

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

KRISTINA SAJE

**VPLIV SESTAVE ŽELODČNIH MEDIJEV V POGOJIH S HRANO IN SESTAVE
TABLET NA SPROŠČANJE UČINKOVIN**

**INFLUENCE OF THE COMPOSITION OF GASTRIC MEDIA IN FED CONDITIONS
AND TABLET COMPOSITION ON DRUG RELEASE**

Ljubljana, 2012

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

Želela bi se zahvaliti svoji mentorici Mariji Bogataj, čudovitima Greti Cof in Nataši Nagelj Kovačič, ter sošolcem in prijateljem Aleši, Deborah, Eriki in Leonu, za vse konstruktivne kritike, nasvete, pomoč in prijateljska razpravljanja. Velika zahvala gre tudi mojim družinskim članom in fantu Juriju, ki so me vztrajno spodbujali in podpirali med izdelavo diplomske naloge.

Izjava

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

VSEBINA

1. POVZETEK	5
2. SEZNAM OKRAJŠAV	7
3. UVOD	8
3.1 Prehod tablet in pelet skozi prebavni trakt	8
3.2 Praznjenje želodca	8
3.3 Čas prehoda farmacevtskih oblik skozi tanko črevo	11
4. NAMEN DELA	18
5. MATERIALI IN METODE	19
5.1 Materiali	19
5.1.1 Snovi, ki smo jih uporabljali pri delu:	19
5.1.2 Tablete	19
5.1.3 Lastnosti uporabljenih učinkovin	20
5.1.3.1 Fizikalno-kemijske lastnosti diklofenaka (,)	20
5.1.3.2 Farmakološke lastnosti diklofenaka	20
5.1.3.3 Fizikalno-kemijske lastnosti paracetamola	21
5.1.3.4 Farmakološke lastnosti paracetamola	21
5.1.4 Uporabljene aparature	22
5.1.4.1 Naprava USP 1	22
5.2 Metode	23
5.2.1 Potek poskusa	24
5.2.2 Preučevani parametri	25
5.2.2.1 Izbira učinkovine	25
5.2.2.2 Izbira polimerov	25
5.2.2.3 pH	25
5.2.2.4 Koncentracija	25
5.2.2.5 Ionska moč	26
5.2.3 Priprava medijev	26
5.2.3.1 Priprava začetnega (fosfatnega) medija	26
5.2.3.2 Priprava vmesnega (acetatnega) medija s pH = 5	26
5.2.3.3 Priprava končnega (fosfatnega) medija s pH = 3	26
5.2.4 Spektrofotometrično določanje koncentracije	28

5.2.5 Določitev enačb umeritvenih premic	28
5.2.6 Izračun ionskih moči in puferskih kapacitet želodčnih medijev	29
5.2.7 Izračun profila sproščanja učinkovin iz tablet.....	30
5.2.8 Izračun faktorja podobnosti.....	31
6. REZULTATI.....	32
6.1 Enačbe umeritvenih premic.....	32
6.2 Izračunane ionske moči in puferske kapacitete.....	33
6.3 Testi sproščanja učinkovin	35
6.4 Izgled tablet.....	44
6.5 Faktorji podobnosti	45
7. RAZPRAVA	46
7.1 Izbira in vpliv polimera.....	47
7.2 Vpliv pH.....	48
7.3 Vpliv koncentracije	53
7.4 Vpliv ionske moči	58
8. SKLEP.....	61
9. VIRI IN LITERATURA	63

1. POVZETEK

Preučevanje razmer v prebavnem traktu je že od nekdaj bila ena od prednostnih nalog farmacevta, saj je večina farmacevtskih oblik namenjena zaužitju. Na sproščanje in absorpcijo učinkovin pa vpliva veliko dejavnikov, med katere sodi tudi prisotnost hrane v prebavnem traktu. Vrsta zaužitega obroka bo vplivala na sestavo želodčnih sokov in celotne želodčne vsebine, poleg tega se parametri želodčnega medija s časom spreminjajo, te spremembe pa potencialno lahko vplivajo na sproščanje učinkovine iz farmacevtske oblike.

V diplomskem delu smo se posvetili pogojem v želodcu po zaužitju obroka. V umetnih želodčnih medijih smo s spreminjanjem določenih parametrov skušali opredeliti njihov vpliv na sproščanje učinkovin iz tablet. Dejavniki, ki smo jih preučevali, so pH, ionska moč in puferska kapaciteta želodčnega medija, ugotavljali pa smo tudi, v kolikšni meri na sproščanje učinkovine vpliva izbira same učinkovine in vrsta polimera, v katerega je ta učinkovina vgrajena.

V testih sproščanja smo uporabili tablete lastne izdelave. Tablete so se med seboj razlikovale glede na kombinacijo polimera (tri različne vrste HPMC) in učinkovine, ki je bila bodisi paracetamol bodisi natrijev diklofenakat (tekem diplomske naloge bo slednji zaradi boljše preglednosti naveden kot diklofenak). Fiziološke pogoje v želodcu smo ponazorili v napravi USP 1 (naprava s košaricami). Poskuse so sestavljale kombinacije treh zaporednih medijev, ki so si sledili tako, da je bila pH vrednost vsakega naslednjega medija nižja od predhodnega. Medije smo tekom posameznega poskusa menjavali, ponazarjali pa so fiziološke spremembe v želodcu po zaužitju obroka.

Iz rezultatov našega dela je možno priti do številnih zaključkov. Tablete, ki so vsebovale diklofenak, so se izkazale za zelo občutljive na pH okolice v preučevanem območju (pH=3-6,8), saj že majhne spremembe v pH vrednosti medija lahko pomenijo veliko razliko v sproščanju učinkovine iz tablet. Pri poskusih s tabletami, ki so vsebovale paracetamol, takega obnašanja nismo zaznali.

Prav tako smo opazili, da obstaja povezava med spremembami koncentracije medijev, ionske moči in puferske kapacitete ter spremembo hitrosti sproščanja diklofenaka iz tablet. Ko smo medijem povečevali koncentracijo in s tem tudi pufersko kapaciteto ter ionsko moč, smo opazili, da se je hitrost sproščanja učinkovine iz tablet zmanjševala. V medijih, ki smo jim dodali NaCl, se je v primerjavi z mediji brez dodatka soli sprostil manj diklofenaka. Za tablete s paracetamolom podobnih povezav med spremembami omenjenih pogojev in hitrostjo sproščanja nismo opazili.

Zanimive so bile tudi ugotovitve, ki se nanašajo na obnašanje polimera HPMC 65 SH 4000 v medijih z močno povišano ionsko močjo. Takrat smo opazili močno povečano sproščanje učinkovin iz tablet, kar razlagamo s tem, da takrat pride do tako močne odtegnitve vode iz nabreklih polimera, da se struktura njegovega nabreklih sloja poruši. Sprememba je opazna tudi iz spremembe izgleda tablet po in tudi že med samim poskusom sproščanja. Omenjen pojav je bil zelo izrazit pri tabletah, ki so vsebovale diklofenak, medtem, ko je bil pri tabletah s paracetamolom komajda zaznaven.

Za vse omenjene pojave pričakujemo, da se bodo pojavili tudi v poskusih *in vivo*, v primeru, da ne obstaja kakšen dejavnik, ki ga v naših poskusih nismo zajeli oziroma smo ga ohranjali konstantnega, ki bi lahko še bolj intenzivno vplival na obnašanje tablet, ter s tem zasenčil vplive preučevanih dejavnikov.

2. SEZNAM OKRAJŠAV

DI – diklofenak

f_2 – faktor podobnosti

FO – farmacevtska oblika

GIT – gastrointestinalni trakt

HPMC – hidroksi-propil-metil celuloza

KV – koeficient variacije

MMC – migracijski motorični/ mioelektrični kompleks

PA – paracetamol

pH – potenca vodikovih ionov (*pondus hydrogenii*), negativni desetiški logaritem molarne koncentracije vodikovih ionov

pKa – negativni desetiški logaritem disociacijske konstante

R^2 – kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije

SD – standardna deviacija

USP – ameriška farmakopeja (United States Pharmacopoeia)

β – puferska kapaciteta

μ – ionska moč

3. UVOD

3.1 Prehod tablet in pelet skozi prebavni trakt

Večina temeljnih ugotovitev o obnašanju farmacevtskih oblik v prebavnem traktu izhaja iz študij z uporabo metode gama scintigrafije, izvedenih v 80-ih in 90-ih letih preteklega stoletja. Znanstveniki so bili pri tem pozorni na več različnih dejavnikov, za katere so sklepali, da vplivajo na hitrost prehoda farmacevtskih oblik skozi prebavno cev, med njimi so najpomembnejši velikost in gostota oblik ter sočasna prisotnost oziroma odsotnost hrane v prebavni cevi (1). V nadaljevanju je opisanih nekaj takih raziskav in njihovih izsledkov.

3.2 Praznjenje želodca

Kaj se bo s farmacevtsko obliko dogajalo v želodcu, je odvisno predvsem od samega stanja želodca (ali je v njem prisotna hrana oziroma ali je bila oblika vzeta na tešče) ter od velikosti farmacevtske oblike (2). Tekočine in majhni delci lahko želodec zapustijo že v pogojih s hrano (*fed* pogojih), medtem ko se morajo večji delci zmanjšati do velikosti, ki omogoča prehod v dvanajstnik, ali pa se zadržijo v želodcu toliko časa, da v njem ni več hrane, in lahko nastopijo kontrakcije migracijskega mioelektričnega kompleksa (MMC) želodca v pogojih na tešče (3,4). Zaradi možne velike variabilnosti prehoda farmacevtskih oblik skozi želodec je bilo na tem področju opravljenih veliko raziskav, od katerih jih je nekaj zajetih v sledečih vrsticah.

Leta 1991 je Coupe v sodelovanju z Davisom in Wildingom (1) objavil rezultate raziskave, v kateri so znanstveniki preučevali obnašanje tablet in pelet v prebavni cevi po zaužitju nizko kaloričnega obroka. Raziskavo so opravili na 6 prostovoljcih s štirimi ponovitvami. Vrednosti za prehod tablet in pelet skozi želodec so prikazane v spodnjih preglednicah.

Preglednica I: Časi prehoda 50% pelet skozi želodec (v min) za 6 prostovoljcev in štiri ponovitve (1)

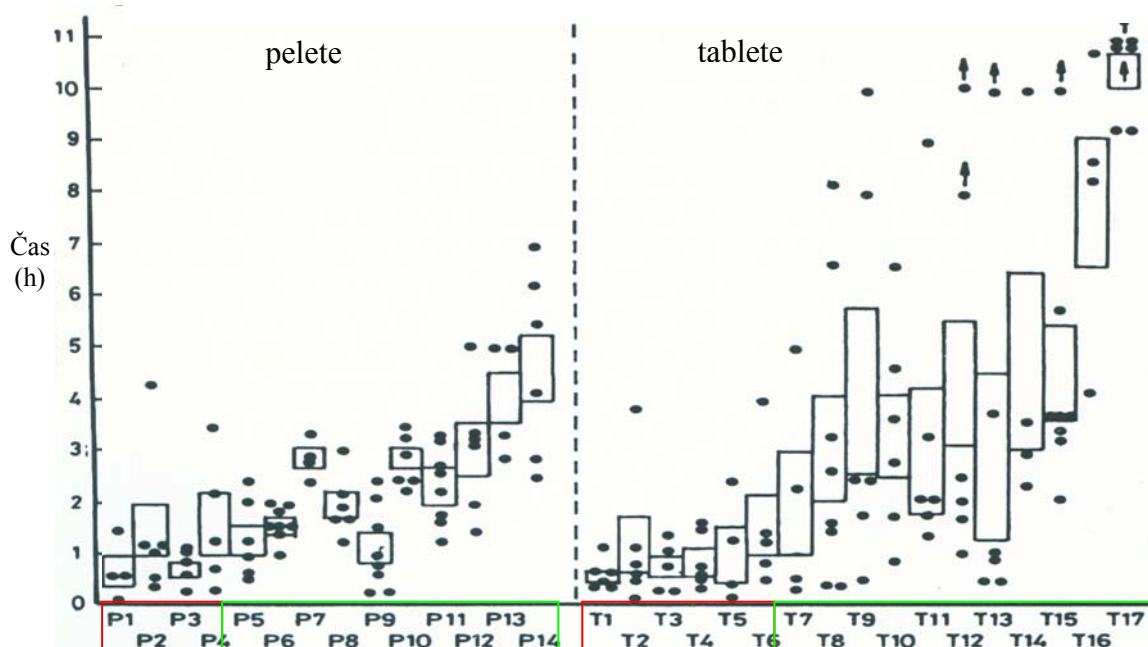
Prostovoljec št.	Ponovitev				Povprečna vrednost	SD
	1	2	3	4		
1	94	154	151	142	135	28
2	23	28	47	23	30	11
3	64	74	92	106	84	19
4	113	88	122	177	125	38
5	99	156	120	147	131	26
6	146	154	94	109	126	29
Povprečna vrednost	90	109	104	117		
SD	42	54	35	53		

Preglednica II: Čas prehoda tablet skozi želodec (v min) za šest prostovoljcev in štiri ponovitve (1)

Prostovoljec št.	Ponovitev				Povprečna vrednost	SD
	1	2	3	4		
1	68	83	100	120	93	22
2	34	51	103	51	60	30
3	51	84	86	192	103	61
4	69	85	138	83	94	30
5	86	136	85	118	106	25
6	86	118	69	67	85	24
Povprečna vrednost	66	93	97	105		
SD	20	30	24	51		

Povprečen čas, v katerem 50% zaužitih pelet zapusti želodec, je po podatkih raziskave 105 ± 45 minut z veliko variabilnostjo med posamezniki v razponu 23-177 minut. Tablete so želodec zapustile v 90 ± 35 minutah, tudi tu je razlika med posameznimi preiskovanci precejšnja, vrednosti pa znašajo med 34 in 192 minutami.

Članek Davisa in sodelavcev iz leta 1986 (5) prikaže zanimivo meta analizo 201 študije, v kateri so primerjali prehode tablet in pelet skozi prebavni trakt. Iz 69 raziskav s tabletami in 82 s peletami so zbrali precejšnje število podatkov, ki so zbrani na spodnji sliki.



Slika 1: Časi (v urah), ko so tablete in 50% pelet zapustile želodec glede na izsledke različnih raziskav. Okvirji predstavljajo aritmetične sredine \pm njihove standardne napake za vsako skupino preiskovancev, točke pa ponazarjajo vrednosti pri posameznem preiskovancu. Preiskave, označene z rdečim okvirjem, so bile izvedene v pogojih na tešče, zeleno obrobljene pa v pogojih s hrano. (5)

Po mnenju avtorjev (5) rezultati študij kažejo na to, da so časi prehoda pelet skozi želodec razmeroma kratki, in to ne glede na to, ali so pelete zaužite skupaj s hrano (poskusi P5-P14) ali brez nje (P1-P4). Na praznjenje tablet iz želodca pa močno vpliva prisotnost hrane, kot je razvidno iz Slike 1 (poskusi T1-T6 predstavljajo tablete, vzete na tešče, T7-T17 pa s hrano), saj hrana močno zakasni prehod tablet skozi pilorus. Tablete morajo namreč čakati do nastopa faze 3 MMC (3,4), ki pa se pojavi šele, ko želodec zapusti vsa prebavljiva hrana.

Peh in Yuen sta v raziskavi iz leta 1996 (6) spremljala prehod pelet skozi prebavni trakt. V raziskavi so 12 prostovoljcem določili povprečne čase praznjenja pelet iz želodca ($t_{50\%}$), ko so bile te zaužite bodisi na tešče, bodisi po lahkem zajtrku. Podatki za posamezne preiskovance so zbrani v Preglednici III.

Preglednica III: Vrednosti časov, ko želodec zapusti 50% pelet, v pogojih na tešče in s hrano (6)

Na tešče		S hrano	
Prostovoljec št.	$t_{50\%}$ (h)	Prostovoljec št.	$t_{50\%}$ (h)
1	0,8	1	1,9
2	0,7	2	2,1
3	0,5	3	2,2
4	0,5	4	2,4
5	1,3	5	2,4
6	0,7	6	2,1
7	0,6	7	2,3
8	0,9	8	3,1
9	0,7	9	1,8
10	0,8	10	2,2
11	0,9	11	4,2
12	0,6	12	1,9
Povprečna vrednost	0,8	Povprečna vrednost	2,4
SD	0,2	SD	0,7

Hrana je po podatkih raziskave ne le zakasnila, temveč tudi upočasnila praznjenje pelet iz želodca, kljub temu, da so prvi bolusi pelet želodec zapustili že kmalu po zaužitju.

V leta 1993 objavljenem članku so Clarke, Newton in Short (7) predstavili izsledke raziskave, v kateri so preučevali prehod pelet različnih gostot ($1,5$ in $2,6 \text{ g cm}^{-3}$) in velikosti ($0,5$ in $4,75 \text{ mm}$) skozi prebavni trakt v pogojih na tešče. V Preglednici IV so zbrani časi praznjenja želodca pri posameznih preiskovancih.

Preglednica IV: Časi prehoda želodca za 50% pelet (7)

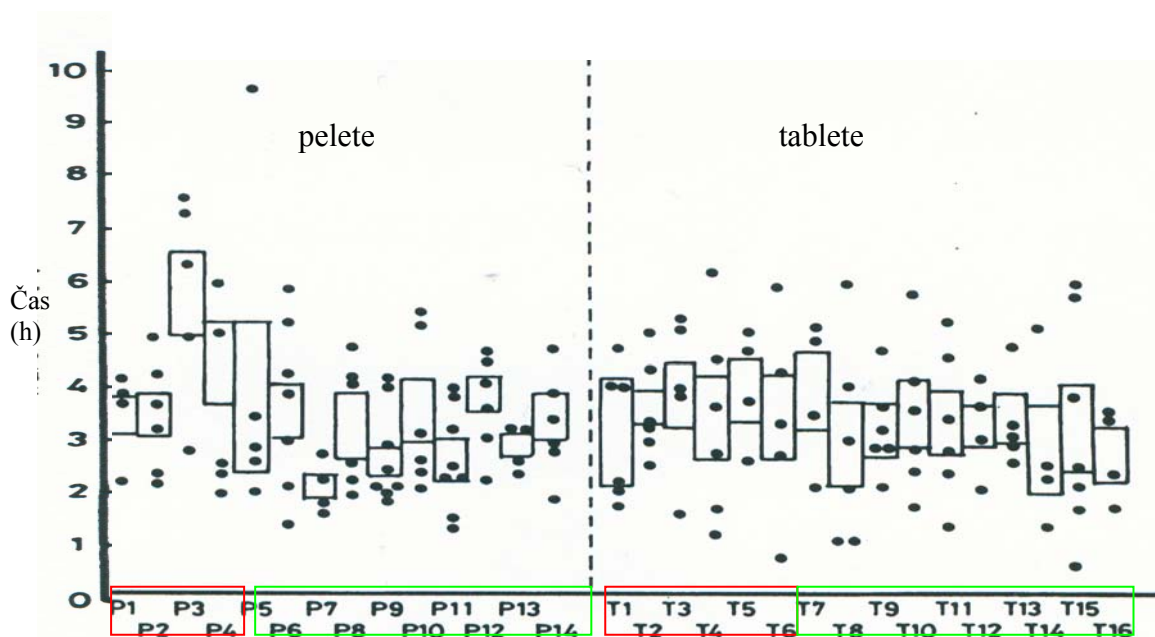
Preiskovanec	Čas prehoda 50% pelet (min)			
	Majhne pelete (0,5 mm)		Velike pelete (4,75 mm)	
	Lahke (1,5 g cm ⁻³)	Težke (2,6 g cm ⁻³)	Lahke (1,5 g cm ⁻³)	Težke (2,6 g cm ⁻³)
A	167	171	161	174
B	95	97	73	73
C	72	87	76	77
D	171	184	98	224
E	156	188	77	82
F	48	62	107	103
G	101	105	89	112
H	192	237	172	176
Povprečna vrednost (min)	125	141	107	128
SD (min)	53	62	39	56

V članku avtorji podajajo naslednje ugotovitve: praznjenje pelet iz želodca se je podaljševalo s porastom gostote (1,5-2,6 g cm⁻³) pelet, različna velikost (0,5-4,75 mm) uporabljenih delcev pa ni vplivala na dinamiko želodčnega praznjenja pelet.

3.3 Čas prehoda farmacevtskih oblik skozi tanko črevo

Čas zadrževanja farmacevtskih oblik (FO) v tankem črevesu je mnogokrat odločilnega pomena za absorpcijo učinkovine, še posebej v primerih oblik z zakasnjnim ali zadržanim sproščanjem (1,5). Temu primerno je tudi zanimanje farmacevtov za to področje in številne raziskave, katerih namen je preučiti dogajanje v tem predelu prebavne cevi in dejavnike, ki imajo velik vpliv na hitrost prehoda FO skozi tanko črevo. V nadaljevanju sledi predstavitev nekaterih izsledkov in dognanj iz omenjenih raziskav.

Davis je s sodelavci leta 1986 (5) objavil članek, v katerem so predstavili meta analizo podatkov, pridobljenih iz 201 študije. 82 od teh študij je bilo izvedenih s peletami, 96 pa s tabletami. Prostovoljci so FO zaužili bodisi z različnimi količinami hrane (P5-P14 in T7-T17), bodisi na tešče (P1-P4 in T1-T6). Glede na rezultate preučevanih študij so avtorji članka predpostavili, da tako velikost in oblika farmacevtskih oblik kot prisotnost hrane ne vplivajo na hitrost prehoda skozi tanko črevo. Avtorji so zaključili, da je povprečen čas prehoda obeh vrst FO skozi tanko črevo 3-4 ure. Časi so prikazani na Sliki 2.



Slika 2: Časi prehoda tablet in 50% pelet skozi tanko črevo (v urah) glede na izsledke raziskav. Okvirji predstavljajo aritmetične sredine \pm njihove standardne napake za vsako skupino preiskovancev, točke pa ponazarjajo vrednosti pri posameznem preiskovancu. Preiskave, označene z rdečim okvirjem, so bile izvedene v pogojih na tešče, zeleno obrobljene pa v pogojih s hrano. (6)

Leto kasneje je Davis (8) v sodelovanju z drugimi znanstveniki preučeval prehod pelet skozi prebavni trakt, po zaužitju obroka. Glede na rezultate študije so njeni avtorji prišli do ugotovitve, da prisotnost in količina hrane nimata vpliva na čas prehoda pelet skozi tanko črevo, povprečen čas prehoda pelet pa se giblje med 3 in 4 urami. V Preglednici V so razvrščeni dobljeni rezultati.

Preglednica V: Čas prehoda 50% pelet skozi tanko črevo za posameznega preiskovanca (8)

Preiskovavec	Čas prehoda (min)	
	Lahek zajtrk	Obilen zajtrk
A	160	162
B	151	370
C	180	220
D	182	390
E	135	170
F	245	190
Povprečna vrednost (min)	176	250
SD (min)	15,7	41,9

Že leta 1984 je Davis (9) izvedel raziskavo, v kateri je preučeval prehod pelet, vzetih z lahkim in obilnim obrokom. Ugotovljene vrednosti časov prehoda so bile naslednje: 188 ± 69 min po lahkem in 202 ± 69 min po obilnem zajtrku. V Preglednici VI so napisani časi prehoda pelet pri posameznem preiskovancu.

Preglednica VI: Prehod 50% pelet skozi tanko črevo v minutah (9)

Prostovoljec št.	Čas prehoda skozi tanko črevo (min)	
	Lahek zajtrk	Obilen zajtrk
1	125	105
2	230	160
3	240	170
4	145	275
5	110	230
6	275	275
Povprečna vrednost (min)	188	202
SD (min)	69	69

V študiji avtorji ugotavljajo, da je povprečen čas prehoda pelet skozi tanko črevo okoli 200 minut, ne glede na količino prisotne hrane.

Leta 1993 je Clarke s sodelavci (7) primerjal prehod pelet skozi gastrointestinalni trakt v odvisnosti od velikosti in gostote delcev v pogojih na tešče, pri čemer so uporabili pelete dveh različnih velikosti (0,5 in 4,75 mm) in dveh različnih gostot (1,5 in 2,6 g cm⁻³). Avtorji so v študiji prišli do ugotovitev, da je prehod delcev večje gostote (2,6 g cm⁻³) skozi tanko črevo upočasnen, velikost v poizkusu uporabljenih delcev pa na prehod nima bistvenega vpliva. Rezultati raziskave so zbrani v Preglednici VII.

Preglednica VII: Časi prehoda 50% pelet skozi tanko črevo v pogojih na tešče (7)

Preiskovanec	Čas prehoda (min)			
	Majhne pelete (0,5 mm)		Velike pelete (4,75 mm)	
	Lahke (1,5 g cm ⁻³)	Težke (2,6 g cm ⁻³)	Lahke (1,5 g cm ⁻³)	Težke (2,6 g cm ⁻³)
A	149	164	153	163
B	139	168	247	267
C	281	307	241	388
D	74	69	113	60
E	164	188	207	291
F	167	171	228	234
G	133	181	170	168
H	208	236	159	355
Povprečna vrednost (min)	164	186	190	241
SD (min)	60	68	48	108

Dve leti za tem je ista skupina znanstvenikov (10) izvedla poskus s peletami različnih gostot (1,5 g cm⁻³, 2,0 g cm⁻³ in 2,5 g cm⁻³) v pogojih s hrano. Povprečni časi prehoda tankega črevesa (t_{50%}) so bili 271±81 min, 263±86 min in 204±67 min po naraščajočih gostotah pelet. Posamezne vrednosti so navedene v Preglednici VIII.

Preglednica VIII: Časi prehoda tankega črevesa za 50% pelet pri pogojih s hrano (10)

Preiskovanec	Čas zadrževanja v tankem črevesu (min) pelet z različnimi gostotami		
	1,5 g cm ⁻³	2,0 g cm ⁻³	2,5 g cm ⁻³
1	321	367	101
2	379	105	255
3	353	378	262
4	233	242	280
5	300	275	250
6	246	221	144
7	190	241	149
8	148	278	188
Povprečna vrednost	271	263	204
SD	81	86	67

Iz slik, pridobljenih z gama scintigrafijo, so raziskovalci razbrali, da se pelete vzdolž tankega črevesa gibajo v bolusih, v kakršnih so se pelete praznile iz želodca. Ko so izvedli analizo variance časov prehoda pelet skozi tanko črevo, niso dokazali signifikantnih razlik ne med peletami različnih gostot ne med samimi preiskovanci. Avtorji zaključujejo, da ni razlik v času prehodov pelet z gostotami med 1,5 in 2,5 g cm⁻³.

Yuen in Peh (6) sta 1996 leta objavila raziskavo, v kateri sta spremljala prehod pelet skozi gastrointestinalni trakt v pogojih s hrano in na tešče. Rezultati, pridobljeni v raziskavi, so zapisani v Preglednici IX.

Preglednica IX: Časi prehoda 50% pelet skozi tanko črevo v pogojih na tešče in s hrano (4)

Na tešče		S hrano	
Prostovoljec št.	t _{50%} (h)	Prostovoljec št.	t _{50%} (h)
1	0,8	1	0,7
2	5,2	2	4,8
3	3,8	3	6,9
4	3,2	4	2,9
5	5,8	5	7,2
6	5,2	6	6,6
7	7,8	7	8,4
8	4,2	8	6,4
9	5,4	9	4,8
10	5,6	10	7,3
11	8,4	11	6,7
12	5,4	12	8,7
Povprečna vrednost	5,1	Povprečna vrednost	6,0
SD	2,0	SD	2,3

Sklepna ugotovitev študije je, da je čas prehoda pelet skozi tanko črevo razmeroma ponovljiv tako v pogojih, ko je bila zaužita hrana, kot v pogojih na tešče.

Raziskava Yuen-a in sodelavcev iz leta 1993 (11) je dala sledeče rezultate: čas prehoda 50% pelet skozi tanko črevo pri prostovoljcih, ki so predhodno zaužili obrok, je bil 234 ± 58 minut, pri preiskovancih, ki so bili tešči, pa so se vrednosti gibale v območju 250 ± 71 minut. Podrobnosti se nahajajo v Preglednici X.

