06	49,36	49,67	0,46	0,93
180	61,84	61,48	62,52	62,17	62,00	0,45	0,72
240	71,01	70,99	72,03	71,51	71,39	0,49	0,69
300	78,30	78,13	77,62	78,97	78,26	0,56	0,71
360	85,35	85,49	85,85	86,34	85,76	0,45	0,52
480	94,38	94,02	94,05	94,87	94,33	0,40	0,42
720	102,53	101,51	101,20	102,03	101,82	0,59	0,57
1020	103,85	103,00	103,35	104,35	103,64	0,59	0,57
1320	104,68	104,81	105,00	104,51	104,75	0,21	0,20

Preglednica XXV: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 50 obratih/min. v posodi B. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)	
	B1	B2	B3	B4	B5			B povp.
0	0	0	0	0	0	0	0	
30	19,17	19,17	19,55	18,66	19,42	19,19	0,34	1,77
60	29,33	29,45	29,71	28,57	29,58	29,33	0,45	1,52
90	36,43	37,64	37,30	36,08	37,98	37,08	0,81	2,18
120	43,12	44,50	44,16	42,77	44,68	43,84	0,85	1,94
180	54,90	56,11	55,59	54,03	55,94	55,31	0,85	1,54
240	63,73	65,28	64,60	62,86	66,64	64,62	1,45	2,24
300	72,35	72,71	71,52	70,13	72,89	71,92	1,13	1,57
360	80,25	79,77	79,09	77,02	79,45	79,11	1,25	1,58
480	89,11	88,97	87,78	85,88	88,48	88,05	1,32	1,49
720	97,10	98,62	97,43	95,53	97,96	97,33	1,16	1,19
1020	102,72	102,43	102,07	100,50	102,60	102,06	0,91	0,89
1320	103,05	102,92	102,73	102,64	104,24	103,12	0,65	0,63

Preglednica XXVI: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 50 obratih/min. v posodi C. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine						SD (%)	KV (%)
	C1	C2	C3	C4	C5	C povp.		
0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	20,31	21,19	21,82	21,57	20,94	21,16	<b>0,59</b>	<b>2,78</b>
60	31,97	32,85	33,49	33,48	32,48	32,85	<b>0,66</b>	<b>1,99</b>
90	41,28	42,67	42,51	42,85	41,81	42,23	<b>0,66</b>	<b>1,56</b>
120	49,17	50,56	50,23	50,40	49,53	49,98	<b>0,60</b>	<b>1,20</b>
180	61,63	63,37	62,69	63,03	61,99	62,54	<b>0,72</b>	<b>1,15</b>
240	70,80	73,05	72,37	72,37	74,55	72,63	<b>1,36</b>	<b>1,87</b>
300	78,41	80,48	79,13	79,81	79,45	79,46	<b>0,77</b>	<b>0,97</b>
360	85,47	87,37	86,69	86,36	85,84	86,35	<b>0,74</b>	<b>0,86</b>
480	92,99	95,07	94,55	94,06	93,54	94,04	<b>0,82</b>	<b>0,87</b>
720	99,32	100,72	101,54	100,71	100,02	100,46	<b>0,84</b>	<b>0,83</b>
1020	102,13	103,04	102,87	103,36	102,84	102,85	<b>0,45</b>	<b>0,44</b>
1320	103,28	103,21	103,03	103,85	103,99	103,47	<b>0,42</b>	<b>0,41</b>

Preglednica XXVII: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 50 obratih/min. v posodi D. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine						SD (%)	KV (%)
	D1	D2	D3	D4	D5	D povp.		
0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	19,80	20,81	20,43	20,43	21,32	20,56	<b>0,56</b>	<b>2,71</b>
60	31,21	32,73	32,22	31,22	32,98	32,07	<b>0,83</b>	<b>2,58</b>
90	39,55	41,46	41,28	39,73	42,50	40,91	<b>1,25</b>	<b>3,05</b>
120	47,61	49,35	49,00	47,62	49,88	48,69	<b>1,03</b>	<b>2,12</b>
180	60,41	61,82	61,29	60,42	62,17	61,22	<b>0,80</b>	<b>1,30</b>
240	70,26	71,83	70,97	69,93	72,53	71,11	<b>1,08</b>	<b>1,52</b>
300	78,04	78,93	78,07	77,53	78,44	78,20	<b>0,52</b>	<b>0,67</b>
360	85,94	85,49	85,30	84,59	85,50	85,36	<b>0,49</b>	<b>0,57</b>
480	93,97	93,35	93,16	92,45	93,20	93,22	<b>0,54</b>	<b>0,58</b>
720	98,12	100,00	100,31	99,77	100,18	99,68	<b>0,89</b>	<b>0,90</b>
1020	101,44	102,15	102,96	102,75	103,33	102,53	<b>0,74</b>	<b>0,73</b>
1320	102,75	102,48	103,62	103,08	103,99	103,19	<b>0,62</b>	<b>0,60</b>

### 6.2.2.2. Hitrost mešanja 100 obratov / minuto

*Preglednica XXVIII: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 100 obratih/min. v posodi A. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine						SD (%)	KV (%)
	A1*	A2	A3	A4	A5	A povp.		
0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	23,10	24,47	21,71	22,59	22,70	22,87	<b>1,16</b>	<b>5,07</b>
60	36,39	37,39	35,50	36,39	35,75	36,26	<b>0,84</b>	<b>2,32</b>
90	46,85	47,21	45,97	46,16	45,46	46,20	<b>0,73</b>	<b>1,59</b>
120	55,43	55,27	51,98	54,56	53,87	53,92	<b>1,42</b>	<b>2,63</b>
180	69,42	68,76	63,58	68,56	67,01	66,98	<b>2,39</b>	<b>3,57</b>
240	80,80	77,59	73,77	77,90	77,20	76,61	<b>1,92</b>	<b>2,50</b>
300	92,12	85,02	82,22	86,01	85,31	84,64	<b>1,67</b>	<b>1,97</b>
360	94,74	90,57	89,11	90,38	90,19	90,06	<b>0,65</b>	<b>0,72</b>
480	103,00	98,43	96,81	98,07	97,54	97,71	<b>0,71</b>	<b>0,72</b>
720	110,49	103,42	103,63	104,06	104,20	103,83	<b>0,37</b>	<b>0,35</b>
1020	113,80	104,58	104,95	104,72	104,03	104,57	<b>0,39</b>	<b>0,37</b>
1320	117,09	104,41	104,79	104,89	104,69	104,70	<b>0,20</b>	<b>0,19</b>

*\*Rezultatov paralelke A1 pri izračunu povprečne količine sproščene učinkovine nismo upoštevali.*

*Preglednica XXIX: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 100 obratih/min. v posodi B. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine						SD (%)	KV (%)
	B1	B2	B3	B4	B5	B povp.		
0	0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	19,80	20,43	19,42	19,67	21,06	20,08	<b>0,67</b>	<b>3,31</b>
60	30,21	30,47	29,71	30,08	30,47	30,19	<b>0,32</b>	<b>1,05</b>
90	38,68	38,51	38,85	37,82	39,04	38,58	<b>0,47</b>	<b>1,21</b>
120	45,54	45,55	46,57	44,51	46,41	45,72	<b>0,83</b>	<b>1,81</b>
180	57,49	56,81	59,03	55,94	58,36	57,53	<b>1,22</b>	<b>2,12</b>
240	66,49	67,34	70,24	64,77	67,53	67,28	<b>1,98</b>	<b>2,95</b>
300	73,93	74,44	79,02	72,04	74,97	74,88	<b>2,57</b>	<b>3,43</b>
360	81,16	80,49	83,39	78,09	82,03	81,03	<b>1,97</b>	<b>2,43</b>
480	90,02	90,86	92,26	86,96	91,56	90,33	<b>2,06</b>	<b>2,28</b>
720	99,00	100,51	100,74	95,94	100,38	99,31	<b>2,01</b>	<b>2,02</b>
1020	103,47	102,50	102,73	100,91	103,85	102,69	<b>1,14</b>	<b>1,11</b>
1320	104,13	103,98	104,05	102,22	104,02	103,68	<b>0,8</b>	<b>0,79</b>



Preglednica XXX: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 100 obratih/min. v posodi C. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine						SD (%)	KV (%)
	C1	C2	C3	C4	C5	C povp.		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	22,70	22,20	21,95	22,45	21,69	22,20	0,40	1,80
60	34,75	34,87	33,86	34,87	34,24	34,52	0,45	1,30
90	44,25	44,25	44,24	43,56	43,55	43,97	0,38	0,86
120	51,97	51,28	52,30	51,11	51,44	51,62	0,50	0,97
180	64,94	64,08	64,93	63,57	65,61	64,63	0,80	1,24
240	74,28	74,44	78,18	73,08	73,08	74,61	2,10	2,81
300	80,87	81,87	84,77	80,34	80,34	81,64	1,86	2,27
360	88,94	86,58	89,31	85,89	86,06	87,36	1,64	1,88
480	96,30	95,78	96,33	92,91	93,92	95,05	1,55	1,63
720	102,45	102,10	102,49	98,90	100,58	101,30	1,55	1,53
1020	103,78	102,93	103,81	100,89	103,06	102,89	1,19	1,16
1320	103,94	103,92	104,30	103,03	104,38	103,91	0,54	0,52

Preglednica XXXI: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 100 obratih/min. v posodi D. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine						SD (%)	KV (%)
	D1	D2	D3	D4	D5	D povp.		
0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	22,83	22,33	21,57	22,70	21,69	22,22	0,57	2,59
60	33,99	34,12	32,98	33,99	33,86	33,79	0,46	1,36
90	43,55	42,86	43,37	42,35	43,72	43,17	0,56	1,30
120	51,96	49,72	51,60	49,21	51,61	50,82	1,26	2,48
180	64,76	61,84	64,57	61,67	64,92	63,55	1,65	2,59
240	74,27	72,54	74,59	70,84	73,58	73,17	1,52	2,08
300	81,37	79,81	82,20	77,94	81,19	80,50	1,67	2,08
360	87,92	84,01	88,58	83,99	87,07	86,32	2,18	2,53
480	95,28	93,38	96,95	92,02	95,60	94,64	1,95	2,06
720	102,11	99,53	102,10	99,17	101,92	100,97	1,48	1,47
1020	103,26	102,18	104,09	101,65	103,91	103,02	1,07	1,04
1320	104,09	103,33	104,42	103,96	104,24	104,01	0,42	0,40

### 6.2.2.3. Hitrost mešanja 150 obratov / minuto

*Preglednica XXXII: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 150 obratih/min. v posodi A. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	A1	A2	A3	A4	A povp.		
0	0	0	0	0	0	0	0
30	26,13	26,13	25,87	26,13	26,06	0,13	0,48
60	40,55	39,04	38,92	39,04	39,39	0,78	1,97
90	49,31	49,30	48,95	49,13	49,17	0,17	0,34
120	58,06	59,25	57,53	57,19	58,01	0,90	1,56
180	72,40	72,73	72,04	70,85	72,00	0,82	1,14
240	83,27	83,60	83,08	81,71	82,92	0,83	1,00
300	89,62	90,63	90,46	88,94	89,92	0,79	0,87
360	94,91	96,42	97,41	95,04	95,95	1,20	1,25
480	100,93	102,61	102,26	101,90	101,93	0,73	0,71
720	103,26	103,94	104,43	103,23	103,71	0,58	0,56
1020	104,75	104,61	104,92	104,55	104,71	0,17	0,16
1320	104,91	104,77	104,59	104,39	104,67	0,23	0,22

