

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

LEON VIRANT

VPLIV SLADKORJEV, PEKTINA IN NATRIJEVEGA KLORIDA NA SPROŠČANJE
PARACETAMOLA IZ TABLET S PRIREJENIM SPROŠČANJEM

THE INFLUENCE OF SUGARS, PECTIN AND SODIUM CHLORIDE ON THE
RELEASE OF PARACETAMOL FROM MODIFIED-RELEASE TABLETS

Ljubljana, 2012

Diplomsko naložbo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo, pod mentorstvom izr. prof. dr. Marije Bogataj, mag. farm.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorici, izr. prof. dr. Mariji Bogataj, mag. farm. in delovni mentorici asist. Nataši Nagelj Kovačič, mag. farm. za strokovno pomoč, praktične nasvete in usmeritve pri laboratorijskem delu. Obenem bi se rad zahvalil tudi Greti Cof in vsem sodelavkam v laboratoriju za vse nasvete in prijetno vzdušje. Zahvaljujem se tudi vsem domačim in ostalim, ki so mi tekom študija stali ob strani.

Izjava

Izjavljam, da sem diplomsko naložbo samostojno izdelal pod mentorstvom izr. prof. dr. Marije Bogataj, mag. farm.

Leon Virant

Ljubljana, september 2012

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Stanislav Gobec, mag. farm.

Član diplomske komisije: asis. dr. Simona Mencej Bedrač, mag. farm.

Kazalo vsebine

1.	POVZETEK	4
2.	SEZNAM OKRAJŠAV	6
3.	UVOD.....	7
3.1	<i>Dostavni sistemi s HPMC</i>	7
3.2	<i>Vpliv mono- in disaharidov na sproščanje</i>	10
3.3	<i>Vpliv pektina na sproščanje</i>	13
3.4	<i>Vpliv soli na sproščanje</i>	14
3.5	<i>Vpliv kombinacije sladkorjev in soli</i>	15
3.6	<i>Načrtovanje odpornejših farmacevtskih oblik s HPMC</i>	16
4.	NAMEN DELA.....	19
5.	MATERIALI IN METODE	20
6.	REZULTATI	25
6.1	<i>Določitev enačb umeritvenih premic</i>	25
6.2	<i>Profil sproščanja</i>	25
7.	RAZPRAVA.....	43
7.1	<i>Sladkorji</i>	44
7.2	<i>Pektin</i>	49
7.3	<i>Natrijev klorid</i>	50
7.4	<i>Napovedovanje in vivo in možnosti nadalnjih poskusov</i>	55
8.	SKLEP	56
9.	LITERATURA	58

1. POVZETEK

V farmaciji se srečamo z različnimi farmacevtskimi oblikami s prirejenim sproščanjem. V diplomski nalogi smo se osredotočili na ogrodne tablete s podaljšanim sproščanjem. Narejene so iz hidrofilnega polimera, ki v stiku z vodo nabreka in tvori zaščitni gelski sloj okrog jedra tablete. Sproščanje učinkovine skozi gelski sloj kontrolirajo difuzija in erozijski mehanizmi.

Zaužitje hrane lahko značilno vpliva na sproščanje učinkovine iz farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem, saj spremeni sestavo želodčne vsebine. V sklopu diplomske naloge smo žeeli proučiti vpliv nekaterih snovi iz hrane na sproščanje paracetamola iz ogrodnih tablet s hidroksipropil metil celulozo različnega substitucijskega tipa in viskoznostne stopnje. Zanimal nas je vpliv sladkorjev (fruktoze, glukoze, saharoze), polisaharida pektina in natrijevega klorida na sproščanje učinkovine. Preučili smo tudi razlike v občutljivosti med različnimi vrstami hidroksipropil metil celuloze na omenjene dejavnike.

In vitro teste sproščanja smo izvajali na aparatu USP 2. Medij 300 ml je bil sestavljen iz 240 ml preiskovane raztopine in 60 ml 0,01 M HCl in je ponazarjal kisle pogoje v želodcu po zaužitju enega kozarca preiskovane raztopine. Ugotovili smo, da prisotnost sladkorjev in natrijevega klorida v mediju v primerjavi s prečiščeno vodo rahlo upočasni sproščanje učinkovine, dokler ni dosežena koncentracija, ki sproščanje pospeši. Hitro sproščanje smo v medijih s sladkorji opazili samo pri ogrodnih tabletah z Metolose® 65SH-4000 pri preiskovani raztopini sladkorja koncentracije 200 g/l. Med preučevanimi sladkorji pri enaki masni koncentraciji ni bilo razlik v sproščanju. Ogrodne tablete z Metolose® 65SH-4000 so pospešeno sproščale pri dvakrat nižji molarni koncentraciji saharoze v primerjavi s fruktozo in glukozo. Prisotnost pektina v mediju ni imela vpliva na sproščanje paracetamola iz preiskovanih tablet. V medijih z natrijevim kloridom so nad določeno koncentracijo natrijevega klorida vse preiskovane ogrodne tablete sproščale pospešeno. Ta koncentracija se je med polimeri razlikovala.

Sproščanje iz ogrodnih tablet s hidroksipropil metil celulozo različnega substitucijskega tipa in viskoznostne stopnje se pospeši pri različnih koncentracijah natrijevega klorida v mediju za sproščanje. Naše testirane ogrodne tablete s hidroksipropil metil celulozo tipa

Metolose® 90SH so zagotavljalne upočasnjeno sproščanje pri višjih koncentracijah topljencev v mediju od tipa Metolose® 65SH.

2. SEZNAM OKRAJŠAV

CPT – temperatura točke zamotnitve (*ang. cloud point temperature*)

Δ CPT – predstavlja naklon spreminjanja temperature točke zamotnitve v odvisnosti od molalne koncentracije topljenca

FDA – ameriška agencija za hrano in zdravila (*ang. Food and Drug Administration*)

HM pektin – visoko metiliran pektin (*ang. high methylated*)

HPMC – hidroksipropil metil celuloza

N_h – hidratacijsko število

povp. – povprečje

® – registrirana blagovna znamka

R^2 – kvadrat Pearsonovega koeficiente korelacije

s.d. – standardna deviacija

S_{krit} – kritična mejna koncentracija

USP – ameriška farmakopeja

% w/w – masno-masni delež

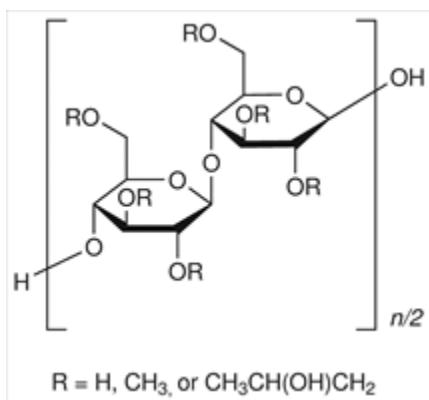
3.UVOD

3.1 Dostavni sistemi s HPMC

Za pripravo perorálnih farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem je najenostavnnejši hidrofilni ogrodni sistem, katerega prednost je nadzorovano in učinkovito podaljšano sproščanje učinkovine. Na ta način se podaljša čas terapevtskega učinka z manjšim nihanjem plazemskih koncentracij učinkovine. Manj pogosto jemanje zdravil je še dodatna prednost za bolnika (1).

Za izdelavo hidrofilnih ogrodnih tablet se najpogosteje uporablja polimer hidroksipropil metil celuloza (HPMC). HPMC je hidrofilen derivat celuloznih etrov, ki nabreka v stiku z vodo. Stabilen je v širokem pH območju in je odporen na encime. Ameriška agencija za hrano in zdravila (FDA) ga je označila kot neškodljivega in varnega za uporabo (1).

Različne HPMC se med sabo razlikujejo glede na substitucijski tip in viskoznostno stopnjo. Substitucijski tip označuje povprečen delež metilnih in hidroksipropilnih skupin na celuloznem ogrodju. Znotraj substitucijskega tipa imamo HPMC različne molekulske mase ter s tem posledično različne viskoznostne stopnje. Struktura HPMC je prikazana na sliki 1 (1).



Slika 1: Struktura HPMC.

3.1.1 Mehanizem sproščanja iz hidrofilnih ogrodnih sistemov

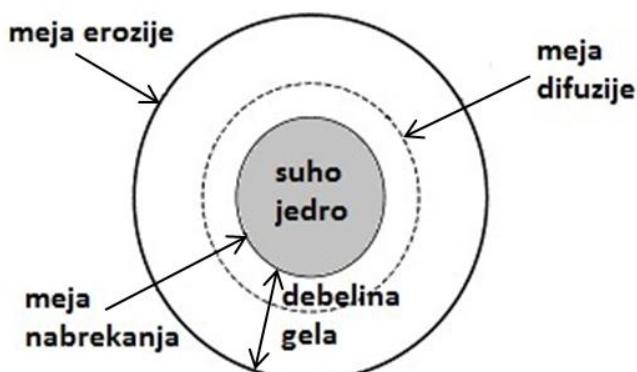
Sproščanje učinkovine iz hidrofilnih ogrodnih sistemov nadzorujeta 2 procesa: prodiranje vodnega medija v ogrodje s sledečo relaksacijo (hidratacija, geliranje ali nabrekanje polimera) in erozija ogrodja. Oba procesa potekata sočasno. Kateri proces prevladuje je odvisno od lastnosti učinkovine in lastnosti polimera. Pri dobro topnih učinkovinah je pri

sproščanju prevladujoč proces prodiranja vode v ogrodje, medtem ko je pri slabo topnih učinkovinah pomembnejša erozija ogrodja. Sproščanje slabo topnih učinkovin je odvisno, tako od erozije ogrodja, s katero pride slabo topna učinkovina v medij, kakor tudi od topnosti same učinkovine v mediju (2).