Preglednica X: Časi prehoda 50% pelet skozi tanko črevo (11)

Prostovoljec št.	Čas prehoda - na tešče (min)	Prostovoljec št.	Čas prehoda - s hrano (min)
1	228	7	135
2	302	8	234
3	318	9	205
4	236	10	294
5	125	11	278
6	286	12	257
Povprečna vrednost	250	Povprečna vrednost	234
SD	71	SD	58

Coupe (1) in sodelavci (1991) so poročali o vrednostih časa prehoda 50% pelet skozi tanko črevo 209 ± 60 min na prostovoljcih, ki so pelete zaužili z lahkim zajtrkom, za tablete pa so te vrednosti v enakih pogojih znašale 182 ± 69 min. Časi prehodov FO skozi tanko črevo so zbrani v preglednicah XI in XII.

Preglednica XI: Časi prehoda skozi tanko črevo (v min) za 50% pelet, za 6 prostovoljcev in 4 ponovitve (1)

Prostovoljec št.	Ponovitev				Povprečna vrednost	SD
	1	2	3	4		
1	263	211	204	210	222	28
2	236	222	254	239	238	13
3	181	197	177	179	184	9
4	130	173	197	184	171	29
5	144	129	137	162	143	14
6	350	352	190	290	296	76
Povprečna vrednost	217	214	193	211		
SD	83	75	38	47		

Preglednica XII: Časi prehoda skozi tanko črevo (v min) za tablete, za 6 prostovoljcev in 4 ponovitve (1)

Prostovoljec št.	Čas (min) za vsako od štirih ponovitev				Povprečna vrednost	SD
	1	2	3	4		
1	223	267	181	222	223	35
2	240	207	195	216	215	19
3	157	192	179	94	156	44
4	176	174	161	183	174	9
5	51	172	36	91	88	61
6	207	371	196	165	235	93
Povprečna vrednost	176	231	158	162		
SD	68	77	61	58		

Leta 1990 je bila na Univerzi v Londonu pod vodstvom Devereux-a (12) izvedena študija z namenom preučitve vpliva gostote delcev v pogojih s hrano in na tešče na hitrost prehoda pelet skozi prebavni trakt. V raziskavi so avtorji uporabili pelete z gostotami 1,5 in 2,8 g cm⁻³, preiskovanci pa so jih zaužili na tešče ali s hrano. V zaključku avtorji navajajo, da se časi prehoda pelet različnih gostot pod pogoji hranjenja skozi tanko črevo statistično ne razlikujejo. V sledeči preglednici so zbrane časovne vrednosti pri posameznem preiskovancu.

Preglednica XIII: Prehod pelet, vzetih na tešče in v pogojih s hrano, skozi tanko črevo (za 50% pelet) (12)

Prostovoljec št.	Lahke pelete (1,5 g cm ⁻³)		Težke pelete (2,8 g cm ⁻³)	
	Čas na tešče (min)	Čas s hrano (min)	Čas na tešče (min)	Čas s hrano (min)
1	406	169	267	279
2	161	296	268	122
3	221	178	335	210
4	271	418	280	407
5	379	301	319	341
6	153	280	266	436
7	179	146	236	195
8	154	174	166	133
Povprečna vrednost	241	245	267	265
SD	84,4	94,1	51,6	120,2

Naj omenim še nekaj študij, v katerih je bil cilj preučiti hitrost prehoda tankega črevesa za tablete. Maublant (13) je s sodelavci pri prostovoljcih, ki so na tešče zaužili tablete, določil povprečen čas prehoda tankega črevesa 4,1±0,3 ure. Davis (9) je v raziskavi iz leta 1984 izmeril čas 3,2±2,4 ure za osmotsko črpalko, aplicirano z lahkim zajtrkom, podobne rezultate pa je leta 2000 dobil tudi Billa (14), ko je pri prostovoljcih, ki so tablete zaužili z zajtrkom, določil čas prehoda tankega črevesa 3,2±0,4 ure, pri teščih prostovoljcih pa 3,1±0,7 ure.

Iz podatkov zgoraj opisanih študij vidimo, da so časi prehoda tankega črevesa dokaj konstantni, ne glede na uporabljene FO in način aplikacije (s hrano ali brez nje).

V preglednicah XIV in XV so zbrani podatki vseh obravnavanih preiskav, ločeni glede na del gastrointestinalnega trakta, v katerem so merili čase prehoda farmacevtskih oblik.

Preglednica XIV: Pregledna tabela – prehod FO skozi želodec

Avtor	Hrana	Št. preiskovancev	FO	Velikost	Gostota	Čas prehoda tablet oz. 50 % pelet
Clarke (7)	NE	8	pelete	0,5 mm	1,5 g cm ⁻³	125±53 min
				0,5 mm	2,6 g cm ⁻³	141±62 min
				4,75 mm	1,5 g cm ⁻³	107±39 min
				4,75 mm	2,6 g cm ⁻³	128±56 min
Coupe (1)	DA	6	pelete	/	/	105±44 min
Davis (5)	DA in NE (pregledni članek)	96	pelete	različna	različna	*2-3 h
Yuen, Peh (6)	NE	12	pelete	/	/	0,8±0,2 h
	DA			/	/	2,4±0,7 h

Coupe (1)	DA	6	tablete	/	/	90±35 min
Davis (5)	DA in NE (pregledni članek)	82	tablete	različna	različna	*2-5h

*Teh podatkov v članku ni bilo navedenih s številko, zato je vrednost ocenjena na podlagi Slike 1 iz članka (5).

Preglednica XV: Pregledna tabela – prehod FO skozi tanko črevo

Avtor	Hrana	Št. preiskovancev	FO	Velikost	Gostota	Čas prehoda tablet oz. 50 % pelet
Clarke (7)	NE	8	pelete	0,5 mm	1,5 g cm ⁻³	164±60 min
					2,6 g cm ⁻³	186±68 min
				4,75 mm	1,5 g cm ⁻³	190±48 min
					2,6 g cm ⁻³	241±108 min
Clarke (10)	DA	8	pelete	1,2-1,4 mm	1,5 g cm ⁻³	271±81 min
					2,0 g cm ⁻³	263±86 min
					2,5 g cm ⁻³	204±67 min
Coupe (1)	DA	6	pelete	/	/	209±60 min
Davis (5)	DA in NE (pregledni članek)	96	pelete	različna	različna	*3-4 h
Davis (8)	DA (lahka)	6	pelete	/	/	176±16 min
	DA (obilna)			/	/	250±42 min
Davis (9)	DA (lahka)	6	pelete	0,7-1,2 mm	1,2 g cm ⁻³	188±69 min
	DA (obilna)	6	pelete	0,7-1,2 mm	1,2 g cm ⁻³	202±69 min
Devereux (12)	NE	8	pelete	/	1,5 g cm ⁻³	241±84 min
				/	2,8 g cm ⁻³	267±52 min
	DA			/	1,5 g cm ⁻³	245±94 min
				/	2,8 g cm ⁻³	265±120 min
Yuen, Peh (6)	NE	12	pelete	1,2-1,7 mm	1,3-1,5 g cm ⁻³	5,1±2,0 h
	DA					6,0±2,3 h
Yuen (11)	NE	6	pelete	1,2-1,4 mm	/	234±83 min
	DA	6				250±71 min
Billa (14)	NE	8	tablete	/	/	3,1±0,7 h
	DA			/	/	3,2±0,4 h
Coupe (1)	DA	6	tablete	/	/	182±64 min
Davis (5)	DA in NE (pregledni članek)	82	tablete	različna	različna	*3-4 h
Davis (9)	DA (lahka)	6	osmotska črpalka	/	/	191±55 min
Maublant (13)	NE	6	tablete	16,4×7,3×5,1 mm	/	4,1±1,3 h

*Teh podatkov v članku ni bilo navedenih s številko, zato so vrednosti ocenjena iz Slike 2 iz članka (5).

4. NAMEN DELA

Namen moje diplomske naloge bo preučiti vplive spremembe koncentracije, ionske moči, puferske kapacitete in pH vrednosti medija na sproščanje učinkovin iz tablet v medijih, ki bi zadovoljivo ponazarjali dejanske pogoje v želodcu po zaužitju obroka. Preverili bomo, kako izbira polimera ob hkratnem spreminjanju sestave medijev vpliva na proces sproščanja učinkovin iz tablet.

Pri delu bomo uporabili napravo za sproščanje s košaricami (USP 1) ter medije, ki bodo imeli biološko relevantne pH vrednosti, pufersko kapaciteto in ionsko moč. Omenjeni parametri bodo naše preučevane spremenljivke. Preučili bomo vpliv vsakega posebej, pa tudi v kombinaciji med seboj.

Predvsem pa bo naš cilj pridobiti takšne podatke, s katerimi bi bilo mogoče napovedati vpliv preučevanih parametrov tudi na *in vivo* raztapljanje.

5. MATERIALI IN METODE

5.1 Materiali

5.1.1 Snovi, ki smo jih uporabljali pri delu:

- klorovodikova kislina, Titrisol® za pripravo $c(\text{HCl}) = 1\text{M}$ (1N), Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- natrijev hidroksid, Titrisol® za pripravo $c(\text{NaOH}) = 1\text{M}$ (1N), Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- natrijev diklofenakat, 99%, Sigma, Kitajska
- paracetamol (acetaminofen), 99%, Sigma-Aldrich, St. Louis, ZDA
- kalijev dihidrogenfosfat, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- natrijev acetat trihidrat, KGaA, Darmstadt, Nemčija
- očetna kislina, 99%, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- koncentrirani etanol, Ph. Eur. 6th ed. (96% etanol), Kefolab, Ljubljana, Slovenija

5.1.2 Tablete

Tablete smo tabletirali sami na tabletirki Kilian SP 300 iz Nemčije. Pri izdelavi smo uporabili naslednje substance:

- natrijev diklofenakat, 99%, Sigma, Kitajska (v nadaljevanju naloge ga bomo omenjali le kot diklofenak, vendar bo vedno opisana oblika soli)
- paracetamol (acetaminofen), 99%, Sigma-Aldrich, St. Louis, ZDA
- Metolose 90 SH 4000 SR, Shin-Etsu chemical Co., Ltd, Tokyo, Japonska
- Metolose 65 SH 4000, Shin-Etsu chemical Co., Ltd, Tokyo, Japonska
- Methocel K4M Premium Hydroxypropyl methycellulose, Colorcon Limited, Dartford, Kent, Anglija

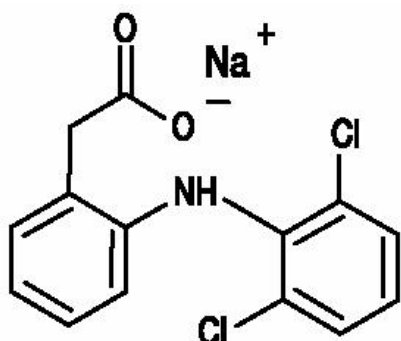
Izdelali smo 400 mg tablete z naslednjimi sestavami:

Preglednica XVI: Vrste uporabljenih tablet

Oznaka	Učinkovina	Polimer	Delež učinkovine (masa učinkovine/masa tablete)
PA 1	paracetamol	HPMC 90 SH 4000 SR	10% (40 mg/400 mg)
DI 1	natrijev diklofenakat	HPMC 90 SH 4000 SR	10% (40 mg/400 mg)
PA 2	paracetamol	HPMC 65 SH 4000	10% (40 mg/400 mg)
DI 2	natrijev diklofenakat	HPMC 65 SH 4000	10% (40 mg/400 mg)
PA 3	paracetamol	HPMC K4M	10% (40 mg/400 mg)
DI 3	natrijev diklofenakat	HPMC K4M	10% (40 mg/400 mg)

5.1.3 Lastnosti uporabljenih učinkovin

5.1.3.1 Fizikalno-kemijske lastnosti diklofenaka (15,16)



Slika 3: Formula natrijeve soli 2-(2-(2,6-diklorofenilamino)fenil)etanojske kisline oziroma natrijevega diklofenakata

Diklofenak je šibka kislina s pKa 3,8 (T = 25°C). Njegov porazdelitveni koeficient v sistemu oktanol/fosfatni pufer s pH 7,4 je 13, v sistemu oktanol/fosfatni pufer s pH 6,8 pa je njegov logaritem porazdelitvenega koeficienta 1,4.

Topnost diklofenaka je v nevtralnem vodnem mediju je 17,8 mg/L, v kislem pa se zmanjša na manj kot 1 mg/L. S tvorbo natrijeve soli povečamo topnost v vodi na 1113 mg/L. Po BCS klasifikaciji ga

uvrščamo v skupino 2, saj je slabo topen, a dobro permeabilen.

V tabeli so podane topnosti natrijevega diklofenakata v medijih z različnimi pH vrednostmi.

Preglednica XVII: Topnost natrijeve soli diklofenaka v medijih z različnim pH (15).

pH	medij	topnost [mg/mL] pri 23±2 °C
1,2	0,1 N HCl	0,0012
2,0	0,01 N HCl	0,0017
3,0	0,001 N HCl	0,0028
4,1	acetatni pufer	0,0033
4,5	acetatni pufer	0,0036
5,5	acetatni pufer	0,036
5,8	fosfatni pufer	0,14
6,0	fosfatni pufer	0,15
6,8	fosfatni pufer	0,67
7,0	fosfatni pufer	1,36
7,4	fosfatni pufer	5,15
7,8	fosfatni pufer	12,00
8,0	fosfatni pufer	12,1431

5.1.3.2 Farmakološke lastnosti diklofenaka

Diklofenak uvrščamo med nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), natančneje v skupino derivatov očetne kisline. Je neselektiven inhibitor encimov COX 1 in 2, ki katalizirata sintezo prostaglandinov in tromboksana iz arahidonske kisline (17).

Diklofenak kot tipičen predstavnik NSAID deluje protivnetno. Zavira nastanek mediatorjev vnetja – prostaglandinov (PG), kateri povečajo prepustnost žilnih sten in so odgovorni za

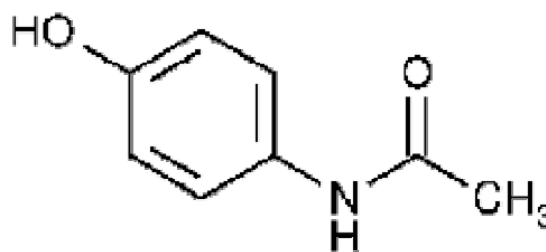
vazodilatacijo. Preko zaviranja nastanka prostaglandina PGE2 v hipotalamusu uravnava povišano telesno temperaturo. Zavira tudi nastanek določenih prostaglandinov, ki zvišujejo občutljivost receptorjev za bolečinske dražljaje na druge mediatorje vnetja, kar ima za posledico protibolečinsko delovanje.

Uporablja se pri menstrualni bolečini, pri zdravljenju vnetnih revmatskih bolezni, degenerativnega revmatizma sklepov in hrbtenice ter drugih vnetnih in bolečinskih stanj mišično-skeletnega sistema, v kombinaciji z opioidi pa se pojavlja tudi v terapiji blaženja bolečin, povezanih z rakom (15).

5.1.3.3 Fizikalno-kemijske lastnosti paracetamola

Paracetamol je bel kristalinični prašek rahlo grenkega okusa, zmerno topen v vodi, dobro topen v etanolu in zelo slabo topen v klorometanu (18). V območju fizioloških pH-jev ne ionizira, zato tu pH na topnost nima vpliva.

Topnost v vodi se z dvigom vrednosti pH nad 8 zaradi ionizacije fenolne skupine povečuje, največja je ob popolni ionizaciji pri pH vrednostih, višjih od 12 (19). Spojina je relativno polarna, z nizkim logaritmom porazdelitvenega koeficienta, ki znaša 0,34 v sistemu oktanol-voda. Njegov



Slika 4: Strukturna formula acetaminofena oziroma paracetamola

pKa je 9,5 pri 25 °C, po BCS klasifikaciji pa je uvrščen v kategorijo 3 (dobro topen in slabo permeabilen) (20,21).

5.1.3.4 Farmakološke lastnosti paracetamola

Paracetamol uvrščamo v skupino anilinskih analgetikov. Zaradi šibko izražene protivnetne aktivnosti ne sodi med tipične predstavnike NSAID, nekatere klasifikacije pa ga celo uvrščajo v povsem svojo kategorijo (22,23). Predvideni mehanizem delovanja je prek vpliva na skupino COX encimov, predvsem na izoencim COX 2 (24). Paracetamol reducira oksidirano obliko encima, s tem pa zavre njegovo proizvodnjo vnetnih prekurzorjev. Najpomembnejša posledica tega je znižanje povišane telesne temperature preko znižanja koncentracije prostaglandina E2 v centralnem živčevju in s tem sprememb v termoregulatornem centru hipotalamusa (25,26).

Paracetamol je učinkovina, ki je primerna za zniževanje povišane telesne temperature pri osebah vseh starosti. Pogosto se uporablja tudi pri blaženju in odpravljanju bolečin v različnih

delih telesa, predvsem glavobolov. Zaradi teh lastnosti je ena od pglavitnih sestavin številnih pripravkov za blaženje simptomov gripe in prehlada. Združen z opioidnimi analgetiki je primeren tudi za uporabo pri hujših bolečinskih stanjih, kot so bolečine po operacijah in pri bolnikih z napredovanimi oblikami raka (27).

5.1.4 Uporabljene aparature

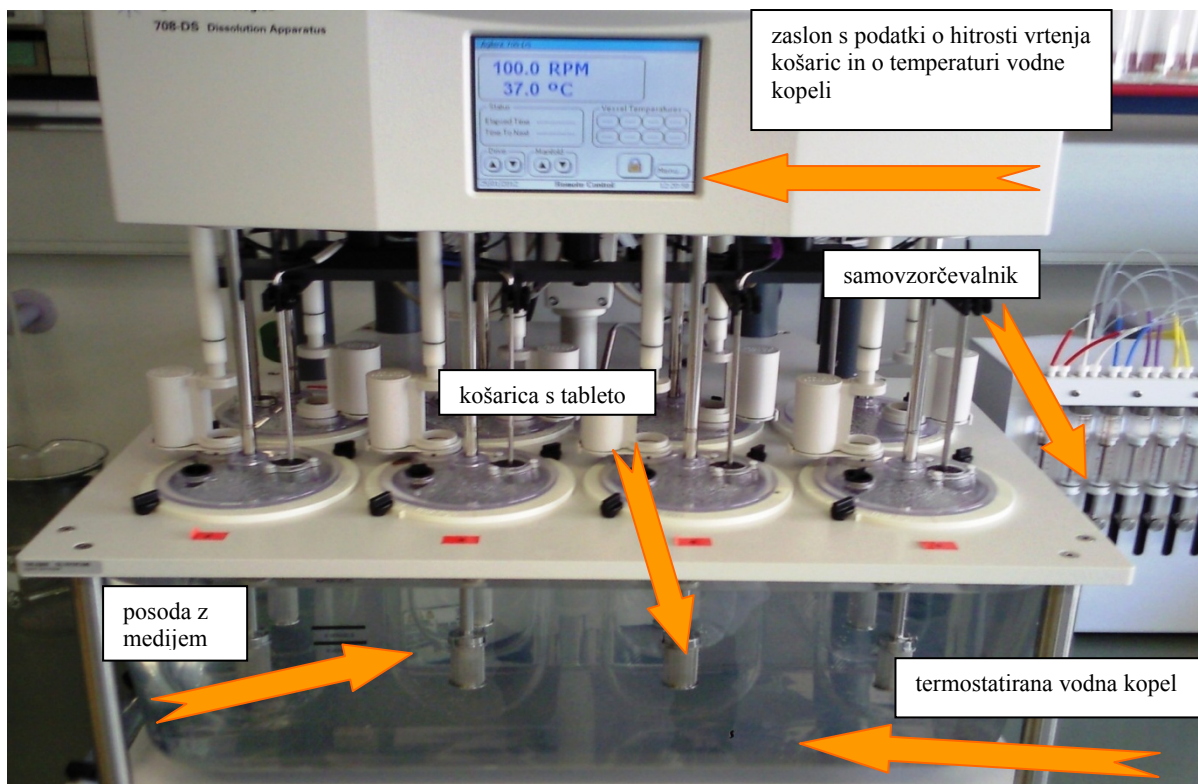
- aparatura za testiranje sproščanja s košaricami 708-DS Dissolution Apparatus (aparat 1 po USP), Agilent Technology Group, Waldbronn, Nemčija
- spektrofotometer Agilent 8453, Agilent Technology Group, Waldbronn, Nemčija
- digitalna tehtnica Exacta 300EB, Tehtnica, Železniki, Slovenija
- analizna tehtnica Mettler Toledo AG245, Schwerzenbach, Švica
- avtomatska pipeta 20-200 μ L, Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- avtomatska pipeta 100-1000 μ L, Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- avtomatska pipeta 500-5000 μ L, Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- pH meter, MP220, Mettler Toledo, Schwerzenbach, Švica
- ultrazvočna kadička Sonis 4, Iskra, Kranj, Slovenija

5.1.4.1 Naprava USP 1

Napravo sestavlja osem posod z okroglim dnom s prozornim pokrovom iz stekla ali drugega inertnega prozornega materiala, cilindrične košarice z vrtečim držalom, električni motor in termostatisirana kopel. Držalo s košarico je med testom sproščanja potopljeno v medij za sproščanje. Ker je farmacevtska oblika v neposrednem stiku s košarico, imajo njene dimenzije in gibanje velik vpliv na hitrost sproščanja učinkovine iz oblike. Višina košarice, velikost lukenj mrežice, iz katere je narejena košarica, ter vse ostale dimenzije delov aparature so predpisane v USP<711> (28).

Vsi deli naprav, ki kakor koli pridejo v stik s farmacevtsko obliko ali medijem za sproščanje, morajo biti kemijsko inertni in ne smejo reagirati z učinkovino. Najpogosteje so izdelani iz čistega jekla ali pa prevlečeni z inertnim materialom (29).

Naprava je enostavna, robustna in dobro standardizirana. Pogosto se uporablja za testiranje sproščanja iz trdnih farmacevtskih oblik s takojšnjim ali podaljšanim sproščanjem (30).



Slika 5: Naprava za sproščanje s košarico (USP 1) in njeni sestavni deli

5.2 Metode

Za izhodišče diplomske naloge smo vzeli preučevanje umetnih želodčnih medijev oziroma pogojev v želodcu po zaužitju hrane. Pri zasnovi poskusov smo izhajali iz članka, ki ga je leta 2008 v reviji *Pharmaceutical Research* objavil Jantratid s sodelavci (31).

Poskuse smo zastavili tako, da smo vsakič uporabili kombinacijo treh zaporednih želodčnih medijev, ki so ponazarjali spremembe v sestavi želodčne vsebine po zaužitju obroka. Prvi medij je imel najvišji pH, vsak naslednji pa je imel nižjo vrednost pH. Kot osnovo smo vzeli kombinacijo medijev: 50 mM fosfatni pufer s pH = 6,4, 47 mM acetatni pufer s pH = 5,0 in 50 mM fosfatni pufer s pH = 3,0. Omenjene medije smo uporabili v naših preliminarnih testih sproščanja.

Čase zadrževanja tablete v prvih dveh medijih smo povzeli po članku, zadnji medij pa smo uporabljali do konca poskusa, ki je trajal 20 ur. Časi vzorčenja so zbrani v Preglednici XVIII.

Preglednica XVIII: Časi vzorčenja

Medij	Čas vzorčenja od začetka poskusa (min)																	
začetni	15	30	45	60	75													
vmesni						90	110	140	165									
končni										180	210	240	300	360	420	480	600	1200

Na začetku smo opravili nekaj preliminarnih poskusov, s pomočjo katerih smo se odločili, katere vrste tablet bodo najprimernejše za naše eksperimentalno delo, ter preverili, ali izbrana metoda in pogoji dela omogočajo dovolj ponovljive rezultate. Ti preliminarni poskusi so bili poimenovani: PA 1 pH6,4 MOL50; PA 1 pH6,4 MOL50 NaCl; PA 2 pH6,4 MOL50; PA 2 pH6,4 MOL 50 NaCl; PA 3 pH6,4 MOL50; DI 1 pH6,4 MOL50; DI 1 pH6,4 MOL50 NaCl; DI 2 pH6,4 MOL 50 in DI 2 pH6,4 MOL50 NaCl. DI 3 pH6,4 MOL50. Vsaka oznaka je sestavljena iz več okrajšav, in sicer: PA in DI označujeta vrsto učinkovine (paracetamol ali diklofenak), številka poleg pa vrsto polimera (1=HPMC 90 SH 4000 SR, 2=HPMC 65 SH 4000, 3=HPMC K4M). pH in številka, ki mu sledi, dajeta podatke o pH vrednosti začetnega medija v poskusu. Oznaka MOL s pripadajočo številko podaja vrednost koncentracije začetnega medija v mmol/L, ko pa je oznaki dodan še zaključek NaCl, to pomeni, da smo mediju zvišali ionsko moč z dodatkom omenjene soli.

Kasneje smo izvedli poskuse v medijih z višjimi oz. nižjimi molarnimi koncentracijami od medijev v preliminarnih poskusih, ter v medijih, kjer je bil pH začetnega medija višji ali pa nižji od 6,4.

5.2.1 Potek poskusa

Najprej smo pripravili začetne medije. Te smo vlili v posode naprave za sproščanje, v vsako posodo po 1 liter medija. Počakali smo toliko časa, da so se mediji v kopeli segreti na 37°C. Med čakanjem smo na držala nataknili košarice s tabletami in z epruvetami napolnili pladenj za vzorce. Ko so bili mediji segreti na pravšnjo temperaturo, smo košarice potopili v medije in zagnali program na napravi. Hitrost vrtenja košaric je bila 100 obratov na minuto. Naprava je nato ob v naprej določenih časih samodejno jemala vzorce, mi pa smo med tem pripravili naslednji medij.

Po zaključku programa smo košarice dvignili iz medija, medije odlili iz posod in vanje natočili po 1 liter vmesnega medija, ogretega na sobno temperaturo. Košarice smo zopet potopili v posode in zagnali naslednji program. Epruvete z vzorci smo vzeli iz pladnja in jih nadomestili s praznimi. Medtem, ko je naprava jemala vzorce v trenutnem mediju, smo se mi lotili priprave končnega medija.

Po zadnjem vzorčenju v vmesnem mediju smo ponovili postopek menjave: uporabljen medij smo odlili in ga nadomestili z 1 litrom na sobno temperaturo segretega končnega pufra in zagnali zadnji program. Epruvete z novimi vzorci smo zopet pobrali s pladnja in jih nadomestili s praznimi.

Vse vzorce smo na koncu analizirali na spektrofotometru in v njih določili koncentracijo sproščene učinkovine.

5.2.2 Preučevani parametri

5.2.2.1 Izbira učinkovine

Pri svojih poskusih smo uporabljali tablete z dvema različnima učinkovinama, diklofenakom in paracetamolom, saj prvi v preučevanih medijih ionizira, drugi pa ne. Pri tem smo se osredotočili predvsem na diklofenak, ki velja za dokaj težavno substanco, ko je govora o ponovljivosti rezultatov poskusov raztapljanja. S primerjavo podatkov sproščanja paracetamola in diklofenaka smo med drugim lahko sklepali, ali sprememba določenega parametra medija vpliva bodisi na učinkovino bodisi na polimer, ali pa je za določen pojav pomembna kombinacija obojega.

5.2.2.2 Izbira polimerov

Izbrali smo hidroksipropil metil celuloze (HPMC) z različnimi stopnjami substitucije in preverili, v kolikšni meri ta parameter vpliva na rezultate sproščanja ob spreminjanju parametrov medija. V svojih poskusih smo tri različne vrste HPMC kombinirali z obema vrstama učinkovine. Polimera HPMC 90 SH 4000 SR in HPMC 65 SH 4000 imata isto molsko maso in proizvajalca ter različno stopnjo substitucije hidroksilnih skupin, medtem ko imata polimera HPMC K4M in HPMC 90 SH 4000 SR enako stopnjo substitucije in molsko maso, njuna proizvajalca pa sta različna.

5.2.2.3 pH

Prvi parameter medija, ki smo ga preučili, je bila pH vrednost. To smo storili tako, da smo spreminjali pH začetnega medija (v razponu od pH = 5 do pH = 6,8), pH vrednosti vmesnega in zadnjega medija pa sta bili v vseh poskusih konstantni, in sicer sta znašali 5,0 oziroma 3,0.

5.2.2.4 Koncentracija

Naslednji parameter medija, ki nas je zanimal, je koncentracija medija. Zanimalo nas je, v kolikšni meri ta dejavnik vpliva na sproščanje učinkovin iz tablet. Upoštevati smo morali, da se je sprememba koncentracije odrazila tudi v spremembi puferske kapacitete in ionske moči (višanje koncentracije je pomenilo sorazmerno višanje puferske kapacitete in ionske moči).