*Preglednica XXXIII: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 150 obratih/min. v posodi B. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	B1	B2	B3	B4	B povp.		
0	0	0	0	0	0	0	0
30	23,84	20,43	19,67	24,85	21,32	2,53	11,88
60	38,01	31,22	29,46	37,64	32,90	4,39	13,34
90	45,66	40,42	37,99	47,56	41,35	4,46	10,78
120	53,55	47,79	45,02	55,79	48,79	4,99	10,23
180	66,18	60,25	56,63	68,94	61,02	5,58	9,15
240	76,20	70,10	65,63	79,63	70,64	6,24	8,84
300	83,97	77,20	73,57	85,72	78,25	5,70	7,29
360	89,69	84,26	80,46	93,96	84,80	5,94	7,01
480	98,22	93,29	89,83	101,99	93,78	5,36	5,71
720	103,21	101,44	99,64	104,32	101,43	2,05	2,02
1020	104,04	103,93	103,45	104,15	103,80	0,31	0,30
1320	104,36	104,42	103,94	103,99	104,24	0,25	0,24

Preglednica XXXIV: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 150 obratih/min. v posodi C. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	C1	C2	C3	C4	C povp.		
0	0	0	0	0	0	0	0
30	23,34	23,21	22,33	23,34	22,96	0,49	2,12
60	36,51	35,50	34,24	35,50	35,42	0,93	2,62
90	45,30	45,64	44,07	45,64	45,00	0,74	1,65
120	53,02	53,87	52,65	54,04	53,18	0,67	1,26
180	65,99	67,35	65,62	66,67	66,32	0,77	1,16
240	76,01	77,04	75,30	76,86	76,12	0,80	1,06
300	82,60	83,79	82,90	83,28	83,10	0,52	0,62
360	87,98	89,85	89,80	90,34	89,21	1,04	1,16
480	95,17	97,54	97,15	97,37	96,62	1,10	1,14
720	100,66	103,36	103,14	103,86	102,39	1,43	1,40
1020	102,81	103,69	103,97	104,69	103,49	0,77	0,75
1320	103,97	104,35	104,30	104,36	104,21	0,19	0,18

Preglednica XXXV: Sproščanje tramadolijevega klorida pri 150 obratih/min. v posodi D. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostalih 21 ur pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	D1	D2	D3	D4	D povp.		
0	0	0	0	0	0	0	0
30	23,34	21,82	21,57	23,08	22,24	0,89	3,99
60	35,38	32,86	33,48	34,37	33,91	1,10	3,23
90	44,77	43,20	43,71	43,90	43,89	0,66	1,50
120	52,49	51,43	51,95	51,79	51,96	0,44	0,85
180	65,47	66,11	65,09	66,64	65,56	0,69	1,05
240	75,66	75,79	75,79	74,80	75,75	0,48	0,63
300	83,09	83,05	83,40	81,22	83,18	0,99	1,19
360	88,47	89,78	89,95	89,12	89,40	0,68	0,76
480	96,33	97,81	97,48	97,48	97,20	0,65	0,67
720	102,49	102,80	103,63	103,30	102,97	0,51	0,50
1020	102,82	104,45	104,13	103,80	103,80	0,71	0,68
1320	103,64	104,78	104,29	104,79	104,24	0,54	0,52

### 6.2.3. Sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren forte

#### 6.2.3.1. Hitrost mešanja 50 obratov / minuto

Preglednica XXXVI: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 50 obratih/min. v posodi A. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostale 4 ure pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	A1	A2	A3	A4	A povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,12	0,12	0,12	0,06	0,10	<b>0,03</b>	<b>25,64</b>
60	0,12	0,17	0,17	0,06	0,13	<b>0,05</b>	<b>38,99</b>
90	43,35	37,46	43,47	28,73	38,25	<b>6,94</b>	<b>18,14</b>
120	101,64	101,43	101,27	102,13	101,62	<b>0,37</b>	<b>0,37</b>
180	102,34	101,38	101,96	102,82	102,12	<b>0,61</b>	<b>0,60</b>
240	102,84	102,81	102,65	102,59	102,72	<b>0,12</b>	<b>0,12</b>
300	103,17	102,76	102,98	103,65	103,14	<b>0,38</b>	<b>0,37</b>

Preglednica XXXVII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 50 obratih/min. v posodi B. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostale 4 ure pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	B1	B2	B3	B4	B povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,06	0,12	0,06	0,06	0,08	<b>0,03</b>	<b>34,48</b>
60	0,06	0,12	0,12	0,06	0,09	<b>0,03</b>	<b>33,88</b>
90	21,92	81,92	85,82	83,22	68,22	<b>30,91</b>	<b>45,31</b>
120	85,75	102,76	102,41	101,84	98,19	<b>8,31</b>	<b>8,46</b>
180	99,18	102,90	102,18	102,72	101,74	<b>1,74</b>	<b>1,71</b>
240	103,01	103,60	102,68	102,49	102,95	<b>0,49</b>	<b>0,47</b>
300	103,34	103,93	103,19	102,99	103,36	<b>0,40</b>	<b>0,39</b>

*Preglednica XXXVIII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 50 obratih/min. v posodi C. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostale 4 ure pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	C1	C2	C3	C4	C povp.		
0	0	0	0	0,00	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,06	0,17	0,06	0,12	0,10	<b>0,05</b>	<b>49,10</b>
60	0,06	0,22	0,12	0,06	0,12	<b>0,07</b>	<b>64,12</b>
90	14,43	29,23	22,04	30,90	24,15	<b>7,53</b>	<b>31,20</b>
120	97,60	102,13	99,12	100,65	99,87	<b>1,95</b>	<b>1,96</b>
180	100,31	101,90	100,73	101,15	101,02	<b>0,68</b>	<b>0,67</b>
240	101,93	102,59	102,53	102,58	102,41	<b>0,32</b>	<b>0,32</b>
300	103,17	103,65	102,67	103,28	103,19	<b>0,41</b>	<b>0,39</b>

*Preglednica XXXIX: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 50 obratih/min. v posodi D. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostale 4 ure pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	D1	D2	D3	D4	D povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,06	0,12	0,06	0,06	0,08	<b>0,03</b>	<b>34,48</b>
60	0,06	0,12	0,12	0,06	0,09	<b>0,03</b>	<b>33,88</b>
90	4,46	13,87	8,05	11,08	9,37	<b>4,04</b>	<b>43,18</b>
120	101,26	102,05	101,65	102,04	101,75	<b>0,38</b>	<b>0,37</b>
180	102,51	102,56	102,16	102,36	102,40	<b>0,18</b>	<b>0,18</b>
240	102,83	103,63	102,30	102,69	102,86	<b>0,56</b>	<b>0,55</b>
300	103,72	103,77	102,80	103,75	103,51	<b>0,47</b>	<b>0,46</b>

### 6.2.3.2. Hitrost mešanja 100 obratov / minuto

*Preglednica XL: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi A. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostale 4 ure pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	A1	A2	A3	A4	A povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,54	0,27	0,22	0,27	0,33	<b>0,14</b>	<b>43,68</b>
60	0,54	0,27	0,59	0,27	0,42	<b>0,17</b>	<b>40,13</b>
90	87,87	101,06	99,39	101,80	97,53	<b>6,52</b>	<b>6,68</b>
120	98,53	101,93	101,18	102,49	101,03	<b>1,76</b>	<b>1,74</b>
180	100,13	102,44	102,62	103,00	102,05	<b>1,30</b>	<b>1,27</b>
240	100,63	103,13	103,50	103,33	102,65	<b>1,35</b>	<b>1,32</b>
300	101,68	103,83	103,82	104,02	103,34	<b>1,11</b>	<b>1,07</b>

*Preglednica XLI: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi B. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostale 4 ure pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	B1	B2	B3	B4	B povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,22	0,27	0,12	0,27	0,22	<b>0,07</b>	<b>33,67</b>
60	0,27	0,27	0,17	0,27	0,25	<b>0,05</b>	<b>21,34</b>
90	65,95	101,43	95,85	101,24	91,12	<b>16,98</b>	<b>18,63</b>
120	99,34	102,31	101,72	102,31	101,42	<b>1,41</b>	<b>1,39</b>
180	100,39	103,19	103,15	103,00	102,43	<b>1,36</b>	<b>1,33</b>
240	101,82	103,51	103,48	103,70	103,13	<b>0,88</b>	<b>0,85</b>
300	103,07	103,84	103,80	103,46	103,54	<b>0,36</b>	<b>0,35</b>

*Preglednica XLII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi C. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostale 4 ure pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	C1	C2	C3	C4	C povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,33	0,33	0,22	0,22	0,27	<b>0,06</b>	<b>22,21</b>
60	0,38	0,33	0,27	0,27	0,31	<b>0,05</b>	<b>16,12</b>
90	40,69	62,98	59,82	44,59	52,02	<b>11,02</b>	<b>21,19</b>
120	98,47	102,11	99,31	101,28	100,29	<b>1,69</b>	<b>1,68</b>
180	99,52	102,81	100,18	101,97	101,12	<b>1,53</b>	<b>1,51</b>
240	100,57	102,95	100,86	102,10	101,62	<b>1,11</b>	<b>1,09</b>
300	101,26	103,83	101,92	103,54	102,63	<b>1,25</b>	<b>1,21</b>

*Preglednica XLIII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 100 obratih/min. v posodi D. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostale 4 ure pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	D1	D2	D3	D4	D povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,43	0,27	0,22	0,27	0,30	<b>0,09</b>	<b>30,39</b>
60	0,53	0,32	0,27	0,27	0,35	<b>0,13</b>	<b>35,50</b>
90	48,68	70,96	33,81	40,68	48,53	<b>16,14</b>	<b>33,26</b>
120	100,93	99,55	101,78	102,19	101,11	<b>1,17</b>	<b>1,15</b>
180	101,99	100,05	101,18	102,88	101,53	<b>1,21</b>	<b>1,19</b>
240	102,50	100,92	102,42	103,02	102,21	<b>0,91</b>	<b>0,89</b>
300	103,19	101,97	103,67	102,79	102,91	<b>0,72</b>	<b>0,70</b>

### 6.2.3.3. Hitrost mešanja 150 obratov / minuto

*Preglednica XLIV: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 150 obratih/min. v posodi A. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostali 2 uri pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	A1	A2	A3	A4	A povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,27	0,01	0,38	0,06	0,18	<b>0,17</b>	<b>95,77</b>
60	0,32	0,01	0,43	0,06	0,21	<b>0,20</b>	<b>97,77</b>
90	100,00	99,01	100,13	100,31	99,86	<b>0,58</b>	<b>0,58</b>
120	100,62	99,75	101,05	100,86	100,57	<b>0,58</b>	<b>0,57</b>
180	100,87	99,56	100,32	100,86	100,40	<b>0,62</b>	<b>0,61</b>

*Preglednica XLV: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 150 obratih/min. v posodi B. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostali 2 uri pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	B1	B2	B3	B4	B povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,06	0,01	0,27	0,06	0,10	<b>0,12</b>	<b>113,71</b>
60	0,06	0,01	0,38	0,06	0,13	<b>0,17</b>	<b>130,58</b>
90	98,14	93,25	99,76	101,05	98,05	<b>3,41</b>	<b>3,48</b>
120	101,84	101,57	100,68	100,68	101,19	<b>0,60</b>	<b>0,59</b>
180	101,41	101,02	100,13	100,87	100,86	<b>0,54</b>	<b>0,53</b>

*Preglednica XLVI: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 150 obratih/min. v posodi C. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostali 2 uri pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	C1	C2	C3	C4	C povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,01	0,01	0,22	0,06	0,08	<b>0,10</b>	<b>130,55</b>
60	0,06	0,01	0,43	0,06	0,14	<b>0,19</b>	<b>136,89</b>
90	100,31	65,94	100,87	101,61	92,18	<b>17,50</b>	<b>18,99</b>
120	101,23	99,95	101,06	102,35	101,15	<b>0,98</b>	<b>0,97</b>
180	101,60	100,50	100,14	101,98	101,06	<b>0,88</b>	<b>0,87</b>