Izbira ustreznega polimera pri osnovanju nove farmacevtske oblike mora biti odvisna od lastnosti učinkovine. Ker je erozija pri sproščanju iz ogrodnih tablet s HPMC nižje viskoznostne stopnje prevladujoč proces, je uporaba teh polimerov zaželena za slabo topne učinkovine. Hitrost erozije lahko prilagodimo z izbiro viskoznostne stopnje HPMC ali pa s kombinacijo HPMC različnih viskoznostnih stopenj (2).

3.1.2 Opis položaja mej v nabrekajoči ogrodni tablet

Meja je položaj v nabrekajoči ogrodni tablet, kjer se fizikalni pogoji ostro spremenijo. Ločimo meje nabrekanja, erozije in difuzije. Prikazane so na sliki 2. **Meja nabrekanja** loči zmehčano regijo od steklaste regije polimera. **Meja erozije** loči ogrodje od medija. Debelino gela merimo kot razdaljo med mejo nabrekanja in erozije. **Meja difuzije** loči neraztopljeni od raztopljeni učinkovine in se nahaja med mejo nabrekanja in erozije. Tekom sproščanja je položaj meje difuzije v gelskem sloju odvisen od topnosti učinkovine in od masnega deleža učinkovine v tablet (3).



Slika 2: Položaj mej v nabrekajoči ogrodni tablet (1).

3.1.3 Tvorba gelskega sloja

Hitra tvorba gelskega sloja v začetni stopnji hidratacije ogrodja je najpomembnejša stopnja pri zagotavljanju upočasnjene sproščanja iz HPMC hidrofilnih ogrodnih tablet (4). Ob prvem stiku ogrodne tablete z vodo, začne voda vstopati v pore tablete. Polimer se začne hidratirati in nabrekati samo na površini tablete. Notranjost jedra tablete ostaja suha. Zaradi porušenih vodikovih vezi med funkcionalnimi skupinami polimera se verige polimera

postopno odvijajo. Molekule vode vzpostavijo vodikove vezi s funkcionalnimi skupinami odvitih verig polimera (1).

Ko pride ogrodna tableta z nabrekajočim polimerom v steklastem stanju v stik s topilom, se v povezavi s procesom nabrekanja zgodi prehod iz steklastega v zmehčano stanje. Do tega pride zaradi znižanja temperature steklastega prehoda. Okrog jedra tablete se ustvari gelski sloj, ki nadzira vstop vode in difuzijo učinkovine. Pomembna je njegova stabilnost in hitra tvorba. Trdnost gelskega sloja je odvisna od viskoznosti, koncentracije in kemijske strukture polimera. Če polimer gelira počasi, topilo vdre globoko v steklasto ogrodje, kar vodi v razpad ogrodne tablete (3). Gelski sloj, ki ne izkazuje dovolj velike trdnosti, se raztopi in erodira (1).

3.1.4 Proizvodnja HPMC

Največja proizvajalca HPMC tržita pod imenom Methocel® (Dow) in Metolose® (Shin-Etsu). Način njunega označevanja je predstavljen v preglednici I. V proizvodnji HPMC najprej izvedejo reakcijo na celulozi z natrijevim hidroksidom, kateri sledi eterifikacija s kombinacijo klorometana in propilen oksida pri visoki temperaturi. Tako se nekateri vodiki na hidroksi skupinah celuloze zamenjajo z metilno oziroma hidroksipropilno skupino. Zaradi prisotnosti teh substituent so povezave z vodikovimi vezmi znotraj polimera šibkejše, kar omogoča vstopanje vode v med-molekularne prostore in naredi HPMC vodotopno. S proizvodnim procesom se doseže različna stopnja substituiranosti. Viskoznostna stopnja HPMC je odvisna od molekulske mase polimera in je višja pri HPMC z večjo molekulsko maso. Viskoznostna stopnja pomeni viskoznost (v mPa·s) 2% masno masne vodne raztopine HPMC po predpisu USP (5,6).

Preglednica I: Način označevanja HPMC polimerov dveh glavnih proizvajalcev.

Substitucijski tip po USP	Metolose® Shin-Etsu	Viskoznostna stopnja (mPa·s)	Methocel® Dow	Viskoznostna stopnja (mPa·s)
2208	90SH	Številka: na primer 100 = 100 mPa·s	K	Številka: na primer 4000
2906	65SH		F	Lahko se uporablja večkratnik števila (C=100x, M=1000x) in tako 4000 označimo 4M = 4000 mPa·s
2910	60SH		E	

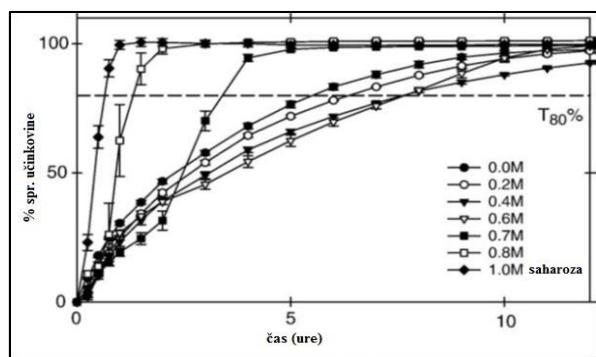
3.2 Vpliv mono- in disaharidov na sproščanje

Sladkorji se v prehrani veliko uživajo, zato je pomembno vedeti, kakšen vpliv imajo na sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet. V ZDA ljudje zaužijejo povprečno 13 čajnih žlic saharoze na dan. V vsakodnevni prehrani srečujemo hrano bogato s sladkorji, kot so sadni sokovi, napitki za športnike, žitarice in sladkarje. Njihovo zaužitje povzroči lokalno povečano koncentracijo sladkorja v želodcu (7,8).

Williams in sodelavci (7) so preučevali sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet s HPMC Methocel® K4M s 30% w/w deležem polimera v prisotnosti monosaharidov (D-arabinosa, D-galaktoza, D-glukoza, D-ksiloza in D-fruktoza) in disaharidov (celobioza, lakoza, maltoza in saharoza). V nadaljevanju so podani nekateri njihovi zaključki.

3.2.1 Vpliv saharoze

Ogrodne tablete so v vodnem mediju zagotavljale upočasnjeno sproščanje ves čas poskusa. Z naraščajočo koncentracijo saharoze se hitrost sproščanja postopoma upočasnjuje v primerjavi s tisto v vodnem mediju. To velja, dokler ne dosežemo kritične mejne koncentracije saharoze (S_{krit}). Pri S_{krit} saharoze ogrodne tablete po določenem času upočasnjenega sproščanja hitro sprostijo učinkovino. Z naraščanjem koncentracije nad S_{krit} saharoze, se krajsa časovni interval v katerem ogrodne tablete zagotavljajo upočasnjeno sproščanje, dokler ne dosežemo koncentracije saharoze, ko ogrodne tablete ne zmorejo več zagotavljati upočasnjenega sproščanja in začnejo kazati lastnosti takojšnjega sproščanja. Za HPMC polimer Methocel® K4M s 30% w/w deležem polimera v tabletih predstavlja S_{krit} saharoze 0,7 M. Profili sproščanja v različnih koncentracijah saharoze so predstavljeni na sliki 3 (7).



Slika 3: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa za ogrodne tablete z Methocel® K4M v različnih koncentracijah saharoze (7).

Koncentracija saharoze pri S_{krit} in nad njo povzroči nastanek šibkejšega gelskega sloja. Krhkost gelskega sloja je povečana in je zato bolj dovzeten na stresno erozijo. Ti rezultati so potrjeni z opazovanjem vplivov različnih hitrosti vrtenja košarice (USP aparat 1). Pod S_{krit} sladkorja ima spremjanje hitrosti vrtenja košarice na hitrost sproščanja majhne vplive. Pri S_{krit} sladkorja postane hitrost sproščanja občutljivejša na hitrost vrtenja košarice (7).

3.2.2 Začetna tvorba gela v raztopini saharoze

Odločilno vlogo pri nastanku gelskega sloja ima stik vode z ogrodno tableto, ki vsebuje nabrekajoči HPMC polimer. V prečiščeni vodi se začne hidratacija HPMC na lokaliziranih območjih na robu tablete. Nabrekla področja polimera se začnejo postopno združevati in skupaj tvorijo neprekinjen gelski sloj okrog jedra tablete že po nekaj minutah. Upočasnjevanje rasti debeline gelskega sloja se pojavi znotraj 1-2 minut, predvidoma zaradi upočasnjenega vstopanja vode skozi gelski sloj do površine tablete (7).

Enak vzorec nastanka gelskega sloja kot v prečiščeni vodi se pojavi pod S_{krit} saharoze, le da je nastali gelski sloj debelejši. Blizu S_{krit} saharoze je razvoj gelskega sloja drugačen. Na površini tablete se pojavijo področja z večjim nabrekanjem. Nastali gel je razpotegnjen z nepravilno notranjo strukturo in se bistveno razlikuje od tistega gela, ki nastane v prečiščeni vodi. V gelskem sloju najdemo tudi slabše hidratirane delce. Nad S_{krit} saharoze nastanejo delno nabrekli nepovezani delčki polimera. Pojavi se znaten zamik v času vzpostavljanja gelskega sloja, kar vodi v večje vdiranje vode v ogrodje tablete. Z nadaljnjam naraščanjem koncentracije saharoze se nabrekanje delcev HPMC zmanjšuje. To se vidi kot zavrta hidratacija in posledično hiter razpad ogrodne tablete, saj tvorbe gelskega sloja, ki bi omejeval vstopanje vode, skoraj ni več opazne (7,9).