5.2.2.5 Ionska moč

Kot zadnji parameter medija je na vrsto prišla ionska moč. Preverjali smo, v kolikšni meri lahko koncentracija ionov v mediju vpliva na sproščanje učinkovine iz tablet. Ionsko moč medijev smo spreminjali z dodatkom večje količine NaCl (točne mase so navedene v preglednicah XIX in XX) in tako pripravili medije s povišano ionsko močjo.

5.2.3 Priprava medijev

Količine substanc, ki smo jih uporabili za pripravo posameznih medijev, so zbrane v preglednicah XIX in XX.

5.2.3.1 Priprava začetnega (fosfatnega) medija

V čašo smo zatehtali preračunano maso KH_2PO_4 , v primeru medijev z zvišano ionsko močjo pa še NaCl. Vsebino čaše smo kvantitativno prenesli v litrsko bučo in vanjo natočili toliko destilirane vode, da je nivo raztopine segal nekaj cm do oznake. Bučo smo postavili na magnetno mešalo in počakali, da se je ves fosfat (in NaCl) raztopil. Nato smo raztopini ob stalnem mešanju dodajali 1 M raztopino NaOH, dokler pH, katerega smo merili s pH-metrom, ni dosegel zelene vrednosti. Na koncu smo bučo dopolnili z destilirano vodo do oznake in vsebino dobro premešali na magnetnem mešalu.

5.2.3.2 Priprava vmesnega (acetatnega) medija s $\text{pH} = 5$

V čašo smo natehtali preračunano maso $\text{NaCH}_3\text{COO} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, za medije z zvišano ionsko močjo pa tudi NaCl. Vsebino čaše smo kvantitativno prenesli v litrsko bučo in jo do treh četrtin dopolnili z destilirano vodo. V bučo smo nato odpipetirali izračunan volumen brezvodne očetne kisline in vrat buče dobro poplaskali z destilirano vodo. Bučo smo postavili na magnetno mešalo in počakali, da se je vsa vsebina raztopila in dobro premešala. Raztopini smo nato ob mešanju dodajali 1 M raztopino NaOH, dokler se pH ni dvignil na zeleno vrednost. Na koncu smo bučo z destilirano vodo dopolnili do oznake in njeno vsebino dobro premešali na magnetnem mešalu.

5.2.3.3 Priprava končnega (fosfatnega) medija s $\text{pH} = 3$

Priprava je potekala na enak način kot pri začetnem mediju, le da smo raztopini namesto 1 M NaOH dodali 1 M raztopino HCl, ter tako vsebino buče uravnali na $\text{pH} = 3$.

Preglednica XIX: Poskusi z mediji z naraščajočimi pH vrednostmi začetnega medija in konstantno molarno koncentracijo

Oznaka poskusa	Uporabljene tablete	Uporabljeni mediji	Sestava medija (1 liter)	pH medija
pH5,0 MOL50	DI 1, DI 2	50 mM KH ₂ PO ₄	6,8g KH ₂ PO ₄ , 0,8 ml 1M NaOH	5
		47 mM acetat	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 0,979 ml CH ₃ COOH, 1,3 ml 1M NaOH	5
		50 mM KH ₂ PO ₄	6,8g KH ₂ PO ₄ , 7,3 ml 1M HCl	3
pH6,0 MOL50	DI 1, DI 2, PA 1, PA 2	50 mM KH ₂ PO ₄	6,8g KH ₂ PO ₄ , 5,0 ml 1M NaOH	6
		47 mM acetat	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 0,979 ml CH ₃ COOH, 1,3 ml 1M NaOH	5
		50 mM KH ₂ PO ₄	6,8g KH ₂ PO ₄ , 7,3 ml 1M HCl	3
pH6,4 MOL50	DI 1, DI 2, DI 3, PA 1, PA 2, PA 3	50 mM KH ₂ PO ₄	6,8g KH ₂ PO ₄ , 11,4 ml 1M NaOH	6,4
		47 mM acetat	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 0,979 ml CH ₃ COOH, 1,3 ml 1M NaOH	5
		50 mM KH ₂ PO ₄	6,8g KH ₂ PO ₄ , 7,3 ml 1M HCl	3
pH6,8 MOL50	DI 1, DI 2, PA 1, PA 2	50 mM KH ₂ PO ₄	6,8g KH ₂ PO ₄ , 14 ml 1M NaOH	6,8
		47 mM acetat	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 0,979 ml CH ₃ COOH, 1,3 ml 1M NaOH	5
		50 mM KH ₂ PO ₄	6,8g KH ₂ PO ₄ , 7,3 ml 1M HCl	3
pH5,0 MOL50 NaCl	DI 1, DI 2	50 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,8g KH ₂ PO ₄ , 8,65g NaCl, 1,4 ml 1M NaOH	5
		47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 13,85g NaCl, 0,979 ml CH ₃ COOH, 6,6 ml 1M NaOH	5
		50 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	6,8g KH ₂ PO ₄ , 7,165g NaCl, 5,4 ml 1M HCl	3
pH6,0 MOL50 NaCl	DI 1, DI 2, PA 1, PA 2	50 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,8g KH ₂ PO ₄ , 8,65g NaCl, 7 ml 1M NaOH	6
		47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 13,85g NaCl, 0,979 ml CH ₃ COOH, 6,6 ml 1M NaOH	5
		50 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	6,8g KH ₂ PO ₄ , 7,165g NaCl, 5,4 ml 1M HCl	3
pH6,4 MOL50 NaCl	DI 1, DI 2, PA 1, PA 2	50 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,8g KH ₂ PO ₄ , 8,65g NaCl, 19 ml 1M NaOH	6,4
		47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 13,85g NaCl, 0,979 ml CH ₃ COOH, 6,6 ml 1M NaOH	5
		50 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	6,8g KH ₂ PO ₄ , 7,165g NaCl, 5,4 ml 1M HCl	3
pH6,8 MOL50 NaCl	DI 1, DI 2, PA 1, PA 2	50 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,8g KH ₂ PO ₄ , 8,65g NaCl, 29 ml 1M NaOH	6,8
		47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 13,85g NaCl, 0,979 ml CH ₃ COOH, 6,6 ml 1M NaOH	5
		50 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	6,8g KH ₂ PO ₄ , 7,165g NaCl, 5,4 ml 1M HCl	3

Preglednica XX: Poskusi z mediji s konstantnimi pH vrednostmi začetnega, vmesnega in končnega medija ter spreminjajočo molarno koncentracijo

Oznaka poskusa	Uporabljene tablete	Uporabljeni mediji	Sestava medija (1 liter)	pH medija
pH6,4 MOL5	DI 1, DI 2	5 mM KH ₂ PO ₄	0,68g KH ₂ PO ₄ , 1,2 ml 1M NaOH	6,4
		5 mM acetat	0,432g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 0,104 ml CH ₃ COOH, 0,2 ml 1M NaOH	5
		5 mM KH ₂ PO ₄	0,68g KH ₂ PO ₄ , 1,5 ml 1M HCl	3
pH6,4 MOL10	DI 1, DI 2, PA 1, PA 2	10 mM KH ₂ PO ₄	1,361g KH ₂ PO ₄ , 1,8 ml 1M NaOH	6,4
		10 mM acetat	0,864g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 0,209 ml CH ₃ COOH, 0,9 ml 1M NaOH	5
		10 mM KH ₂ PO ₄	1,361g KH ₂ PO ₄ , 2,2 ml 1M HCl	3
pH6,4 MOL50	DI 1, DI 2, DI 3, PA 1, PA 2, PA 3	50 mM KH ₂ PO ₄	6,8g KH ₂ PO ₄ , 11,4 ml 1M NaOH	6,4
		47 mM acetat	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 0,979 ml CH ₃ COOH, 1,3 ml 1M NaOH	5
		50 mM KH ₂ PO ₄	6,8g KH ₂ PO ₄ , 7,3 ml 1M HCl	3
pH6,4 MOL65	DI 1, DI 2	65 mM KH ₂ PO ₄	8,84g KH ₂ PO ₄ , 15,6 ml 1M NaOH	6,4
		47 mM acetat	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 0,979 ml CH ₃ COOH, 1,3 ml 1M NaOH	5
		75 mM KH ₂ PO ₄	10,2g KH ₂ PO ₄ , 8,8 ml 1M HCl	3
pH6,4 MOL80	DI 1, DI 2, PA 1, PA 2	80 mM KH ₂ PO ₄	10,886g KH ₂ PO ₄ , 23 ml 1M NaOH	6,4
		47 mM acetat	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 0,979 ml CH ₃ COOH, 1,3 ml 1M NaOH	5
		100,5 mM KH ₂ PO ₄	13,668g KH ₂ PO ₄ , 14 ml 1M HCl	3
pH6,4 MOL5 NaCl	DI 1, DI 2	5 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	0,68g KH ₂ PO ₄ , 8,65g NaCl, 1,4 ml 1M NaOH	6,4
		5 mM acetat + 237,02 mM NaCl	0,432g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 13,58g NaCl, 0,104 ml CH ₃ COOH, 0,5 ml 1M NaOH	5
		5 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	0,68g KH ₂ PO ₄ , 1,1 ml 1M HCl	3

pH6,4 MOL10 NaCl	DI 1, DI 2, PA 1, PA 2	10 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	1,361g KH ₂ PO ₄ , 8,65g NaCl, 2,0 ml 1M NaOH	6,4
		10 mM acetat + 237,02 mM NaCl	0,864g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 13,85g NaCl, 0,209 ml CH ₃ COOH, 1,2 ml 1M NaOH	5
		10 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	1,361g KH ₂ PO ₄ , 7,165g NaCl, 1,6 ml 1M HCl	3
pH6,4 MOL50 NaCl	DI 1, DI 2, PA 1, PA 2	50 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,8g KH ₂ PO ₄ , 8,65g NaCl, 19 ml 1M NaOH	6,4
		47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 13,85g NaCl, 0,979 ml CH ₃ COOH, 6,6 ml 1M NaOH	5
		50 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	6,8g KH ₂ PO ₄ , 7,165g NaCl, 5,4 ml 1M HCl	3
pH6,4 MOL65 NaCl	DI 1, DI 2	65 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	8,84g KH ₂ PO ₄ , 8,65g NaCl, 24,6 ml 1M NaOH	6,4
		47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 13,85g NaCl, 0,979 ml CH ₃ COOH, 6,6 ml 1M NaOH	5
		75 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	10,2g KH ₂ PO ₄ , 7,165g NaCl, 5,8 ml 1M HCl	3
pH6,4 MOL80 NaCl	DI 1, DI 2, PA 1, PA 2	80 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	10,886g KH ₂ PO ₄ , 8,65g NaCl, 27 ml 1M NaOH	6,4
		47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	4,048g NaCH ₃ COO×3H ₂ O, 13,85g NaCl, 0,979 ml CH ₃ COOH, 6,6 ml 1M NaOH	5
		100,5 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	13,668g KH ₂ PO ₄ , 7,165g NaCl, 10 ml 1M HCl	3

5.2.4 Spektrofotometrično določanje koncentracije

Za določanje koncentracije učinkovin v vzorcih smo kot analizno metodo izbrali UV spektrofotometrijo. Na spektrofotometru smo za vsako od učinkovin posneli njun absorpcijski spekter s pomočjo katerega smo določili absorpcijski maksimum učinkovine. Kot slepi vzorec (za brisanje ozadja) smo uporabili čisti medij brez učinkovine. V primeru, da je bila izmerjena absorbanca izven območja umeritvene premice, smo vzorec redčili v razmerju 1/10 in izmerili novo absorbanco, ter pri izračunu % sproščene učinkovine upoštevali to redčitev.

Absorpcijski maksimum za paracetamol smo določili pri $\lambda = 243$ nm, za diklofenak pa pri $\lambda = 276$ nm.

5.2.5 Določitev enačb umeritvenih premic

Pri uporabi spektrofotometra je bilo potrebno za vsak posamezni medij za pravilno interpretacijo rezultatov narediti umeritveno premico, ki kaže spremembo odziva (absorbance) glede na spremembo koncentracije učinkovine v mediju.

Za vsako vrsto želodčnega medija smo pripravili po dva seta osnovnih raztopin, za vsako učinkovino svojega.

Osnovne raztopine za paracetamol smo pripravili tako, da smo trikrat natančno zatehtali približno 10 mg učinkovine in zatehte kvantitativno prenesli v tri 100 ml bučke. Bučke smo do oznake dopolnili s čistim medijem ter jih za nekaj minut pustili v ultrazvočni kadički, da se je vsa učinkovina raztopila. Tako smo dobili tri osnovne raztopine s koncentracijo 100 mg/l, ki smo jih označili z A, B in C. Te raztopine smo nato uporabili za pripravo raztopin različnih koncentracij (z vrednostmi med 0,5 in 20 mg/ml), pri čemer smo se držali pravila, da smo za

vsako naslednjo koncentracijo uporabili drugo osnovno raztopino. V primeru, ko smo želeli raztopine s koncentracijami 0,5, 1, 3, 5, 8, 10, 12, 15 in 20 mg/l, smo torej osnovno raztopino A redčili z medijem 0,5 ml na 100 ml, osnovno raztopino B 1ml na 100 ml, osnovno raztopino C 3 ml na 100 ml, pa zopet raztopino A 1 na 20 ml, ter tako naprej, dokler nismo imeli devetih raztopin različnih koncentracij.

Raztopine za izdelavo umeritvenih premic za diklofenak smo pripravljali na enak način, le priprava osnovnih raztopin se je malenkostno razlikovala. Zaradi slabe topnosti diklofenaka pri kislih pH vrednostih smo kot osnovne raztopine pripravili raztopine diklofenaka v destilirani vodi s koncentracijo 300 mg/l. To smo storili tako, da smo trikrat natančno natehtali približno 30 mg učinkovine, jo prenesli v tri 100 ml bučke in dopolnili z destilirano vodo do oznake. Po nekajminutnem stresanju v ultrazvočni kadički so bile raztopine A, B in C pripravljene za nadaljnje redčenje. To je potekalo z izbranim medijem na enak način, kot v primeru paracetamola, le da so bila redčenja zaradi večjih nateht večja.

Pripravljenim raztopinam smo izračunali točne koncentracije in jim na spektrofotometru določili pripadajoče absorbance. Vrednosti koncentracij in absorbanc smo vnesli v program Excel ter izrisali točke na grafu. Skozi dobljene točke smo izrisali premico, nato pa smo s pomočjo linearne regresije izračunali njeno enačbo in kvadrat Paersonovega koeficienta korelacije (R^2).

Umeritvene premice smo naredili za obe učinkovini v vsakem od uporabljenih medijev.

5.2.6 Izračun ionskih moči in puferskih kapacitet želodčnih medijev

Za izračun ionske moči in puferske kapacitete medijev smo uporabili naslednji enačbi:

$$\text{Izračun ionske moči: } \mu = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n c_i z_i^2$$

μ ...ionska moč [mol/l]

c_i ...molarna koncentracija posameznega iona v mediju [mol/l]

z_i ...naboj iona.

$$\text{Izračun puferske kapacitete: } \beta = 2.303 \cdot C \frac{[H^+] \cdot K_a}{([H^+] + K_a)^2}$$

β ...puferska kapaciteta [mol/l]

C ...koncentracija fosfatnega oziroma acetatnega pufra [mol/l]

$[H^+]$...koncentracija vodikovih ionov, preračunana iz pH ($[H^+] = 10^{-\text{pH}}$) [mol/l]

K_a ...konstanta ionizacije acetata oziroma fosfata

5.2.7 Izračun profila sproščanja učinkovin iz tablet

Pri izračunu profila sproščanja smo uporabili podatke iz umeritvenih premic ter tako izračunali koncentracije učinkovin v posamičnih vzorcih.

Tekom poteka sproščanja v posameznem mediju odvzetih vzorčenih volumnov nismo nadomeščali s svežim medijem, zato je volumen medija v posodi s časom upadal. Ob vsaki menjavi medija smo odlili ves preostanek predhodnega medija in v posodo natočili 1 liter naslednjega medija, katerega volumen se je nato z nadaljevanjem poskusa zopet zmanjševal.

Volumen medija v posodi se je torej spreminjal po enačbi:

$$V_n = V_m - (n-1) \cdot V_{vz} \quad (1)$$

Masa učinkovine v posodi ob času t je bila določena z enačbo:

$$m_n = c_n \cdot V_n \quad (2)$$

Dejanska masa učinkovine, ki se je sprostila v času t , pa se izračuna tako, da se masi učinkovine v posodi ob času t prišteje masa učinkovine, ki je bila odvzeta v predhodnih časih vzorčenja:

$$m_{n*} = c_n \cdot V_n + V_{vz} \cdot (c_1 + c_2 + \dots + c_{n-1}) \quad (3)$$

Enak izračun smo uporabili posebej za vsakega od treh medijev.

Ker smo tekom poskusa menjavali medije, smo morali izračunati tudi kumulirane mase. Pri začetnem mediju so bile te enake masam m_{n*} , za vmesni medij smo uporabili izračun:

$$m_{n**} = m_{(t=75)*} + m_{n*} \quad (4a)$$

za izračun v zadnjem mediju pa enačbo:

$$m_{n***} = m_{(t=165)*} + m_{n*} \quad (4b)$$

Odstotek sproščene učinkovine smo za vzorce začetnega medija izračunali po enačbi:

$$\% = (m_{n*}/D) \cdot 100 \quad (5a)$$

za vzorce vmesnega medija po enačbi:

$$\% = (m_{n**}/D) \cdot 100 \quad (5b)$$

ter za vzorce končnega medija po enačbi:

$$\% = (m_{n***}/D) \cdot 100 \quad (5c)$$

Seznam simbolov in njihova razlaga:

n ...število vzorcev	m_{n*} ...masa učinkovine, ki se je sprostila v času t iz začetnega medija [mg]
c_n ...koncentracija učinkovine v n -tem vzorcu [mol/l]	m_{n**} ...masa učinkovine, ki se je sprostila v času t iz vmesnega medija [mg]
V_m ...volumen medija na začetku poskusa oz. ob zamenjavi medijev (1000 ml)	m_{n***} ...masa učinkovine, ki se je sprostila v času t iz končnega medija [mg]
V_{vz} ...volumen vzorca (5 ml)	%...odstotek sproščene učinkovine v času t
V_n ...dejanski volumen medija ob vzorčenju [ml]	D ...odmerek učinkovine v tableti [mg]
m_n ...masa učinkovine v dejanskem volumnu medija ob vzorčenju v času t [mg]	

5.2.8 Izračun faktorja podobnosti

V nekaterih primerih smo znotraj posameznega sklopa poskusov zaznali opazne razlike med profili sproščanja. Takrat smo se odločili za izračun faktorja podobnosti. Med seboj smo primerjali pare grafov profilov sproščanja. Pri tem smo uporabili naslednjo formulo:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} (\bar{R}_t - \bar{T}_t)^2}{n}}} \right]$$

Pomen simbolov v enačbi:
n - število meritev (točk v profilu)
R_t - % raztopljene učinkovine pri referenci ob času t
T_t - % raztopljene učinkovine pri testni obliki ob času t

Dva profila sta si med seboj podobna, kadar je $f_2 \geq 50$, saj to pomeni, da je povprečna razlika med njima manjša od 10%.

6. REZULTATI

6.1 Enačbe umeritvenih premic

V spodnjih preglednicah so navedene enačbe umeritvenih premic in njihove vrednosti R^2 za vse uporabljene medije. Določeni mediji se ponavljajo pri različnih poskusih, zato ni bilo potrebno vsakokrat na novo računati umeritvenih premic. V preglednicah XXI in XXII so zaradi večje preglednosti navedene vrednosti umeritvenih premic za vsak medij določenega poskusa, zato se nekatere enačbe v preglednicah ponavljajo.

Preglednica XXI: Vrednosti enačb umeritvenih premic za paracetamol. Za vsak poskus so na vrhu podane vrednosti pH in koncentracije za tri zaporedno uporabljene medije. Vrednosti na levi strani obrobljenih okvirjev označujejo pH medija, za katerega je bila določena umeritvena premica. Oznaka A predstavlja absorbanco, c pa koncentracijo, podano v mg/L.

Mediji z naraščajočimi začetnimi pH vrednostmi in konstantno molarno koncentracijo					
pH 6-5-3/50-47-50 mM		pH 6,4-5-3/50-47-50 mM		pH 6,8-5-3/50-47-50 mM	
6,0	A = 0,0665c - 0,0011 R ² = 0,9996	6,4	A = 0,0653c - 0,0008 R ² = 0,9993	6,8	A = 0,0655c + 0,004 R ² = 0,9995
5,0	A = 0,064c - 0,0039 R ² = 0,9991	5,0	A = 0,064c - 0,0039 R ² = 0,9991	5,0	A = 0,064c - 0,0039 R ² = 0,9991
3,0	A = 0,0666c - 0,0071 R ² = 0,9992	3,0	A = 0,0666c - 0,0071 R ² = 0,9992	3,0	A = 0,0666c - 0,0071 R ² = 0,9992
pH 6-5-3/50-47-50 mM, dodan NaCl		pH 6,4-5-3/50-47-50 mM, dodan NaCl		pH 6,8-5-3/50-47-50 mM, dodan NaCl	
6,0	A = 0,0646c + 0,005 R ² = 0,9993	6,4	A = 0,0633c + 0,0019 R ² = 0,9994	6,8	A = 0,0638c + 0,0029 R ² = 0,9997
5,0	A = 0,0622c - 0,0014 R ² = 0,9995	5,0	A = 0,0622c - 0,0014 R ² = 0,9995	5,0	A = 0,0622c - 0,0014 R ² = 0,9995
3,0	A = 0,0638c + 0,0049 R ² = 0,9998	3,0	A = 0,0638c + 0,0049 R ² = 0,9998	3,0	A = 0,0638c + 0,0049 R ² = 0,9998
Mediji s konstantno kombinacijo pH vrednosti (6,4/5,0/3,0) in spreminjajočo molarno koncentracijo					
10-10-10 mM		50-47-50 mM		80-47-100,5 mM	
6,4	A = 0,0622c - 0,0016 R ² = 0,9996	6,4	A = 0,0653c - 0,0008 R ² = 0,9993	6,4	A = 0,0632c + 0,006 R ² = 0,9993
5,0	A = 0,0632c + 0,0004 R ² = 0,9996	5,0	A = 0,064c - 0,0039 R ² = 0,9991	5,0	A = 0,064c - 0,0039 R ² = 0,9991
3,0	A = 0,0635c - 0,0044 R ² = 0,9998	3,0	A = 0,0666c - 0,0071 R ² = 0,9992	3,0	A = 0,0642c + 0,0008 R ² = 0,9998
10-10-10 mM, dodan NaCl		50-47-50 mM, dodan NaCl		80-47-100,5 mM, dodan NaCl	
6,4	A = 0,0655c + 0,0025 R ² = 0,999	6,4	A = 0,0633c + 0,0019 R ² = 0,9994	6,4	A = 0,0648c + 0,0039 R ² = 0,9999
5,0	A = 0,0642c - 0,0008 R ² = 0,9992	5,0	A = 0,0622c - 0,0014 R ² = 0,9995	5,0	A = 0,0622c - 0,0014 R ² = 0,9995
3,0	A = 0,0634c + 0,0046 R ² = 0,9997	3,0	A = 0,0638c + 0,0049 R ² = 0,9998	3,0	A = 0,0636c + 0,0002 R ² = 0,9999

Preglednica XXII: Vrednosti enačb umeritvenih premic za diklofenak. Za vsak poskus so na vrhu podane vrednosti pH in koncentracije za tri zaporedno uporabljene medije. Vrednosti na levi strani obrobljenih okvirjev označujejo pH medija, za katerega je bila določena umeritvena premica. Oznaka A predstavlja absorbanco, c pa koncentracijo, podano v mg/L.

Mediji z naraščajočimi začetnimi pH vrednostmi in konstantno molarno koncentracijo					
pH 5-5-3/50-47-50 mM		pH 6-5-3/50-47-50 mM		pH 6,4-5-3/50-47-50 mM	
5,0	A = 0,0337c - 0,0002 R ² = 0,9992	6,0	A = 0,0336c + 0,0007 R ² = 0,999	6,4	A = 0,0317c - 0,0022 R ² = 0,9991
5,0	A = 0,0314c - 0,0002 R ² = 0,9999	5,0	A = 0,0314c - 0,0002 R ² = 0,9999	5,0	A = 0,0314c - 0,0002 R ² = 0,9999
3,0	A = 0,0279c + 0,0029 R ² = 0,9992	3,0	A = 0,0279c + 0,0029 R ² = 0,9992	3,0	A = 0,0279c + 0,0029 R ² = 0,9992
pH 6,8-5-3/50-47-50 mM		pH 5-5-3/50-47-50 mM, dodan NaCl		pH 6-5-3/50-47-50 mM, dodan NaCl	
6,8	A = 0,0331c + 0,0049 R ² = 0,9994	5,0	A = 0,0319c + 0,001 R ² = 0,9991	6,0	A = 0,0313c - 0,0005 R ² = 0,9998
5,0	A = 0,0314c - 0,0002 R ² = 0,9999	5,0	A = 0,0342c + 0,0015 R ² = 0,999	5,0	A = 0,0342c + 0,0015 R ² = 0,999
3,0	A = 0,0279c + 0,0029 R ² = 0,9992	3,0	A = 0,0287c + 0,0093 R ² = 0,9997	3,0	A = 0,0287c + 0,0093 R ² = 0,9997
pH 6,4-5-3/50-47-50 mM, dodan NaCl		pH 6,8-5-3/50-47-50 mM, dodan NaCl			
6,4	A = 0,0321c - 0,0033 R ² = 0,9995	6,8	A = 0,0318c - 0,0027 R ² = 0,9999		
5,0	A = 0,0342c + 0,0015 R ² = 0,999	5,0	A = 0,0342c + 0,0015 R ² = 0,999		
3,0	A = 0,0287c + 0,0093 R ² = 0,9997	3,0	A = 0,0287c + 0,0093 R ² = 0,9997		
Mediji s konstantno kombinacijo pH vrednosti (6,4/5,0/3,0) in spreminjajočo molarno koncentracijo					
5-5-5 mM		10-10-10 mM		50-47-50 mM	
6,4	A = 0,032c + 0,0002 R ² = 1	6,4	A = 0,031c + 0,0002 R ² = 0,9995	6,4	A = 0,0317c - 0,0022 R ² = 0,9991
5,0	A = 0,0314c - 0,0006 R ² = 0,9997	5,0	A = 0,0304c + 0,008 R ² = 0,9997	5,0	A = 0,0314c - 0,0002 R ² = 0,9999
3,0	A = 0,0283c - 0,0007 R ² = 0,9997	3,0	A = 0,027c + 0,0056 R ² = 0,999	3,0	A = 0,0279c + 0,0029 R ² = 0,9992
65-47-75 mM		80-47-100,5 mM		5-5-5 mM, dodan NaCl	
6,4	A = 0,0321c + 2E-05 R ² = 0,9998	6,4	A = 0,0317c - 0,0011 R ² = 0,9997	6,4	A = 0,031c - 0,0039 R ² = 0,9992
5,0	A = 0,0314c - 0,0002 R ² = 0,9999	5,0	A = 0,0314c - 0,0002 R ² = 0,9999	5,0	A = 0,0327c - 0,0007 R ² = 0,9995
3,0	A = 0,0296c + 0,0009 R ² = 0,9997	3,0	A = 0,0263c + 0,0009 R ² = 0,9994	3,0	A = 0,0299c - 0,0012 R ² = 0,9996
10-10-10 mM, dodan NaCl		50-47-50 mM, dodan NaCl		65-47-75 mM, dodan NaCl	
6,4	A = 0,0318c - 0,0014 R ² = 0,9995	6,4	A = 0,0321c - 0,0033 R ² = 0,9995	6,4	A = 0,0308c - 0,0056 R ² = 0,9994
5,0	A = 0,0307c - 0,0004 R ² = 0,9991	5,0	A = 0,0342c + 0,0015 R ² = 0,999	5,0	A = 0,0342c + 0,0015 R ² = 0,999
3,0	A = 0,0292c - 0,001 R ² = 0,9994	3,0	A = 0,0287c + 0,0093 R ² = 0,9997	3,0	A = 0,0288c - 0,0008 R ² = 0,9999
80-47-100,5 mM, dodan NaCl					
6,4	A = 0,0316c + 0,0051 R ² = 0,9995				
5,0	A = 0,0342c + 0,0015 R ² = 0,999				
3,0	A = 0,0277c - 0,0013 R ² = 0,999				

6.2 Izračunane ionske moči in puferske kapacitete

V preglednicah XXIII in XXIV so predstavljene izračunane vrednosti za pufersko kapaciteto (β) in ionsko moč (μ) vseh uporabljenih medijev. V obeh preglednicah se določene vrednosti ponavljajo, ker so tudi uporabljeni mediji v več poskusih enaki.