*Preglednica XLVII: Sproščanje natrijevega diklofenakata pri 150 obratih/min. v posodi D. Poskus smo izvajali 1 uro v želodčnem, ostali 2 uri pa v mediju s pH 6,8. Navedeni so % sproščene učinkovine pri določenem času za vsako paralelko ter povprečje, standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV) za vse paralelke poskusa.*

t (min)	% sproščene učinkovine					SD (%)	KV (%)
	D1	D2	D3	D4	D povp.		
0	0	0	0	0	0	<b>0</b>	<b>0</b>
30	0,06	0,01	0,22	0,06	0,09	<b>0,09</b>	<b>101,89</b>
60	0,12	0,01	0,27	0,06	0,12	<b>0,11</b>	<b>98,20</b>
90	98,45	98,27	93,25	101,61	97,90	<b>3,45</b>	<b>3,53</b>
120	101,84	100,48	101,20	101,61	101,28	<b>0,60</b>	<b>0,59</b>
180	101,23	100,30	100,10	101,61	100,81	<b>0,73</b>	<b>0,72</b>

## **7. RAZPRAVA**

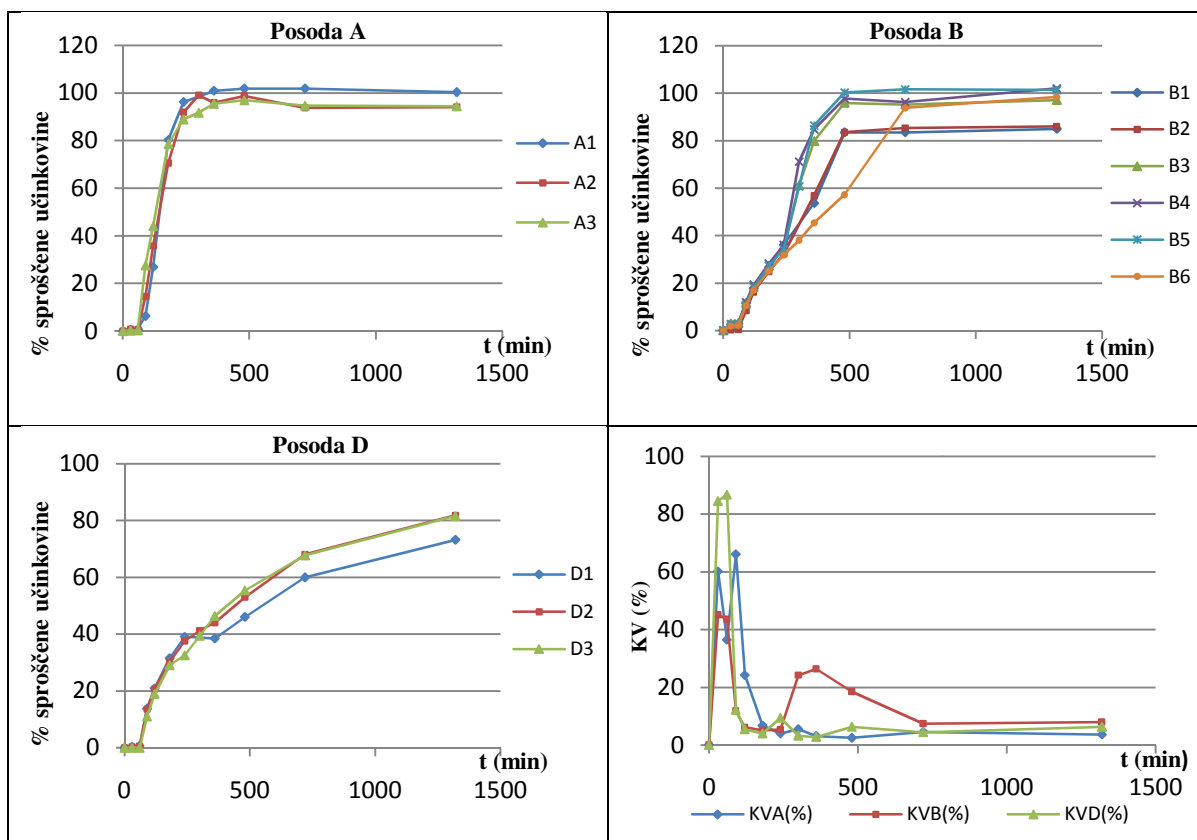
Sproščanje natrijevega diklofenakata in tramadolijevega klorida smo spremljali iz treh vrst tablet: Voltaren Retard, Tramal in Voltaren forte. Z vidika testiranja sproščanja so te tablete dokaj problematične, saj se ob začetku poskusa pogosto prilepijo na dno ali na steno posode za testiranje sproščanja in se učinkovina sprošča le iz dela tablete, ki je v stiku z medijem. Predvidevamo, da do tega procesa v prebavnem traktu ne prihaja, zato smo želeli poskuse modificirati tudi tako, da do lepljenja ne bi prišlo. Naš namen je bil, z različnimi modifikacijami farmakopejskih aparatov in hitrostmi mešanja ugotoviti, v katerih pogojih so profili sproščanja bolj ponovljivi, oziroma v katerih je variabilnost največja.

Poskuse smo izvajali na USP aparatu za testiranje sproščanja, v štirih posodah, pri hitrostih vrtenja mešala 50, 100 in 150 obratov/min. Prvi posodi (A) smo na dno in delno tudi na steno s silikonom prilepili steklene kroglice premera 1 mm in tako poskušali preprečiti lepljenje. Druga posoda (B) je bila klasična aparatura 2 po USP (metoda z veslastim mešalom) in nam je služila za primerjavo z ostalimi posodami. V tretji posodi (C) smo uporabili enako veslasto mešalo kot v prvi in drugi, le da smo tukaj tableto obdali še s spiralo iz kovinske žice, da se tableta ne bi prilepila na dno. V četrti posodi (D) smo namesto veslastega mešala uporabili košarico (USP 1).

### **7.1. PRELIMINARNI POSKUSI**

Pred samim izvajanjem poskusov smo izvedli nekaj začetnih poskusov na tabletah Voltaren Retard pri hitrosti mešanja 100 obratov na minuto, kjer smo se odločali, katero metodo bomo uporabili v nadaljnjih poskusih-metodo z zamenjavo ali metodo z dolivanjem medija. Pri metodi z zamenjavo smo v posodo nalili 1 L 0,01 M HCl in ob času 0 minut dodali tableto. Po preteku 60 minut smo medij odlili in v posodo za testiranje sproščanja nalili svež medij, in sicer fosfatni pufer s pH 6,8. V tem mediju smo sproščanje spremljali 21 ur. Paziti smo morali pri računanju odstotkov sproščene učinkovine, saj je bilo potrebno upoštevati, da smo z odlitjem želodčnega medija odlili tudi količino

učinkovine, ki se je v njem že raztopila. Na *sliki 3* so prikazani profili sproščanja natrijevega diklofenakata, pri katerih smo uporabili metodo z zamenjavo medija.

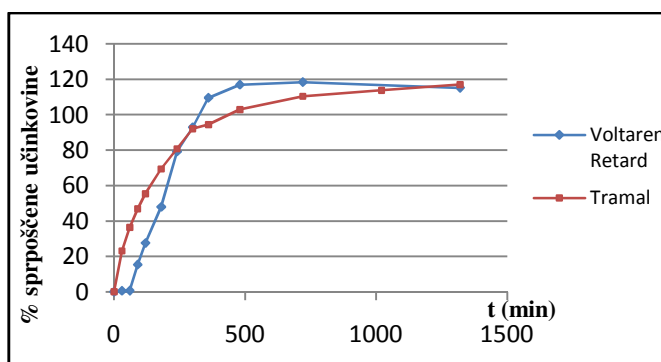


*Slika 3: Profili sproščanja natrijevega diklofenakata (Voltaren Retard) pri hitrosti mešanja 100 obratov/min. v posodah A, B in D z uporabo metode z zamenjavo medija, desno spodaj pa graf koeficientov variacije v odvisnosti od časa za tablete Voltaren Retard (KVA, KVB, KVD-koeficienti variacije v posodah A, B in D) pri hitrosti mešanja 100 obratov/min.*

Izračunali smo tudi koeficiente variacije (KV). V preliminarnih poskusih ter tudi v vseh naslednjih poskusih na tabletah Voltaren Retard in Voltaren forte smo KV upoštevali samo od časovne točke 60 minut naprej, saj se je natrijevega diklofenakata zaradi slabe topnosti v kislem v prvi uri sprostil zelo malo. Čeprav so bila dejanska odstopanja majhna (zelo majhna količina sproščene učinkovine in še nižje vrednosti SD), so bili KV-ji zelo visoki, kar je posledica izračuna po formuli:  $KV = (SD/X_{povp.}) * 100$ . Po spremembi pH se je topnost učinkovine povečala. Razmerje med standardno deviacijo in povprečno količino sproščene učinkovine ( $SD/X_{povp.}$ ) se je zaradi večje povprečne količine sproščene učinkovine zmanjšalo, kar se je odrazilo na nižjih vrednostih KV. Do največjih odstopanj je prišlo v posodi B (KV v točki 360 min znaša 26,4 %), kjer smo zaradi večje variabilnosti profilov naredili tudi največ poskusov sproščanja.

Pri odlivanju želodčnega medija smo morali biti pri metodi z zamenjavo zelo pazljivi, saj bi lahko zraven odlili tudi tableto, ali jo kako drugače mehansko poškodovali. Pri nalivanju svežega medija smo morali paziti, da smo ga nalivali le ob steni posode in zelo počasi, saj bi se lahko tableta, v kolikor je bila prilepljena, odlepila, kar bi posledično lahko vplivalo na sproščanje učinkovine. Pri metodi z dolivanjem medija do teh težav ni prihajalo, saj je bila tableta ves čas potopljena v mediju in vsakič podvržena enakim pogojem, zato smo se odločili, da bomo v nadaljevanju poskusov uporabljali to metodo.

V preliminarnih poskusih na tabletah Voltaren Retard smo pri eni od paralelk metode z dolivanjem medija naleteli na težave, katerih vzroka sprva nismo poznali. V posodi A smo namreč dobili profil sproščanja natrijevega diklofenakata, v katerem je količina sproščene učinkovine v mediju znatno preseгла 100,0 % in narasla celo do 118,4 %. Podoben porast sproščene učinkovine smo opazili tudi pri prvem poskusu sproščanja tramadolijevega klorida pri hitrosti vrtenja mešala 100 obratov/min. (*preglednica XXVIII*, označeno z \*). Poskus smo časovno izvajali takoj za poskusi sproščanja natrijevega diklofenakata iz Voltaren Retard tablet in ga zato pri izračunu povprečne količine sproščene učinkovine nismo upoštevali. Tu smo v mediju določili 117,1 % sproščene učinkovine (*slika 4*).



**Slika 4:** Profila sproščanja natrijevega diklofenakata (Voltaren Retard) in tramadolijevega klorida (Tramal) pri hitrosti vrtenja mešala 100 obratov/min. v posodi A. Poskusa sta bila časovno izvedena za poskusi sproščanja iz tablet Voltaren Retard.