3.2.3 Vplivi ostalih sladkorjev

V prehrani in kot pomožne snovi v farmaciji najdemo poleg saharoze tudi druge sladkorje. Pomembni so zlasti D-glukoza, D-fruktoza, lakoza in D-galaktoza. Vsi ti sladkorji kažejo na profil sproščanja učinkovine iz HPMC ogrodnih tablet enak vpliv kot sahariza. Pod S_{krit} sladkorja se sproščanje postopno upočasnuje z naraščanjem koncentracije sladkorja in nad S_{krit} sladkorja pride do hitrega sproščanja. Razlike med posameznimi sladkorji so v S_{krit} sladkorja. S_{krit} sladkorjev, ki so jih izmerili Williams in sodelavci (7) za ogrodne tablete s HPMC polimerom Methocel® K4M s 30% w/w deležem polimera se nahajajo v preglednici II. Rezultati kažejo različen vpliv sladkorjev na hidratacijo polimera in posledično

sproščanje iz ogrodnih tablet. S_{krit} sladkorja je odvisna od zmožnosti sladkorja, da zavre hidratacijo polimera na molekularnem nivoju. Disaharidi (laktoza, saharoza) dosežejo S_{krit} sladkorja pri nižjih molarnih koncentracijah kot monosaharidi (D-galaktoza, D-glukoza, D-fruktoza) (7).

Preglednica II: Kritične mejne koncentracije (S_{krit} sladkorjev) in znižanje temperature točke zamotnitve v odvisnosti od molalne koncentracije topljenca (ΔCPT) za 1% raztopine HPMC Methocel® K4M v prisotnosti sladkorjev (7).

Sladkor	S_{krit}	$\Delta CPT [{}^{\circ}\text{C mol}^{-1} \text{kg}]$
Laktoza	0,5 M	-25,5
Saharoza	0,7 M	-14
D-galaktoza	0,85 M	-11,5
D-glukoza	1,0 M	-9,5
D-fruktoza	1,15 M	-6,5

3.2.4 Temperatura točke zamotnitve

Sprememba temperature prehoda med sol-gel fazo je občutljiv pokazatelj hidratacije molekul polimera in jo določamo v povezavi z znižanjem temperature točke zamotnitve (CPT = *ang. cloud point temperature*). CPT predstavlja temperaturo, pri kateri pride do 50% zamotnitve 1% w/w raztopine HPMC v vodnem mediju pri prehodu svetlobe skozi vzorec. Merjenje poteka v kivetih iz kvarčnega stekla s turbidimetrom in uporabo vidne svetlobe (7).

Williams in sodelavci (7) so izmerili CPT v vodi in pri različnih koncentracijah sladkorjev. Ugotovili so, da se z naraščajočo koncentracijo sladkorja izraženega v molalnosti (mol/kg) CPT prenosorazmerno zmanjšuje. Pri uporabi linearne regresije je ta naklon predstavljen z oznako ΔCPT (*enota* ${}^{\circ}\text{C mol}^{-1} \text{kg}$). Negativen ΔCPT kaže na to, da sladkor zavre interakcije med vodo in verigami HPMC. To sovpada z opaženo zmanjšano hidratacijo HPMC v začetni tvorbi gela v prisotnosti naraščajoče koncentracije saharoze. Med sladkorji so razlike v številčnih vrednostih ΔCPT . Disaharidi imajo večji vpliv na zaviranje hidratacije HPMC od monosaharidov in imajo večje ΔCPT vrednosti. Kot vidimo v preglednici II, je imela največji vpliv od preiskovanih sladkorjev laktoza. Njen vpliv je skoraj na nivoju vpliva NaCl, ki ima $\Delta CPT -27,5 {}^{\circ}\text{C mol}^{-1} \text{kg}$ (7,10).

Med ΔCPT in S_{krit} topljenca obstaja povezava v obliki polinoma druge stopnje, če je S_{krit} topljenca izražen v molalnosti. Večja kot je ΔCPT vrednost, pri nižji koncentraciji je dosežena S_{krit} topljenca. Moč znižanja ΔCPT pada po vrsti (v oklepaju so podane tudi

molarne S_{krit} topljenca): $\text{NaCl} > \text{laktoza (0,5 M)} > \text{celobioza} > \text{maltoza} > \text{saharoza (0,7 M)} > \text{D-galaktoza (0,85 M)} > \text{D-glukoza (1,0 M)} > \text{D-fruktoza (1,15 M)} > \text{D-arabinoza} > \text{D-ksiloza}$. Vsi preiskovani disaharidi (celobioza, laktoza, maltoza in saharoza) so izkazali večjo moč na znižanje ΔCPT in imajo tudi nižje molarne S_{krit} sladkorja od preiskovanih monosaharidov (D-arabinoza, D-galaktoza, D-glukoza, D-ksiloza in D-fruktoza). Z določanjem ΔCPT je mogoče napovedati ali bo ogrodna tableta razpadla v prisotnosti določene raztopine topljencev (7,10).

3.2.5 Hidratacijsko število

V članku Galema in sodelavci (11) so predstavljena hidratacijska števila (N_h) za sladkorje za opisovanje lastnosti hidratacije. N_h je izračunan parameter, ki opiše koliko molekul vode reorientira ena molekula sladkorja. N_h je močno odvisen od števila OH skupin na sladkorjih. Disaharidi imajo večje število OH skupin, zato so vplivnejši od monosaharidov. Številčna vrednost N_h je pri disaharidih približno dvakratnik N_h vrednosti monosaharidov. Pentoze imajo zaradi pomanjkanja izven-obročne CHOH skupine rahlo nižje N_h vrednosti od heksoz. Večja vrednost N_h je v povezavi z večjim znižanjem ΔCPT . Disaharidi imajo večje vrednosti N_h od monosaharidov in hkrati kažejo večjo moč na znižanje ΔCPT od monosaharidov. Heksoze imajo večje N_h vrednosti od pentoz in večjo moč na znižanje ΔCPT (7,11).

3.3 Vpliv pektina na sproščanje

V literaturi poskusov o vplivu pektina v mediju na sproščanje učinkovine iz HPMC ogrodnih tablet nismo zasledili. Pektin se v prehrambeni industriji uporablja kot sredstvo za zgoščevanje, geliranje in kot stabilizator. Pektin je naravni polisaharid, ki ga najdemo predvsem v celični steni višjih rastlin. Pridobivajo ga z izolacijo iz lupin citrusov in jabolčne mezge pri blago kislih pogojih. Točno strukturo pektina je težko določiti, saj se lahko ta spremeni tekom izolacije in shranjevanja. V glavnem je sestavljen iz enot D-galakturonske kisline povezanih z α (1-4) glikozidno vezjo. Verige so sestavljene iz nekaj sto do tisoč sladkornih enot. Nekatere karboksilne skupine so zaestrene z metilno skupino. Glede na stopnjo esterifikacije ločimo pektine v dve glavni skupini, na nizko zaestrene pektine (LM pektini – *ang. low methylated*) in na visoko zaestrene pektine (HM pektini – *ang. high methylated*). LM pektini imajo zaestrenih manj kot 50% galakturonskih kislin,

HM pektini pa več kot 50% galakturonskih kislin. V osnovno verigo so lahko vgrajene molekule ramnoze, ki povzročijo zavoj v linearne strukturi D-galakturonskih enot (12).

Pektin je bele do rumeno rjave barve in je topen v vodi. Suh uprašen pektin je nagnjen k hitri hidrataciji in tvorbi kep. Kepe so sestavljene iz polsuhih žepkov pektina, ki so ujeti v hidratiranem zunanjem plašču. Nadaljnja solubilizacija takih kepov je zelo počasna. Viskoznost raztopin pektina narašča z njegovo molekulske maso in koncentracijo. V kolikor je v raztopini prisoten sladkor, se hidratacija pektina zmanjša, saj sladkorji z njim tekmujejo za vodo.

Najpomembnejša lastnost pektina je zmožnost tvorbe gela, ki nastane kot posledica vodikovih vezi med prostimi karboksilnimi skupinami in med hidroksi skupinami sosednjih molekul. Sposobnost tvorbe gela je odvisna od molekulske mase in stopnje esterifikacije. Gelirajoče lastnosti dajejo pektinu potencialno možnost uporabe v ogrodnih in filmsko obloženih farmacevtskih oblikah (12). Možna je tudi uporaba pektina pri farmacevtskih oblikah s ciljano dostavo učinkovine v debelo črevo. Pektin in v vodi netopen kalcijev pektinat se v debelem črevesju razkrojita pod vplivom pektinolitičnih encimov. Možna je uporaba filmske obloge iz kombinacije pektina skupaj z v vodi netopnimi polimeri, kot je na primer Eudragit RL in/ali Eudragit RS (13).

3.4 Vpliv soli na sproščanje

Ioni imajo do vode večjo afiniteto kot HPMC polimer. Lahko odtegnejo vodo iz hidratiranega polimera in polimer izsolijo. Pri nizki ionski moči je gelski sloj HPMC sorazmerno neprizadet. Večanje ionske moči vodi do izgube popolnosti strukture gelskega sloja in lahko opazimo razpad ogrodne tablete. Tudi same učinkovine v obliki soli lahko vplivajo na gelski sloj (1). Da ogrodna tableta izgubi sposobnost upočasnjene sproščanja je potrebna dovolj velika ionska moč medija. Sproščanje iz ogrodnih tablet je zato pod vplivom koncentracije in naboja soli v mediju. Večivalentni ioni imajo na hidratacijo polimera znatno večji vpliv od monovalentnih ionov. Vpliv ionov lahko napovemo z uporabo Hofmeisterjevega reda (14).

3.4.1 Vpliv NaCl na sproščanje

Pod S_{krit} NaCl vdre voda v pore ogrodne tablete, HPMC se hidratira, ogrodje nabreka in se postopno širi. Nastane povezan gelski sloj, ki upočasni vstopanje vode v jedro. Začetna

upočasnjenost sproščanja je posledica zgoščenega gelskega sloja, ki omejuje prehajanje učinkovine v medij. Pod S_{krit} NaCl je z naraščanjem koncentracije soli rast gelskega sloja postopno zavrta in zmanjšuje se delež nabrekanja (4,7,14).