Preglednica XXIII: Izračunane vrednosti puferske kapacitete (β) in ionske moči (μ) v medijih z naraščajočimi začetnimi pH-ji začetnih medijev in konstantno koncentracijo. Pod vsako oznako sodijo trije zaporedni mediji, ki si sledijo po padajoči vrednosti pH.

Oznaka poskusa	Uporabljeni mediji	pH	β (mol/L)	μ (mol/L)
pH5,0 MOL50	50 mM KH ₂ PO ₄	5	0,72	0,0515
	47 mM acetat	5	25,06	0,0310
	50 mM KH ₂ PO ₄	3	12,47	0,0500
pH6,0 MOL50	50 mM KH ₂ PO ₄	6	6,42	0,0600
	47 mM acetat	5	25,06	0,0310
	50 mM KH ₂ PO ₄	3	12,47	0,0500
pH6,4 MOL50	50 mM KH ₂ PO ₄	6,4	13,58	0,0728
	47 mM acetat	5	25,06	0,0310
	50 mM KH ₂ PO ₄	3	12,47	0,0500
pH6,8 MOL50	50 mM KH ₂ PO ₄	6,8	23,42	0,0780
	47 mM acetat	5	25,06	0,0310
	50 mM KH ₂ PO ₄	3	12,47	0,0500
pH5,0 MOL50 NaCl	50 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	5	0,72	0,2008
	47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	5	25,06	0,2734
	50 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	3	12,47	0,1726
pH6,0 MOL50 NaCl	50 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6	6,42	0,2120
	47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	5	25,06	0,2734
	50 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	3	12,47	0,1726
pH6,4 MOL50 NaCl	50 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,4	13,58	0,2360
	47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	5	25,06	0,2734
	50 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	3	12,47	0,1726
pH6,8 MOL50 NaCl	50 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,8	23,42	0,2560
	47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	5	25,06	0,2734
	50 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	3	12,47	0,1726

Preglednica XXIV: Izračunane vrednosti puferske kapacitete (β) in ionske moči (μ) v medijih s konstantno kombinacijo pH vrednosti in spreminjajočo koncentracijo. Pod vsako oznako sodijo trije zaporedni mediji, ki si sledijo po padajoči vrednosti pH.

Oznaka poskusa	Uporabljeni mediji	pH	β (mol/L)	μ (mol/L)
pH6,4 MOL5	5 mM KH ₂ PO ₄	6,4	1,36	0,0074
	5 mM acetat	5	2,67	0,0034
	5 mM KH ₂ PO ₄	3	1,25	0,0050
pH6,4 MOL10	10 mM KH ₂ PO ₄	6,4	2,72	0,0136
	10 mM acetat	5	5,33	0,0073
	10 mM KH ₂ PO ₄	3	2,49	0,0100
pH6,4 MOL50	50 mM KH ₂ PO ₄	6,4	13,58	0,0728
	47 mM acetat	5	25,06	0,0310
	50 mM KH ₂ PO ₄	3	12,47	0,0500
pH6,4 MOL65	65 mM KH ₂ PO ₄	6,4	17,65	0,0962
	47 mM acetat	5	25,06	0,0310
	75 mM KH ₂ PO ₄	3	18,71	0,0750
pH6,4 MOL80	80 mM KH ₂ PO ₄	6,4	21,73	0,1260
	47 mM acetat	5	25,06	0,0310
	100,5 mM KH ₂ PO ₄	3	25,07	0,1005
pH6,4 MOL5 NaCl	5 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,4	1,36	0,1558
	5 mM acetat + 237,02 mM NaCl	5	2,67	0,2407
	5 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	3	1,25	0,1276
pH6,4 MOL10 NaCl	10 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,4	2,72	0,1620
	10 mM acetat + 237,02 mM NaCl	5	5,33	0,2446
	10 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	3	2,49	0,1326
pH6,4 MOL50 NaCl	50 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,4	13,58	0,2360
	47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	5	25,06	0,2734
	50 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	3	12,47	0,1726
pH6,4 MOL 65 NaCl	65 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,4	17,65	0,2622
	47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	5	25,06	0,2734
	75 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	3	18,71	0,1976
pH6,4 MOL80 NaCl	80 mM KH ₂ PO ₄ + 148 mM NaCl	6,4	21,73	0,2820
	47 mM acetat + 237,02 mM NaCl	5	25,06	0,2734
	100,5 mM KH ₂ PO ₄ + 122,6 mM NaCl	3	25,07	0,2231

6.3 Testi sproščanja učinkovin

V sledečih preglednicah so zbrani rezultati vseh opravljenih poskusov sproščanja: izračunani odstotki sproščene učinkovine za vsako posamezno tableto ter povprečne vrednosti, standardna deviacija in koeficient variacije za vsako skupino meritev v poskusu. Rezultati so zbrani v več sklopih: preliminarni poskusi, poskusi z mediji z naraščajočimi vrednostmi pH začetnega medija, posebej za tablete z diklofenakom in paracetamolom, ter poskusi z medijem z naraščajočimi molarnimi koncentracijami, znova ločeno za vsako učinkovino posebej.

Preglednica XXV: Preliminarni poskusi sproščanja. Podani so % sproščene učinkovine za posamezno ponovitev poskusa in povprečja ponovitev, standardne deviacije ter koeficient variacije za vsak poskus. Paralelke so označene s črkami a, b, c in d. Pomen oznak: DI/PA predstavljata učinkovino (diklofenak/paracetamol), pH in številka poleg predstavljata pH začetnega medija, MOL in pripadajoča številka koncentracijo označujeta začetnega medija v mmol/L, NaCl pa predstavlja dodatek soli.

t (min)	DI 1 pH6,4 MOL50						DI 1 pH6,4 MOL50 NaCl					
	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	3,99	4,47	3,73	4,07	0,38	9,25	3,48	2,54	2,71	2,91	0,50	17,25
30	5,88	6,83	5,51	6,07	0,68	11,26	5,38	3,89	4,07	4,45	0,81	18,31
45	7,79	8,74	7,29	7,94	0,74	9,28	7,05	5,06	5,17	5,76	1,12	19,43
60	9,23	10,35	8,96	9,51	0,74	7,73	8,47	6,28	6,27	7,01	1,27	18,07
75	11,04	11,94	10,41	11,13	0,77	6,90	9,79	7,18	7,32	8,10	1,47	18,14
90	12,88	13,45	12,08	12,80	0,69	5,35	11,24	8,46	8,44	9,38	1,61	17,17
110	13,99	14,27	12,90	13,72	0,72	5,28	11,90	9,24	9,16	10,10	1,56	15,46
140	14,77	15,22	13,75	14,58	0,75	5,17	12,77	9,97	9,80	10,85	1,67	15,38
165	14,90	15,72	14,36	14,99	0,69	4,59	13,40	10,50	10,37	11,42	1,71	15,00
180	14,91	15,80	14,38	15,03	0,71	4,75	13,40	10,50	10,37	11,42	1,71	15,00
210	14,96	15,88	14,48	15,11	0,71	4,68	13,40	10,50	10,37	11,42	1,71	15,00
240	15,12	15,89	14,52	15,18	0,68	4,51	13,40	10,50	10,37	11,42	1,71	15,00
300	15,24	16,14	14,70	15,36	0,73	4,75	13,51	10,50	10,39	11,47	1,77	15,43
360	15,49	16,19	15,05	15,57	0,58	3,70	13,88	10,55	10,63	11,69	1,90	16,24
420	15,80	16,43	15,15	15,80	0,64	4,06	14,25	10,77	10,81	11,94	2,00	16,74
480	15,95	16,47	15,25	15,89	0,61	3,85	14,37	10,93	11,09	12,13	1,94	15,99
600	16,24	16,82	15,56	16,20	0,63	3,89	14,98	11,17	11,71	12,62	2,06	16,33
1200	18,03	18,34	17,25	17,88	0,57	3,17	16,95	12,05	12,96	13,99	2,61	18,64

t (min)	DI 2 pH6,4 MOL50						DI 2 pH6,4 MOL50 NaCl						
	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	DI 2d (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	3,24	4,48	2,59	3,44	0,96	27,95	3,01	3,61	2,87	3,87	3,34	0,48	14,26
30	5,04	7,14	4,32	5,5	1,46	26,64	5,45	5,71	4,74	5,59	5,37	0,43	8,06
45	6,44	9,34	5,8	7,19	1,89	26,25	6,93	7,60	6,13	6,92	6,90	0,60	8,75
60	7,8	11,4	7,17	8,79	2,28	25,96	8,77	9,28	7,76	8,07	8,47	0,69	8,11
75	9,05	13,22	8,47	10,25	2,59	25,28	10,05	10,86	8,80	9,05	9,69	0,95	9,82
90	10,72	14,57	9,95	11,75	2,47	21,06	11,07	11,82	9,81	10,00	10,67	0,94	8,85
110	11,48	15,72	10,55	12,59	2,75	21,88	11,69	12,99	10,34	10,67	11,42	1,19	10,41
140	12,51	16,67	11,4	13,53	2,78	20,53	12,33	13,83	11,16	11,27	12,15	1,24	10,20
165	13,12	17,47	12,02	14,2	2,88	20,31	12,71	14,51	11,69	11,79	12,68	1,31	10,31
180	13,22	17,47	12,02	14,24	2,86	20,12	12,71	14,51	11,69	11,79	12,68	1,31	10,31
210	13,35	17,47	12,09	14,3	2,81	19,67	12,71	14,51	11,69	11,79	12,68	1,31	10,31
240	13,54	17,57	12,26	14,46	2,77	19,16	12,71	14,51	11,69	11,79	12,68	1,31	10,31
300	13,86	17,76	12,7	14,78	2,65	17,95	12,71	14,51	11,69	11,79	12,68	1,31	10,31
360	14,16	18,55	12,65	15,12	3,06	20,27	12,89	14,78	11,71	11,84	12,81	1,42	11,09
420	14,5	18,88	12,79	15,39	3,14	20,41	12,96	15,05	12,36	12,36	13,18	1,28	9,70
480	14,87	19,08	13,06	15,67	3,09	19,7	13,44	16,96	15,57	12,57	14,63	1,99	13,63
600	16,19	19,64	13,69	16,51	2,99	18,1	18,95	24,72	28,70	17,36	22,43	5,24	23,37
1200	20,9	23,44	21,03	21,79	1,43	6,55	42,72	41,00	44,14	45,45	43,32	1,91	4,41

t (min)	DI 3 pH6,4 MOL50						PA 1 pH6,4 MOL 50					
	DI 3a (% spr. uč.)	DI 3b (% spr. uč.)	DI 3c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	PA 1a (% spr. uč.)	PA 1b (% spr. uč.)	PA 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	3,75	3,96	4,3	4,01	0,28	6,95	4,68	5,01	5,51	5,07	0,42	8,19
30	6,17	6,12	6,66	6,32	0,3	4,7	7,2	8	8,42	7,87	0,62	7,85
45	8,05	7,85	8,7	8,2	0,44	5,39	9,16	10,13	10,87	10,05	0,86	8,56
60	9,65	9,57	10,49	9,9	0,51	5,14	10,84	12,12	12,94	11,97	1,06	8,84
75	11,4	11,2	12,27	11,62	0,57	4,91	12,27	13,29	14,71	13,42	1,23	9,13
90	12,88	12,29	13,41	12,86	0,56	4,36	14,35	15,87	17,08	15,77	1,37	8,66
110	13,51	13,05	14,28	13,61	0,62	4,59	16,12	18,21	19,06	17,8	1,51	8,49
140	14,42	13,89	15,53	14,61	0,83	5,7	18,46	20,72	21,37	20,18	1,53	7,57
165	15,11	14,57	16,17	15,29	0,81	5,33	20,14	22,22	23,25	21,87	1,59	7,25
180	15,11	14,63	16,17	15,31	0,79	5,15	21,61	24,34	24,86	23,6	1,75	7,4
210	15,38	14,77	16,17	15,44	0,7	4,55	23,43	25,99	26,91	25,44	1,8	7,08
240	15,39	14,71	16,17	15,43	0,73	4,74	24,94	28,13	28,93	27,33	2,11	7,72
300	15,79	15,27	16,57	15,88	0,65	4,12	27,82	31,22	32,41	30,48	2,38	7,82
360	16,25	15,67	17,36	16,43	0,86	5,22	30,18	34,57	35,94	33,56	3,01	8,97
420	16,69	16,06	17,86	16,87	0,92	5,44	32,63	37,3	38,99	36,31	3,29	9,07
480	17,06	16,56	18,4	17,34	0,95	5,49	35,04	41	42,09	39,38	3,8	9,64
600	18,26	17,69	19,63	18,53	1	5,38	39,94	46	47,6	44,51	4,04	9,08
1200	21,89	22,03	23,96	22,63	1,16	5,11	61,2	68,24	69,17	66,2	4,36	6,58
t (min)	PA 1 pH6,4 MOL 50 NaCl						PA 2 pH6,4 MOL 50					
	PA 1a (% spr. uč.)	PA 1b (% spr. uč.)	PA 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	PA 2a (% spr. uč.)	PA 2b (% spr. uč.)	PA 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	6,10	5,29	4,30	5,23	0,90	17,21	3,99	4,80	3,85	4,22	0,51	12,19
30	9,77	8,96	6,89	8,54	1,49	17,39	6,84	7,74	6,45	7,01	0,66	9,45
45	12,62	11,68	9,10	11,13	1,82	16,38	8,86	10,07	8,59	9,17	0,79	8,61
60	15,14	14,07	11,10	13,44	2,09	15,58	10,86	12,01	10,41	11,10	0,82	7,42
75	17,50	16,27	12,62	15,46	2,54	16,43	12,53	13,79	12,01	12,78	0,92	7,18
90	20,02	19,02	15,75	18,26	2,23	12,24	15,95	16,86	15,33	16,05	0,77	4,80
110	22,35	20,95	18,51	20,60	1,94	9,43	18,82	19,73	18,44	18,99	0,66	3,48
140	25,71	23,86	22,01	23,86	1,85	7,77	22,74	23,51	22,22	22,83	0,65	2,85
165	28,52	26,11	24,54	26,39	2,00	7,59	25,58	26,18	24,77	25,51	0,71	2,77
180	29,72	27,51	25,98	27,74	1,88	6,77	27,41	28,36	26,55	27,44	0,91	3,30
210	32,12	29,91	28,31	30,11	1,91	6,35	29,83	30,89	28,96	29,89	0,97	3,24
240	34,45	31,82	30,28	32,18	2,11	6,56	32,02	33,06	31,20	32,09	0,93	2,90
300	38,88	35,65	34,15	36,22	2,42	6,67	36,14	37,23	35,26	36,21	0,99	2,73
360	43,50	39,57	38,11	40,39	2,79	6,91	39,91	41,01	39,22	40,05	0,91	2,26
420	47,75	43,07	41,79	44,20	3,14	7,10	43,44	44,49	42,91	43,61	0,81	1,85
480	51,30	46,40	45,24	47,65	3,22	6,76	46,74	47,77	46,26	46,92	0,77	1,65
600	57,65	52,63	51,67	53,98	3,21	5,95	52,66	53,50	52,31	52,82	0,61	1,16
1200	78,49	75,27	72,89	75,55	2,81	3,72	72,60	74,50	73,15	73,42	0,98	1,33
t (min)	PA 2 pH6,4 MOL 50 NaCl						PA 3 pH6,4 MOL 50					
	PA 2a (% spr. uč.)	PA 2b (% spr. uč.)	PA 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	PA 3a (% spr. uč.)	PA 3b (% spr. uč.)	PA 3c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	4,54	4,76	4,34	4,54	0,21	4,63	4,45	7,23	5,06	5,58	1,46	26,21
30	7,99	8,05	7,42	7,82	0,35	4,47	7,24	11,4	7,61	8,75	2,3	26,3
45	10,87	10,46	9,41	10,25	0,75	7,35	9,46	14,81	9,86	11,38	2,98	26,21
60	13,55	12,60	11,28	12,48	1,14	9,14	11,27	17,7	11,79	13,59	3,57	26,29
75	15,77	14,54	12,91	14,41	1,43	9,96	12,7	20,43	13,61	15,58	4,22	27,12
90	18,12	17,39	15,08	16,86	1,59	9,43	14,94	23,25	16,85	18,34	4,35	23,71
110	20,06	19,90	16,99	18,99	1,73	9,10	17,04	26,01	19,33	20,79	4,66	22,42
140	23,37	23,16	19,61	22,05	2,12	9,60	19,79	29,65	22,73	24,06	5,06	21,02
165	26,17	25,91	21,78	24,62	2,46	10,01	22,01	32,33	25,31	26,55	5,27	19,84
180	27,29	27,45	23,39	26,04	2,30	8,82	24,1	35,06	27,09	28,75	5,67	19,71
210	29,83	29,90	25,84	28,53	2,32	8,15	26,26	38,21	29,42	31,3	6,19	19,78
240	32,31	32,14	28,01	30,82	2,44	7,91	28,19	41,09	31,44	33,57	6,71	19,99
300	36,80	36,27	32,02	35,03	2,62	7,49	31,84	46,18	35,08	37,7	7,52	19,95
360	41,30	40,08	36,12	39,17	2,71	6,91	35,25	51,06	38,97	41,76	8,27	19,79
420	45,03	43,54	39,41	42,66	2,91	6,82	38,54	55,28	42,36	45,4	8,77	19,32
480	48,70	46,83	42,69	46,07	3,07	6,67	41,64	59,09	45,71	48,81	9,13	18,71
600	54,98	52,73	48,14	51,95	3,49	6,71	47,48	65,83	51,89	55,07	9,58	17,39
1200	76,75	72,12	68,26	72,38	4,25	5,87	70,02	87,54	76,32	77,96	8,88	11,39

Preglednica XXVI: Poskusi sproščanja iz tablet z diklofenakom, mediji z naraščajočimi pH vrednostmi začetnega medija. Podani so % sproščene učinkovine za posamezno ponovitev poskusa in povprečna ponovitev, standardne deviacije ter koeficient variacije za vsak poskus. Paralelke so označene s črkami a, b, c in d. Pomen oznak: DI/PA predstavljata učinkovino (diklofenak/paracetamol), pH in številka poleg predstavljata pH začetnega medija, MOL in pripadajoča številka koncentracijo označujeta začetnega medija v mmol/L, NaCl pa predstavlja dodatek soli.

t (min)	DI 1 pH5,0 MOL50						DI 1 pH5,0 MOL50 NaCl						
	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	
15	2,97	2,42	1,77	2,39	0,60	25,13	2,04	1,24	1,80	1,69	0,41	24,12	
30	4,59	3,74	3,06	3,80	0,76	20,12	3,19	2,17	2,84	2,73	0,52	18,89	
45	5,78	4,72	4,12	4,87	0,84	17,27	4,21	2,72	3,66	3,53	0,75	21,28	
60	6,70	5,59	4,99	5,76	0,87	15,06	5,19	3,36	4,35	4,30	0,92	21,33	
75	7,47	6,40	5,89	6,59	0,81	12,23	5,96	3,97	5,06	5,00	1,00	19,99	
90	8,19	7,46	6,78	7,48	0,70	9,41	6,87	4,92	5,84	5,88	0,98	16,66	
110	8,69	8,07	7,52	8,10	0,58	7,20	7,26	5,61	6,27	6,38	0,83	12,97	
140	9,35	8,85	8,37	8,86	0,49	5,58	7,98	6,32	6,82	7,04	0,85	12,11	
165	9,75	9,23	8,97	9,32	0,39	4,22	8,49	6,89	7,24	7,54	0,84	11,15	
180	9,75	9,23	8,97	9,32	0,39	4,22	8,49	6,89	7,24	7,54	0,84	11,15	
210	9,75	9,23	8,97	9,32	0,39	4,22	8,61	6,89	7,30	7,60	0,90	11,87	
240	9,75	9,24	8,97	9,32	0,39	4,21	8,65	6,93	7,33	7,64	0,90	11,76	
300	9,75	9,40	9,06	9,40	0,34	3,67	8,83	7,18	7,55	7,85	0,86	11,00	
360	9,89	9,57	9,18	9,55	0,35	3,72	8,84	7,45	7,62	7,97	0,76	9,56	
420	10,02	9,73	9,69	9,81	0,18	1,87	8,88	7,37	7,76	8,00	0,78	9,80	
480	10,04	9,90	9,79	9,91	0,13	1,29	8,89	7,55	7,93	8,13	0,69	8,47	
600	10,21	10,09	9,93	10,07	0,14	1,41	8,96	7,66	7,98	8,20	0,68	8,27	
1200	11,04	11,80	11,63	11,49	0,40	3,48	10,16	8,92	8,94	9,34	0,71	7,63	
t (min)	DI 2 pH5,0 MOL50						DI 2 pH5,0 MOL50NaCl						
	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	
15	2,65	1,91	1,86	2,14	0,44	20,66	1,59	1,45	1,26	1,43	0,17	11,57	
30	3,98	2,92	3,11	3,34	0,56	16,91	2,56	2,66	2,23	2,48	0,23	9,17	
45	5,16	3,76	4,09	4,34	0,73	16,94	3,49	4,77	3,41	3,89	0,76	19,62	
60	6,21	4,53	4,89	5,21	0,89	17,00	4,83	8,17	4,81	5,94	1,93	32,54	
75	7,07	5,25	5,66	5,99	0,95	15,92	6,27	11,73	6,25	8,09	3,16	39,04	
90	7,98	6,04	6,67	6,89	0,99	14,34	7,30	14,60	7,52	9,81	4,15	42,36	
110	8,76	6,73	7,32	7,60	1,04	13,71	7,88	16,46	8,41	10,92	4,81	44,04	
140	9,67	7,49	8,16	8,44	1,11	13,21	8,74	18,05	9,57	12,12	5,15	42,48	
165	10,30	8,03	8,65	9,00	1,17	13,05	9,30	19,13	10,38	12,94	5,39	41,70	
180	10,30	8,03	8,65	9,00	1,17	13,05	9,30	19,13	10,48	12,97	5,37	41,39	
210	10,30	8,03	8,65	9,00	1,17	13,05	9,33	19,28	10,67	13,09	5,40	41,26	
240	10,38	8,09	8,65	9,04	1,19	13,19	9,42	19,40	10,84	13,22	5,40	40,84	
300	10,61	8,27	8,75	9,21	1,24	13,43	9,56	20,10	11,02	13,56	5,71	42,13	
360	10,87	8,44	8,95	9,42	1,28	13,61	9,73	20,68	11,40	13,93	5,90	42,33	
420	11,10	8,66	9,28	9,68	1,27	13,09	10,74	22,23	12,63	15,20	6,16	40,53	
480	11,35	8,97	9,48	9,93	1,26	12,65	12,18	25,20	17,17	18,18	6,57	36,14	
600	11,74	9,25	9,79	10,26	1,31	12,73	16,51	33,97	26,57	25,68	8,77	34,13	
1200	13,05	10,55	11,12	11,57	1,31	11,32	34,23	37,69	36,58	36,17	1,76	4,88	
t (min)	DI 1 pH6,0 MOL50						DI 1 pH6,0 MOL50 NaCl						
	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	DI 1d (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	2,81	2,39	3,79	3,00	0,72	24,00	3,28	3,27	2,39	2,37	2,83	0,52	18,28
30	4,34	4,07	5,77	4,73	0,91	19,36	4,94	5,13	3,71	3,57	4,34	0,81	18,67
45	5,71	5,20	7,49	6,13	1,20	19,60	6,38	6,45	4,79	4,64	5,57	0,98	17,67
60	7,37	6,40	8,59	7,45	1,09	14,68	7,49	7,95	5,87	5,60	6,73	1,17	17,38
75	8,88	7,61	10,11	8,87	1,25	14,11	8,67	9,18	6,50	6,49	7,71	1,42	18,37
90	9,68	8,80	11,10	9,86	1,16	11,79	9,97	11,11	8,11	7,75	9,24	1,58	17,13
110	10,27	9,69	11,66	10,54	1,01	9,60	10,86	11,95	8,88	8,53	10,05	1,63	16,17
140	10,92	10,76	12,41	11,36	0,91	8,03	12,16	12,70	9,85	9,32	11,01	1,67	15,18
165	11,40	11,52	12,92	11,95	0,85	7,10	12,69	13,35	8,90	9,90	11,21	2,15	19,16
180	11,40	11,52	12,93	11,95	0,85	7,14	12,69	13,43	9,04	9,87	11,26	2,13	18,92
210	11,40	11,58	13,20	12,06	0,99	8,20	12,76	13,35	9,14	10,04	11,33	2,05	18,08
240	11,40	11,97	13,43	12,27	1,05	8,54	12,95	13,37	9,28	10,14	11,44	2,03	17,74
300	11,50	12,00	13,48	12,33	1,03	8,32	13,26	13,35	9,52	10,33	11,62	1,98	17,08
360	11,65	12,11	13,53	12,43	0,98	7,86	13,59	13,58	9,69	10,50	11,84	2,04	17,26