Ker se je nekaj dni po začetku poskusov pokvaril spektrofotometer, smo vzrok za napako najprej pripisali temu. Po popravilu in zamenjavi dotrajane devterijeve žarnice z novo, smo to teorijo opustili, saj smo dobili enake meritve absorbanc kot pred popravilom. Pri tabletah Tramal, za katere smo ugotovili, da v času poskusa niso razpadle ampak le nabrekli, smo preverili tudi, koliko učinkovine je ostalo v tableti po koncu poskusa. Količina je bila zanemarljivo majhna, skoraj ničelna. Možen vzrok napake bi bili lahko

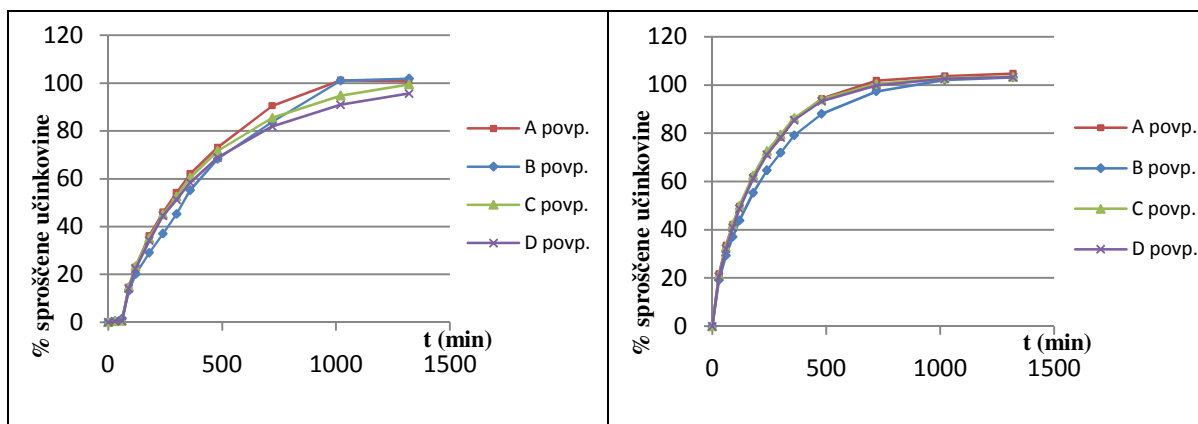
tudi zamašeni membranski filtri vzorčevalnika, v katerih bi se učinkovina zadrževala in šele kasneje sprostila. Zato smo poleg avtomatskega poskusili še z ročnim odvzemom zadnjega vzorca, vendar se tudi tu vrednosti absorbanc nista veliko razlikovali. Ko nam je že začelo zmanjkovati idej za vzrok napake, smo naredili še poskus na sistemu brez tablet, kjer smo vzorčili le medij sam. Ugotovili smo, da je bilo v mediju, kljub temu da tablet nismo dodali, po 22 urah kar 8,53 % učinkovine (odstotki so izračunani glede na celotno maso natrijevega diklofenakata v eni Voltaren Retard tableti-100 mg). Iz oblike UV spektrov in absorpcijskega maksimuma smo predvidevali, da bi lahko šlo za natrijev diklofenakat. Slednji naj bi vplival na določeno količino učinkovine v mediju tudi pri poskusih s Tramadolom, saj imata natrijev diklofenakat in tramadolijev klorid absorpcijska maksimuma zelo blizu (276 nm in 271 nm). Menili smo, da se je natrijev diklofenakat adsorbiral na silikon, s katerim smo na dno posode pritrdili kroglice. Zaradi njegove slabe topnosti v kislem, v prvi uri poskusa nismo opazili povečane količine v mediju. Po spremembi pH medija na 6,8 se je njegova topnost povečala in se je začel odstranjevati s silikona. To je po našem mnenju vplivalo na preveliko količino učinkovine v mediju za sproščanje. Ko smo navsezadnje le odkrili vzrok, smo odvečno količino natrijevega diklofenakata odstranili tako, da smo posodo med poskusi in čez vikend namakali v 0,001 M NaOH, s katerim smo učinkovino pretvorili v vodi bolj topno obliko in jo tako še pred naslednjim poskusom vsaj večji del odstranili iz silikona. V nadaljnjih poskusih do tega problema ni več prihajalo.

## **7.2. OBLIKA PROFILOV SPROŠČANJA IZ TABLET**

### **7.2.1. Tablete s podaljšanim sproščanjem**

Na *sliki 5* levo so prikazani povprečni profili sproščanja natrijevega diklofenakata (Voltaren Retard) v vseh štirih posodah pri hitrosti mešanja 50 obratov/min. V prvih 60 minutah po začetku poskusa je dobro viden  $t_{lag}$ , oziroma čas zakasnitve sproščanja. Med tem časom sta se sprostila manj kot 2 % učinkovine.  $t_{lag}$  je posledica fizikalno-kemijskih lastnosti natrijevega diklofenakata, in sicer njegove slabe topnosti v kislem (topnost pri sobni temperaturi pri pH 1: 0,0012 mg/mL) (36). Natrijev diklofenakat je namreč sol šibke kisline s  $pK_a$  4,0 in je tako v kislem mediju v glavnem v neionizirani obliki (36). V

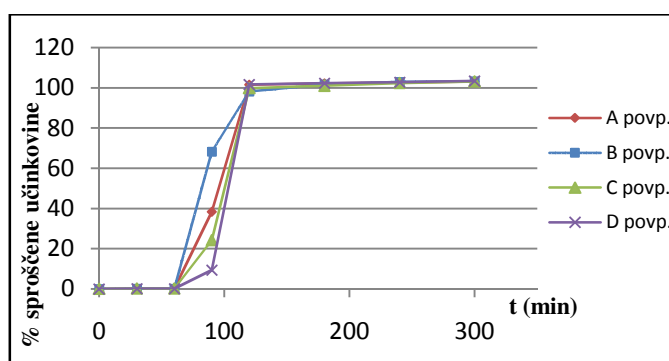
intestinalnem pH se je hitrost sproščanja povečala, saj se z naraščanjem pH povečuje delež ionizirane oblike in s tem tudi topnost (topnost pri sobni temperaturi za medij s pH 6,8: 0,67 mg/mL) (36).



**Slika 5:** Povprečni profili sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren Retard (levo) ter tramadolijevega klorida iz tablet Tramal (desno) v posodah A, B, C in D (hitrost mešanja 50 obratov/min).

Profil sproščanja tramadolijevega klorida (slika 5 desno) je v primerjavi s profilom natrijevega diklofenakata brez  $t_{lag}$ . Iz grafa je razvidno, da do zakasnitve sproščanja učinkovine ne pride, saj je tramadolijev klorid sol bazične učinkovine s  $pK_a$  9,41 (39). V obeh uporabljenih medijih (0,01 M HCl in medij s pH 6,8) je v ioniziranem stanju in zato dobro topen ter se sprošča skozi celoten profil sproščanja (38, 39).

### 7.2.2. Tablete z zakasnjnim sproščanjem



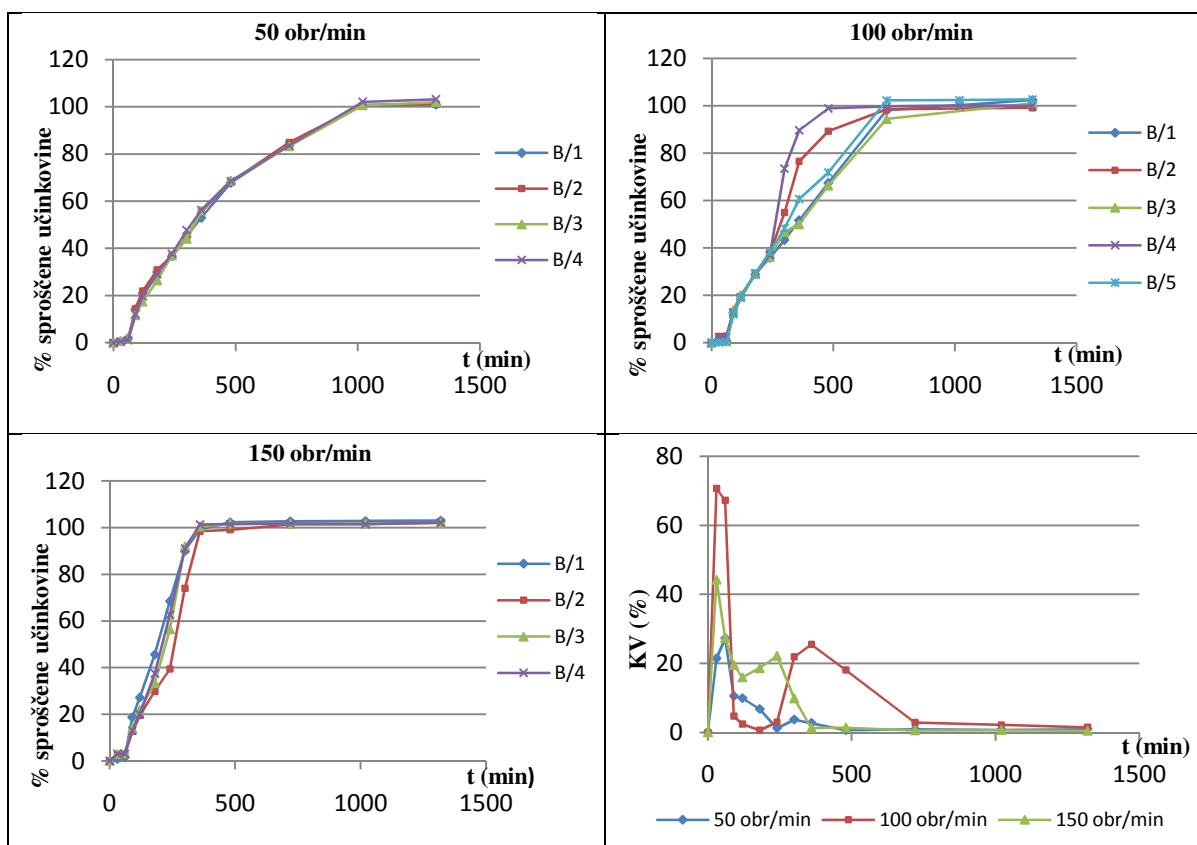
**Slika 6:** Povprečni profili sproščanja natrijevega diklofenakata (Voltaren forte) v posodah A, B, C in D (hitrost mešanja 50 obratov/min).

Pri tabletah Voltaren forte je, prav tako kot pri tabletah Voltaren Retard, v prvi uri poskusa dobro vidna zakasnitev sproščanja (*slika 6*). Sproščanje učinkovine v kislem mediju je tako kot pri tabletah Voltaren Retard onemogočala slaba topnost učinkovine. V primerjavi s tabletami Voltaren Retard se je iz tablet Voltaren forte po preteku 120 minut poskusa v vseh štirih posodah sprostila že skoraj vsa učinkovina, medtem ko se je učinkovina iz tablet Voltaren Retard sproščala kontrolirano skozi celoten čas trajanja poskusa.

### 7.3. SPROŠČANJE UČINKOVIN V POSODI B (USP 2)

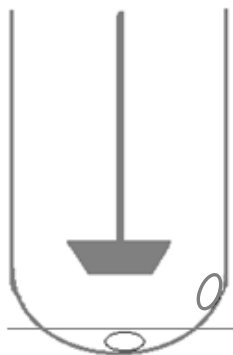
#### 7.3.1. Voltaren Retard

Že v predhodnih študijah je bilo ugotovljeno, da so tablete Voltaren Retard zelo mehansko občutljive in problematične za testiranje sproščanja, ker se prilepijo na dno ali steno posode in se zato iz njih učinkovina ne sprošča enakomerno. Na *sliki 7* so prikazani profili sproščanja natrijevega diklofenakata pri 50, 100 in 150 obratih/min. v posodi B.



*Slika 7: Profili sproščanja natrijevega diklofenakata (Voltaren Retard) v posodi B pri hitrosti mešanja 50, 100 in 150 obratov/min, desno spodaj pa graf koeficientov variacije v odvisnosti od časa pri hitrostih mešanja 50, 100 in 150 obratov/min.*

Do največjih odstopanj je prišlo pri hitrosti mešanja 100 obratov/min. Razlike med profili so bile do časovne točke 240 min majhne, nato pa so se povečale (profili so postali zelo neenakomerni). Paralelki B/2 in B/4 sta imeli do časovne točke 240 minut profil približno enak, nato pa je hitrost sproščanja močno narasla.