Gelski sloj pri S_{krit} NaCl nastaja v prvih nekaj minutah, vendar ni dovolj trden, da bi se upiral silam pri nabrekanju delcev. Zaradi mehkega in poroznega gelskega sloja pride po določenem času do njegovega razpada in voda začne hitreje vdirati v jedro ogrodne tablete. HPMC začne nabrekati tudi v notranosti ogrodne tablete. To vodi v znatnejše nabrekanje ogrodne tablete in posledično v razpad njene strukture in sprostitev celotnega odmerka. Pospešitev sproščanja se zgodi po določenem času upočasnjene sproščanja (4,7,14).

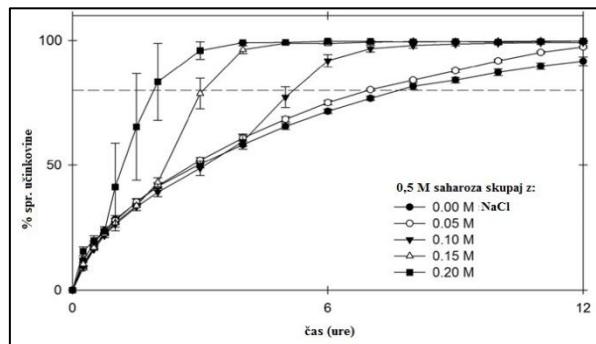
Nad S_{krit} NaCl nekateri delci polimera sicer nabrekajo, vendar niso zadostno topni, saj ioni soli polimeru odtegnejo vodo. Opazna je gmota samostojnih delcev HPMC, povezanega gelskega sloja skoraj ni, zato voda brez omejitev vstopa v ogrodno tableto. Ker polimer ne more tvoriti ustrezne zaščitne gelskega sloja, prevladajo erozijske sile, ki vodijo v razpad ogrodja tablete. Nad S_{krit} NaCl ogrodna tableta ni več sposobna upočasnjeno sproščati. Hitro sproščanje je posledica izsoljevanja polimera. Moč vpliva NaCl na hidratacijo HPMC je večja od saharoze in ostalih sladkorjev (4,7,14).

3.5 Vpliv kombinacije sladkorjev in soli

V prisotnosti soli se S_{krit} sladkorjev značilno zniža. V zmesih sladkorjev in soli so vplivi posamezne komponente na znižanje temperature prehoda med sol-gel fazo aditivni. Antagonizma ali sinergije ni bilo opažene. Razlike med topljenci se pojavijo v moči prispevkov posameznega topljenca na hidratacijo HPMC polimerov. Večivalentni ioni, kot so na primer citratni ioni, imajo zaradi večje ionske moči večji prispevek na znižanje ΔCPT v primerjavi z monovalentnimi ioni pri isti molarni koncentraciji. To pomeni, da so za enak učinek na zaviranje hidratacije HPMC potrebne nižje molarne koncentracije natrijevega citrata v primerjavi z NaCl (14).

Williams in sodelavci (14) so preiskovali sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet s HPMC Methocel® K4M v prisotnosti 0,5 M saharoze v kombinaciji z naraščajočo koncentracijo NaCl. S_{krit} topljenca je bila dosežena v prisotnosti 0,5 M saharoze skupaj z 0,10 M NaCl. Profili sproščanja so predstavljeni na sliki 4. Nadalje so ugotovili, da

prisotnost 0,15 M NaCl skupaj z 0,015 M natrijevim citratom in saharozo zniža S_{krit} saharoze iz prej omenjenih 0,7 M na 0,4 M. To je že koncentracija saharoze, ki jo lahko najdemo v napitkih z visoko koncentracijo sladkorja (8). Menili so, da je mogoče tudi NaCl in natrijev citrat najti v teh preiskovanih koncentracijah v hrani. Vsak topljenec v mediju, ki izkazuje vpliv na hidratacijo HPMC, ima enostaven aditiven učinek na znižanje ΔCPT . Večje znižanje ΔCPT pomeni večji vpliv na mero hidratacije HPMC polimera. Moč prispevka je odvisna od lastnosti posameznega topljenca (14).



Slika 4: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa za ogrodne tablete z Methocel® K4M v prisotnosti 0,5 M saharoze skupaj z različnimi koncentracijami NaCl (14).

3.6 Načrtovanje odpornejših farmacevtskih oblik s HPMC

3.6.1 Uporaba polnil

V tabletah se za polnila pogosto uporablajo sladkorji. Williams in sodelavci (9) so preučili razlike v sproščanju pri uporabi različnih polnil za ogrodne tablete s 30% w/w deležem HPMC Methocel® K4M in 59% w/w deležem polnila. Opazili so, da se je sproščanje pospešilo, če so bili za polnila uporabljeni sladkorji v primerjavi z mikrokristalno celulozo. Ko se sladkor raztopi, se poveča poroznost gelskega sloja in olajša prehod učinkovine. Prisotnost sladkorja kot polnila v ogrodni tableti pri sproščanju v raztopini sladkorja zaradi lokalno dovolj visoke kombinacije koncentracij sladkorjev zavre nabrekanje polimera in zmanjša tvorbo gelskega sloja. Ugodnejša za uporabo v polnilih je mikrokristalna celuloza.

3.6.2 Velikost delcev

Williams in sodelavci (9) so opazili, da so ogrodne tablete iz delcev HPMC frakcij velikosti $<63 \mu\text{m}$ in $63\text{-}90 \mu\text{m}$ imele primerljiv profil sproščanja s tistimi z nefrakcioniranimi velikosti delcev HPMC. Ogrodne tablete iz frakcij delcev HPMC večje velikosti $>90 \mu\text{m}$ potrebujejo več časa za hidratacijo, zato je na začetku hitrost sproščanja višja, ker se gelski sloj počasi razvija. Najbolj odporna farmacevtska oblika je z delci

HPMC velikosti <63 µm. Velikost delcev in distribucija delcev HPMC ima značilen vpliv na hidratacijo, kar posledično vpliva na samo sproščanje učinkovine (1,9,16).

3.6.3 Velikost tablete

Pri večjih tabletah pride do upočasnitve sproščanja zaradi daljše difuzne poti v gelskem sloju. Manjše tablete potrebujejo večji delež polimera, da dosežejo enak profil sproščanja kot večje tablete. Poleg velikosti tablete je pomembna tudi oblika oziroma razmerje med površino in volumnom tablete (1).

3.6.4 Sila stiskanja tablete

Nokhodchi in sodelavci (17) so preučili vpliv sile stiskanja tablet, ki so vsebovale HPMC tipa 2208 v štirih viskoznostnih stopnjah. Ugotovili so, da z naraščanjem sile stiskanja narašča trdnost tablete in hkrati imajo tablete manjšo poroznost. Poroznost stisnjениh tablet tudi narašča z večjo viskozno stopnjo HPMC (17). Čeprav sila stiskanja značilno vpliva na trdnost tablete, so Velasco in sodelavci (15) ugotovili, da je njen vpliv na sproščanje iz HPMC ogrodnih tablet minimalen. Primerjali so profile sproščanja HPMC ogrodnih tablet z diklofenakom stisnjениh pri sili 3, 6, 9, in 12 kN in niso opazili vplivov sile stiskanja na obliko profila sproščanja.

3.6.5 Viskoznostna stopnja HPMC

Izbira viskoznostne stopnje HPMC je pomembna, saj vpliva na začetno močenje, nabrekanje, hidratacijo in trdnost gelskega sloja (16). Pri primerjavi ogrodnih tablet z enakim deležem HPMC nastane debelejši gelski sloj pri ogrodnih tabletah s HPMC višje viskoznostne stopnje (18). Gel je bolj odporen na raztapljanje in erozijo. Daljša difuzna pot, ki jo mora učinkovina prepotovati vodi v počasnejše sproščanje (1). Williams in sodelavci (9) so ugotovili, da je najbolj odporen na višje koncentracije saharoze pri zagotavljanju upočasnjenega sproščanja HPMC z najvišjo viskozno stopnjo.

3.6.6 Masni delež HPMC v tableti

Ogrodne tablete z nizko koncentracijo polimera imenujemo tiste tablete, ki imajo w/w delež HPMC v tableti pod 10%, ogrodne tablete z visoko koncentracijo polimera pa tiste z 25% w/w deležem. Ogrodne tablete, ki vsebujejo pod 10% w/w HPMC, tvorijo majhno količino gela in voda nadaljuje z vstopanjem v jedro tablete. Z vodo prenapolnjena ogrodna tableta po določenem času razpade. V splošnem je optimalna vsebnost v tableti 20% w/w HPMC. Pod 20% w/w HPMC je večje tveganje za prevelik delež začetne erozije in sprostitve učinkovine že v začetni fazi tvorbe gela (16,18). Wan in sodelavci (18) so

preučili ogrodne tablete z učinkovino ibuprofenom in spreminjajočim deležem HPMC. Odstotek nabreklega gela se povečuje z večanjem deleža HPMC v tabletih, dokler se ne doseže določen w/w delež HPMC, nad katerim se nabrekla plast ne povečuje več bistveno.

3.6.7 Razmerje učinkovina:HPMC

Velasco in sodelavci (15) so ugotovili, da sta mehanizem sproščanja in delež sproščene učinkovine pod velikim vplivom razmerja med deležem učinkovine in HPMC v ogrodni tabletih. Večja koncentracija polimera povzroči povečano viskoznost gela, kakor tudi tvorbo gelskega sloja z daljšo difuzno potjo.