420	11,95	12,37	13,88	12,73	1,01	7,94	14,07	13,84	9,95	10,73	12,15	2,12	17,42
480	12,17	12,69	14,13	13,00	1,02	7,82	14,46	14,13	10,19	10,90	12,42	2,19	17,63
600	12,94	13,17	14,53	13,55	0,86	6,35	15,29	14,63	10,42	11,20	12,88	2,43	18,87
1200	15,65	15,34	16,20	15,73	0,44	2,80	17,53	16,01	11,74	12,22	14,38	2,84	19,78
DI 2 pH6,0 MOL50							DI 2 pH6,0 MOL50 NaCl						
t (min)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	
15	3,81	2,67	2,53	3,00	0,70	23,36	3,05	4,45	2,73	3,41	0,92	26,91	
30	5,24	4,15	4,27	4,56	0,60	13,15	4,65	6,33	4,28	5,09	1,09	21,50	
45	6,45	5,46	5,72	5,88	0,52	8,77	5,89	7,86	5,71	6,48	1,19	18,38	
60	7,43	6,60	7,04	7,02	0,41	5,91	6,67	9,41	7,06	7,71	1,48	19,22	
75	8,59	7,82	8,21	8,21	0,39	4,72	7,43	10,95	8,32	8,90	1,83	20,60	
90	9,82	9,21	9,59	9,54	0,31	3,24	8,65	12,63	9,80	10,36	2,04	19,74	
110	10,45	9,92	10,12	10,17	0,27	2,62	9,29	13,40	10,60	11,10	2,10	18,92	
140	11,29	10,87	10,88	11,02	0,24	2,20	9,80	14,40	11,42	11,87	2,33	19,63	
165	11,75	11,79	11,45	11,66	0,18	1,59	10,19	15,07	12,02	12,42	2,47	19,85	
180	12,16	11,79	11,67	11,87	0,26	2,17	10,59	15,84	12,17	12,87	2,69	20,92	
210	12,05	11,84	11,75	11,88	0,16	1,31	10,61	16,02	12,30	12,98	2,77	21,31	
240	12,00	11,97	11,89	11,95	0,06	0,48	10,56	15,90	12,37	12,94	2,72	20,99	
300	12,51	12,23	12,11	12,28	0,21	1,69	10,65	16,03	12,37	13,02	2,75	21,10	
360	12,70	12,24	12,14	12,36	0,30	2,43	10,56	15,52	12,42	12,83	2,51	19,54	
420	12,69	12,38	12,24	12,44	0,23	1,84	11,13	18,00	12,52	13,88	3,63	26,17	
480	12,93	12,65	12,44	12,67	0,24	1,93	13,23	25,02	12,94	17,06	6,89	40,36	
600	13,65	13,46	13,00	13,37	0,33	2,48	22,28	40,97	17,95	27,06	12,24	45,21	
1200	18,58	21,28	15,95	18,61	2,66	14,31	44,44	47,91	37,35	43,23	5,38	12,45	
DI 1 pH6,8 MOL50							DI 1 pH6,8 MOL50 NaCl						
t (min)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	
15	2,20	2,37	3,55	2,71	0,74	27,18	1,92	2,12	2,39	2,15	0,24	11,01	
30	4,13	4,21	5,75	4,70	0,91	19,36	3,58	3,89	3,74	3,74	0,16	4,19	
45	5,73	5,59	7,96	6,43	1,33	20,73	4,97	5,34	4,69	5,00	0,32	6,49	
60	7,09	6,82	9,08	7,66	1,23	16,06	6,24	6,63	5,59	6,15	0,53	8,54	
75	8,26	7,89	10,18	8,78	1,23	14,03	7,47	7,82	6,67	7,32	0,59	8,07	
90	9,41	9,59	11,43	10,15	1,12	11,00	8,98	8,79	7,98	8,58	0,53	6,19	
110	10,28	10,46	12,01	10,91	0,95	8,71	9,52	9,74	8,88	9,38	0,45	4,77	
140	11,00	11,51	12,83	11,78	0,94	7,99	11,50	10,73	9,79	10,67	0,86	8,03	
165	11,63	12,17	13,28	12,36	0,84	6,80	12,06	11,23	10,20	11,16	0,93	8,33	
180	11,63	12,18	13,28	12,37	0,84	6,78	12,06	11,23	10,20	11,16	0,93	8,33	
210	11,66	12,26	13,31	12,41	0,83	6,71	12,06	11,23	10,20	11,16	0,93	8,33	
240	11,63	12,40	13,38	12,47	0,88	7,02	12,06	11,23	10,20	11,16	0,93	8,33	
300	11,88	12,66	13,50	12,68	0,81	6,37	12,51	11,23	10,20	11,31	1,16	10,23	
360	12,19	13,33	13,60	13,04	0,75	5,74	12,72	11,23	10,31	11,42	1,22	10,66	
420	12,62	13,41	13,63	13,22	0,53	4,02	13,05	11,24	10,65	11,64	1,25	10,74	
480	12,80	14,00	13,68	13,49	0,62	4,63	13,52	11,33	11,02	11,96	1,36	11,39	
600	13,27	14,44	13,91	13,88	0,59	4,22	14,16	11,58	11,80	12,51	1,43	11,41	
1200	14,93	16,53	15,30	15,59	0,84	5,38	15,51	13,94	13,63	14,36	1,01	7,02	
DI 2 pH6,8 MOL50							DI 2 pH6,8 MOL50 NaCl						
t (min)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	
15	3,08	2,47	3,20	2,91	0,39	13,47	2,66	2,82	3,43	2,97	0,41	13,67	
30	5,08	4,57	5,00	4,88	0,27	5,60	4,22	4,79	5,45	4,82	0,62	12,80	
45	6,73	6,13	6,56	6,47	0,31	4,84	5,64	6,39	7,01	6,34	0,69	10,83	
60	7,71	7,45	8,23	7,80	0,39	5,05	6,90	7,86	8,85	7,87	0,98	12,40	
75	8,88	8,79	9,42	9,03	0,34	3,76	8,89	9,22	10,48	9,53	0,84	8,78	
90	10,48	10,53	11,09	10,70	0,34	3,20	10,98	10,85	12,54	11,46	0,94	8,21	
110	11,21	11,41	12,33	11,65	0,60	5,11	12,32	11,96	13,85	12,71	1,01	7,92	
140	12,07	12,39	12,77	12,41	0,35	2,84	13,61	13,12	15,24	13,99	1,11	7,90	
165	12,71	13,04	13,76	13,17	0,54	4,10	14,51	13,96	16,13	14,87	1,12	7,56	
180	13,52	13,04	14,05	13,54	0,50	3,73	14,51	13,96	16,13	14,87	1,12	7,56	
210	13,50	13,07	14,07	13,55	0,50	3,70	14,51	13,96	16,13	14,87	1,12	7,56	
240	13,56	13,23	14,25	13,68	0,52	3,80	14,58	13,96	16,13	14,89	1,11	7,48	
300	14,10	13,36	14,29	13,91	0,49	3,53	14,80	13,96	16,13	14,96	1,09	7,29	
360	14,08	13,90	14,50	14,16	0,31	2,19	14,94	13,98	16,82	15,25	1,44	9,48	
420	13,76	14,07	14,56	14,13	0,40	2,82	15,67	14,29	17,59	15,85	1,66	10,45	
480	14,05	14,26	14,77	14,36	0,37	2,56	19,04	15,07	19,68	17,93	2,50	13,94	
600	14,73	14,77	15,17	14,89	0,24	1,61	30,67	21,25	25,51	25,81	4,72	18,28	
1200	21,26	24,79	16,55	20,87	4,13	19,80	48,32	45,97	35,76	43,35	6,67	15,40	

Preglednica XXVII: Poskusi sproščanja iz tablet s paracetamolom, mediji z naraščajočimi pH vrednostmi začetnega medija. Podani so % sproščene učinkovine za posamezno ponovitev poskusa in povprečna ponovitev, standardne deviacije ter koeficient variacije za vsak poskus. Paralelke so označene s črkami a, b, c in d. Pomen oznak: DI/PA predstavljata učinkovino (diklofenak/paracetamol), pH in številka poleg predstavljata pH začetnega medija, MOL in pripadajoča številka koncentracijo označujeta začetnega medija v mmol/L, NaCl pa predstavlja dodatek soli.

t (min)	PA 1 pH6,0 MOL50						PA 1 pH6,0 MOL50 NaCl					
	PA 1a (% spr. uč.)	PA 1b (% spr. uč.)	PA 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	PA 1a (% spr. uč.)	PA 1b (% spr. uč.)	PA 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	4,78	3,72	4,42	4,31	0,54	12,61	4,49	5,26	3,72	4,49	0,77	17,07
30	7,96	6,28	7,09	7,11	0,84	11,82	7,27	8,26	6,19	7,24	1,03	14,28
45	10,52	8,25	9,38	9,39	1,14	12,10	9,48	10,59	8,08	9,38	1,26	13,41
60	12,82	9,93	11,33	11,36	1,45	12,75	11,18	12,50	9,72	11,13	1,39	12,48
75	15,00	11,60	13,10	13,23	1,71	12,91	12,94	13,99	11,35	12,76	1,33	10,42
90	17,15	14,57	16,05	15,92	1,29	8,12	14,92	16,09	14,80	15,27	0,71	4,66
110	19,30	17,30	18,16	18,26	1,00	5,49	16,94	17,85	17,50	17,43	0,46	2,66
140	22,54	20,54	20,77	21,28	1,10	5,15	19,79	20,31	20,97	20,36	0,59	2,91
165	25,24	22,96	22,92	23,70	1,33	5,60	21,87	22,25	23,59	22,57	0,90	4,00
180	27,06	24,68	24,80	25,51	1,34	5,26	23,21	23,46	25,92	24,19	1,50	6,19
210	29,78	26,97	26,95	27,90	1,63	5,83	25,52	25,59	28,61	26,57	1,76	6,64
240	32,38	29,20	29,06	30,21	1,88	6,21	27,86	27,47	30,71	28,68	1,77	6,16
300	37,08	33,28	33,00	34,45	2,28	6,62	31,84	30,75	34,96	32,52	2,19	6,73
360	41,25	36,93	36,92	38,37	2,50	6,51	35,45	33,74	39,12	36,10	2,75	7,61
420	44,86	40,35	40,60	41,94	2,53	6,04	38,67	36,91	42,80	39,46	3,02	7,66
480	48,27	43,72	43,98	45,32	2,55	5,64	42,06	39,65	46,30	42,67	3,37	7,89
600	54,16	49,81	50,36	51,44	2,37	4,61	47,90	44,94	52,86	48,57	4,00	8,24
1200	75,26	70,78	73,79	73,28	2,28	3,11	70,68	70,12	77,03	72,61	3,84	5,28
t (min)	PA 2 pH6,0 MOL50						PA 2 pH6,0 NaCl MOL50					
	PA 2a (% spr. uč.)	PA 2b (% spr. uč.)	PA 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	PA 2a (% spr. uč.)	PA 2b (% spr. uč.)	PA 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	4,56	3,85	4,74	4,38	0,47	10,64	4,19	4,69	3,60	4,16	0,55	13,20
30	7,12	6,53	7,28	6,98	0,39	5,62	7,04	7,36	6,10	6,83	0,65	9,55
45	9,12	8,68	9,36	9,05	0,34	3,81	9,15	9,43	8,28	8,96	0,60	6,69
60	10,93	10,45	11,17	10,85	0,37	3,40	11,03	11,30	9,97	10,77	0,71	6,56
75	12,62	12,13	12,68	12,48	0,30	2,42	12,56	12,98	11,53	12,36	0,75	6,03
90	15,88	15,57	16,00	15,81	0,22	1,41	15,45	14,94	14,91	15,10	0,30	1,99
110	18,67	18,48	18,91	18,69	0,21	1,13	17,81	16,58	17,55	17,31	0,65	3,75
140	22,15	22,21	22,15	22,17	0,04	0,16	21,14	19,02	16,92	19,03	2,11	11,09
165	24,75	24,97	24,76	24,83	0,12	0,50	23,37	20,93	23,18	22,49	1,36	6,03
180	26,93	27,22	26,61	26,92	0,30	1,13	24,67	22,27	24,48	23,81	1,33	5,59
210	29,36	29,74	29,22	29,44	0,27	0,91	27,02	24,47	26,75	26,08	1,40	5,37
240	31,32	31,95	31,22	31,50	0,40	1,26	29,24	26,40	28,84	28,16	1,54	5,46
300	35,04	35,89	31,44	34,13	2,36	6,92	33,08	29,85	32,74	31,89	1,78	5,58
360	38,75	39,51	37,87	38,71	0,82	2,11	36,67	32,85	36,55	35,36	2,17	6,15
420	42,22	42,82	41,27	42,10	0,78	1,85	39,91	35,95	39,81	38,56	2,26	5,86
480	45,35	45,90	44,33	45,19	0,80	1,76	42,91	38,88	42,98	41,59	2,34	5,64
600	51,08	51,44	48,42	50,32	1,65	3,29	48,49	44,23	48,58	47,10	2,49	5,28
1200	71,40	71,79	70,88	71,36	0,46	0,65	67,83	63,49	68,59	66,64	2,75	4,13
t (min)	PA 1 pH6,8 MOL50						PA 1 pH6,8 MOL50 NaCl					
	PA 1a (% spr. uč.)	PA 1b (% spr. uč.)	PA 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	PA 1a (% spr. uč.)	PA 1b (% spr. uč.)	PA 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	4,73	4,76	4,04	4,51	0,41	9,02	3,43	4,53	3,80	3,92	0,56	14,31
30	7,96	7,78	6,72	7,49	0,67	8,97	5,72	7,65	6,41	6,59	0,98	14,83
45	10,77	10,41	8,79	9,99	1,05	10,55	7,44	10,10	8,34	8,63	1,35	15,66
60	13,15	12,73	10,56	12,15	1,39	11,47	8,93	12,15	10,04	10,37	1,64	15,81
75	15,34	14,83	12,24	14,14	1,66	11,73	10,40	15,07	11,61	12,36	2,42	19,60
90	16,60	17,06	14,01	15,89	1,64	10,35	12,16	16,79	15,00	14,65	2,33	15,94
110	19,43	19,34	15,64	18,13	2,16	11,90	13,75	18,44	17,59	16,59	2,50	15,08
140	22,53	22,60	17,87	21,00	2,71	12,89	15,69	20,74	20,68	19,04	2,90	15,22
165	25,08	25,28	19,80	23,39	3,11	13,30	17,17	22,49	22,83	20,83	3,17	15,23
180	26,79	27,13	21,65	25,19	3,07	12,20	18,84	24,00	24,67	22,50	3,19	14,18
210	29,42	29,84	23,66	27,64	3,45	12,50	20,45	25,77	26,91	24,38	3,45	14,15
240	31,82	32,43	25,58	29,94	3,79	12,65	21,79	27,54	28,95	26,09	3,79	14,54
300	36,29	37,18	29,68	34,38	4,10	11,92	24,56	30,64	32,82	29,34	4,28	14,59
360	40,59	41,44	33,64	38,56	4,28	11,10	26,74	33,65	36,57	32,32	5,05	15,62

420	44,29	45,43	38,16	42,62	3,91	9,17	28,83	36,15	39,71	34,90	5,54	15,89
480	47,78	49,07	42,05	46,30	3,74	8,08	30,92	38,73	42,76	37,47	6,02	16,07
600	53,67	55,58	48,90	52,71	3,44	6,53	34,85	43,74	48,37	42,32	6,87	16,23
1200	75,19	77,12	72,02	74,78	2,57	3,44	51,78	65,78	69,94	62,50	9,52	15,23
PA 2 pH6,8 MOL50							PA 2 pH6,8 MOL50 NaCl					
t (min)	PA 2a (% spr. uč.)	PA 2b (% spr. uč.)	PA 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	PA 2a (% spr. uč.)	PA 2b (% spr. uč.)	PA 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	4,00	3,71	4,33	4,01	0,31	7,69	4,51	5,13	4,01	4,55	0,56	12,35
30	6,48	6,68	6,82	6,66	0,17	2,56	7,29	8,51	6,41	7,40	1,05	14,23
45	8,54	8,95	8,74	8,74	0,21	2,37	9,56	11,59	8,52	9,89	1,56	15,76
60	10,40	10,91	10,61	10,64	0,26	2,43	11,32	14,19	10,29	11,93	2,02	16,96
75	11,84	12,52	12,13	12,16	0,34	2,82	12,92	16,51	11,70	13,71	2,50	18,25
90	15,18	16,09	14,50	15,26	0,79	5,20	16,08	18,81	14,87	16,59	2,02	12,17
110	18,23	18,92	16,35	17,84	1,33	7,46	18,67	21,25	18,07	19,33	1,69	8,74
140	21,98	22,65	18,59	21,07	2,18	10,34	22,01	24,48	21,60	22,70	1,56	6,87
165	24,72	25,34	20,46	23,51	2,66	11,31	24,37	26,96	23,93	25,09	1,64	6,52
180	26,85	27,92	22,48	25,75	2,88	11,18	26,81	28,82	26,43	27,35	1,29	4,70
210	29,17	30,60	24,49	28,09	3,20	11,39	29,31	31,71	29,39	30,14	1,36	4,51
240	31,52	32,91	26,22	30,22	3,53	11,68	31,38	34,25	31,98	32,53	1,52	4,66
300	35,47	36,95	29,61	34,01	3,88	11,42	35,04	38,68	36,45	36,72	1,83	5,00
360	39,00	40,89	32,53	37,48	4,38	11,70	38,47	42,75	40,21	40,48	2,15	5,32
420	42,37	44,31	35,55	40,74	4,60	11,28	41,59	46,51	43,81	43,97	2,46	5,61
480	45,54	47,52	38,42	43,82	4,79	10,92	44,51	49,95	47,02	47,16	2,72	5,78
600	51,05	53,29	43,93	49,42	4,89	9,89	49,82	56,15	52,66	52,88	3,17	5,99
1200	71,26	73,55	65,97	70,26	3,89	5,53	71,25	76,89	71,00	73,05	3,33	4,56

Preglednica XXVIII: Poskusi sproščanja iz tablet z diklofenakom, mediji z naraščajočimi molarnimi koncentracijami. Podani so % sproščene učinkovine za posamezno ponovitev poskusa in povprečja ponovitev, standardne deviacije ter koeficient variacije za vsak poskus. Paralelke so označene s črkami a, b, c in d. Pomen oznak: DI/PA predstavljata učinkovino (diklofenak/paracetamol), pH in številka poleg predstavljata pH začetnega medija, MOL in pripadajoča številka koncentracijo označujeta začetnega medija v mmol/L, NaCl pa predstavlja dodatek soli.

DI 1 pH 6,4 MOL5							DI 1 pH 6,4 MOL5 NaCl					
t (min)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	5,69	5,85	4,79	5,45	0,57	10,50	4,02	3,57	2,71	3,43	0,67	19,38
30	8,41	8,81	7,26	8,16	0,81	9,91	5,79	4,98	4,16	4,97	0,81	16,38
45	10,64	11,22	9,33	10,40	0,97	9,29	7,50	6,29	5,47	6,42	1,02	15,90
60	12,38	13,38	11,04	12,26	1,17	9,56	8,42	7,45	6,63	7,50	0,90	11,96
75	14,03	15,37	12,66	14,02	1,35	9,66	9,52	8,64	7,98	8,71	0,78	8,92
90	16,43	18,00	13,78	16,07	2,13	13,28	11,49	10,38	9,65	10,51	0,93	8,82
110	18,07	19,56	15,20	17,61	2,21	12,58	12,91	11,47	10,95	11,78	1,02	8,63
140	19,66	21,48	16,99	19,38	2,26	11,66	14,70	12,83	12,48	13,33	1,19	8,95
165	21,08	22,84	18,43	20,78	2,22	10,69	16,07	13,97	13,63	14,56	1,32	9,06
180	21,65	23,42	18,79	21,28	2,34	10,98	16,90	14,70	14,08	15,23	1,48	9,72
210	21,86	23,66	19,00	21,51	2,35	10,92	17,12	14,95	14,28	15,45	1,48	9,61
240	22,23	23,89	19,31	21,81	2,32	10,64	17,35	15,12	14,52	15,66	1,49	9,53
300	22,71	24,29	19,93	22,31	2,21	9,90	17,98	15,42	14,86	16,09	1,66	10,32
360	23,16	24,62	20,45	22,74	2,12	9,32	18,29	15,93	15,26	16,49	1,59	9,63
420	23,29	24,83	20,94	23,02	1,96	8,51	18,72	16,40	15,61	16,91	1,61	9,55
480	23,70	25,30	21,30	23,44	2,01	8,59	19,30	16,87	15,81	17,33	1,79	10,34
600	24,51	26,16	22,16	24,27	2,01	8,28	20,40	17,63	16,65	18,23	1,95	10,68
1200	26,90	29,22	24,27	26,80	2,48	9,25	23,85	20,17	19,12	21,05	2,48	11,80
DI 2 pH 6,4 MOL5							DI 2 pH 6,4 MOL5 NaCl					
t (min)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	4,38	4,87	3,52	4,25	0,69	16,13	3,67	3,67	3,07	3,47	0,34	9,86
30	6,55	7,44	5,75	6,58	0,85	12,89	5,72	5,05	4,93	5,23	0,43	8,15
45	8,39	9,60	7,71	8,57	0,96	11,17	7,62	6,39	6,56	6,86	0,67	9,75
60	10,55	11,68	9,52	10,58	1,08	10,23	9,29	7,79	8,29	8,46	0,76	8,99
75	11,70	13,76	11,45	12,30	1,27	10,32	11,04	9,11	9,49	9,88	1,02	10,35
90	14,69	16,94	12,95	14,86	2,00	13,45	13,00	10,77	11,15	11,64	1,19	10,26
110	16,79	19,09	14,66	16,85	2,22	13,15	14,34	11,83	12,03	12,73	1,39	10,93
140	19,55	21,92	16,36	19,28	2,79	14,49	15,94	13,12	13,59	14,22	1,51	10,63
165	21,32	24,21	16,88	20,80	3,69	17,75	17,22	14,12	15,05	15,47	1,59	10,29
180	21,83	25,01	17,29	21,38	3,88	18,16	17,96	14,68	15,57	16,07	1,69	10,54
210	22,02	25,08	17,40	21,50	3,86	17,97	18,12	14,91	15,83	16,28	1,65	10,15

240	22,60	25,65	17,53	21,93	4,10	18,69	18,32	15,10	16,05	16,49	1,65	10,02	
300	22,93	26,37	17,89	22,40	4,27	19,06	18,65	15,24	16,23	16,71	1,75	10,50	
360	23,27	27,09	18,23	22,87	4,44	19,43	19,12	15,60	16,55	17,09	1,82	10,65	
420	23,59	27,35	18,54	23,16	4,42	19,10	19,55	15,92	16,82	17,43	1,89	10,87	
480	23,91	28,12	18,66	23,56	4,74	20,12	19,86	16,17	16,93	17,65	1,95	11,03	
600	24,60	29,13	19,04	24,26	5,06	20,84	20,41	16,61	17,38	18,13	2,01	11,08	
1200	27,67	32,51	20,78	26,98	5,90	21,85	25,46	19,40	22,54	22,46	3,03	13,49	
DI 1 pH 6,4 MOL10							DI 1 pH 6,4 MOL10 NaCl						
t (min)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	DI 1d (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	3,17	4,57	3,72	3,82	0,70	18,46	3,04	2,42	3,25	2,21	2,73	0,50	18,23
30	5,48	6,94	6,31	6,25	0,73	11,75	4,91	3,90	4,40	3,73	4,23	0,53	12,56
45	7,34	8,87	8,55	8,25	0,81	9,76	6,52	5,18	5,24	4,87	5,45	0,73	13,41
60	8,96	10,67	10,58	10,07	0,96	9,53	7,91	6,68	6,29	5,91	6,70	0,87	12,95
75	10,31	12,39	12,28	11,66	1,17	10,05	9,29	7,76	7,02	7,06	7,78	1,06	13,65
90	12,21	13,66	12,48	12,79	0,77	6,02	10,89	9,48	8,31	8,94	9,40	1,10	11,68
110	14,02	15,28	14,34	14,55	0,65	4,48	11,99	10,82	9,19	10,23	10,56	1,17	11,09
140	15,69	17,22	16,24	16,39	0,77	4,72	13,53	12,39	10,45	12,00	12,09	1,27	10,50
165	16,96	18,90	17,61	17,82	0,99	5,53	14,70	13,45	11,31	12,66	13,03	1,42	10,91
180	16,96	18,90	17,61	17,82	0,99	5,53	14,89	13,81	11,71	12,95	13,34	1,35	10,09
210	16,96	18,90	17,81	17,89	0,97	5,42	15,06	14,02	11,93	13,15	13,54	1,33	9,81
240	16,96	18,90	17,99	17,95	0,97	5,39	15,24	14,24	12,11	13,34	13,73	1,33	9,70
300	17,33	19,30	18,52	18,38	0,99	5,41	15,50	14,57	12,51	13,72	14,08	1,27	9,03
360	17,80	19,70	19,03	18,84	0,96	5,11	15,87	14,95	12,80	14,16	14,44	1,30	9,01
420	18,21	20,47	19,44	19,37	1,13	5,84	16,25	15,34	13,18	14,42	14,80	1,31	8,87
480	18,60	20,92	19,96	19,83	1,16	5,87	16,71	15,74	13,79	14,61	15,21	1,28	8,40
600	19,28	21,67	20,72	20,56	1,20	5,84	17,26	16,47	14,36	15,33	15,85	1,27	8,03
1200	21,48	24,08	23,04	22,86	1,31	5,73	18,82	18,44	16,69	17,22	17,79	1,00	5,63
DI 2 pH 6,4 MOL10							DI 2 pH 6,4 MOL10 NaCl						
t (min)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	DI 2d (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	4,05	3,66	2,83	3,51	0,62	17,75	2,00	2,21	1,79	2,83	2,21	0,45	20,27
30	6,44	5,80	5,07	5,77	0,68	11,84	3,22	3,54	2,83	4,18	3,44	0,57	16,69
45	8,57	7,98	6,94	7,83	0,83	10,59	4,75	4,78	3,69	5,50	4,68	0,75	15,93
60	10,56	9,43	8,71	9,57	0,93	9,76	5,77	5,98	4,67	6,65	5,77	0,83	14,31
75	12,30	11,01	10,28	11,20	1,02	9,10	6,82	7,12	5,45	8,40	6,95	1,21	17,43
90	12,35	12,90	11,98	12,41	0,47	3,75	8,76	9,04	6,43	10,17	8,60	1,57	18,23
110	14,07	14,65	13,64	14,12	0,50	3,58	9,68	10,28	7,18	11,39	9,63	1,78	18,48
140	16,23	16,86	15,60	16,23	0,63	3,87	11,16	11,84	7,71	13,01	10,93	2,28	20,85
165	17,65	18,47	16,96	17,69	0,76	4,27	12,11	13,15	8,41	14,31	11,99	2,55	21,27
180	17,94	18,47	16,96	17,79	0,77	4,30	12,47	13,67	8,65	14,70	12,37	2,64	21,35
210	18,07	18,47	16,96	17,83	0,78	4,38	12,67	13,86	8,68	14,85	12,51	2,71	21,63
240	18,37	18,69	16,97	18,01	0,91	5,08	12,77	14,02	8,73	14,97	12,62	2,74	21,75
300	18,62	19,09	17,35	18,36	0,90	4,90	12,99	14,28	8,73	15,18	12,79	2,85	22,31
360	18,87	19,45	17,76	18,69	0,86	4,60	13,12	14,42	8,81	15,42	12,94	2,91	22,51
420	19,00	20,11	17,95	19,02	1,08	5,68	13,24	14,69	8,89	15,74	13,14	3,01	22,92
480	19,38	20,38	18,24	19,33	1,07	5,55	13,45	15,13	9,03	16,16	13,44	3,14	23,39
600	19,95	20,89	18,72	19,85	1,09	5,48	13,83	16,18	9,38	17,68	14,27	3,63	25,41
1200	21,85	22,66	20,33	21,61	1,18	5,45	27,39	26,79	14,77	35,42	26,09	8,51	32,63
DI 1 pH 6,4 MOL65							DI 1 pH 6,4 MOL65 NaCl						
t (min)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	DI 1d (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	2,51	3,96	2,91	3,13	0,75	24,10	3,63	3,48	3,80	3,53	3,61	0,14	3,99
30	3,78	6,14	4,64	4,85	1,20	24,66	5,38	5,07	5,79	5,14	5,35	0,32	6,08
45	4,85	7,87	6,13	6,28	1,52	24,15	6,79	6,44	7,28	6,33	6,71	0,43	6,34
60	5,77	9,33	7,64	7,58	1,78	23,52	8,09	7,78	8,51	7,38	7,94	0,48	6,05
75	6,64	10,87	8,81	8,77	2,11	24,10	9,27	8,92	9,79	8,29	9,07	0,63	6,96
90	8,14	12,39	10,42	10,32	2,13	20,62	10,71	10,08	10,99	9,15	10,23	0,81	7,96
110	8,91	13,33	11,13	11,13	2,21	19,87	11,53	10,84	11,75	9,70	10,95	0,92	8,42
140	9,81	14,19	11,96	11,99	2,19	18,26	12,37	11,59	12,67	10,42	11,76	1,00	8,54
165	10,47	14,93	12,52	12,64	2,23	17,65	12,99	12,17	13,35	10,89	12,35	1,09	8,83
180	10,63	15,08	12,67	12,79	2,23	17,42	13,52	12,73	14,05	11,30	12,90	1,20	9,27
210	10,75	15,16	12,73	12,88	2,21	17,15	13,69	12,88	14,17	11,41	13,04	1,21	9,29
240	10,84	15,26	12,83	12,98	2,21	17,05	13,80	12,97	14,35	11,55	13,17	1,22	9,26