*Slika 8: Posoda za testiranje sproščanja. Vodoravna črta označuje mejo med delom, ki smo ga označili kot dno in delom, ki smo ga označili kot steno posode.*

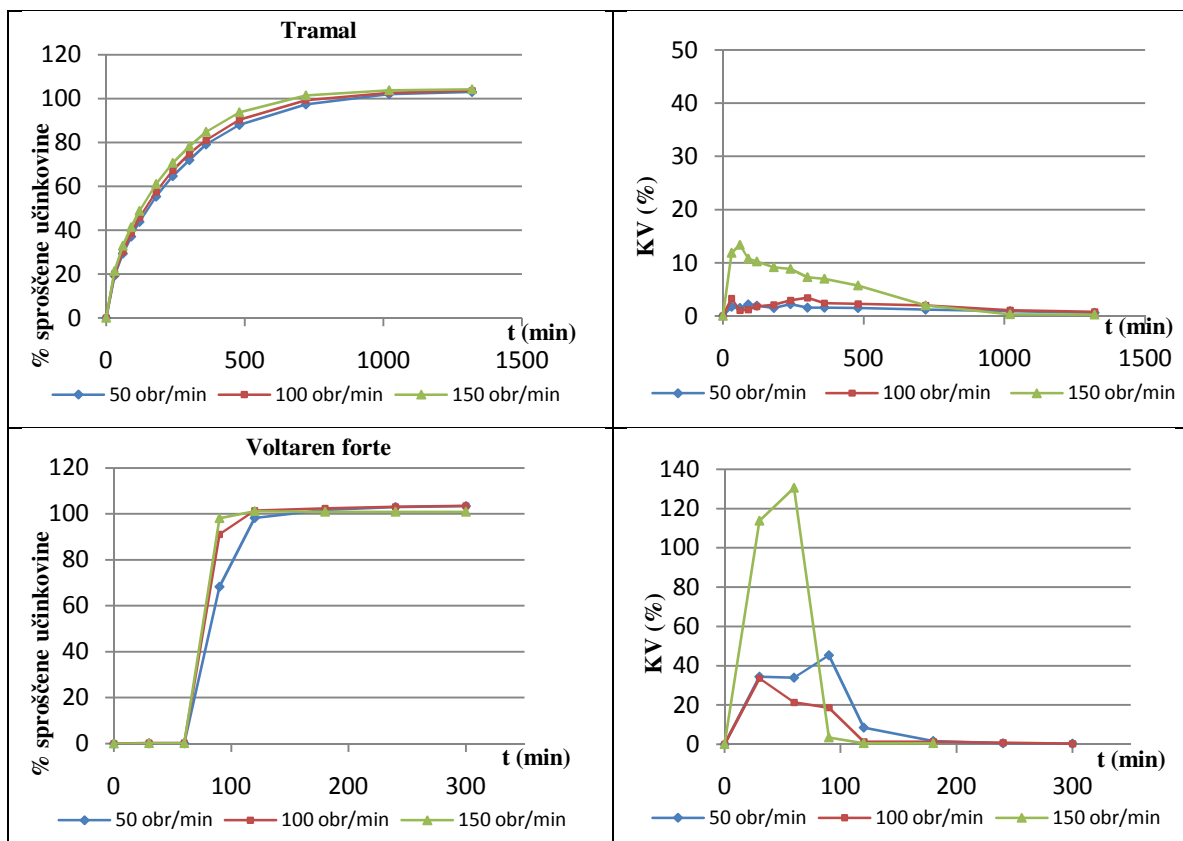
Obe tableti sta se na začetku poskusa prilepili na steno posode (na *sliki 8* območje nad vodoravno črto), kjer so bili tokovi večji in je bila tableta podvržena večjim mehanskim obremenitvam. Zaradi močnejših tokov sta se odlepili, in sicer paralelka B/4 v celoti, paralelke B/2 pa se je odlepila približno polovica. Sklepali smo, da je bil to vzrok za takšne razlike v profilih po 240 minutah. Paralelke B/1, B/3 in B/5 so se na začetku poskusa prilepile na dno posode (na skici območje pod vodoravno črto), naravnost pod mešalo, in so ostale prilepljene dokler niso popolnoma razpadle. Tokovi so bili tu šibkejši, zato so si tudi profili sproščanja bolj podobni kot pri 2. in 4. paralelki.

Najbolj ponovljive profile z najmanjšimi KV smo dobili pri 50 obratih, in sicer je bil KV najvišji v točki 90 min. (10,5 %), s časom pa je padal. Ob začetku poskusa so se pri tej hitrosti mešanja vse tablete prilepile na dno posode in so ostale prilepljene, dokler niso popolnoma razpadle. Pri 150 obratih so si bili profili paralelek B/1, B/3 in B/4 zelo blizu, medtem ko je malce bolj odstopala paralelka B/2. Posledično je bil povečan KV med 90. in 300. minuto. Pri tej hitrosti mešanja so se tablete ob začetku poskusa na posodo prilepile, a so se že nekaj minut po spremembi pH tudi odlepile. Zaradi močnih tokov, ki jih je ustvarjalo mešalo, so se zaletavale ob steno posode in do časovne točke 360 minut že v celoti razpadle.



### 7.3.2. Tramal in Voltaren forte

Na *sliki 9* so prikazani povprečni profili sproščanja tramadolijevega klorida (levo zgoraj) in natrijevega diklofenakata (levo spodaj) v posodi B pri vseh hitrostih mešanja. Prikazani so tudi grafi koeficientov variacij v odvisnosti od časa za obe vrsti tablet.



*Slika 9: Povprečni profili sproščanja tramadolijevega klorida iz tablet Tramal (levo zgoraj) in natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren forte (levo spodaj) v posodi B ter pripadajoči grafi koeficientov variacije v odvisnosti od časa (desno).*

Sproščanje tramadolijevega klorida v posodi B je bilo pri vseh hitrostih mešanja bolj enakomerno in z manjšimi koeficienti variacij kot pri tabletah Voltaren Retard, kljub temu da so se tablete Tramal v vseh poskusih prilepile na dno posode. Variabilnost profilov je bila največja pri 150 obratih, kjer je KV znašal 13,3 % (točka 60 min.). Profili pri 50 in 100 obratih so bili bolj ponovljivi, tu KV v nobeni časovni točki ni presegel 4,0 %. Tablete Tramal, za razliko od tablet Voltaren Retard in Voltaren forte, do konca poskusa niso razpadle, ampak so nabreknile in zavzele obliko lepljivega gelskega ogrodnega sistema. Kljub temu, da ogrodje v mediju ni razpadlo oziroma se raztopilo, pa je bilo sproščanje učinkovine kontinuirano in brez  $t_{lag}$ . Pri tabletah Voltaren forte je prišlo do največjih razlik med paralelkami pri 50 obratih, KV je bil tu zelo visok (45,3 %, točka 90 min.). Ker se je

pri teh tabletah hitro po spremembi pH medija sprostita že večina učinkovine, bi za bolj natančno ovrednotenje profilov med 60. in 120. minuto sproščanja potrebovali še vsaj kakšno časovno točko.

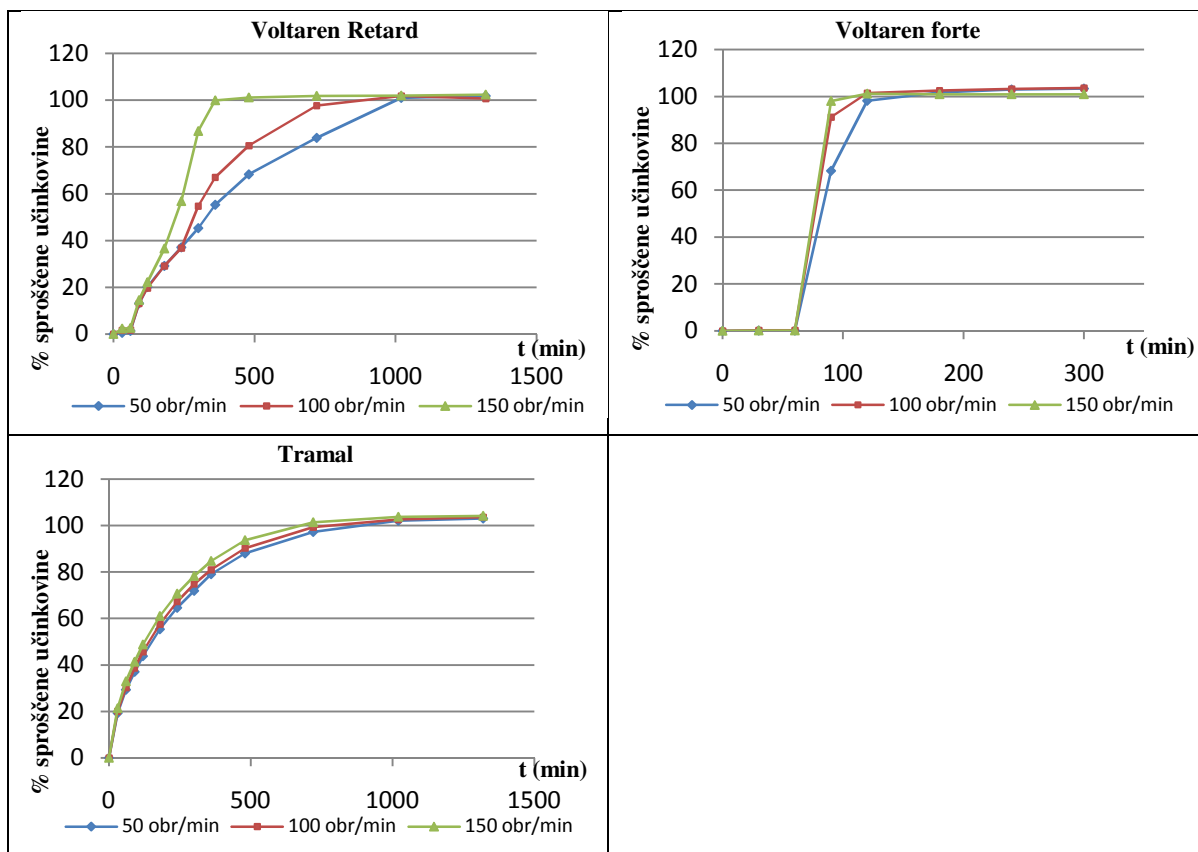
### 7.3.3. Vpliv hitrosti mešanja na sproščanje učinkovin v posodi B

Noyes in Whitney sta že leta 1897 preučevala hitrost sproščanja iz trdnih farmacevtskih oblik. Glede na njune ugotovitve pomemben korak znotraj celotnega procesa sproščanja vključuje proces raztapljanja na površini trdnega delca, okoli katerega se tako tvori nasičena raztopina. Raztopljen učinek v nasičeni raztopini, ki jo imenujemo tudi difuzna plast, difundira v topilo iz mesta z višjo koncentracijo učinkovine na mesto z nižjo koncentracijo. Iz teh ugotovitev sta izpeljala enačbo, ki jo imenujemo Noyes–Whitneyeva enačba, v kateri je hitrost raztapljanja po času  $t$  premosorazmerna s površino delca, difuzijskim koeficientom in razliko koncentracij učinkovine v difuzni plasti na površini delca in v mediju ter obratnosorazmerna z debelino difuzne plasti, ki obdaja delec:

$$dc/dt = DA/h (c_s - c) \quad //11//$$

$dc/dt$ –hitrost raztapljanja v odvisnosti od časa,  $D$ –difuzijski koeficient,  $A$ –površina delca,  $h$ –debelina difuzne plasti,  $c_s$ –koncentracija učinkovine v difuzni plasti na površini delca (*stagnant layer*),  $c$ –koncentracija učinkovine v mediju (35).

Na *sliki 10* so prikazani povprečni profili sproščanja iz tablet v posodi B pri vseh hitrostih mešanja.