4. NAMEN DELA

V diplomski nalogi želimo ugotoviti vplive določenih sestavin hrane in pijač na sproščanje paracetamola iz hidrofilnih ogrodnih tablet s HPMC. Zanima nas, kako bo potekalo sproščanje učinkovine, če so v raztopini prisotni posamezni sladkorji (fruktoza, glukoza in saharoza), polisaharid pektin in sol NaCl. Preiskali bomo njihove vplive v raztopinah različnih koncentracij. V poskusih želimo ustvariti pogoje, ki jim bo tableta izpostavljena v želodcu, po zaužitju kozarca tekočine s preiskovano sestavino. Teste sproščanja bomo izvajali in vitro na USP aparatu 2 v mediju volumna 300 ml. Medij bo sestavljen iz 240 ml preiskovane raztopine in 60 ml 0,01 M HCl. Ker ogrodne tablete iz HPMC polimerov plavajo na površini medija, bomo uporabili uteževalce. Teste sproščanja bomo izvajali na petih različnih ogrodnih tabletah iz HPMC polimerov različnega substitucijskega tipa in viskoznostne stopnje. Za modelno učinkovino bomo izbrali paracetamol, saj njegova topnost v preiskovanem območju ni odvisna od pH. Tablete bomo izdelali sami in bodo sestavljene le iz paracetamola in HPMC. Sproščeno učinkovino bomo merili z UV/VIS spektrofotometrom.

Namen našega dela bo preučiti, kako naraščajoča koncentracija sladkorjev, pektina in NaCl vpliva na sproščanje in sposobnost nadzorovanega sproščanja iz hidrofilnih ogrodnih tablet. Profile sproščanja v različnih medijih bomo primerjali s tistimi v prečiščeni vodi. Zanima nas tudi kakšne razlike se pojavljajo med različnimi substitucijskimi tipi in viskoznostnimi stopnjami HPMC. Rezultate bomo primerjali s koncentracijami preiskovanih snovi, ki jih srečamo v hrani in pijači, ter tako skušali napovedati obnašanje ogrodnih tablet pri fizioloških pogojih ob zaužitju skupaj s hrano in pijačo.

5. MATERIALI IN METODE

5.1 Snovi uporabljene pri delu

- Fruktoza, Ph.Eur.7th, Lex, Slovenija
- Glukoza monohidrat, Ph.Eur.7th, Lex, Slovenija
- HPMC različnega substitucijskega tipa in stopenj viskoznosti (Metolose® 65SH-50, 65SH-4000, 90SH-100SR, 90SH-4000SR, 90SH-100000SR) Shin-Etsu, Japonska
- Klorovodikova kislina, Titrisol® za pripravo c(HCl) = 1M (1N), Merck KGaA, Nemčija
- Natrijev klorid za analize, Merck KGaA, Nemčija
- Paracetamol, Acetaminophen, SigmaUltra, minimum 99,0%, Sigma-Aldrich, ZDA
- Pektin, GENU® pectin type B rapid set-Z (HM pektin), CPKelco, A Huber Company, Danska
- Saharoza, Ph.Eur.7th, Lex, Slovenija

5.2 Uporabljene aparature

- Analizna tehnica, Mettler Toledo AG245, Schwerzenbach, Švica
- Aparatura za sproščanje z vesli z avtomatskim vzorčevalnikom (aparat USP 2), Vankel 7000, Vankel Technology group, ZDA
- Avtomatska pipeta 100-1000 µl, Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- Avtomatska pipeta 500-2500 µl, Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- Digitalna tehnica, Exacta 300EB, Tehnica, Železniki, Slovenija
- Magnetno mešalo, Tehnica, Rotamix 550 MMH, Slovenija
- Spektrofotometer Agilent 8453, Agilent technologies, Nemčija
- Tabletirka na udarec Kilian SP 300, Kilian and Co GmbH, Nemčija
- Ultrazvočna kadička Sonis 4, Iskra, Kranj, Slovenija
- Vortex lab dancer, IKA®, Nemčija

5.3 Lastnosti učinkovine

Paracetamol spada po biofarmacevtski klasifikaciji v razred III, kar pomeni dobro topnost in slabo permeabilnost. Topnost paracetamola je v fiziološkem območju neodvisna od pH. Topnost v vodi pri 20 °C znaša 14,7 mg/ml, pri 37 °C pa 23,7 mg/ml. pKa vrednost je 9,5 pri 25 °C. Izmerjeni porazdelitveni koeficient za n-oktan/voda znaša 0,2 (19).

5.4 Izdelava tablet s podaljšanim sproščanjem

Z in vitro testi sproščanja smo preizkušali tablete s podaljšanim sproščanjem, ki smo jih izdelali sami. Pri pripravi tabletne mase smo najprej natehtali ustrezeno količino paracetamola in ustreznega HPMC polimera, ki smo ju homogeno zmešali po pravilu rastočih mas. Natehtali smo količino tabletne mase za eno tableto, jo prenesli v matrično vdolbino in stisnili tableto. Med stiskanjem je bila sila na zgornjem pečatu 11 ± 1 kN. Temperatura prostora je bila $21,4^{\circ}\text{C}$ in vlažnost zraka 31%. Masa izdelane tablete je bila 400 ± 10 mg. Vsaka tableta je vsebovala 75% w/w HPMC in 25% w/w paracetamola, kot modelne učinkovine. Izdelali smo pet različnih vrst tablet, za kar smo uporabili pet različnih HPMC polimerov različnega substitucijskega tipa in viskoznostne stopnje. Uporabljeni so bili HPMC polimeri Metolose[®] 65SH-50, 65SH-4000, 90SH-100SR, 90SH-4000SR ter 90SH-10000SR.

Izvedli smo test enakomernosti mase tablet po predpisu Ph.Eur.7th (20). Stehtali smo 20 tablet in izračunali povprečno maso tablete in relativno standardno deviacijo. Največja relativna standardna deviacija je znašala 0,96%. Vsebnosti učinkovine nismo določali. Predpostavili smo, da je vsebnost paracetamola v vseh tabletah enaka in znaša 100 mg na tableto.

5.5 Priprava medijev za teste sproščanja

Izraza, ki ju uporabljamo v nadaljevanju:

Preiskovana raztopina - Volumen preiskovane raztopine smo izbrali 240 ml na podlagi FDA smernic za bioekvivalenčne študije, ki priporočajo aplikacijo zdravila z 240 ml vode (22). Kot preiskovane raztopine smo uporabili raztopine fruktoze, glukoze, saharoze, pektina in NaCl v različnih koncentracijah. Kot preiskovano raztopino smo poleg naštetih uporabili tudi prečiščeno vodo.

Medij za sproščanje - Vseboval je 240 ml preiskovane raztopine in 60 ml 0,01 M raztopine HCl.

0,01 M raztopino HCl smo pripravili iz 1 M HCl. V 2-litrsko bučo smo do polovice nalili prečiščeno vodo. Z merilnim valjem smo odmerili 20 ml 1 M HCl in ga kvantitativno prenesli v 2 litrsko bučo. Bučo smo dopolnili do oznake s prečiščeno vodo.

Preiskovane raztopine sladkorjev fruktoze, glukoze, saharoze smo pripravili tako, da smo natehtali ustrezeno količino sladkorja ter ga kvantitativno prenesli v 1-litrsko bučo. Do oznake smo dopolnili s prečiščeno vodo. Pripravili smo raztopine 10, 30, 70, 120 in 200 g/l

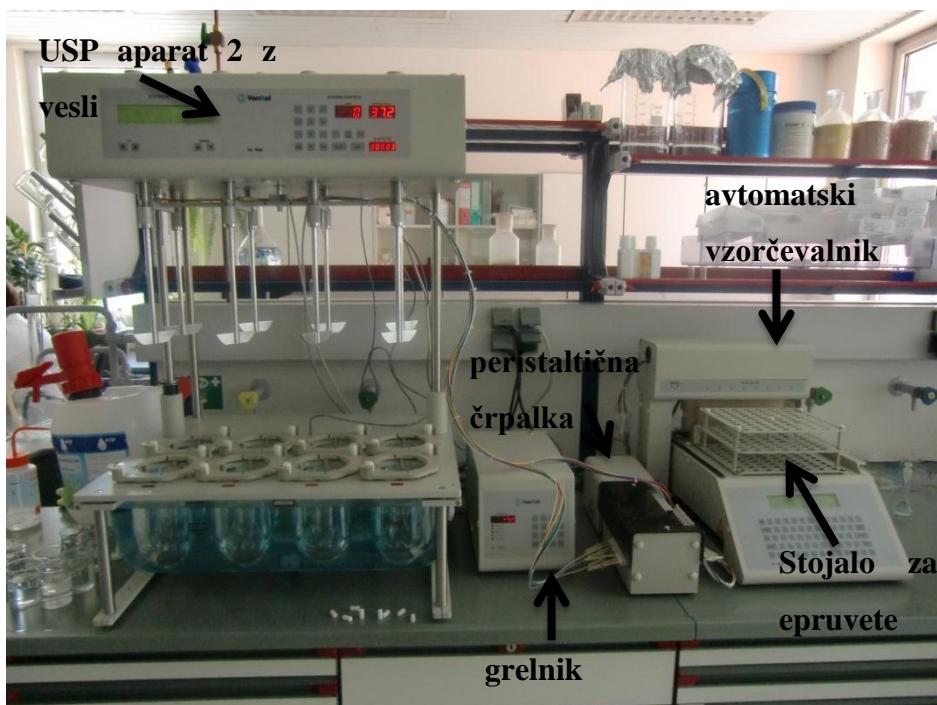
vsakega od sladkorjev. Pri pripravi raztopine glukoze smo uporabili glukozo monohidrat, zato smo natehtali preračunano večjo količino tako, da je bila pripravljena koncentracija raztopine sladkorja za brezvodno glukozo.

Preiskovane raztopine pektina smo pripravili tako, da smo v suho čašo natehtali ustreznou količino pektina, ki smo ga stresli v erlenmajerico z nekaj prečiščene vode. Čašo smo sprali s prečiščeno vodo, da smo omogočili kvantitativni prenos. Erlenmajerico smo dali na magnetno mešalo in pustili mešati čez noč, da se je ves pektin raztopil. Vsebino smo kvantitativno prenesli v 1-litrsko bučo in dopolnili do oznake. Pripravili smo raztopine 2, 5, 10 in 15 g/l pektina.