300	10,99	15,49	12,96	13,15	2,26	17,17	13,92	13,12	14,40	11,81	13,31	1,13	8,52
360	11,28	15,77	13,12	13,39	2,26	16,85	13,97	13,17	14,58	12,06	13,45	1,09	8,10
420	11,51	15,88	13,29	13,56	2,20	16,21	14,20	13,42	14,71	12,20	13,63	1,09	8,01
480	11,73	16,24	13,51	13,83	2,27	16,41	14,56	13,66	15,04	12,39	13,91	1,16	8,36
600	12,27	16,62	13,80	14,23	2,21	15,52	15,20	14,13	15,58	12,75	14,42	1,27	8,82
1200	13,95	18,26	15,23	15,81	2,21	14,00	17,20	15,36	17,21	14,22	16,00	1,47	9,21
DI 2 pH 6,4 MOL65							DI 2 pH 6,4 MOL65 NaCl						
t (min)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	DI 2d (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	3,26	2,61	2,78	2,88	0,34	11,72	4,72	3,55	3,58	3,23	3,77	0,65	17,32
30	5,20	4,35	4,52	4,69	0,45	9,68	6,49	4,98	4,76	4,87	5,27	0,81	15,42
45	6,91	5,77	5,81	6,16	0,65	10,51	8,66	6,55	5,85	6,20	6,81	1,26	18,51
60	8,43	7,09	6,98	7,50	0,81	10,79	10,74	9,06	6,86	7,41	8,52	1,75	20,57
75	9,81	8,42	8,25	8,83	0,85	9,66	14,58	12,21	7,84	8,64	10,82	3,14	29,07
90	11,25	9,84	9,62	10,24	0,88	8,63	15,23	12,90	8,99	9,61	11,68	2,92	25,01
110	12,10	10,68	10,45	11,08	0,89	8,06	16,50	13,04	9,93	10,26	12,43	3,05	24,54
140	13,13	11,61	11,47	12,07	0,92	7,60	17,53	15,32	10,93	10,99	13,69	3,28	23,98
165	13,81	12,21	12,38	12,80	0,88	6,86	19,18	16,32	11,60	11,53	14,66	3,76	25,63
180	14,00	12,36	12,54	12,96	0,90	6,93	19,80	17,11	12,10	12,03	15,26	3,85	25,23
210	14,14	12,50	12,70	13,11	0,89	6,82	19,97	17,38	12,34	12,24	15,48	3,84	24,78
240	14,29	12,57	12,73	13,20	0,95	7,19	20,30	17,65	12,54	12,41	15,72	3,91	24,84
300	14,55	12,77	12,80	13,37	1,02	7,59	20,39	18,05	12,96	12,61	16,00	3,84	23,97
360	14,76	12,89	12,95	13,53	1,06	7,85	21,12	19,01	13,87	14,09	17,02	3,62	21,26
420	15,00	13,12	13,04	13,72	1,11	8,07	25,70	23,85	20,20	17,30	21,76	3,75	17,24
480	15,46	13,32	13,09	13,95	1,31	9,37	38,75	35,28	39,06	23,49	34,15	7,31	21,40
600	16,76	13,80	13,46	14,67	1,82	12,37	45,40	41,58	41,75	39,44	42,04	2,47	5,87
1200	30,23	23,93	20,27	24,81	5,04	20,31	52,59	44,80	46,27	42,60	46,56	4,29	9,21
DI 1 pH 6,4 MOL80							DI 1 pH 6,4 MOL80 NaCl						
t (min)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	DI 1d (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 1a (% spr. uč.)	DI 1b (% spr. uč.)	DI 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	2,05	2,55	2,37	2,33	2,33	0,21	8,98	1,81	2,88	1,90	2,20	0,60	27,15
30	3,92	4,40	4,07	3,95	4,09	0,22	5,38	3,18	4,38	3,70	3,76	0,60	16,05
45	5,41	5,85	6,02	5,35	5,66	0,33	5,80	4,52	5,85	4,91	5,09	0,69	13,48
60	6,77	7,13	7,20	6,62	6,93	0,28	4,03	5,72	6,68	6,07	6,16	0,49	7,88
75	7,94	8,21	8,23	7,76	8,03	0,23	2,81	7,02	7,87	7,25	7,38	0,44	5,97
90	9,09	9,32	9,83	9,14	9,34	0,34	3,61	8,10	8,73	8,34	8,39	0,32	3,77
110	9,89	9,91	10,68	9,98	10,12	0,38	3,76	9,09	9,45	8,93	9,16	0,27	2,93
140	10,65	10,86	11,74	10,85	11,03	0,49	4,40	9,81	10,29	9,74	9,94	0,30	3,02
165	11,32	11,66	12,18	11,43	11,65	0,38	3,31	10,42	10,92	10,59	10,64	0,26	2,41
180	11,34	11,89	12,69	11,56	11,87	0,59	5,00	10,80	11,40	10,89	11,03	0,32	2,93
210	11,45	11,86	12,80	11,64	11,94	0,60	5,01	10,88	11,51	10,97	11,12	0,34	3,04
240	11,56	12,04	12,83	11,73	12,04	0,56	4,65	11,09	11,68	11,21	11,33	0,31	2,78
300	11,80	12,14	12,94	11,84	12,18	0,53	4,34	11,35	11,88	11,29	11,50	0,33	2,83
360	12,16	12,38	13,02	11,99	12,39	0,45	3,64	11,53	11,78	11,36	11,56	0,21	1,85
420	12,41	12,63	13,07	12,33	12,61	0,33	2,64	11,82	12,12	11,43	11,79	0,35	2,96
480	12,69	12,73	13,14	12,47	12,75	0,28	2,19	11,95	12,30	11,71	11,99	0,30	2,48
600	13,07	13,10	13,22	12,70	13,02	0,23	1,74	12,41	13,28	12,18	12,62	0,58	4,61
1200	14,49	14,77	14,33	13,75	14,33	0,43	2,99	13,68	14,85	13,62	14,05	0,69	4,93
DI 2 pH 6,4 MOL80							DI 2 pH 6,4 MOL80 NaCl						
t (min)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	DI 2d (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	DI 2a (% spr. uč.)	DI 2b (% spr. uč.)	DI 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	2,95	1,93	2,54	3,25	2,67	0,57	21,38	4,80	4,08	2,18	3,69	1,35	36,67
30	4,68	3,60	3,97	5,42	4,42	0,80	18,23	7,37	6,61	4,49	6,16	1,49	24,23
45	5,86	5,06	5,28	7,44	5,91	1,07	18,17	10,46	9,89	6,46	8,94	2,16	24,21
60	7,22	6,46	6,53	9,34	7,39	1,35	18,23	14,33	12,94	8,91	12,06	2,81	23,32
75	8,48	7,73	7,93	10,84	8,74	1,43	16,37	18,09	15,91	11,90	15,30	3,14	20,53
90	9,97	9,10	9,34	12,55	10,24	1,58	15,46	21,66	19,56	15,99	19,07	2,86	15,02
110	10,84	10,02	10,11	13,42	11,10	1,59	14,34	24,67	22,44	19,93	22,34	2,37	10,62
140	11,92	11,21	11,04	14,29	12,11	1,50	12,38	27,65	25,47	24,11	25,74	1,79	6,94
165	12,54	11,83	11,60	14,91	12,72	1,51	11,90	29,94	27,25	26,45	27,88	1,83	6,55
180	12,74	12,05	12,28	15,08	13,04	1,39	10,68	31,07	27,59	27,53	28,73	2,02	7,04
210	12,87	12,14	12,32	15,21	13,14	1,42	10,79	31,80	27,76	28,11	29,22	2,23	7,65
240	12,89	12,33	12,37	15,30	13,22	1,41	10,67	32,56	27,95	28,55	29,68	2,51	8,44
300	13,23	12,80	12,42	15,52	13,49	1,39	10,33	33,40	28,34	29,17	30,30	2,72	8,97

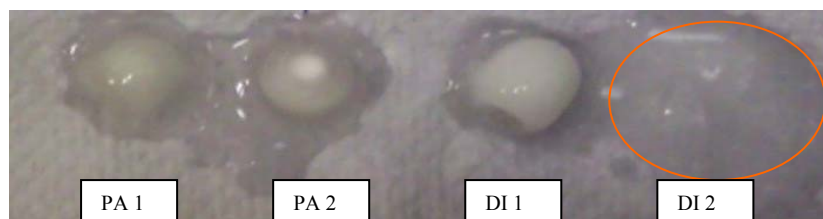
360	13,26	12,97	12,47	15,69	13,60	1,43	10,52	33,63	28,98	29,20	30,60	2,62	8,58
420	13,39	13,03	12,47	16,11	13,75	1,62	11,78	34,16	29,17	29,61	30,98	2,76	8,92
480	13,63	13,26	12,69	16,21	13,95	1,56	11,18	34,38	29,37	30,09	31,28	2,71	8,66
600	14,93	16,31	12,79	16,47	15,13	1,70	11,26	35,12	29,88	30,91	31,97	2,78	8,68
1200	40,96	41,20	29,14	23,41	33,68	8,86	26,31	36,88	30,39	32,24	33,17	3,34	10,08

Preglednica XXIX: Poskusi sproščanja iz tablet s paracetamolom, mediji z naraščajočimi molarnimi koncentracijami. Podani so % sproščene učinkovine za posamezno ponovitev poskusa in povprečna ponovitev, standardne deviacije ter koeficient variacije za vsak poskus. Paralelke so označene s črkami a, b, c in d. Pomen oznak: DI/PA predstavljata učinkovino (diklofenak/paracetamol), pH in številka poleg predstavljata pH začetnega medija, MOL in pripadajoča številka koncentracijo označujeta začetnega medija v mmol/L, NaCl pa predstavlja dodatek soli.

t (min)	PA 1 pH 6,4 MOL10						PA 1 pH 6,4 MOL10 NaCl					
	PA 1a (% spr. uč.)	PA 1b (% spr. uč.)	PA 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	PA 1a (% spr. uč.)	PA 1b (% spr. uč.)	PA 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	4,94	4,93	4,54	4,80	0,23	4,77	4,54	4,97	4,06	4,52	0,45	10,04
30	8,24	7,51	7,43	7,73	0,45	5,82	7,35	7,95	6,80	7,37	0,57	7,79
45	11,17	10,07	9,49	10,24	0,85	8,34	9,51	10,62	8,97	9,70	0,84	8,67
60	13,69	12,00	11,27	12,32	1,24	10,10	11,34	13,02	10,72	11,69	1,19	10,19
75	16,08	13,32	12,96	14,12	1,71	12,09	13,05	15,30	12,23	13,53	1,59	11,73
90	17,81	16,41	15,81	16,67	1,03	6,16	15,98	17,48	15,46	16,31	1,05	6,44
110	21,67	19,02	17,92	19,54	1,93	9,88	18,48	19,60	18,15	18,74	0,76	4,07
140	25,49	22,01	20,67	22,72	2,49	10,94	21,89	22,89	21,50	22,09	0,72	3,25
165	27,31	24,06	22,80	24,72	2,33	9,41	24,42	25,49	23,82	24,58	0,85	3,45
180	29,36	25,64	25,02	26,67	2,35	8,80	25,71	26,99	25,40	26,03	0,84	3,24
210	31,85	27,69	27,57	29,04	2,44	8,40	28,14	30,02	27,88	28,68	1,17	4,08
240	34,57	29,52	29,78	31,29	2,84	9,09	30,34	32,94	30,19	31,16	1,54	4,95
300	38,31	32,75	33,94	35,00	2,93	8,37	34,41	38,24	34,69	35,78	2,13	5,96
360	41,99	35,77	37,71	38,49	3,18	8,27	38,21	43,06	38,82	40,03	2,64	6,60
420	45,66	38,85	41,46	41,99	3,43	8,18	41,98	47,92	42,70	44,20	3,25	7,34
480	49,19	41,62	44,97	45,26	3,79	8,38	45,47	51,68	46,40	47,85	3,35	7,00
600	55,50	47,16	51,42	51,36	4,17	8,12	51,94	58,33	53,59	54,62	3,32	6,07
1200	78,88	68,93	78,14	75,32	5,54	7,36	75,74	81,97	79,73	79,14	3,16	3,99
t (min)	PA 2 pH 6,4 MOL10						PA 2 pH 6,4 MOL10 NaCl					
	PA 2a (% spr. uč.)	PA 2b (% spr. uč.)	PA 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	PA 2a (% spr. uč.)	PA 2b (% spr. uč.)	PA 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	4,74	4,18	4,29	4,40	0,30	6,75	3,91	4,12	3,80	3,94	0,16	4,13
30	7,99	6,25	7,09	7,11	0,87	12,23	6,69	6,47	6,16	6,44	0,26	4,08
45	8,18	9,65	9,32	9,05	0,77	8,52	8,63	8,48	8,22	8,44	0,21	2,46
60	12,99	10,01	11,39	11,46	1,49	13,01	10,34	10,41	10,23	10,33	0,09	0,87
75	15,14	10,40	13,24	12,93	2,39	18,47	12,04	11,70	11,86	11,87	0,17	1,45
90	17,56	12,15	16,89	15,53	2,95	18,98	15,12	14,78	14,93	14,95	0,17	1,13
110	20,34	13,07	19,98	17,80	4,10	23,03	17,72	17,39	17,62	17,58	0,17	0,96
140	24,12	14,85	23,94	20,97	5,30	25,29	21,08	20,54	21,13	20,91	0,32	1,55
165	26,87	16,12	26,79	23,26	6,18	26,57	23,47	22,85	23,63	23,31	0,41	1,78
180	28,82	17,11	29,27	25,07	6,90	27,52	25,39	24,43	25,37	25,06	0,55	2,20
210	31,65	18,35	31,84	27,28	7,73	28,35	28,03	26,85	28,16	27,68	0,72	2,61
240	34,20	19,47	34,80	29,49	8,68	29,44	30,46	28,96	30,52	29,98	0,88	2,94
300	38,49	21,53	40,16	33,39	10,31	30,86	34,69	33,02	34,59	34,10	0,94	2,75
360	42,90	23,53	44,60	37,01	11,71	31,63	38,51	36,71	38,11	37,78	0,94	2,50
420	46,84	25,78	48,83	40,49	12,77	31,55	42,20	40,65	41,42	41,42	0,77	1,87
480	50,47	27,64	52,58	43,56	13,83	31,74	45,60	43,85	44,41	44,62	0,90	2,01
600	56,97	31,16	59,08	49,07	15,55	31,69	51,70	49,96	50,02	50,56	0,99	1,95
1200	78,30	47,24	79,89	68,48	18,41	26,88	72,70	70,42	72,56	71,89	1,28	1,78
t (min)	PA 1 pH 6,4 MOL80						PA 1 pH 6,4 MOL80 NaCl					
	PA 1a (% spr. uč.)	PA 1b (% spr. uč.)	PA 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	PA 1a (% spr. uč.)	PA 1b (% spr. uč.)	PA 1c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	3,84	5,16	3,60	4,20	0,84	19,90	3,68	4,29	4,73	4,23	0,53	12,48
30	7,04	8,46	5,82	7,11	1,32	18,64	6,12	6,45	7,88	6,82	0,94	13,75
45	9,59	10,96	7,49	9,35	1,75	18,68	8,15	8,40	10,09	8,88	1,06	11,90
60	11,54	13,07	9,08	11,23	2,01	17,90	9,82	10,20	11,95	10,66	1,14	10,66
75	13,29	15,01	10,43	12,91	2,31	17,91	11,60	11,94	13,65	12,40	1,10	8,86
90	16,70	18,52	12,56	15,93	3,05	19,17	15,07	15,22	16,48	15,59	0,78	4,98
110	19,53	20,92	14,19	18,21	3,55	19,50	17,78	18,34	18,91	18,34	0,57	3,09
140	22,86	24,02	16,58	21,15	4,00	18,93	21,56	22,33	22,26	22,05	0,43	1,93
165	25,22	26,39	18,26	23,29	4,39	18,87	24,40	25,24	24,82	24,82	0,42	1,69
180	27,06	28,14	20,11	25,10	4,36	17,36	26,28	26,81	26,57	26,55	0,26	1,00

210	29,43	30,68	22,02	27,37	4,68	17,09	29,01	29,20	29,04	29,08	0,11	0,37
240	31,59	32,91	23,71	29,40	4,97	16,92	31,64	31,42	31,44	31,50	0,12	0,39
300	35,24	36,87	26,95	33,02	5,32	16,10	36,08	35,53	35,46	35,69	0,34	0,96
360	38,53	40,74	30,18	36,48	5,57	15,26	41,15	39,40	39,15	39,90	1,09	2,73
420	41,42	44,00	32,94	39,45	5,79	14,67	45,40	43,10	42,83	43,78	1,41	3,22
480	44,26	47,07	35,61	42,31	5,97	14,11	49,21	46,60	46,41	47,41	1,56	3,30
600	49,49	52,73	40,73	47,65	6,20	13,02	55,80	52,82	52,95	53,86	1,68	3,12
1200	70,42	73,73	62,80	68,98	5,61	8,13	77,53	74,94	74,90	75,79	1,51	1,99
PA 2 pH 6,4 MOL80							PA 2 pH 6,4 MOL80 NaCl					
t (min)	PA 2a (% spr. uč.)	PA 2b (% spr. uč.)	PA 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)	PA 2a (% spr. uč.)	PA 2b (% spr. uč.)	PA 2c (% spr. uč.)	Povp. (% spr. uč.)	SD (% spr. uč.)	KV (%)
15	4,90	3,51	3,74	4,05	0,75	18,44	3,75	4,80	3,78	4,11	0,60	14,50
30	8,39	7,15	6,48	7,34	0,97	13,17	6,26	7,20	6,08	6,51	0,60	9,24
45	11,31	9,78	8,66	9,92	1,33	13,40	8,18	9,22	7,99	8,46	0,66	7,86
60	14,00	11,67	10,37	12,01	1,84	15,28	9,78	13,01	9,69	10,83	1,89	17,46
75	16,32	13,36	12,03	13,90	2,20	15,80	12,08	17,08	11,13	13,43	3,20	23,82
90	18,70	15,52	15,49	16,57	1,84	11,12	16,25	22,33	14,93	17,83	3,95	22,13
110	21,15	17,31	18,16	18,87	2,01	10,67	18,94	27,24	18,01	21,40	5,08	23,74
140	24,76	19,63	21,58	21,99	2,59	11,78	22,50	32,36	21,66	25,51	5,95	23,31
165	27,56	21,57	24,22	24,45	3,00	12,28	25,17	35,92	24,31	28,47	6,47	22,73
180	29,28	22,90	26,81	26,33	3,21	12,21	27,03	38,56	27,12	30,90	6,63	21,46
210	32,19	24,80	29,68	28,89	3,76	13,00	29,50	42,74	29,55	33,93	7,63	22,49
240	34,84	26,52	31,83	31,06	4,21	13,56	31,71	45,94	32,23	36,63	8,07	22,03
300	39,71	29,63	35,91	35,09	5,09	14,50	35,69	50,61	36,64	40,98	8,35	20,39
360	44,02	32,69	39,90	38,87	5,73	14,75	39,47	54,62	40,60	44,90	8,44	18,79
420	47,53	35,40	43,19	42,04	6,15	14,62	43,05	58,18	44,16	48,46	8,43	17,40
480	51,21	37,98	46,08	45,09	6,67	14,80	46,35	61,35	47,39	51,70	8,38	16,20
600	57,38	42,70	51,77	50,62	7,41	14,63	51,82	66,31	53,07	57,07	8,02	14,06
1200	79,11	62,97	72,67	71,58	8,12	11,34	71,32	85,65	68,44	75,14	9,22	12,27

6.4 Izgled tablet



Slika 6: Tablete po koncu poskusa pH6,4 MOL80 NaCl

Tablete so v mediju nabrekli. V primeru, ko je bila vgrajena učinkovina paracetamol, je bil nabrekli plašč polimera prozoren, skozenj se je videla sredica tablete, do katere medij še ni prodril. Tableta je imela na vrhu vdolbinico, katere dno je bilo suho in polimer ni nabrekli. Ta del tablete je bil med poskusom obrnjen proti vrhu košarice in se je tega tudi dotikal oziroma se je nanj zalepil. Tablete, ki so vsebovale diklofenak, so bile po končanem poskusu motno bele barve, tablete vrste DI 2 pa so po poskusih v medijih z zvišano ionsko močjo (ob dodatku NaCl) posebej izstopale. Že med odstranitvijo iz košarice tableta ni več imela svoje prvotne oblike, temveč je imela konsistenco kompaktnejšega gela ali sluzi, ko pa je bila položena na delovni pult, se je popolnoma razlezla, kar je lepo prikazano tudi na Sliki 6.

6.5 Faktorji podobnosti

Za določene pare profilov sproščanja smo se odločili izračunati faktorje podobnosti. Rezultati se nahajajo v Preglednici XXX.

Preglednica XXX: Izračunane vrednosti f_2 za izbrane pare profilov sproščanja znotraj posameznih sklopov poskusov

Primerjava med poskusoma	Vrednost f_2	Ugotovljena podobnost
DI 1 pH6,4 MOL50 in DI 1 pH5 MOL50 (Slika 17)	63,5	DA ($f_2 > 50$)
DI 2 pH5 MOL50 in DI 2 pH6,4 MOL50 (Slika 18)	63,4	DA ($f_2 > 50$)
DI 1 pH5,0 MOL50 NaCl in DI 1 pH6,4 MOL50 NaCl (Slika 21)	71,7	DA ($f_2 > 50$)
PA 2 pH6,4 MOL 10 NaCl in PA 2 pH6,4 MOL80 NaCl (Slika 32)	83,6	DA ($f_2 > 50$)

7. RAZPRAVA

V našem diplomskem delu smo želeli v medijih, ki ponazarjajo stanje v želodcu po zaužitju hrane, ponazoriti dejansko fiziološko dogajanje v želodcu. Pri izbiri parametrov, ki ponazarjajo vsebino polnega želodca, smo si pomagali s člankom Jantratida in sodelavcev (31). Ti so v svojih poskusih kot ključno sestavino medijev uporabili polnomastno (3,5%) mleko z različnim deležem v treh zaporednih medijih, katerim se lastnosti spreminjajo v skladu s fiziološkimi pogoji. Omenjeni mediji so imeli podobne fizikalno-kemične lastnosti, kot standardiziran obrok, ki se običajno uporablja pri preučevanju vpliva hrane na sproščanje v bioekvivalenčnih študijah. Lastnosti medijev v poskusu Jantratida so bile izbrane na osnovi predhodnih študij pogojev v želodcu, zato so primerni za opis stanja *in vivo*. Ker je takšen sistem medijev dokaj kompleksen, prav tako pa tudi metode obdelave tako dobljenih vzorcev, smo se odločili, da za naše potrebe medije poenostavimo do te mere, da je bila priprava medijev in obdelava (predvsem metode analitike) vzorcev zadosti enostavna, vendar so ključni parametri (vrednosti pH, puferske kapacitete in ionske moči medijev) ostali čim bolj podobni, saj smo želeli, da še vedno odražajo dejansko fiziološko stanje v želodcu.

Ker zaužitje hrane podaljša prehod farmacevtskih oblik skozi želodec in povzroči spreminjanje pogojev v želodcu skozi ves čas, ko je hrana v želodcu, je pri tovrstnih študijah tudi čas izrednega pomena. Po članku smo zato povzeli tudi čase zadrževanja tablet v prvih dveh medijih, medtem ko smo tableto v zadnjem mediju pustili do izteka poskusa, ki je trajal 20 ur. Glede na izsledke raziskav prehoda farmacevtskih oblik skozi želodec (1,5,6) ta čas ne odraža dejanskega časa zadrževanja v želodcu, v našem primeru pa smo ga obdržali zaradi programskih nastavitvev vzorčevalnika naprave za sproščanje. Poleg tega smo želeli videti, kaj se s tabletami zgodi po daljšem času (ali tableta spremeni videz ali celo izgine ...). Pri preučevanju izbranih parametrov smo se tako osredotočili predvsem na začetne dele poskusa (do približno 200. minute), pri določenih poskusih pa smo pod drobnogled vzeli tudi zadnjih nekaj ur, ko so se pokazale spremembe, ki sicer niso nujno biorelevantne, a vseeno zanimive z vidika mehanizma sproščanja.

V nadaljevanju bomo poskušali opredeliti vplive posameznih spremenljivk na sproščanje učinkovin iz tablet, z ozirom na dobljene rezultate.

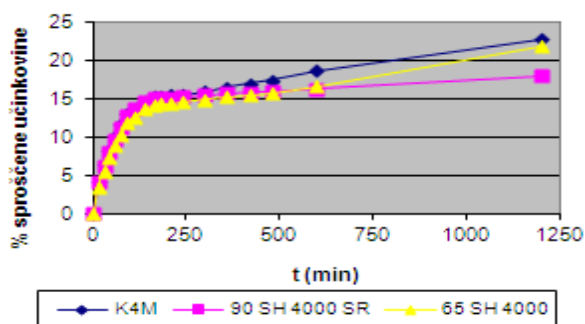
Pred tem pa naj za lažji pregled in razumevanje rezultatov še enkrat obrazložim pomen kratic, ki sestavljajo oznako posamičnega poskusa:

- DI 1 pH6,8 MOL50
- PA 2 pH6,4 MOL80 NaCl

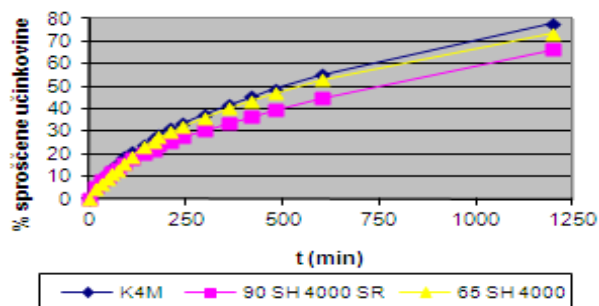
Začetni črki (DI, PA) označujeta učinkovini natrijev diklofenakat (v nadaljevanju ga bomo zaradi boljše preglednosti imenovali kar diklofenak) in paracetamol, številka, ki jima sledi, označuje polimer (1 za HPMC 90 SH 4000 SR, 2 za HPMC 65 SH 4000 in 3 za HPMC K4M), oznaka pH s pripadajočo številko predstavlja pH začetnega medija, oznaka MOL in sledeča številka koncentracijo začetnega medija, oznaka NaCl pa dodatek soli.

7.1 Izbira in vpliv polimera

V preliminarnih poskusih smo uporabili tablete, ki so vsebovale tri različne polimere: HPMC 90 SH 4000 SR in HPMC 65 SH 4000, ki sta različno substituirani vendar imata istega proizvajalca in enako molsko maso, ter HPMC K4M, ki ima za razliko od prejšnjih dveh drugega proizvajalca, stopnjo substitucije verig pa in molsko maso pa ima enako kot HPMC 90 SH 4000 SR. Polimera HPMC 90 SH 4000 SR in HPMC K4M sta namenjena direktnemu tabletiranju, medtem ko je HPMC 65 SH 4000 primernejši za oblaganje (32,33). Mediji v preliminarnih poskusih so imeli koncentracijo 50 mM (začetni in končni) oziroma 47 mM (vmesni), njihovi pH-ji pa so bili 6,4, 5,0 in 3,0 v zaporedju, kot si sledijo mediji pri poskusu. Zanimivo je, da sta si tako pri poskusih s tabletami, ki so vsebovale diklofenak, kot tudi pri tabletah s paracetamolom, bolj podobna profila sproščanja učinkovin iz tablet iz polimerov HPMC K4M in HPMC 65 SH 4000, ki se razlikujeta po stopnji substitucije in proizvajalcu, kot pa profila tablet s polimeri z istim proizvajalcem oziroma enako molsko maso in stopnjo substitucije hidroksilnih skupin na verigah (sliki 7 in 8).



Slika 8: Primerjava profilov sproščanja za tablete, ki vsebujejo diklofenak in različne polimere. Začetni medij s pH=6,4 in koncentracijo 50 mM.



Slika 7: Primerjava profilov sproščanja za tablete, ki vsebujejo paracetamol in različne polimere. Začetni medij s pH=6,4 in koncentracijo 50 mM.

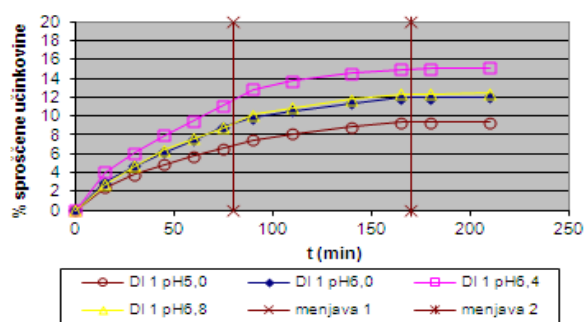
Po pregledu rezultatov preliminarnih poskusov smo se odločili, da v nadaljnjih poskusih uporabimo le še tablete, ki vsebujejo polimera istega proizvajalca v kombinaciji z obema vrstama učinkovine, torej tablete z oznakami DI 1, DI 2, PA 1 in PA 2 (številka 1 označuje polimer HPMC 90 SH 4000 SR, dvojka pa predstavlja HPMC 65 SH 4000). To smo storili zato, da smo zmanjšali število preučevanih spremenljivk, samo izbiro polimerov pa je olajšalo dejstvo, da je bila ponovljivost rezultatov pri poskusih tablet PA 3, ki vsebujejo polimer HPMC K4M, izredno slaba (rezultati v Preglednici XXII, koeficient variacije je med 11 in 27%).

Vpliv posameznega polimera na sproščanje učinkovin iz tablet je podrobneje obrazložen v sklopih poskusov, opisanih v sledečih podpoglavjih. V njih smo pod drobnogled vzeli dogajanje v času do 200. minute poskusa, saj po tem času krivulje na grafih sproščene učinkovine večinoma potekajo vzporedno do konca poskusa. V medijih z zelo visoko ionsko močjo pa smo v časih, kasnejših od 200 minut, opazili močno povečano sproščanje učinkovine iz tablet, ki so vsebovale polimer HPMC 65 SH 4000. Ta se je za razliko od polimera HPMC 90 SH 4000 SR izkazal za občutljivega na povišano ionsko moč.