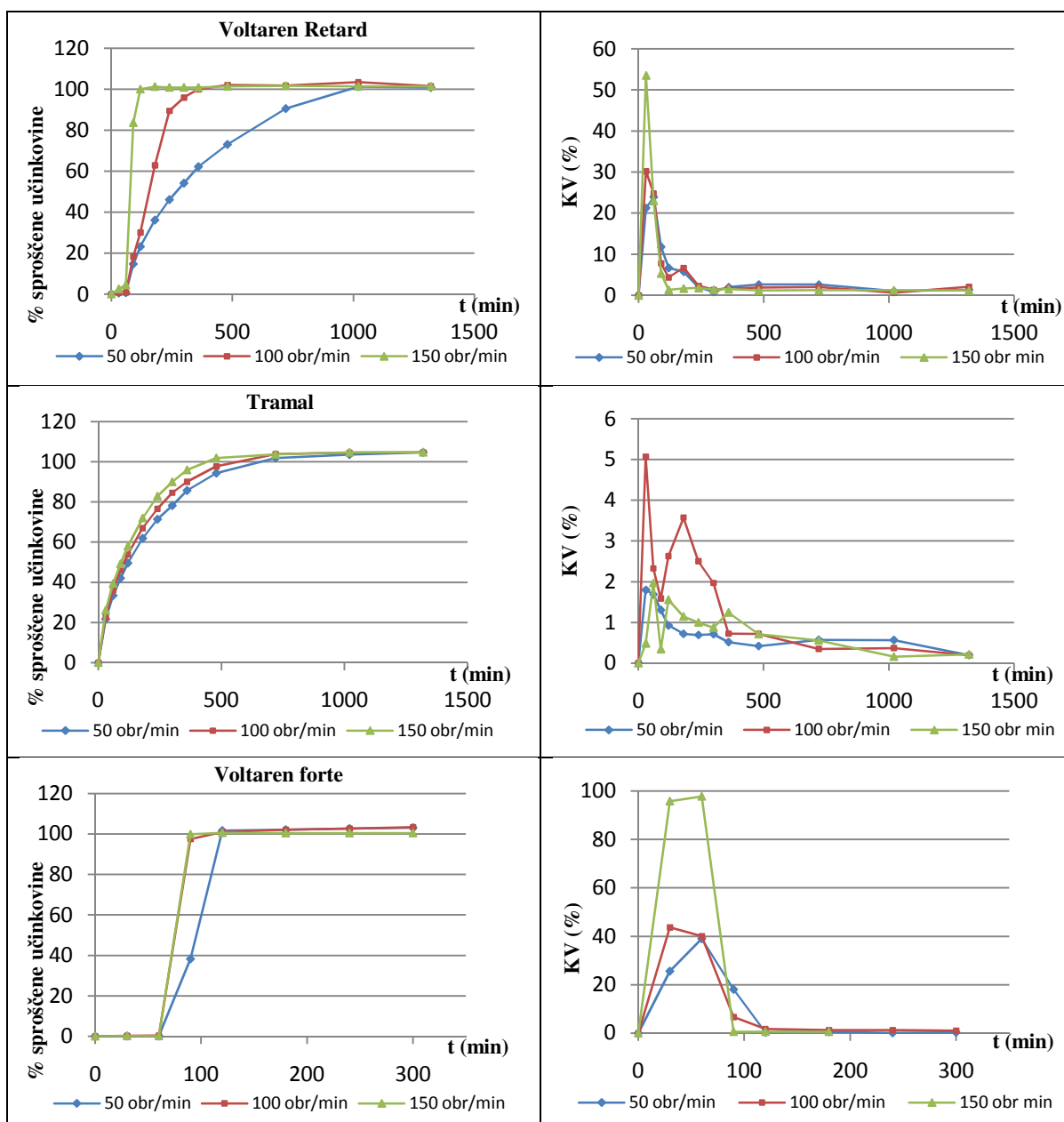
**Slika 10:** Povprečni profili sproščanja iz tablet v posodi B pri hitrostih mešanja 50, 100 in 150 obratov/min.

Iz profilov tablet Voltaren Retard je, kljub temu da so zelo neenakomerni, lepo razvidno, kako povečanje hitrosti mešanja vpliva na sproščanje. Pri 50 obratih na minuto je hitrost sproščanja najmanjša, pri 150 pa največja, kar dobro korelira z Noyes–Whitneyevo enačbo. Večja kot je hitrost mešanja, močnejšim tokovom je podvržena farmacevtska oblika v mediju za sproščanje. Tokovi, ki obkrožajo farmacevtsko obliko, zmanjšajo debelino difuznega sloja na površini delca in tako omogočijo hitrejše raztapljanje. Pri tabletah Voltaren forte trend ni tako opazen, saj se je kmalu po spremembi sprostila že skoraj vsa učinkovina. Pri tabletah Tramal (slika 10 spodaj) smo ugotovili, da se je s povečevanjem hitrosti mešanja hitrost sproščanja le minimalno povečala (razlika v povprečni količini sproščenega tramadolijevega klorida v isti časovni točki pri 50 in 150 obratih je bila največ 6 %). Sklepali smo, da je sproščanje tramadolijevega klorida v posodi B dokaj neodvisno od hitrosti mešanja.

## 7.4. VPLIV MODIFIKACIJ SISTEMOV NA SPROŠČANJE

### 7.4.1. Vpliv pritrditve steklenih kroglic

V posodi A smo lepljenje tablet želeli preprečiti tako, da smo na dno prilepili steklene kroglice premera 1 mm. Na *sliki 11* levo so prikazani povprečni profili sproščanja učinkovin za posamezno vrsto tablet pri vseh hitrostih mešanja, na desni pa pripadajoči grafi koeficientov variacije v odvisnosti od časa.



*Slika 11: Povprečni profili sproščanja učinkovin iz tablet v posodi A pri hitrostih mešanja 50, 100 in 150 obratov/min (levo) ter pripadajoči grafi koeficientov variacije v odvisnosti od časa (desno).*

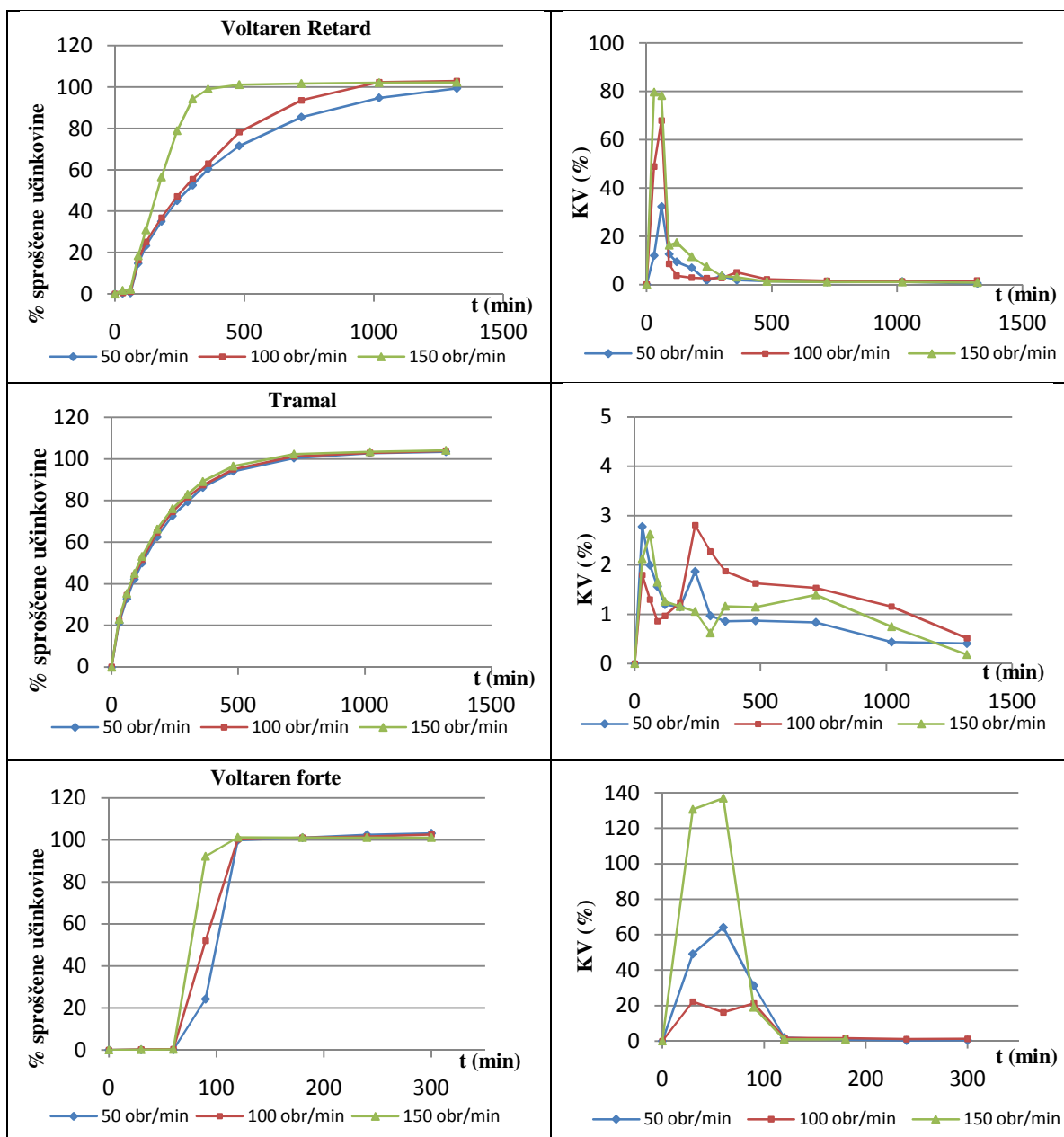
Namen nam je v celoti uspel, saj se nobena izmed testiranih tablet ni prilepila na kroglice. V primerjavi s posodo B smo v tej posodi pri hitrosti mešanja 100 obratov/min., pri tabletah Voltaren Retard, dobili bolj ponovljive profile sproščanja, z mnogo manjšimi odstopanji (KV je od točke 60 minut naprej znašal največ 6 %, v posodi B pa kar 25,5 %). Pri tabletah Tramal večjih odstopanj med paralelkami ni bilo, koeficient variacije je bil vseskozi zelo majhen in ni presegel 6 % (točka 30 minut, 100 obratov). Pri tabletah Voltaren forte je od 60. minute naprej do največjih odstopanj prišlo pri 50 obratih, kjer je KV znašal 18,1 % (točka 90 min). Razlog za takšno odstopanje je bila količina sproščene učinkovine četrte paralelke, ki je od povprečja v točki 90 min. odstopala kar za 10 %.

#### 7.4.1.1. Vpliv hitrosti mešanja na sproščanje učinkovin v posodi A

Če primerjamo profile sproščanja učinkovin vidimo, da je sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren Retard pri večji hitrosti mešanja potekalo znatno hitreje, medtem ko pri tabletah Tramal in Voltaren forte trend ni bil tako močno opazen (*slika 11*). Vzrok za hitrejšo sproščanje iz Voltaren Retard tablet bi lahko pripisali kroglicam. Drgnjenje tablete ob njihovo površino bi namreč lahko zmanjšalo debelino difuznega sloja okrog delca učinkovine. To bi nato omogočilo hitrejšo raztapljanje, kljub temu da je bila tableta ves čas na dnu posode, kjer so bili tokovi zaradi oddaljenosti od mešala najmanjši. V primerjavi s posodo B je bilo sproščanje učinkovine iz tablet Voltaren Retard pri 100 in 150 obratih znatno hitrejšo (pri 150 obratih se je v posodi A celotna količina učinkovine sprostila že po 120 min., v posodi B pa šele po 360 min., pri 100 obratih se je v posodi A sprostila po 300 min., v posodi B pa šele po 720 min.), medtem ko so bile razlike pri 50 obratih manjše. Sproščanje tramadolijevega klorida je bilo v primerjavi s posodo B rahlo hitrejšo, a razlike niso bile tako očitne kot pri tabletah Voltaren Retard. Ob koncu poskusa v posodi A smo opazili tudi, da so tablete Tramal, v primerjavi s posodo B, popolnoma razpadle, kar bi prav tako hipotetično lahko pripisali neravni površini, ki jo je tvorila plast kroglic. Iz tablet Voltaren forte se je učinkovina najpočasneje sproščala pri 50 obratih, medtem ko pri 100 in 150 obratih razlik med profili skoraj ni bilo, saj se je celoten natrijev diklofenakat sprostil že nekaj minut po spremembi pH medija.

### 7.4.2. Vpliv ovitja tablete v kovinsko spiralo

V posodi C smo lepljenje tablet na dno oziroma steno poskušali preprečiti z ovitjem tablete v spiralo iz kovinske žice (sinker). Cilja v celoti nismo dosegli, ker se je večina testiranih tablet prilepila na žičko. Na *sliki 12* so prikazani povprečni profili sproščanja iz tablet pri vseh treh hitrostih mešanja v posodi C, na njihovi desni strani pa pripadajoči grafi koeficientov variacije v odvisnosti od časa.