Preiskovane raztopine NaCl so bile pripravljene po istem postopku kot raztopine sladkorjev. Natehtali smo ustreznou količino NaCl, jo kvantitativno prenesli v 1-litrsko bučo ter s prečiščeno vodo dopolnili do oznake. Pripravili smo raztopine 5, 10, 25, 40 in 60 g/l NaCl.

5.6 Testi sproščanja

Za in vitro teste sproščanja smo izbrali USP aparat 2 z vesli. Shema aparature je predstavljena na sliki 5. Volumen medija za sproščanje je bil 300 ml. Z merilnim valjem smo posebej odmerili 240 ml preiskovane raztopine in 60 ml 0,01 M HCl in ju kvantitativno prenesli v steklene posode USP aparata 2. Vse posode so bile termostatirane v vodni kopeli pri $37,3 \pm 0,1$ °C. Zagnali smo mešala, nastavljena na 100 obratov/min, in pustili mešati 10 minut, da se je medij za sproščanje segrel. Poskus smo začeli z zagonom programa, v katerega smo predhodno nastavili čase vzorčenja. Tako po zagonu smo v posodo z medijem spustili tablete in posode pokrili s plastičnim pokrovčkom. Hkrati smo izvajali poskuse na 8 posodah. Poskuse sproščanja smo izvajali 4 ure. Vzorčenje je potekalo avtomatsko, in sicer na 30, 60, 120, 180 in 240 minut od začetka poskusa. Odvzeti volumen vzorca je znašal 2 ml. Pri mediju z najvišjo koncentracijo pektina, smo zaradi večje viskoznosti medija vzorčili ročno z brizgo. Izvedli smo tri paralelke poskusov pri istih pogojih. Najprej smo naredili prvo paralelko v vseh medijih, šele nato smo začeli z naslednjo paralelko. V kolikor so bile razlike med profili sproščanja večje smo naredili še dodatno eno do dve paralelki. Pri testih sproščanja smo uporabili uteževalce iz nerjavečega jekla, da smo preprečili lepljenje tablet na dno posode in preprečili splavanje tablet. USP to modifikacijo dovoljuje za farmacevtske oblike, ki plavajo v vodi (21). Uteževalce smo izdelali ročno iz inertne nerjaveče žice.



Slika 5: Shema aparature USP 2 za sproščanje.

5.7 Analiza vzorcev

Za kvantitativno določanje koncentracij paracetamola smo uporabili UV spektrofotometrijo. Absorbance smo merili pri največji absorbanci paracetamola v preiskovanem mediju, in sicer pri valovni dolžini 243 nm. Pred vsako meritvijo smo izbrisali ozadje s slepim vzorcem, ki je bil pripravljen iz enakega medija in redčitve kot vzorec, vendar ni vseboval paracetamola. Vzorci so bili pred meritvijo ustreznno redčeni z vodo (redčitev 1/10 oziroma redčitev 1/30), da je bila izmerjena absorbanca vzorcev v območju umeritvenih premic.

5.8 Določitev enačb umeritvenih premic

Umeritvene premice smo naredili za vsak uporabljeni medij, in sicer za vsako redčitev z vodo posebej. Z namenom zmanjšanja napak pri tehtanju smo pripravili tri osnovne standardne raztopine paracetamola s približno koncentracijo 100 mg/l. Na analitski tehnicni smo natančno natehtali približno 10 mg standarda paracetamola in ga kvantitativno prenesli v 100 ml merilno bučko ter dopolnili do oznake z uporabljenim ustreznim medijem. Raztopine smo postavili za 5 minut v ultrazvočno kadičko, da se je ves paracetamol zagotovo raztoplil. Dobljene raztopine smo uporabili za pripravo raztopin nižjih koncentracij, katere so bile enakomerno razporejene v koncentracijskem območju od 1,5 mg/l do 30 mg/l in izmerili absorbance. Na abscisno os smo nanesli točne koncentracije, na ordinatno os pa izmerjene absorbance. S pomočjo linearne regresije smo

čez točke potegnili umeritvene premico, izračunali enačbo premice ter Pearsonov koeficient korelacije.

5.9 Izračun profila sproščanja paracetamola iz tablet

Koncentracijo vzorca ob času t smo izračunali iz izmerjene absorbance ob uporabi ustreznih premic. Ob tem smo upoštevali dejanski volumen medija v posodi v času vzorčenja, saj se je le-ta z vsakim vzorčenjem postopno zmanjšal. Pri izračunu celotne mase sproščene učinkovine smo upoštevali tudi maso učinkovine, ki je bila odvzeta v predhodnih vzorčenjih.

Volumen medija v posodi se je po vzorčenju postopno zmanjševal po enačbi 1:

$$V_t = V_0 - (n-1) \cdot V_{vz} \quad (\text{enačba 1})$$

Maso sproščene učinkovine v posodi ob času t smo izračunali po enačbi 2:

$$m_t = c_t \cdot V_t \quad (\text{enačba 2})$$

Celotno maso sproščene učinkovine ob času t smo izračunali po enačbi 3:

$$m_{t^*} = c_t \cdot V_t + V_{vz} \cdot (c_1 + c_2 + \dots + c_{n-1}) \quad (\text{enačba 3})$$

Odstotek sproščene učinkovine v času t smo izračunali po enačbi 4:

$$\% = (m_{t^*} / D) \cdot 100 \quad (\text{enačba 4})$$

Legenda simbolov:

c_t – koncentracija učinkovine v n-tem vzorcu [mol/l]

D – odmerek učinkovine v tabletu [mg]

m_t – masa učinkovine v volumnu medija ob vzorčenju v času t [mg]

m_{t^*} – celotna masa sproščene učinkovine v času t [mg]

n – število vzorcev

V_0 – volumen medija v posodi ob začetku poskusa [ml]

V_t – volumen medija v posodi ob vzorčenju [ml]

V_{vz} – volumen vzorca [ml]

% – odstotek sproščene učinkovine v času t

6.REZULTATI

6.1 Določitev enačb umeritvenih premic

Iz izmerjenih absorbanc pri različnih koncentracijah standardnih raztopin paracetamola v različnih medijih smo izračunali umeritvene premice, ki so prikazane v preglednici III. Podana je tudi uporabljena redčitev medija. Prav tako smo izračunali kvadrat Pearsonovega koeficiente korelacije (R^2). Vse absorbance so bile izmerjene pri valovni dolžini 243 nm.

Preglednica III: Enačbe umeritvenih premic paracetamola v vseh preiskovanih medijih in uporabljenih redčtvah vzorcev pri 243 nm.

Medij za sproščanje	Volumen preiskovane raztopine [ml]	Konc. topljencev v preiskovani raztopini [g/l]	Volumen 0,01 M HCl	Redčenje medija z vodo	Enačba umeritvene premice c[mg/l]	R^2
Voda + HCl	240	0	60	10X	$A=0,0635*c+0,0066$	0,9998
Fruktoza + HCl	240	10	60	10X	$A=0,0646*c+0,0012$	0,9996
		30		10X	$A=0,0642*c+0,0033$	0,9999
		70		10X	$A=0,0642*c+0,0138$	0,9998
		120		10X	$A=0,0628*c+0,0081$	0,9997
		200		10X	$A=0,0632*c+0,0034$	0,9992
		200		30X	$A=0,0646*c+0,0069$	0,9998
Glukoza + HCl	240	10	60	10X	$A=0,0637*c+0,0113$	0,9995
		30		10X	$A=0,0641*c+0,014$	0,9998
		70		10X	$A=0,0645*c+0,004$	0,9996
		120		10X	$A=0,0629*c+0,0113$	0,9997
		200		10X	$A=0,0631*c+0,0109$	0,9998
		200		30X	$A=0,0646*c+0,0045$	0,9998
Saharoza + HCl	240	10	60	10X	$A=0,0643*c+0,0053$	0,9999
		30		10X	$A=0,0644*c+0,0053$	0,9997
		70		10X	$A=0,0634*c+0,0139$	0,9994
		120		10X	$A=0,0629*c+0,0106$	0,9996
		200		10X	$A=0,0629*c+0,0048$	0,9998
		200		30X	$A=0,0643*c+0,0005$	0,9995
Pektin + HCl	240	2	60	10X	$A=0,0636*c+0,0184$	0,9999
		5		10X	$A=0,0637*c+0,0064$	0,9998
		10		10X	$A=0,0647*c-0,0039$	0,9997
		15		10X	$A=0,0644*c+0,0002$	0,9995
NaCl + HCl	240	5	60	10X	$A=0,0637*c+0,0115$	0,9995
		10		10X	$A=0,0639*c+0,0127$	0,9999
		25		10X	$A=0,0635*c+0,0002$	0,9998
		40		10X	$A=0,0628*c+0,0094$	0,9998
		40		30X	$A=0,0641*c+0,002$	0,9999
		60		30X	$A=0,0641*c-0,0005$	0,9997

6.2 Profili sproščanja

Preglednice IV-XXIX prikazujejo deleže sproščenega paracetamola v odvisnosti od časa iz vseh preiskovanih tablet za vsakega od medijev. Za vsako sestavo tablet so za vsak

preiskovani medij prikazane paralelke, vrednosti njihovih povprečij (povp.) in standardne deviacije (s.d.).

Preglednica IV: Profili sproščanja paracetamola za tablete z različnimi HPMC v mediju za sproščanje z vodo.