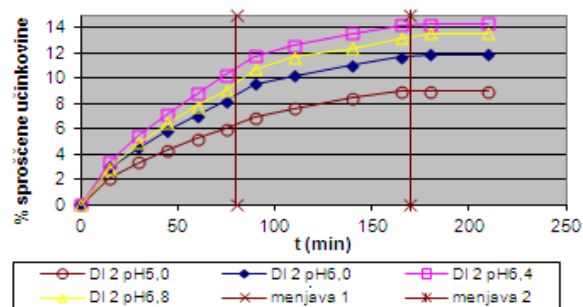
7.2 Vpliv pH

V sklopu poskusov, v katerem smo preučevali vpliv pH na sproščanje učinkovin, smo uporabili po tri zaporedne medije z enakimi koncentracijami (50 mM začetni in končni medij oziroma 47 mM vmesni medij). pH-ji začetnega medija so imeli vrednost med 5 in 6,8, za vmesni in končni medij pa so bile vrednosti pH-ja vedno enake, in sicer 5,0 za vmesni in 3,0 za končni medij. Zaporedje je bilo tako, da je bil pH vsakega naslednjega medija nižji. Takšno zaporedje predstavlja spremembe v želodcu po zaužitju obroka: hrana najprej povzroči dvig pH, nato pa ta postopoma pada, ko se želodčni vsebini primešajo HCl, želodčni encimi in drugi izločki želodca. Takoj po zaužitju obroka prihaja do največjih nihanj pH v želodcu, ki se s časom izničijo zaradi mešanja in homogenizacije želodčne vsebine. Pri preučevanju vpliva pH na sproščanje učinkovin smo se zato osredotočili predvsem na dogajanje v prvih 75 minutah poskusa v začetnih medijih (z najvišjim pH-jem), in smo le v njih spreminjali pogoje.

Glede na lastnosti diklofenaka (15,16) smo predvidevali, da bo zniževanje pH medija imelo za posledico upočasnitev sproščanja učinkovine iz tablet in padec % sproščene učinkovine. Res smo opazili, da se prišlo do padca v hitrosti sproščanja diklofenaka po vsaki menjavi medija, kar se kaže v manjšem naklonu krivulj na grafu. Presenetili pa so nas rezultati, ki kažejo, da se je največ učinkovine sprostil v poskusih, kjer je imel začetni medij pH 6,4 (sliki 9 in 10), saj smo uporabili tudi medije s pH=6,8, ki pa je še višji.



Slika 9: Poskusi s tabletami DI 1, naraščajoč pH začetnega medija (pH-ji so označeni v legendi)



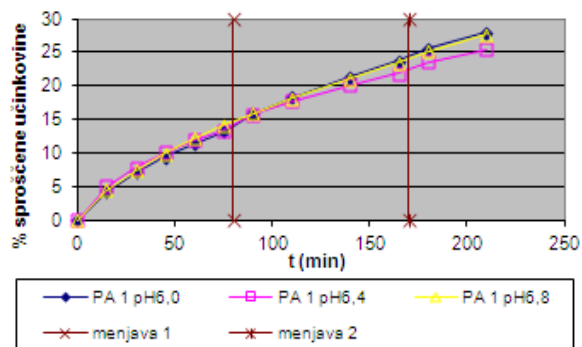
Slika 10: Poskusi s tabletami DI 2, naraščajoč pH začetnega medija (pH-ji so označeni v legendi)

Za boljše razumevanje dobljenih podatkov si je potrebno ogledati rezultate posameznih meritev in ne le njihovih povprečij. Pri podatkih za tablete, ki so vsebovale diklofenak in polimer HPMC 90 SH 4000 SR (na Sliki 9 in v preglednicah XXII in XXIII) opazimo, da so pri poskusih DI 1 pH5, DI 1 pH6 in DI 1 pH6,8 vrednosti koeficienta variacije (KV) ob času 75 minut večje od 10%, kar kaže na večjo razpršenost podatkov okoli povprečja. Pri poskusih DI 1 pH6,4 so odstopanja manjša, vendar KV še vedno presega 5%. Iz omenjenih podatkov in ob poznavanju lastnosti učinkovine nismo uspeli najti zaključka, ki bi zadovoljivo pojasnil odstopanje grafa DI 1 pH6,4 na Sliki 9. Za grafa DI 1 pH6,4 in DI 1 pH5,0 z omenjene slike smo zato izračunali tudi faktor podobnosti. Njegova vrednost je bila 63,5, kar pomeni, da je med njima povprečno manj kot 10% razlika in sta si grafa torej med seboj podobna, kar pomeni, da je predhodno omenjeno odstopanje zanemarljivo in ne moremo trditi, da je sproščanje pri poskusu DI 1 pH6,4 res hitrejše v primerjavi z ostalimi poskusi.

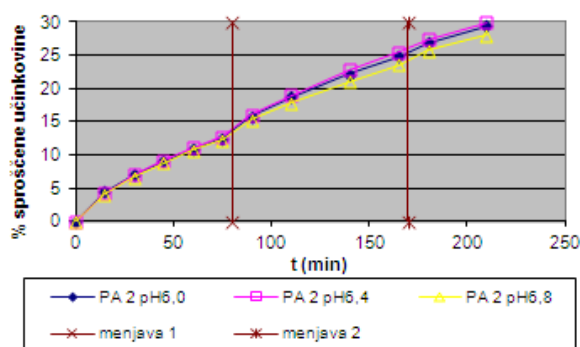
Podatki v preglednicah XXII in XXIII za poskuse s tabletami DI 2, ki vsebujejo diklofenak v polimeru HPMC 65 SH 4000 (na Sliki 10), nam dajo več odgovorov. Tu je ponovljivost v času 75 minut v primeru poskusov DI 2 pH6,0 in DI 2 pH6,8 zelo dobra (KV pod 5%), pri poskusih DI 2 pH5,0 že dosti slabša (KV je skoraj 16%), med poskusi DI 2 pH6,4 (KV=25%) pa izrazito navzgor izstopa poskus 2b, kjer se domnevno skriva razlog za nepredvideno razporeditev grafov na Sliki 10. Možen vzrok za takšno odstopanje bi lahko bil okrušenje tablete pred ali med samim poskusom, vendar tega ne moremo potrditi. Smo se pa tudi v primeru grafov na Sliki 10 odločili za izračun faktorja podobnosti, in sicer smo med seboj

primerjali grafa poskusov DI 2 pH5,0 in DI 2 pH6,4, ki se po vrednostih najbolj razlikujeta. Izračunani f_2 je bil 63,4, kar pomeni, da sta si profila med seboj vendarle podobna. To dokazuje, da omenjeno odstopanje grafa poskusa DI 2 pH6,4 le ni tako zelo kritično, in je najverjetneje le posledica eksperimentalne napake.

Oglejmo si, kaj se s spreminjanjem pH medijev dogaja pri tabletah, ki vsebujejo paracetamol.



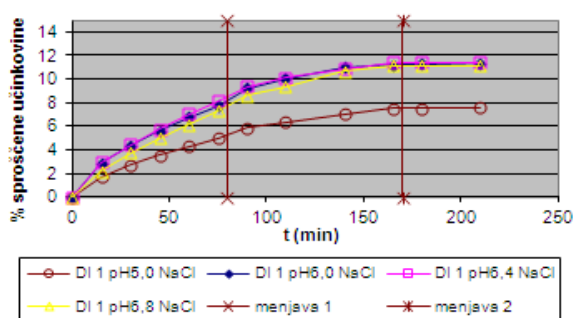
Slika 11: Poskusi s tabletami PA 1, naraščajoč pH začetnega medija (pH-ji so označeni v legendi)



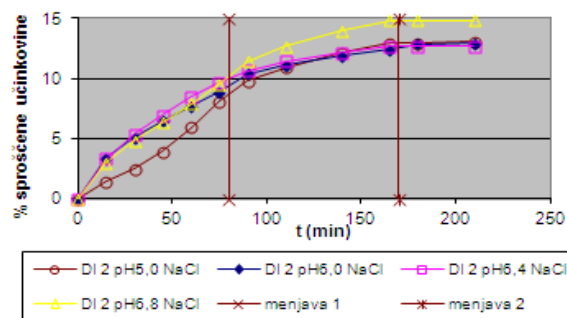
Slika 12: Poskusi s tabletami PA 2, naraščajoč pH začetnega medija (pH-ji so označeni v legendi)

Glede na grafe s slik 11 in 12 lahko sklepamo, da sprememba pH-medija nima vpliva na sproščanje paracetamola, kar je bilo z ozirom na lastnosti učinkovine (19) pričakovano (paracetamol v pH območjih, v katerih smo preučevali sproščanje, ne ionizira). Menjave medijev in s tem spremembe pH niso povzročile sprememb v hitrosti sproščanja učinkovine, zato na grafih ne vidimo prelomov krivulj, ki so opazni pri poskusih s tabletami, ki so vsebovale diklofenak. Tudi spreminjanje pH vrednosti začetnega medija po pričakovanjih ni imelo vplivanja na hitrost sproščanja paracetamola.

Preverili smo tudi, kaj se s sproščanjem učinkovin dogaja, če medijem z naraščajočimi vrednostmi začetnega pH-ja dodamo NaCl in jim s tem močno zvišamo ionsko moč. Podatke najdemo na slikah 13-16. Najprej si oglejmo podatke za tablete, ki so vsebovale diklofenak.



Slika 13: Poskusi s tabletami DI 1, naraščajoč pH začetnega medija, visoka ionska moč (pH-ji so označeni v legendi)

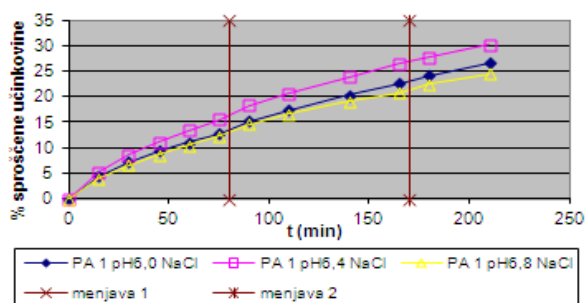


Slika 14: Poskusi s tabletami DI 2, naraščajoč pH začetnega medija, visoka ionska moč (pH-ji so označeni v legendi)

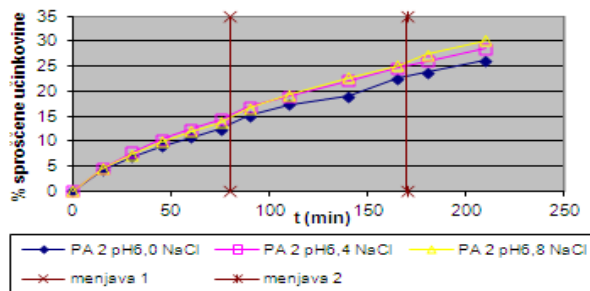
Na Sliki 13 lahko vidimo, da se grafi poskusov, v katerih je bil začetni pH 6,0 in višji, skorajda prekrivajo, medtem ko graf poskusa DI 1 pH5,0 NaCl odstopa s precej nižjim % sproščene učinkovine, zato smo izračunali faktor podobnosti za primerjavo grafov poskusov DI 1 pH5,0 NaCl in DI 1 pH6,4 NaCl. Vrednost f_2 znaša 71,7, kar potrjuje, da sta si grafa med seboj podobna. Vzrok odstopanja je predvidoma zmanjšana topnost diklofenaka pri pH=5,0, morda pa je odstopanje posledica eksperimentalnih napak. Vseeno razlike statistično (z izračunom faktorja podobnosti) nismo dokazali.

Pri poskusih s tabletami DI 2 opazimo v začetnih medijih nastanek podobne situacije, kot v primeru tablet DI 1: graf povprečij poskusa DI 2 pH5,0 NaCl z nižjim odstotkom sproščene učinkovine na Sliki 14 izraziteje odstopa od preostalih povprečij v sklopu. Predvidevamo, da je vzrok za to slaba ponovljivost podatkov (KV=20%, podatki v Preglednici XXVI).

Za primerjavo pogledimo še grafe poskusov z naraščajočimi pH-ji ob dodatku NaCl za tablete, ki so vsebovale paracetamol.



Slika 15: Poskusi s tabletami PA 1, naraščajoč pH začetnega medija, visoka ionska moč (pH-ji so označeni v legendi)



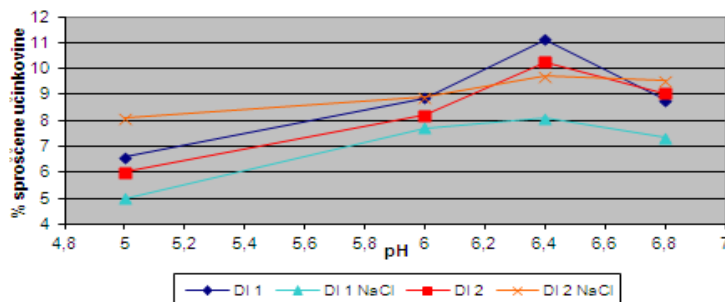
Slika 16: Poskusi s tabletami PA 2, naraščajoč pH začetnega medija, visoka ionska moč (pH-ji so označeni v legendi)

Glede na to, da so bili grafi poskusov tablet s paracetamolom v primerih medijev brez dodane soli skorajda identični, smo podobno situacijo pričakovali tudi pri poskusih z mediji z dodatkom NaCl. Na Sliki 15 opazimo odstopanje povprečja poskusov PA 1 pH6,4 NaCl. V podatkih v Preglednici XXII lahko opazimo, da se rezultati posameznih poskusov v omenjeni seriji precej sipajo okoli povprečne vrednosti (KV=27,5%), kar bi lahko bil vzrok za takšno obnašanje.

V primeru poskusov s tabletami PA 2 Sliki 16 opazimo prekrivanje grafov posameznih povprečij, kar pomeni, da sprememba pH nima vpliva na sproščanje paracetamola tudi ob povišanju ionske moči.

Vrednosti odstotka sproščene učinkovine v času 75 minut po začetku poskusa (čas odvzeta zadnjega vzorca v začetnem mediju), smo uporabili za izdelavo grafikonov, ki nam prikažejo, kako je % sproščene učinkovine odvisen od pH-ja medija. Na slikah 17 in 18 sta prikazana takšna grafikona za obe preučevani učinkovini.

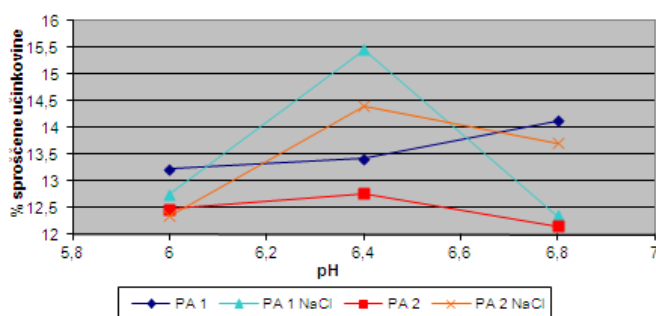
Grafi na Sliki 17 nakazujejo, da porast pH vrednosti medija v splošnem povzroči večje sproščanje učinkovine iz tablet, kar je v skladu z lastnostmi diklofenaka (15). Ta povezava je še najlepše vidna pri poskusih s tabletami DI 2 v medijih z visoko ionsko močjo. Na splošno



Slika 17: Spreminjanje % sproščene diklofenaka v odvisnosti od pH vrednosti začetnega medija v 75 minuti poskusa. V legendi so prikazani poskusi glede na vrsto uporabljenih tablet in glede na dodatek soli.

opazimo trend porasta % sproščene diklofenaka z dvigom pH v pH območju 5,0-6,4, pri poskusu, kjer je imel začetni medij pH 6,8 pa tega trenda ni več. Tega sicer s podatki o topnosti in konstanti disociacije diklofenaka (15,16) ne moremo pojasniti, je pa res, da so razlike v odstotkih sproščene učinkovine majhne in nihanja velika, zato bi bilo možno to odstopanje pojasniti z eksperimentalnimi nihanji (kot smo že pojasnili).

Iz grafov na Sliki 25 je razvidno tudi, da z dodatkom soli NaCl v vseh primerih razen v enem znižamo odstotek sproščene učinkovine iz tablete.



Slika 18: Spreminjanje % sproščene paracetamola v odvisnosti od pH vrednosti začetnega medija v 75 minuti poskusa. V legendi so prikazani poskusi glede na vrsto uporabljenih tablet in glede na dodatek soli.

krivulje. Vendar so razlike v % sproščene učinkovine pri posamezni vrsti tablet pravzaprav relativno majhne (<3%), poleg tega pa so bili tudi sami podatki dokaj variabilni, kot je že bilo podrobneje opisano v tem poglavju. Kar še lahko razberemo iz Slike 18 je podatek, da zvišanje ionske moči medija zavira sproščanje paracetamola iz tablet vrste PA 2, česar pa ne moremo trditi tudi za poskuse s tabletami PA 1.

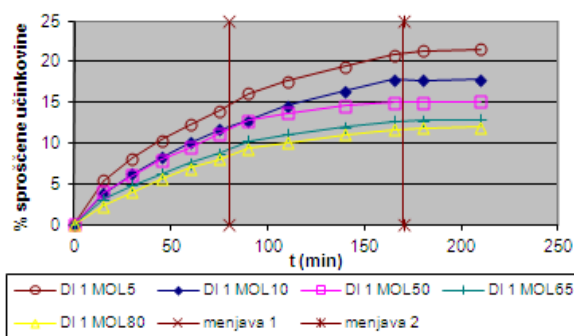
V primeru tablet, ki vsebujejo paracetamol, nismo zaznali podobnega vpliva pH, kot pri poskusih s tabletami, ki so vsebovale diklofenak. Pričakovali smo, da se % sproščene paracetamola s spremembo pH ne bo spreminjal, zato nas je nekoliko presenetil pogled na Sliko 18 in njene na prvi pogled precej razgibane

7.3 Vpliv koncentracije

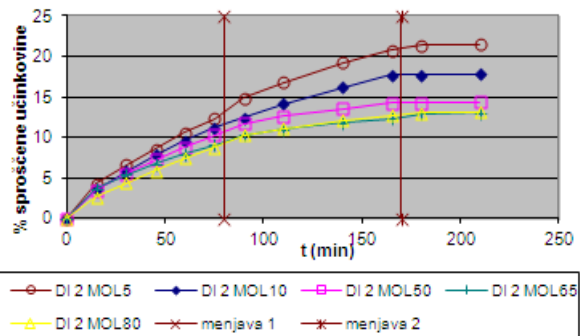
Čeprav smo se v tem segmentu našega dela osredotočili na posamezno spremenljivko, torej koncentracijo, je potrebno vedeti, da njeno spreminjanje neposredno povzroči tudi spremembo puferske kapacitete in tudi spremembo ionske moči, na kar moramo biti pozorni pri interpretaciji rezultatov.

Za preučevanje vpliva koncentracije in s tem puferske kapacitete in ionske moči smo se osredotočili na vzorce odvzete v prvih 200 minutah, tako da smo zajeli dogajanje v vseh 3 uporabljenih medijih, hkrati pa smo imeli dober vpogled v dogajanje v tiste dele poskusa, kjer so bila opažene največje medsebojne razlike. Izjemoma smo, če smo opazili nenavadne spremembe v naklonih premic, podrobneje preučili podatke končnih delov poskusov, vse tja do 1200. minute poskusov.

Sliki 19 in 20 prikazujeta odstotke sproščenega diklofenaka po času v odvisnosti od molarne koncentracije medijev.



Slika 19: Poskusi s tabletami DI 1, naraščajoča koncentracija medijev (koncentracije začetnih medijev so navedene v legendi)



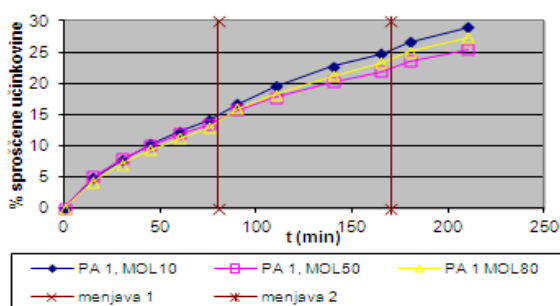
Slika 20: Poskusi s tabletami DI 2, naraščajoča koncentracija medijev (koncentracije začetnih medijev so navedene v legendi)

Iz slik lahko vidimo, da se odstotek sproščene učinkovine z naraščanjem koncentracije medija enakomerno znižuje. Predvidevamo lahko, da zvišanje koncentracije zaradi povečanja puferske kapacitete zmanjša hitrost raztapljanja diklofenaka. Možen vzrok za to je lahko tudi ta, da sprememba koncentracije povzroči tudi spremembo ionske moči, kar vodi v odtegnitev molekul vode iz strukture polimera, s tem pa je otežen dostop medija do učinkovine. Seveda ne smemo izključiti možnosti, da je pojav kombinacija obeh dejavnikov.

Grafi poskusov s tabletami DI 1 na Sliki 19 do izteka poskusov po 20 urah (tega na sliki ni prikazanega, videlo pa bi se na grafu, ki predstavlja sproščanje na celotnem intervalu poskusa) enakomerno in počasi naraščajo – sprosti se še nekoliko več učinkovine, razporeditev premic in njihov naklon pa ostane enak. Pri poskusih s tabletami DI 2, predstavljenih na Sliki 20, pa se situacija po približno 600 minutah poskusa spremeni (zopet omenjenega pojava na sliki ne

vidimo, ker se pojavi po 200 minutah, ki jih prikazuje slika 20). Odstotek sproščene učinkovine pri poskusih v medijih s koncentracijo 50 mM in več v zadnjih nekaj vzorcih močno naraste. Višja, kot je koncentracija medija, večji je ta skok. Tablete v omenjenih poskusih se po zaključku poskusa vizualno niso razlikovale od tablet v poskusih z mediji z nižjimi koncentracijami. Zanimivo je tudi dejstvo, da se iz tablet DI 2 tekom poskusa sprosti večji % učinkovine, kot iz tablet DI 1. Ker se tablete DI 1 in DI 2 razlikujejo le v polimeru, sklepamo, da je prav polimer vzrok za takšno nepričakovano obnašanje.

Za razliko od grafov diklofenaka (sliki 19 in 20) se grafi poskusov s paracetamolom v enakih medijih (sliki 21 in 22) v prvih 100 minutah skoraj popolnoma prekrivajo, do ločitve pa pride kasneje, pa še ta je skorajda zanemarljiva. Zaradi nenavadnih (predhodno opisanih) sprememb v končnih delih poskusov s tabletami DI 2 nas je zanimalo, če se kaj podobnega zgodi tudi s tabletami PA 2, ki vsebujejo enak polimer, vendar do podobnega pojava ni prišlo. Na podlagi

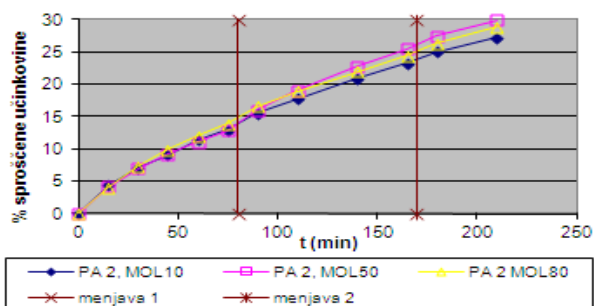


Slika 21: Poskusi s tabletami PA 1, naraščajoča koncentracija medijev (koncentracije začetnih medijev so navedene v legendi)

teh rezultatov lahko sklenemo, da sprememba koncentracije nima bistvenega vpliva na tablete PA 1 in PA 2 oziroma na učinkovino, ki jo te tablete vsebujejo, ter da na obnašanje tablet, ki vsebujejo polimer HPMC 65 SH 4000 (DI 2 in PA 2) ne vpliva samo medij, ampak tudi učinkovina, ki je v polimer vgrajena.

Odstotek sproščene paracetamola ni nikoli dosegel 100%, je pa vedno bil precej višji od odstotka sproščene diklofenaka pri tabletah DI 1 in DI 2.

Poglejmo si še, kaj se s tabletami, ki so vsebujejo diklofenak zgodi, ko medijem dodamo NaCl ter s tem dodatno zvišamo ionsko moč medijev.

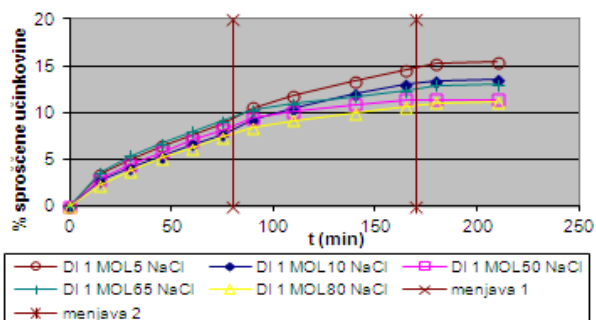


Slika 22: Poskusi s tabletami PA 2, naraščajoča koncentracija medijev (koncentracije začetnih medijev so navedene v legendi)

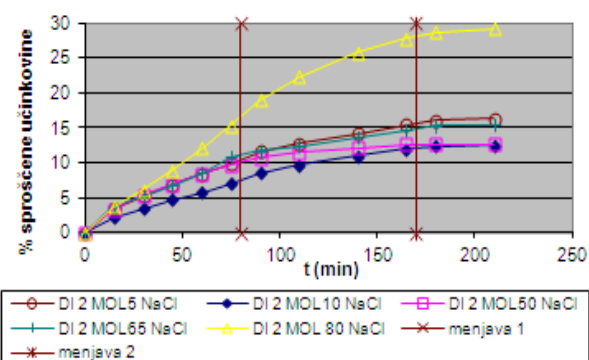
Na Sliki 23 je opazen podoben trend, kot na slikah 19 in 20, saj odstotek sproščene učinkovine z višanjem koncentracije medijev upada. Odstopa le graf poskusa DI 1 MOL65 NaCl, ki bi se po tem pravilu moral nahajati med grafoma tablet DI 1 v poskusih MOL60 NaCl in MOL80 NaCl. Pri preučitvi vzrokov za takšno odstopanje smo se obrnili na rezultate posameznih paralelnih poskusov v tabelah XXII in XXV. Vrednosti posameznih meritev iz sklopa poskusov DI 1 MOL65 NaCl ob času 180 minut se precej razlikujejo, saj tu vrednost KV preseže 25%, dve izmed ponovitev pa nam dajeta izrazito visok odstotek sproščene učinkovine, katerih vzroka nam ni uspelo odkriti. Omenjen pojav zvišuje povprečje poskusa, zato menimo, da je to vzrok za odstopanje omenjenega poskusa na Sliki 23. V nadaljevanju poskusov s Slike 23 ni prišlo do večjih sprememb. Do konca poskusov se je povečal odstotek sproščenega diklofenaka, nakloni premic pa se niso več spreminjali.

Če Sliko 23 primerjamo s Sliko 19 opazimo, da dodatek soli v splošnem upočasni sproščanje učinkovine iz tablet, saj je odstotek sproščene učinkovine po 200 minutah v povprečju za 4 do 5 % sproščene učinkovine nižji, kot v medijih brez dodatka soli.

Grafi poskusov s tabletami DI 2 v medijih z zvišano ionsko močjo in spreminjajočo koncentracijo na Sliki 24 ne nakazujejo nikakršne povezave med naraščanjem koncentracije medijev in količino sproščene učinkovine. Predvidevamo, da bi se vzrok za to lahko skrival v slabi ponovljivosti poskusov, ki jo potrjujejo visoke vrednosti koeficientov variacije v Preglednici XXV (KV=10-25%). Možni razlogi za odstopanja so povečana občutljivost tablet D2 na majhne spremembe v sestavi pufru zaradi prisotnosti soli, lepljenje tablet na košarice in majhno število ponovitev posamičnih poskusov. Druga možnost pa je, da povezave med koncentracijo in količino sproščene učinkovine v tem primeru sploh ni. Posebnost Slike 24 je opazno odstopanje grafa, ki predstavlja poskus DI 2 MOL80 NaCl. Tu namreč pride do povečanega



Slika 23: Povprečne vrednosti poskusov s tabletami DI 1, naraščajoča koncentracija medija, visoka ionska moč (koncentracije so navedene v legendi)



Slika 24: Povprečne vrednosti poskusov s tabletami DI 2, naraščajoča koncentracija medija, visoka ionska moč (koncentracije so navedene v legendi)

sproščanja učinkovine iz tablet v zgodnji fazi poskusa. Predviden vzrok za to je sprememba v strukturi nabrekli sloja polimera zaradi močne odtegnitve vode, ki je posledica okolice z zelo visoko celokupno koncentracijo ionov in molekul pufra in soli. Omenjene tablete so namreč kmalu po začetku poskusa pričele izgubljati prvotno konsistenco in obliko, kar je bilo še bolj vidno ob menjavah medija, ko smo košarice vzeli iz posod.