*Slika 12:* Povprečni profili sproščanja učinkovin iz tablet v posodi C pri hitrostih mešanja 50, 100 in 150 obratov/min (levo) ter pripadajoči grafi koeficientov variacije v odvisnosti od časa (desno).

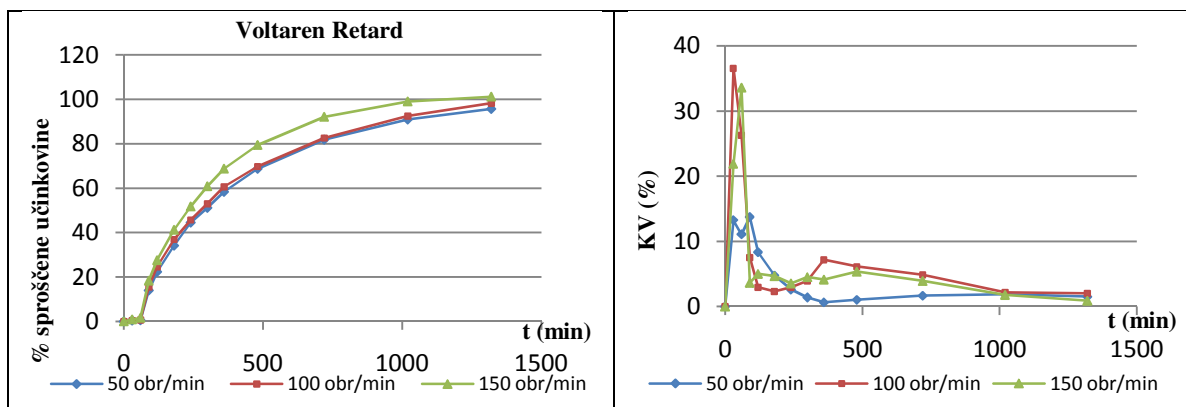
V primerjavi s posodo B je bilo sproščanje iz tablet Voltaren Retard bolj kontinuirano, vseeno pa ne tako hitro kot v posodi A. Profili posameznih paralelek so se med seboj manj razlikovali kot v posodi B. Do največjih odstopanj je prišlo pri 150 obratih (KV 16,3 %, točka 120 min.), medtem ko pri 50 in 100 obratih KV skoraj ni presegel 10 % (najbolj ponovljivi so bili profili pri 100 obratih). Prav tako kot v prejšnjih dveh posodah, so se tudi v posodi C profili tablet Tramal med seboj minimalno razlikovali (KV je bil največ 3 %).

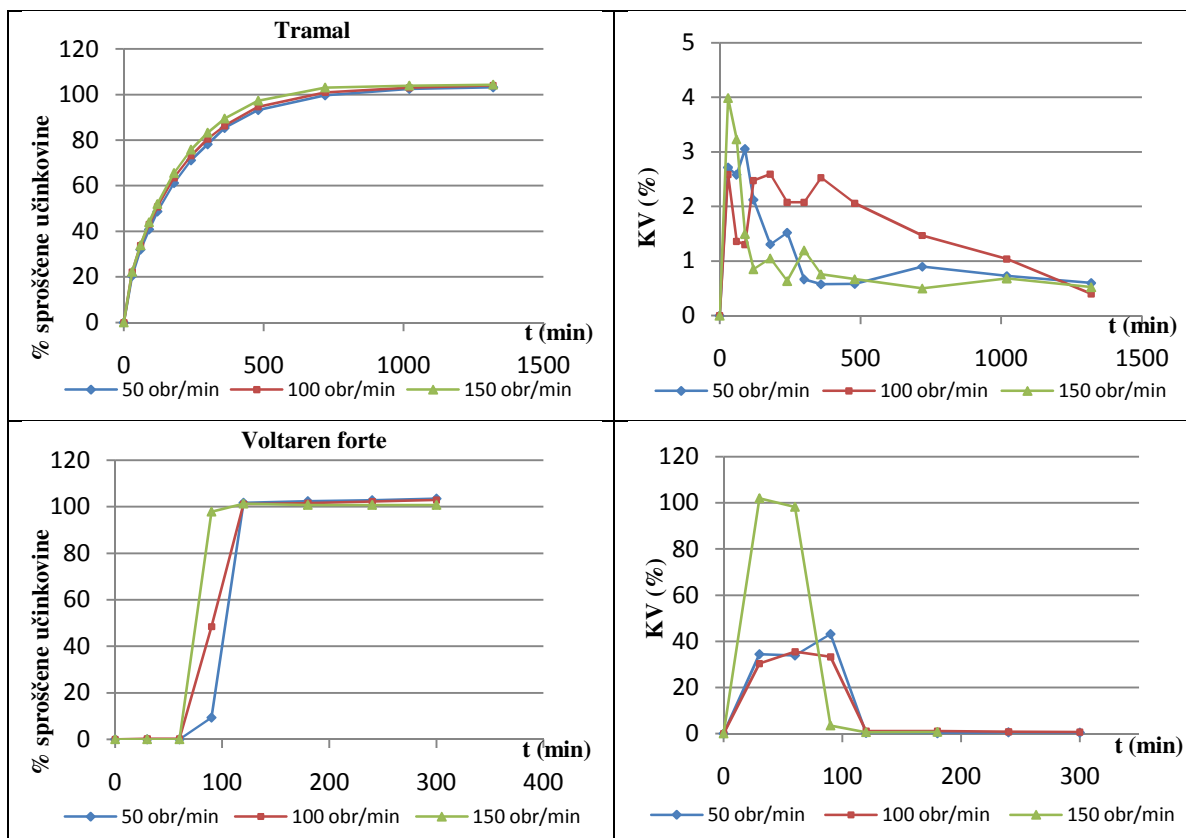
#### 7.4.2.1. Vpliv hitrosti mešanja na sproščanje učinkovin v posodi C

Ugotovili smo, da je hitrost mešanja vplivala le na hitrost sproščanja učinkovine iz tablet Voltaren Retard in Voltaren forte. Na tablete Tramal hitrost mešanja ni imela vpliva, saj se povprečni profili sproščanja pri različnih obratih skoraj v celoti prekrivajo (*slika 12*). Razlike v hitrosti sproščanja iz tablet Voltaren Retard in Tramal so bile pri vseh hitrostih mešanja, v primerjavi s posodo B, zelo majhne. Sproščanje iz tablet Voltaren forte v posodi C je bilo pri hitrostih mešanja 50 in 100 obratov znatno počasnejše kot v posodi B, medtem ko pri 150 obratih razlik skoraj ni bilo.

#### 7.4.3. Vpliv zamenjave veslastega mešala s košarico (USP 1)

S tem, ko smo veslasto mešalo zamenjali s košarico, se lepljenju nismo izognili, saj so se tablete ob začetku poskusa nato prilepile na dno/steno košarice. Kljub temu pa so bile zaradi premreženosti ogrodja košarice vseskozi v stiku z medijem za sproščanje. Po spremembi pH medija so se tablete Voltaren Retard odlepili in lebdele v košarici, prav tako tablete Voltaren forte. Na *sliki 13* so prikazani povprečni profili sproščanja iz tablet (levo) s pripadajočimi grafi koeficientov variacije v odvisnosti od časa (desno).





*Slika 13: Povprečni profili sproščanja učinkovin iz tablet v posodi D pri hitrostih mešanja 50, 100 in 150 obratov/min (levo) ter pripadajoči grafi koeficientov variacije v odvisnosti od časa (desno).*

V primerjavi s posodo B so bili profili sproščanja iz tablet Voltaren Retard pri vseh hitrostih bolj ponovljivi. Do največjih odstopanj je prišlo pri 50 obratih (7,5 %, točka 90 min.), a so se ta s časom le zmanjševala. Pri 100 in 150 obratih so bile razlike manjše, KV v nobeni točki ni presegel 10,0 %. Profili tablet Tramal so bili, prav tako kot v ostalih posodah, pri vseh hitrostih mešanja najbolj ponovljivi, medtem ko so bila odstopanja tablet Voltaren forte večja (pri 50 obratih je KV v 120. minuti znašal kar 43,2 %).

#### 7.4.3.1. Vpliv hitrosti mešanja na sproščanje učinkovin v posodi D

Sprememba hitrosti mešanja se je najbolj odrazila na tabletah Voltaren forte (slika 13). Učinkovina se je sproščala premosorazmerno s povečevanjem hitrosti mešanja, pri 50 obratih najpočasneje, pri 150 pa najhitreje. Pri tabletah Voltaren Retard je prišlo do hitrejšega sproščanja le pri 150 obratih, medtem ko med povprečnima profiloma pri 50 in 100 obratih razlik skoraj ni bilo. Ugotovili smo tudi, da pri 50 in 100 obratih pri nekaterih paralelkah tablet Voltaren Retard, do konca poskusa (22 ur), sploh ni prišlo do sprostitve celotne količine učinkovine. To bi hipotetično lahko pripisali drugačnim tokovom, ki so



obkrožali farmacevtsko obliko. Sklepali smo, da so bili ti tokovi zaradi premrežene stene košarice šibkejši, zato je bilo tudi sproščanje učinkovine počasnejše. Prav tako kot v ostalih posodah, so bile tudi v tej posodi razlike med profili sproščanja iz tablet Tramal pri vseh treh hitrostih mešanja neznatne, prav tako ni bilo razlik v hitrosti sproščanja v primerjavi s posodo B. Sproščanje iz tablet Voltaren Retard je pri hitrostih mešanja 100 in 150 obratov v posodi D potekalo znatno počasneje kot v posodi B, pri 50 obratih pa med profiloma ni bilo večjih razlik. Sproščanje učinkovine iz tablet Voltaren forte je pri 50 in 100 obratih v primerjavi s posodo B potekalo mnogo počasneje, pri 150 obratih pa opaznejših razlik ni bilo.

#### **7.4.4. Pregled vplivov znotraj posameznih sistemov**

V posodi A se nobena izmed testiranih tablet ni prilepila na posodo. Profili vseh treh vrst tablet so bili pri vseh hitrostih mešanja relativno dobro ponovljivi. Vpliv hitrosti mešanja na sproščanje je bil najbolj opazen pri tabletah Voltaren Retard. Pri tabletah Tramal je bil vpliv manj opazen, medtem ko je bilo sproščanje iz tablet Voltaren forte počasnejše le pri 50 obratih/min. Opazili smo, da je bila hitrost sproščanja v posodi A, v primerjavi z ostalimi posodami, večja pri vseh treh hitrostih mešanja.

V posodi B so se vse testirane tablete na začetku poskusa prilepile na posodo. Najbolj ponovljive profile smo pri vseh hitrostih mešanja dobili pri tabletah Tramal, pri tabletah Voltaren Retard in Voltaren forte pa je bila variabilnost večja. Povečanje hitrosti mešanja na tablete Tramal ni imela vpliva, vpliv pa je bil bolj opazen pri tabletah Voltaren Retard.

Z ovitjem tablete v kovinsko žičko smo lepljenje na posodo preprečili, vendar se je nato večina testiranih tablet prilepila na žičko. Pri tabletah Tramal to ni vplivalo na profile sproščanja. Pri tabletah Voltaren Retard smo pri vseh hitrostih mešanja v tem primeru dobili bolj ponovljive profile kot v posodi B. Hitrost mešanja je vplivala na tablete Voltaren Retard in Voltaren forte, na tablete Tramal pa ni imela vpliva.

Z uporabo košarice namesto veslastega mešala se lepljenju nismo izognili, dosegli pa smo, da so bile tablete vseskozi v stiku z medijem za sproščanje. Profili tablet Voltaren Retard so bili pri vseh hitrostih bolj ponovljivi, odstopanja tablet Voltaren forte pa so bila večja. Najbolj ponovljivi so bili zopet profili sproščanja iz tablet Tramal. Sprememba hitrosti mešanja je najbolj vplivala na sproščanje iz tablet Voltaren forte. Ugotovili smo tudi, da pri

tabletah Voltaren Retard v tej posodi pri nekaterih paralelkah v 22 urah sploh ni prišlo do sprostitve celotne količine učinkovine.