čas [min]	% spr. učinkovine Metolose® 65SH-50 VODA + HCl						s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	par. 5	povp.	
0	0	0	0	0		0	0
30	14,62	14,57	14,95	15		14,78	0,22
60	23,76	24,33	24,14	23,91		24,03	0,25
120	38,34	37,68	37,4	37,26		37,67	0,48
180	49,42	50,58	49,74	47,66		49,35	1,23
240	58,65	61,27	60,03	57,27		59,3	1,73
% spr. učinkovine Metolose® 65SH-4000 VODA+ HCl							
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	par. 5	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0	0
30	11,31	11,17	10,84	11,26	11,23	11,16	0,19
60	18,37	18,13	17,8	18,04	17,97	18,06	0,21
120	27,85	27,43	27,43	27,71	27,59	27,6	0,18
180	35,44	35,25	34,84	35,16	35,02	35,14	0,23
240	42,51	41,22	40,99	40,99	40,82	41,31	0,69
% spr. učinkovine Metolose® 90SH-100SR VODA+ HCl							
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	par. 5	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0	0
30	13,72	13,16	13,39	12,49	12,54	13,06	0,54
60	22,59	21,65	22,22	21,28	21,42	21,83	0,56
120	37,54	34,61	36,14	34,28	34,56	35,43	1,39
180	50,62	46,04	45,99	46,69	45,67	47	2,06
240	60,86	54,46	56,9	54,65	55,06	56,39	2,68
% spr. učinkovine Metolose® 90SH-4000SR VODA+ HCl							
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	par. 5	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0	0
30	11,17	11,69	10,74	11,78	11,36	11,35	0,42
60	18,37	18,7	17,9	18,98	18,88	18,57	0,44
120	28,5	28,78	28,59	29,9	29,81	29,12	0,68
180	35,9	36,32	36,59	38,49	37,94	37,05	1,11
240	42,28	43,29	42,78	45,54	45,96	43,97	1,67
% spr. učinkovine Metolose® 90SH-10000SR VODA+ HCl							
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	par. 5	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0	0
30	10,7	11,54	10,83	10,6	10,95	10,92	0,37
60	16,82	18,43	16,95	17,24	17,36	17,36	0,64
120	23,79	28,38	26,07	26,87	27,11	26,44	1,7
180	34	35,29	33,14	34,33	34,41	34,23	0,78
240	40,53	41,29	38,93	40,58	41,2	40,51	0,95

Preglednica V: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 65SH-50 v mediju za sproščanje s fruktozo.

čas [min]	% sproščene učinkovine FRUKTOZA 10g/l + HCl						s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	par. 5	povp.	
0	0	0	0	0	0	0	0
30	13,37	15,08	15,36	14,25	14,51	14,51	0,9
60	22,27	24,02	25,09	24,16	23,89	23,89	1,17
120	35,64	38,43	39,99	38,62	38,17	38,17	1,83
180	45,96	51,01	49,64	50,55	49,29	49,29	2,29
240	55,68	60,61	60,92	58,98	59,05	59,05	2,4
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 30g/l + HCl							
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	par. 5	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0	0
30	13,16	14,14	13,58	12,93	13,46	13,46	0,53
60	22,17	22,45	22,41	21,43	22,12	22,12	0,47
120	35,4	36,32	35,58	34,24	35,38	35,38	0,86
180	45,83	46,83	46,01	45,37	46,01	46,01	0,61
240	55,43	56,84	54,7	53,75	55,18	55,18	1,3

% sproščene učinkovine FRUKTOZA 70g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	13	12,95	13		12,98	0,03
60	21,18	20,76	21,08		21,01	0,22
120	32,51	32,74	33,16		32,81	0,33
180	43,24	41,68	42,55		42,49	0,78
240	49,63	48,99	49,13		49,25	0,34
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 120g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	11,99	12,7	12,27		12,32	0,36
60	19,17	20,21	20,07		19,81	0,57
120	29,31	31,01	30,35		30,22	0,86
180	36,98	39,41	38,48		38,29	1,23
240	43,7	45,56	45,42		44,9	1,04
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	11,52	12,13	11,8		11,82	0,31
60	17,62	18,32	18,04		17,99	0,36
120	26,82	26,58	27,1		26,83	0,26
180	33,24	33,94	34,17		33,79	0,48
240	38,7	38,05	40,13		38,96	1,06

Preglednica VI: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 65SH-50 v mediju za sproščanje z glukozo.

% sproščene učinkovine GLUKOZA 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	14,82	14,4	14,8	15,15	14,79	0,31
60	23,94	24,13	23,94	24,87	24,22	0,45
120	37,72	37,86	38,41	40,04	38,51	1,07
180	48,72	48,17	48,86	52,74	49,62	2,1
240	57,06	56,83	58,11	59,39	57,85	1,17
% sproščene učinkovine GLUKOZA 30g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	13,76	13,15	13,01		13,31	0,4
60	22,69	21,43	21,9		22,01	0,63
120	37,13	33,89	35,14		35,39	1,63
180	50,09	44,17	47,43		47,23	2,96
240	58,67	52,25	56,4		55,77	3,26
% sproščene učinkovine GLUKOZA 70g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0,00%	0
30	13,02	13,16	13,86		13,35	0,45
60	20,84	21,16	21,67		21,22	0,42
120	31,99	31,99	32,58		32,19	0,34
180	41,11	41,16	41,62		41,3	0,28
240	46,99	47,49	48,4		47,63	0,71
% sproščene učinkovine GLUKOZA 120g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	12,55	10,8	11,14		11,5	0,93
60	19,77	18,51	18,41		18,9	0,76
120	29,82	28,53	28,04		28,8	0,92
180	37,65	36,03	36,1		36,59	0,92
240	43,83	41,55	40,75		42,04	1,6
% sproščene učinkovine GLUKOZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0,00%	0
30	10,8	11,23	12,94		11,65	1,13
60	17,34	17,67	18,75		17,92	0,74
120	25,71	25,81	27,26		26,26	0,87

180	32,76	31,69	32,76		32,4	0,62
240	37,35	38	39,15		38,17	0,91

Preglednica VII: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 65SH-50 v mediju za sproščanje s saharozo.

čas [min]	% sproščene učinkovine SAHAROZA 10g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0	0	0	0
30	13,7	14,08	14,78	14,22	14,19	0,45
60	22,83	23,07	24,22	23,76	23,47	0,64
120	34,88	38,06	38,47	37,6	37,25	1,62
180	47,31	52,02	51,88	48,73	49,98	2,34
240	56,62	60,48	61,02	59,16	59,32	1,96
% sproščene učinkovine SAHAROZA 30g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	13,54	14,1	13,87	13,77	13,82	0,23
60	22,01	22,47	22,38	22,75	22,41	0,31
120	38,18	34,55	35,15	37,58	36,37	1,79
180	46,19	44,54	45,36	46,87	45,74	1,01
240	58,98	53,04	56,44	58,7	56,79	2,75
% sproščene učinkovine SAHAROZA 70g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	12,64	11,41	11,5		11,85	0,68
60	20,36	19,89	19,65		19,97	0,36
120	32,22	31,75	31,43		31,8	0,4
180	40,26	42,34	39,42		40,67	1,5
240	47,9	49,38	47,49		48,26	0,99
% sproščene učinkovine SAHAROZA 120g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	11,51	12,75	12,75	12,13	12,29	0,59
60	18,59	20,49	20,68	19,87	19,91	0,94
120	28,77	31,69	31,69	30,23	30,6	1,4
180	36,9	39,05	39,33	39,51	38,7	1,21
240	42,63	47	47,42	45,19	45,56	2,18
% sproščene učinkovine SAHAROZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,84	11,36	11,46		11,22	0,33
60	17,11	17,87	18,25		17,74	0,58
120	25,8	27,07	26,69		26,52	0,65
180	33,43	33,85	33,06		33,44	0,4
240	37,19	40,07	39,75		39	1,58

Preglednica VIII: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 65SH-50 v mediju za sproščanje s pektinom.

čas [min]	% sproščene učinkovine PEKTIN 2g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0		0	0
30	14,08	13,52	13,09		13,57	0,5
60	23,88	23,17	22,61		23,22	0,63
120	39,96	37,91	36,98		38,28	1,52
180	52,26	49,07	49,21		50,18	1,8
240	63,8	60,13	58,38		60,77	2,77
% sproščene učinkovine PEKTIN 5g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	13,31	14,25	14,35		13,97	0,57
60	22,9	25,01	24,82		24,25	1,17
120	37,16	39,71	39,2		38,69	1,35
180	48,54	52,37	49,41		50,1	2,01
240	59,67	61,18	60,58		60,48	0,76

% sproščene učinkovine PEKTIN 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	13,26	14	13,58		13,61	0,37
60	22,52	20,45	24,36		22,44	1,96
120	35,86	33,48	38,47		35,94	2,49
180	47,71	49,43	50,43		49,19	1,38
240	57,94	57,31	61,55		58,94	2,29
% sproščene učinkovine PEKTIN 15g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	13,22	15,27	14,48		14,32	1,03
60	22,57	26,78	24,33		24,56	2,11
120	38,32	38,6	38,28		38,4	0,17
180	51,26	47,97	48,88		49,37	1,7
240	62,97	58,25	56,8		59,34	3,22

Preglednica IX: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 65SH-50 v mediju za sproščanje z NaCl.

% sproščene učinkovine NaCl 5g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	13,16	13,54	14,29		13,67	0,58
60	20,79	22,39	23,88		22,35	1,54
120	35,94	35,52	37,24		36,24	0,9
180	46,64	45,39	48,58		46,87	1,6
240	56,41	55,12	57,19		56,24	1,04
% sproščene učinkovine NaCl 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	12,31	12,55	12,64		12,5	0,17
60	20,44	21,05	21,56		21,02	0,56
120	32,39	33,27	33,6		33,09	0,62
180	43,63	43,58	42,66		43,29	0,55
240	50,1	51,38	49,73		50,4	0,86
% sproščene učinkovine NaCl 25g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	13,27	12,94	13,03		13,08	0,17
60	20,73	20,26	20,31		20,44	0,26
120	31,04	30,15	30,48		30,55	0,45
180	39,11	38,19	38,28		38,53	0,51
240	45,79	44,69	44,6		45,02	0,67
% sproščene učinkovine NaCl 40g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	60,37	91,12	46,76	51,11	62,34	20,01
60	99,72	104,18	90,52	89,82	96,06	7,05
120	105,29	110,69	102,51	101,96	105,11	3,99
180	104,44	104,44	104,02	106,09	104,75	0,92
240	107,14	105,91	103,59	104,27	105,23	1,61
% sproščene učinkovine NaCl 60g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	97,09	79,26	53,56	81,65	77,89	18,04
60	105,23	93,93	72,73	102,86	93,69	14,79
120	106,46	100,23	89,7	105,35	100,44	7,66
180	106,84	102,58	101,75	105,88	104,26	2,48
240	107,07	103,66	105,57	104,07	105,09	1,56

Preglednica X: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 65SH-4000 v mediju za sproščanje s fruktozo.