Nenadno močno pospešeno sproščanje diklofenaka smo opazili tudi pri ostalih poskusih s tabletami DI 2 v medijih z visoko ionsko močjo, vendar šele v zadnjih 13 urah poskusa, zato tega pojava ni prikazanega na Sliki 24. Padeč pH-ja ob zadnji menjavi medijev je začasno zavrl sproščanje učinkovine, kar se na grafih kaže kot nastanek platoja, po približno 300. minuti poskusa pa se je naklon grafov začel povečevati. Višja kot je bila koncentracija medijev, bolj strmo se je graf začel dvigovati in prej se je ta sprememba pojavila. V mediju z največjo koncentracijo se je že v začetnem delu poskusa sprostila večina učinkovine (procentualno gledano še enkrat več kot v ostalih medijih), kar je predvidoma posledica razpada tablete, vendar končni odstotek sproščene učinkovine ni bil višji kot v poskusih s 50 in 65 mM začetnim medijem.

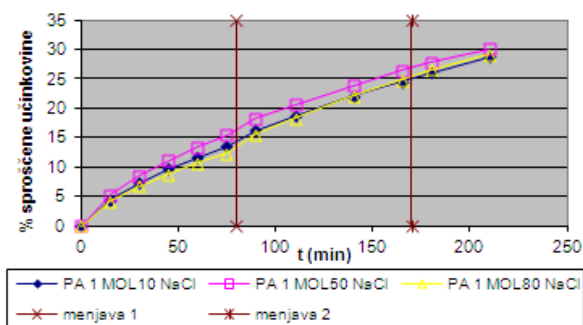
Pri vseh tabletah vrste DI 2, uporabljenih v poskusih z mediji s povišano ionsko močjo in različno koncentracijo (na Sliki 24), je do izteka poskusov prišlo do razpada strukture tablet, predvidoma po že omenjenem mehanizmu, podanem pri razlagi obnašanja tablet v poskusu DI 2 MOL80 NaCl. Po končanem poskusu je bilo vsebino košarice težko izprazniti, saj je od tablete ostal le lepljiv želatinast kupček, ki je zamašil mrežo košarice. Kako so omenjene tablete izgledale, je lepo prikazano na Sliki 6.

Pri tabletah z diklofenakom se do konca poskusov nikoli ni sprostilo več kot 50 % učinkovine, vzrok za to pa je najverjetneje slaba topnost učinkovine v medijih z nizkimi pH-ji (15).

Na podlagi rezultatov v tem poglavju opisanih poskusov s tabletami DI 1 in DI 2 smo prišli do zaključka, da se preučevana polimera različno odzivata na spremembe parametrov medija: tablete s polimerom HPMC 65 SH 4000 so bolj občutljive na povišanje koncentracije, oziroma istočasno na spremembo puferske kapacitete in ionske moči.

Za preverjanje naših trditev o tabletah, ki so vsebovale diklofenak, smo rezultate primerjali z rezultati tablet, ki so vsebovale paracetamol, pod enakimi pogoji.

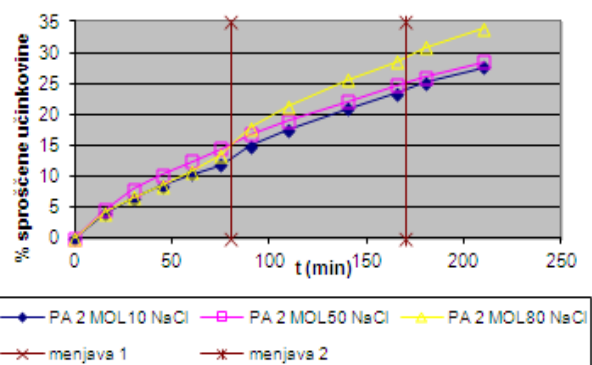
Grafi paracetamola na slikah 25 in 26 so si, kot na slikah 21 in 22, med seboj znova precej podobni. V primeru tablet PA 1 (Slika 25) malenkostno odstopa graf poskusa PA 1 MOL50 NaCl. V nasprotju s serijama PA 1 MOL10 in MOL80 NaCl, je v tem primeru koeficient variacije poskusov v 180. minuti poskusa dosti večji (KV=20%), predvsem zaradi izrazito višjega rezultata paralelke PA



Slika 25: Poskusi s tabletami PA 1, naraščajoča puferska kapaciteta, visoka ionska moč (koncentracije začetnih medijev so navedene v legendi)

1a (Preglednica XXVI). Iz dobljenih podatkov lahko zaključimo, da spreminjanje molarne koncentracije medija nima vpliva na sproščanje paracetamola iz teh tablet.

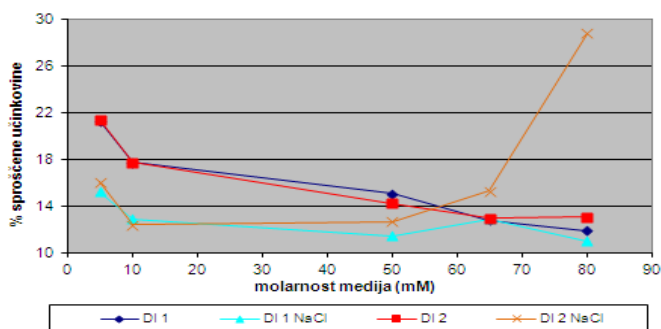
Pri tabletah PA 2 na Sliki 26 lahko zaznamo šibek trend povečanja % sproščene učinkovine z zviševanjem molarne koncentracije. Kot pri poskusih s tabletami DI 2 (Slika 24) je zanimivo odstopanje poskusa v mediju MOL80 NaCl, ki pa v tem primeru ni tako zelo očitno, kot pri tabletah z diklofenakom. Predpostavimo lahko, da je za tako obnašanje odgovoren polimer HPMC 65 SH 4000 in je torej občutljiv na zvišanje koncentracije okoliškega medija v kombinaciji z močno povečano ionsko močjo.



Slika 26: Poskusi s tabletami PA 2, naraščajoča puferska kapaciteta, visoka ionska moč (koncentracije začetnih medijev so navedene v legendi)

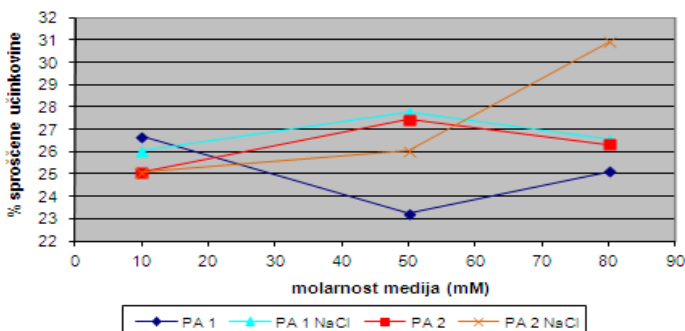
Za primerjavo grafov PA 2 MOL10 NaCl in PA 2 MOL80 NaCl smo se odločili za izračun faktorja podobnosti, in ugotovili, da sta si grafa med seboj podobna, saj izračunani f_2 znaša 83,6.

Za celokupen pregled vpliva spremembe koncentracije medijev na hitrost sproščanja učinkovin in za boljšo primerjavo med samimi tabletami smo vzeli podatke o sproščeni učinkovini vzorcev, odvzetih v 180. minuti, in izrisali grafe za vsako vrsto tablet. Grafi so predstavljeni na slikah 27 in 28.



Slika 27: Sprememba % sproščenega diklofenaka v odvisnosti od molarne koncentracije medija v 180. minuti poskusa. V legendi so prikazani poskusi glede na vrsto uporabljenih tablet in glede na dodatek soli.

mM in več) opazimo zasuk trenda in porast odstotka sproščene učinkovine. Še posebej izrazit je skok vrednosti pri 80 mM mediju. Vzroki za takšno obnašanje so že opisani pri obravnavi rezultatov za posamezno vrsto tablet.



Slika 28: Sprememba % sproščenega paracetamola v odvisnosti od molarne koncentracije medija v 180. minuti poskusa. V legendi so prikazani poskusi glede na vrsto uporabljenih tablet in glede na dodatek soli.

vsebovale enak polimer, in je podrobneje opisan pri Sliki 27.

7.4 Vpliv ionske moči

Vpliv ionske moči smo preučevali tako, da smo primerjali sproščanje učinkovin iz medijev brez in z dodatkom soli, upoštevati pa smo morali dejstvo, da nanjo vplivajo tudi vse ostale sestavine medijev (HCl, NaOH, očetna kislina, KH_2PO_4), ki smo jih uporabili za uravnavo pH vrednosti in puferske kapacitete. Da smo lahko izolirano spreminjali ionsko moč, smo izvajali poskuse v parih: najprej smo izvedli poskus z mediji brez NaCl, nato pa še poskus z mediji, katerimi je bil dodan NaCl. Za lažjo medsebojno primerjavo rezultatov poskusov z mediji različnih koncentracij in pH-jev, so bile mase NaCl, ki smo jih dodali vsakemu od treh zaporednih medijev, vedno enake. Te mase se nahajajo v preglednicah XIX in XX.

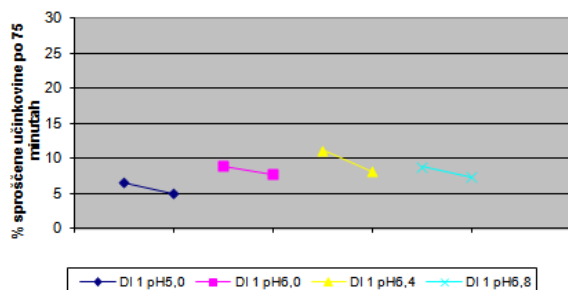
Na slikah 29-36 je predstavljen vpliv ionske moči na sproščanje učinkovin iz tablet, ločeno po sklopih poskusov, ko smo spreminjali pH začetnega medija ali pa smo spreminjali

Pri spremljanju tablet, ki vsebujejo diklofenak (Slika 27), opazimo, da porast koncentracije medija zmanjšuje količino sproščene učinkovine. Prav tako tudi povečana ionska moč zavre sproščanje diklofenaka iz tablet. Do zanimivega odstopanja pride pri tabletah DI 2 v medijih, ki jim je bila dodana sol. Tu v medijih z višjo koncentracijo (50

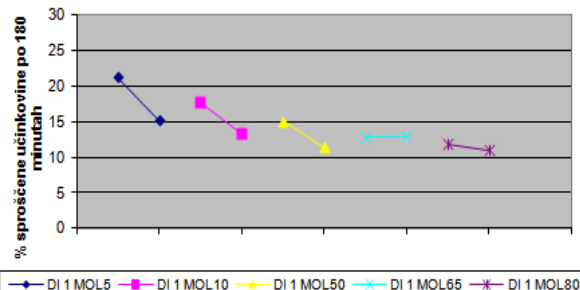
Na Sliki 28 nismo zaznali trendov, ki bi nakazovali povezavo med hitrostjo sproščanja paracetamola in spreminjanjem koncentracije medijev, razen v primeru tablet PA 2 v mediju z NaCl. Podoben fenomen izrazitejšega porasta sproščene učinkovine je bil opažen že pri tabletah z diklofenakom, ki so

koncentracijo medijev. Na grafih leva točka premice prikazuje odstotek sproščene učinkovine v mediju brez NaCl, desna pa v mediju z dodatkom soli. Pri grafih tablet, ki vsebujejo diklofenak (slike 29-32), lahko zaznamo določene vzorce.

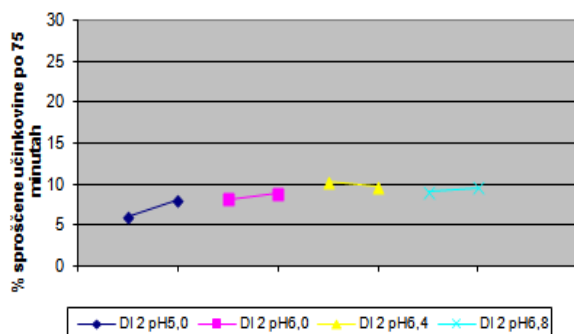
Pri tabletah DI 1 je dodatek NaCl zavrl sproščanje učinkovine iz tablete (na slikah 29 in 30).



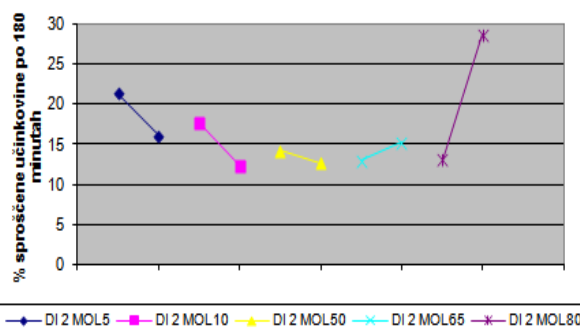
Slika 29: Primerjava % sproščene učinkovine v medijih brez in z NaCl v 75. minuti poskusa, tablete DI 1, naraščajoče pH vrednosti začetnih medijev (pH-ji so označeni v legendi)



Slika 30: Primerjava % sproščene učinkovine v medijih brez in z NaCl v 180. minuti poskusa, tablete DI 1, naraščajoča koncentracija medijev (koncentracije so navedene v legendi)



Slika 31: Primerjava % sproščene učinkovine v medijih brez in z NaCl v 75. minuti poskusa, tablete DI 2, naraščajoče pH vrednosti začetnih medijev (pH-ji so označeni v legendi)

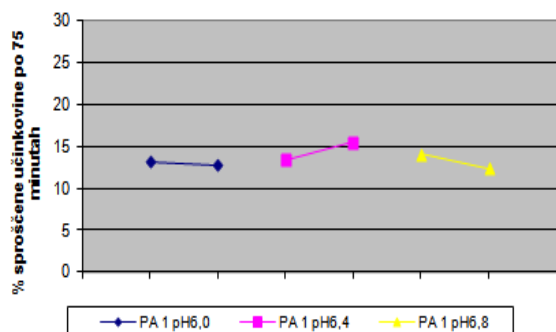


Slika 32: Primerjava % sproščene učinkovine v medijih brez in z NaCl v 180. minuti poskusa, tablete DI 2, naraščajoča koncentracija medijev (koncentracije so navedene v legendi)

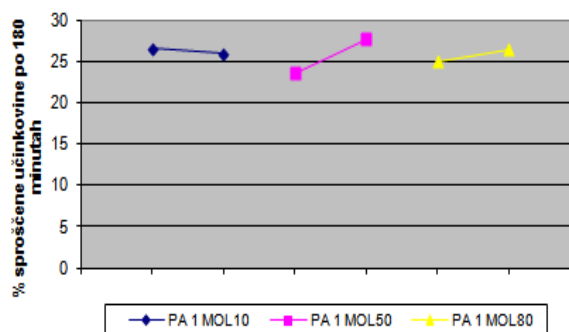
V primeru tablet DI 2 na Sliki 31 opazimo, da so razlike med pari poskusov z mediji z in brez NaCl zanemarljive (1-2%), čeprav se v medijih z nižjim začetnim pH-jem rahlo nakazuje trend porasta sproščene učinkovine ob povišanju ionske moči. Zanimiva pa je situacija na Sliki 32. Tu z naraščanjem molarne koncentracije medijev odstotek sproščene učinkovine po dodatku NaCl sprva pada, vendar je razlika med mediji z in brez NaCl čedalje manjša, med koncentracijama 50 mM in 65 mM pa se situacija obrne. Takrat se v medijih, ki vsebujejo NaCl, sprosti več učinkovine, kot v medijih brez soli, kar je posledica razpada tablete (za to imamo tudi vizualno potrditev, dokazano na Sliki 6).

Iz slik 29-32 je dobro vidna razlika med obema vrstama tablet, in ker je učinkovina v njih enaka, se torej vzrok za te razlike nahaja v polimeru.

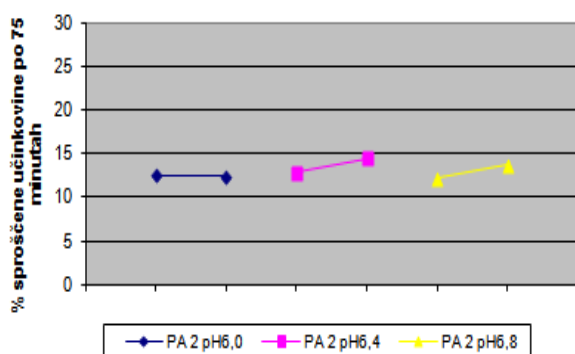
Grafi tablet, ki vsebujejo paracetamol, niso povezani v smislu sledenja določenim trendom, kot je razvidno iz slik 33-36. Večinoma ni opaziti vpliva povišane ionske moči na sproščanje paracetamola iz tablet, oziroma je ta vpliv zanemarljivo majhen. Na slikah leva točka premice predstavlja medij brez, desna pa medij z dodatkom NaCl.



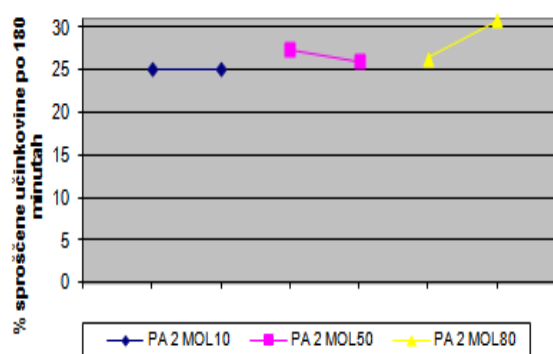
Slika 33: Primerjava % sproščene učinkovine v medijih brez in z NaCl v 75. minuti poskusa, tablete PA 1, naraščajoče pH vrednosti začetnih medijev (pH-ji so označeni v legendi)



Slika 34: Primerjava % sproščene učinkovine v medijih brez in z NaCl v 180. minuti poskusa, tablete PA 1, naraščajoča koncentracija medijev (koncentracije so navedene v legendi)



Slika 35: Primerjava % sproščene učinkovine v medijih brez in z NaCl v 75. minuti poskusa, tablete PA 2, naraščajoče pH vrednosti začetnih medijev (pH-ji so označeni v legendi)



Slika 36: Primerjava % sproščene učinkovine v medijih brez in z NaCl v 180. minuti poskusa, tablete PA 2, naraščajoča koncentracija medijev (koncentracije so navedene v legendi)

Predvidevamo, da bi dobili jasnejši vpogled na to, kako se tablete z različnimi polimeroma odzivajo na spremembe v medijih, če bi izvedli še več različnih parov poskusov, z drugačnimi pH-ji in koncentracijami medijev.

8. SKLEP

V diplomski nalogi smo preučevali vplive različnih dejavnikov medijev (pH, koncentracija, puferska kapaciteta, ionska moč) in vpliv sestave tablet na sproščanje učinkovin iz njih. Naša dognanja so povzeta v naslednjih vrsticah.

- Diklofenak je šibka kislina s konstanto ionizacije 3,8 (15, 16). Po pričakovanjih se je zato njegovo sproščanje iz tablet upočasnilo s padanjem pH-jev preučevanih medijev (pH6,8-3,0).
- Zaznali smo povezavo med spreminjanjem koncentracije medijev in % sproščene učinkovine iz tablet, ki so vsebovale diklofenak (tablete DI 1 in DI 2). Odstotek sproščene učinkovine se je nižal z naraščanjem koncentracije medijev, saj sta se hkrati večali tudi puferska kapaciteta in ionska moč. Izjemoma je od tega pravila odstopal graf tablet DI 2 v medijih z najvišjo koncentracijo (80 mM). Predvidevamo, da je v omenjenem primeru do precej hitrejšega sproščanja učinkovine prišlo zaradi večje ionske moči medija, ki je narasla hkrati s pufersko kapaciteto.
- Z višanjem ionske moči medijev v poskusih s tabletami DI 1 delež sproščene učinkovine pada v skladu s pričakovanim mehanizmom odtegnitve vode polimeru. V primeru tablet DI 2 in obeh vrst tablet, ki so vsebovale paracetamol so bili vplivi ionske moči na sproščanje različni. Razloge za to v večini primerov pripisujemo majhnemu vplivu ionske moči in veliki variabilnosti podatkov, pri poskusih s tabletami DI 2 pa je za močno povečan odstotek sproščene učinkovine v medijih z dodatkom NaCl kriv razpad tablet.
- Tablete, ki so vsebovale učinkovino paracetamol, niso bile občutljive na spremembe pH-ja v preučevanem pH-območju. Omenjeno opažanje je v skladu z našimi pričakovanji glede na v različnih virih objavljene podatke (19-21). Paracetamol je namreč učinkovina, ki v pH-jih, uporabljenih v naših medijih, ne ionizira. prav tako na sproščanje iz tovrstnih tablet niso imeli vpliva koncentracija medijev, puferska kapaciteta in ionska moč medijev.
- Dobljeni podatki so bili v več primerih precej variabilni. Za nekatere odstopanja smo lahko poiskali smiselne razlage (poškodba tablete je vodila v povečano sproščanje učinkovine, prilepitev tablete na vrh košarice pa je sproščanje zavrla), pri drugih odstopanj nismo znali razložiti s poznavanjem lastnosti in obnašanja uporabljenih substanc.
- Mediji, ki smo jih uporabili v našem eksperimentalnem delu, niso identični vsebini želodca po zaužitju hrane. Menimo pa, da so pridobljeni rezultati biorelevantni, saj

smo preučevane parametre (pH, ionsko moč in pufersko kapaciteto) spreminjali znotraj okvira fizioloških vrednosti in s tem ponazorili dejanske možne želodčne pogoje. Za preučene vplive se torej pričakuje, da se bodo izrazili v *in vivo* pogojih, razen v primeru, da obstaja kakšen še močnejši vpliv katerega izmed dejavnikov, ki jih nismo preučili oziroma smo jih v naših poskusih ohranjali konstantne, saj bi ta lahko preglasil vplive ostalih dejavnikov.

9. VIRI IN LITERATURA

- ¹ Yuen K.H: The transit of dosage forms through the small intestine. *Int J Pharm* 2010; 395: 9-16
- ² Coupe A.J, Davis S.S, Wilding I.R: Variation in gastrointestinal transit of pharmaceutical dosage forms in healthy subjects. *Pharm Res* 1991; 8: 360-364
- ³ Kerlin P, Zinsmeister A, Philips S: Relationship of motility to flow of contents in the human small intestine. *Gastroenterology* 1982; 82: 701-706
- ⁴ Hoffmann A.F, Pressman J.H, Code C.F, Witztum K.F: Controlled entry of orally administered drugs: physiological considerations. *Drug Dev Ind Pharm* 1983; 9: 1077-1109
- ⁵ Davis S.S, Hardy J.G, Fara J.W: Transit of pharmaceutical dosage forms through the small intestine. *Gut* 1986; 27: 886-892
- ⁶ Yuen K.H, Peh K.K: Indirect gastrointestinal transit monitoring and absorption of theophylline. *Int J Pharm* 1996; 139: 95-103
- ⁷ Clarke G.M, Newton J.M, Short M.D: Gastrointestinal transit of pellets of different size and density. *Int J Pharm* 1993; 100: 81-92
- ⁸ Davis S.S, Khosla R, Wilson C.G, Washington N: Gastrointestinal transit of controlled-release pellet formulation of tiaprofenic acid and the effect on food. *Int J Pharm* 1987; 35: 253-258
- ⁹ Davis S.S, Hardy J.G, Taylor M.J, Whalley D.R, Wilson C.G: The effect of food on the gastrointestinal transit of pellets and an osmotic device (Osmet). *Int J Pharm* 1984; 21: 331-340
- ¹⁰ Clarke G.M, Newton J.M, Short M.B: Comparative gastrointestinal transit of pellet systems of varying density. *Int J Pharm* 1995; 114: 1-11.
- ¹¹ Yuen K.H, Deshmukh A.A, Newton J.M, Short M, Melchior R: Gastrointestinal transit and absorption of theophylline from a multiparticulate controlled release formulation. *Int J Pharm* 1993; 97: 61-77
- ¹² Devereux J.E, Newton J.M, Short M.B: The influence of density on the gastrointestinal transit of pellets. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42: 500-501
- ¹³ Maublant J.C, Sournac M, Aiache J.M, Veyre A: Dissolution rate and transit times of technetium-99m DTPA-labelled tablets. *J Nucl Med* 1987; 28, 1199-1203
- ¹⁴ Billa N, Yuen K.H, Khader M.A.A, Omar A: Gamma-scintigraphic study of the gastrointestinal transit in vivo dissolution of a controlled releasediclofenac sodium formulation in xanthan gum matrices. *Int J Pharm* 2000; 201: 109-120
- ¹⁵ Chuasuwana B, Binjesoh V, Polli J.E, Zhang H, Amidon G, Junginger H.E, Midha K, Shah V.P, Stavchasky S, Dressman J.B, Barends D: Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. *J Pharm Sci* 2009; 98: 1206-1219
- ¹⁶ Khazaenia T, Jamali F: Comparison of gastrointestinal permeability induced by diclofenac-phospholipid complex with diclofenac acid and its sodium salt. *J Pharm Sci* 2003; 6(3): 352-359
- ¹⁷ Lemke T.L, Williams D.A, Roche V.F, Zito S.W: Foye's principles of Medicinal Chemistry, 6th ed, Wolters Kluwer, Philadelphia, 2008: 954-962, 969-970
- ¹⁸ European Pharmacopoeia 6th ed., Council of Europe, Strasbourg, 2007: 3104
- ¹⁹ Granberg R.A, Rasmuson A.C: Solubility of paracetamol in pure solvents. *J Chem Eng Data* 1999; 44(6): 1391-1395

-
- ²⁰ Hansen S, Pedersen-Bjergaard S, Rasmussen K: Introduction to Pharmaceutical Chemical Analysis, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2012: 306
- ²¹ Easton, PA: Remington's Pharmaceutical Sciences, 23rd ed., Mack Publishing Company, 1995: 1109-1110
- ²² Viswanathan A. N, Feskanich D, Schernhammer E. S, Hankinson S. E: Aspirin, NSAID, and acetaminophen: Use and the risk of endometrial cancer. *Cancer Research* 2008; 68(7): 2507
- ²³ Altinoz M.A, Korkmaz R: NF-kappaB, macrophage migration inhibitory factor and cyclooxygenase-inhibitions as likely mechanisms behind the acetaminophen- and NSAID-prevention of the ovarian cancer. *Neoplasma* 2004; 51(4): 239-247
- ²⁴ Hinz B, Cheremina O, Brune K: Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *The FASEB journal* 2008; 22(2): 383-390
- ²⁵ Aronoff D.M, Oates J.A, Boutaud O: New insights into the mechanism of action of acetaminophen: Its clinical pharmacologic characteristics reflect its inhibition of the two prostaglandin H2 synthases. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(1): 9-19
- ²⁶ Roberts L.J II, Marrow J.D: Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 10th Ed. McGraw Hill, New York, 2001: 687-731
- ²⁷ Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Control of pain in adults with cancer. Scotland: National Health Service (NHS), 2008
- ²⁸ USP 32, The United States pharmacopoeial convention, Rockville, 2008:263-271
- ²⁹ Hanson R, Gray V: Handbook of dissolution testings, Dissolution Technologies, Hockessin, 2004
- ³⁰ Borst I, Ugwu S, Beckett A: New and extended applications for USP drug release apparatus 3. *Dissol Tech* 1997; 4(2): 11-16
- ³¹ Jantratid E, Janssen N, Reppas C, Dressman J.B: Dissolution media stimulating conditions in the proximal human gastrointestinal tract: an update. *Pharm Res* 2008; 25(7): 1663-1674
- ³² http://www.colorcon.com/literature/marketing/mr/Extended%20Release/METHOCEL/English/hydroph_matrix_broch.pdf
- ³³ <http://www.metolose.jp/e/pharmaceutical/metolose.shtml>