#### **7.4.5. Obnašanje istih tablet na različnih sistemih**

##### 7.4.5.1. Voltaren Retard

Ugotovili smo, da se je variabilnost profilov sproščanja s pritrditvijo kroglic v posodo A zelo zmanjšala. Tablete se v posodi A v nobenem poskusu niso prilepile na posodo, kar pomeni, da je bil naš namen dosežen. Tudi hitrost sproščanja je bila v posodi A, v primerjavi z ostalimi posodami, večja. Variabilnost profilov v posodah A, C in D je bila pri vseh hitrostih mešanja manjša kot v posodi B. Trend povečevanja hitrosti sproščanja s povečevanjem hitrosti mešanja pa je bil opažen v vseh štirih posodah (A, B, C in D).

##### 7.4.5.2. Tramal

Ugotovili smo, da je variabilnost profilov sproščanja tramadolijevega klorida v vseh sistemih zelo majhna. Sproščanje je bilo skoraj neodvisno od vrste sistema ter dejstva, ali je bila tableta prilepljena ali ne. V primerjavi s posodami B, C in D se v posodi A tablete niso prilepile in so, za razliko od ostalih posod, celo razpadle. S povečevanjem hitrosti mešanja smo v tej posodi opazili tudi rahel porast v hitrosti sproščanja.

##### 7.4.5.3. Voltaren forte

Najbolj ponovljivi so bili profili sproščanja v posodi A, kjer se tablete niso prilepile na posodo. V tej posodi se je celotna količina učinkovine pri 100 in 150 obratih sprostila že nekaj minut po spremembi pH, medtem ko je bilo sproščanje pri 50 obratih počasnejše. Ugotovili smo, da se je s povečanjem hitrosti mešanja vidno povečalo sproščanje učinkovine le v posodah C in D.

## 8. SKLEP

Poskuse sproščanja smo izvajali na aparatih USP 1 in 2 ter njunih dveh modifikacijah. Želeli smo ugotoviti vpliv mehanskih obremenitev na ponovljivost profilov sproščanja. Različne mehanske obremenitve smo dosegli z različnimi hitrostmi mešanja, lepljenje pa smo poskusili zmanjšati s pritrditvijo steklenih kroglic, ovitjem tablete v kovinsko žičko (sinker) ter zamenjavo veslastega mešala s košarico. Ugotovili smo naslednje:

- Pritrditev kroglic na dno posode prepreči lepljenje tablet, medtem ko se na kovinsko spiralo in košarico tablete Voltaren Retard, Tramal in Voltaren forte v večini primerov vseeno prilepijo.
- Variabilnost profilov sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet Voltaren Retard je največja v posodi B, sledita ji posodi C in D, najmanjša pa je v posodi A. Tablete Voltaren Retard so se izkazale za zelo mehansko občutljive. Hitrost sproščanja se je s povečanjem hitrosti mešanja povečala v vseh štirih posodah, najbolj pa se je povečala v posodi A.
- Variabilnost profilov sproščanja tramadolijevega klorida je v vseh sistemih za testiranje sproščanja ter med sistemi samimi zelo majhna, profili tablet Tramal so v vseh štirih posodah zelo dobro ponovljivi. S povečevanjem hitrosti mešanja se hitrost sproščanja v posodah B, C in D ne poveča, v posodi A je sproščanje rahlo hitrejše.
- Najbolj ponovljivi profili sproščanja iz tablet Voltaren forte so v posodi A. Tablete Voltaren forte so izkazale občutljivost na spremembo hitrosti mešanja. Trend je bil najbolj opazen v posodah C in D.
- Pri testih sproščanja so se Voltaren Retard in Voltaren forte tablete izkazale za bolj mehansko občutljive kot tablete Tramal.
- Modifikacija posode A s pritrditvijo steklenih kroglic se je izkazala kot zelo dobra ideja. Poleg preprečitve lepljenja smo pri tabletah, ki so se do sedaj z vidika sproščanja izkazale kot problematične, dobili bolj ponovljive profile, z nižjimi odstopanji med paralelkami. Ustreznost profilov sproščanja bi morali nato potrditi še s primerjavo z *in vivo* podatki.

## **9. VIRI IN LITERATURA**

1. Martinčič Š.D. Anatomija histologija fiziologija. 2. izdaja. Medicinska fakulteta Univerza v Ljubljani, Ljubljana, 2008: 127–143
2. Yuen KH. The transit of dosage forms through the small intestine. *International Journal of Pharmaceutics* 2010, 395: 9–16
3. Dahmane R. Ilustrirana anatomija. Prebavila, digestivni aparat. 1. izdaja. Tehniška založba Slovenije, Ljubljana, 1998: 97–107
4. Johnson LR. *Gastrointestinal Physiology*. 7th ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2007: 13–20, 41–47
5. Berne RM, Levy MN. *Principles of physiology*. 3rd ed. Mosby, Inc, USA, 2000: 354–36
6. Ehrlein HJ, Schemann M. Gastrointestinal motility. <http://www.wzw.tum.de/humanbiology/data/motility/34/>. Dostopano: 1–2011
7. Wilding IR, Coupe AJ, Davis SS. The role of  $\gamma$ - scintigraphy in oral drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001, 46: 103–124
8. Kaus LC. The Effect of Density on the Gastric Emptying and Intestinal Transit of Solid Dosage Forms: Comments on the Article by Davis et al. *Pharmaceutical Research* 1987, 4(1): 78
9. Goodman K, Hodges LA, Band J, Stevens HNE, Weitschies W, Wilson CG. Assessing gastrointestinal motility and disintegration profiles of magnetic tablets by a novel magnetic imaging device and gamma scintigraphy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010, 74: 84–92
10. Corá LA, Américo MF, Romeiro FG, Oliveira RB, Miranda JRA. Pharmaceutical applications of AC Biosusceptometry. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010, 74: 67–77
11. Corá LA, Romeiro FG, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Stelzer M, Miranda JRA. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry. *European Journal of Pharmaceutical sciences* 2006, 27: 1–8

12. Weitschies W, Blume H, Mönnikes H. Magnetic Marker Monitoring: High resolution real – time tracking of oral solid dosage forms in the gastrointestinal tract. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010, 74: 93–101
13. Davis SS, Hardy JG, Wilson CG, Feely LC, Palin KJ. Gastrointestinal transit of a controlled release naproxen tablet formulation. *International Journal of Pharmaceutics* 1986, 32: 85–90
14. Maublant JC, Sournac M, Aiache JM, Veyre A. Dissolution Rate and Transit Times of Technetium – 99m DTPA – Labeled Tablets. *The Journal of Nuclear Medicine* 1987, 28(7): 1199–1203
15. Parr AF, Beihn RM, Franz RM, Szpunar GJ, Jay M. Correlation of Ibuprofen Bioavailability with Gastrointestinal Transit by Scintigraphic Monitoring of <sup>171</sup>Er – Labeled Sustained – Release Tablets. *Pharmaceutical Research* 1987, 4(6): 486–489
16. Hardy JG, Healey JNC, Lee SW, Reynolds JR. Gastrointestinal transit of an enteric – coated delayed – release 5 – aminosalicylic acid tablet. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic* 1987, 1: 209–216
17. Khosla R, Davis SS. Gastric emptying and small and large bowel transit of non – disintegrating tablets in fasted subjects. *International Journal of Pharmaceutics* 1989, 52: 1–10
18. Davis SS, Washington N, Parr GD, Short AH, John VA, Lloyd P, Walker SM. Relationship between the rate of appearance of oxprenolol in the systemic circulation and the location of an oxprenolol Oros 16/260 drug delivery system within the gastrointestinal tract as determined by scintigraphy. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1988, 26: 435–443
19. Abrahamsson B, Alpsten M, Hugosson M, Jonsson UE, Sundgren M, Svenheden A, Tölli J. Absorption, Gastrointestinal Transit, and Tablet Erosion of Felodipine Extended – Release (ER) Tablets. *Pharmaceutical Research* 1993, 10(5): 709–714
20. Adkin DA, Davis SS, Sparrow RA, Huckle PD, Phillips AJ, Wilding IR. The effects of pharmaceutical excipients on small intestinal transit. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1995, 39: 381–387
21. Billa N, Yuen KH, Khader MAA, Omar A. Gamma – scintigraphic study of the gastrointestinal transit and in vivo dissolution of a controlled release diclofenac

- sodium formulation in xanthan gum matrices. *International Journal of Pharmaceutics* 2000, 201: 109–120
22. Sangalli ME, Maroni A, Zema L, Busetti C, Giordano F, Gazzaniga A. In vitro and in vivo evaluation of an oral system for time and/or site – specific drug delivery. *Journal of Controlled Release* 2001, 73: 103–110
  23. Brunner M, Greiwald R, Kletter K, Kvaternik H, Corrado ME, Eichler HG, Müller M. Gastrointestinal transit and release of 5 – aminosalicylic acid from <sup>153</sup>Sm – labelled mesalazine pellets vs. tablets in male healthy volunteers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic* 2003, 17: 1163–1169
  24. Wilding IR, Behrens C, Tardif SJ, Wray H, Bias P, Albrecht W. Combined scintigraphic and pharmacokinetic investigation of enteric – coated mesalazine micropellets in healthy subjects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutic* 2003, 17: 1153–1162
  25. Ofori – Kwakye K, Fell JT, Sharma HL, Smith AM. Gamma scintigraphic evaluation of film – coated tablets intended for colonic or biphasic release. *International Journal of Pharmaceutics* 2004, 270: 307–313
  26. Fadda HM, McConnell EL, Short MD, Basit AW. Meal – Induced Acceleration of Tablet Transit Through the Human Small Intestine. *Pharmaceutical Research* 2009, 26(2): 356–360
  27. Ibekwe VC, Fadda HM, McConnell EL, Khela MK, Evans DF, Basit AW. Interplay Between Intestinal pH, Transit time and Feed status on the *In Vivo* Performance of pH Responsive Ileo – Colonic Release Systems. *Pharmaceutical Research* 2008, 25(8): 1828–1835
  28. Davis J, Burton J, Connor AL, Macrae R, Wilding IR. Scintigraphic Study to Investigate the Effect of Food on a HPMC Modified Release Formulation of UK – 294, 315. *Journal of pharmaceutical Sciences* 2009, 98(4): 1568–1576
  29. Coupe AJ, Davis SS, Wilding IR. Variation in Gastrointestinal Transit of Pharmaceutical Dosage Forms in Healthy Subjects. *Pharmaceutical Research* 1991, 8(3): 360–364
  30. European Pharmacopoeia 6<sup>th</sup> Ed, Council of Europe, Strasbourg, 2007. ,3104
  31. <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-003895.pdf&dir=smpc>.  
Dostopano: 2-2011

32. <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-005819.pdf&dir=smpc>.  
Dostopano: 2-2011
33. <http://www.zdravila.net/navodilo.php?navodilo=s-003879.pdf&dir=smpc>.  
Dostopano: 2-2011
34. The United States Pharmacopoeia 30<sup>th</sup> Ed, United States Pharmacopeial Convention, Inc, Rockville, 2010
35. Shargel L, Wu-Pong S, Yu ABC. Applied biopharmaceutics and pharmacokinetics 5<sup>th</sup> edition, McGraw-Hill, New York, 2005: 411-432
36. Kincl M, Vrečer F, Veber M. Characterisation of factors affecting the release of low – solubility drug from prolonged release tablets. *Analytica Chimica Acta* 2004; 502(1): 107–113
37. Savaşer A, Özkan Y, İşmer A. Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium. *Il Farmaco* 2005; 60(2): 171–177.
38. Aguzzi C, Bonferoni MC, Rosario Osorio Fortich M et al. Influence of complex solubility on formulations based on lambda carrageenan and basic drugs. *AAPS PharmSciTech* 2002; 3(3): E27
39. Kumar P, Singh S, Mishra B. Development and biopharmaceutical evaluation of extended release formulation of tramadol hydrochloride based on osmotic technology. *Acta Pharmaceutica* 2009; 59(1): 15-30