% sproščene učinkovine FRUKTOZA 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]

0	0	0	0	0	0	0
30	10,81	11,69	11	11,17	0,47	
60	17,7	18,21	17,7	17,87	0,29	
120	27,35	27,71	27,3	27,45	0,23	
180	34,53	34,81	34,58	34,64	0,15	
240	40,31	40,49	40,45	40,42	0,09	
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 30g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	12	10,69	11,43		11,37	0,66
60	17,49	17,25	17,9		17,55	0,33
120	27,33	26,31	27,05		26,9	0,52
180	33,42	33,19	34,42		33,68	0,66
240	39,24	38,69	40,38		39,44	0,86
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 70g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	9,21	9,68	9,87		9,59	0,34
60	15,37	15,61	16,26		15,74	0,46
120	23,75	24,72	25,46		24,65	0,86
180	30,55	31,56	31,88		31,33	0,69
240	35,99	36,49	37,44		36,64	0,74
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 120g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	9,41	9,41	10,12		9,64	0,41
60	14,94	15,23	16,22		15,46	0,67
120	23,14	23,7	25,02		23,95	0,97
180	29,49	30,28	31,17		30,32	0,84
240	34,36	35,38	36,36		35,36	1
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	33,73	92,8	57,41	35,68	54,91	27,45
60	92,87	95,92	103,81	95,09	96,92	4,77
120	98,16	103,93	101,05	102,28	101,36	2,44
180	94,77	104,46	102,96	103,23	101,35	4,44
240	93,85	104,43	101,04	101,04	100,09	4,46

Preglednica XI: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 65SH-4000 v mediju za sproščanje z glukozo.

	% sproščene učinkovine GLUKOZA 10g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,96	11,52	10,68		11,05	0,43
60	16,87	18,23	17,67		17,59	0,68
120	26,52	27,82	27,4		27,25	0,66
180	33,54	35,02	34,83		34,46	0,8
240	39,13	40,65	40,97		40,25	0,98
	% sproščene učinkovine GLUKOZA 30g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,3	9,55	10,53	10,76	10,28	0,53
60	16,83	16,13	17,29	17,29	16,89	0,55
120	26,32	25,77	26,51	26,83	26,36	0,45
180	33,39	32,66	34,03	33,85	33,48	0,61
240	39,5	38,45	39,63	39,27	39,21	0,53
	% sproščene učinkovine GLUKOZA 70g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,51	10,09	9,63	10,6	10,21	0,45
60	16,4	16,26	15,85	16,77	16,32	0,38
120	24,87	24,69	24,14	25,38	24,77	0,51
180	31,31	31,27	30,36	32,23	31,29	0,76
240	36,81	36,49	35,54	37,17	36,5	0,7

% sproščene učinkovine GLUKOZA 120g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,21	9,43	9,81		9,82	0,39
60	15,75	15,32	15,51		15,53	0,21
120	23,37	23,74	24,05		23,72	0,34
180	29,38	30,56	31,22		30,39	0,93
240	34,57	36,77	37,76		36,37	1,63
% sproščene učinkovine GLUKOZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	91,32	94,11	96,2		93,88	2,45
60	93,76	94,04	95,14		94,31	0,73
120	100,55	98,35	94,5		97,8	3,06
180	100,01	98,78	93,05		97,28	3,72
240	99,74	95,53	91,74		95,67	4

Preglednica XII: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 65SH-4000 v mediju za sproščanje s saharozo.

% sproščene učinkovine SAHAROZA 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,72	10,81	11,09	10,67	10,82	0,19
60	17,32	17,32	17,92	17,09	17,41	0,36
120	26,87	26,69	27,42	26,46	26,86	0,41
180	33,46	33,64	34,14	33,87	33,78	0,3
240	39,45	38,72	40,09	39,36	39,4	0,56
% sproščene učinkovine SAHAROZA 30g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,7	10,75	11,68	10,98	11,03	0,45
60	17,06	17,11	15,77	17,57	16,88	0,78
120	26,14	26,55	26,78	27,1	26,64	0,41
180	33,04	33,45	33,68	34,23	33,6	0,5
240	39,34	39,25	39,93	40,3	39,71	0,5
% sproščene učinkovine SAHAROZA 70g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,42	9,04	10,32		9,59	0,66
60	15,33	15,33	16,5		15,72	0,68
120	24,33	24,47	25,22		24,67	0,48
180	30,52	30,84	31,4		30,92	0,45
240	34,92	36,76	37,17		36,28	1,2
% sproščene učinkovine SAHAROZA 120g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,3	9,61	9,32		9,41	0,17
60	14,96	15,46	15,32		15,25	0,26
120	22,53	23,78	23,6		23,3	0,68
180	29,93	30,35	30,12		30,13	0,21
240	34,88	34,65	34,88		34,8	0,13
% sproščene učinkovine SAHAROZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	17,01	11,76	21,21		16,66	4,73
60	85,58	52,49	88,64		75,57	20,05
120	89,56	87,76	105,72		94,35	9,89
180	90,05	101,85	97,73		96,54	5,99
240	90,12	99,11	100,61		96,61	5,67

Preglednica XIII: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 65SH-4000 v mediju za sproščanje s pektinom.

% sproščene učinkovine PEKTIN 2g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.

	0	0	0	0	0	0
30	11,07	10,97	10,5		10,85	0,3
60	17,88	18,07	17,18		17,71	0,47
120	28,14	26,28	26,46		26,96	1,03
180	36,45	34,56	33,59		34,87	1,46
240	41,72	41,39	39,83		40,98	1,01
	% sproščene učinkovine PEKTIN 5g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,53	11,47	11,94		11,32	0,72
60	16,96	18,41	18,65		18,01	0,91
120	26,42	28,37	28,84		27,88	1,28
180	33,21	34,87	36,81		34,97	1,8
240	40,73	39,95	43,07		41,25	1,62
	% sproščene učinkovine PEKTIN 10g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,8	10,1	11,87		10,92	0,89
60	18,42	16,21	18,37		17,67	1,26
120	27,4	28,04	27,45		27,63	0,36
180	32,71	34,21	35,21		34,05	1,26
240	41,65	38,94	39,21		39,94	1,49
	% sproščene učinkovine PEKTIN 15g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	12,2	10,38	12,66	11,12	11,59	1,03
60	18,41	18,36	19,24	16,7	18,18	1,07
120	27,34	26,24	29,64	26,47	27,42	1,55
180	35,33	33,27	38,7	35,19	35,62	2,26
240	43,47	39,62	42,84	41,3	41,81	1,72

Preglednica XIV: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 65SH-4000 v mediju za sproščanje z NaCl.

	% sproščene učinkovine NaCl 5g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0,00%	0
30	10,34	10,57	10,86	10,81	10,64	0,24
60		16,91	17,24	17,38	17,18	0,24
120	26,88	26,6	26,79	26,74	26,75	0,12
180	33,67	33,76	34,13	33,85	33,85	0,2
240	39,58	39,72	40,04	39,9	39,81	0,2
	% sproščene učinkovine NaCl 10g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0,00%	0
30	10,01	10,48	10,53	10,77	10,45	0,31
60	16,43	16,85	17,18	16,99	16,86	0,32
120	25,72	26,28	26,46	26	26,12	0,32
180	33,14	33,37	34,38	33,05	33,49	0,61
240	39,08	39,27	39,36	38,81	39,13	0,24
	% sproščene učinkovine NaCl 25g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	13,69	11,33	12,89		12,64	1,2
60	20,4	17,45	18,81		18,89	1,48
120	33,93	30,76	32,2		32,29	1,59
180	48,14	45,46	46,85		46,81	1,34
240	63,82	61,84	65,89		63,85	2,02
	% sproščene učinkovine NaCl 40g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	35,94	87,89	45,77	90	64,9	28,07
60	55,23	111,99	68,9	100,98	84,27	26,63
120	84,09	114,29	83,12	101,13	95,66	14,92
180	95,22	123,42	95,77	101,96	104,09	13,25
240	97,3	110,29	100,04	101,27	102,22	5,62

čas [min]	% sproščene učinkovine NaCl 60g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0		0	0
30	102	105,23	98,78		102	3,23
60	109,97	107,74	95,75		104,49	7,65
120	106,46	105,91	103,42		105,26	1,62
180	105,47	109,18	103,4		106,02	2,93
240	108,58	109,53	104,48		107,53	2,69

Preglednica XV: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-100SR v mediju za sproščanje s fruktozo.

čas [min]	% sproščene učinkovine FRUKTOZA 10g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0	0	0	0,00%
30	12,16	13,55	12,53	13,46	12,92	0,69%
60	20,2	22,18	20,75	22,64	21,44	1,16%
120	32,89	36,42	33,85	36,28	34,86	1,76%
180	43,82	48	47,28	47,19	46,57	1,87%
240	51,16	56,22	56,9	56,72	55,25	2,74%
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 30g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	13,96	12,37	13,12	13,07	13,13	0,65
60	22,31	20,6	21,06	21,43	21,35	0,73
120	34,15	32,12	34,57	34,15	33,75	1,1
180	46,56	45,19	45,46	45,32	45,63	0,63
240	56,79	53,57	55,34	54,57	55,07	1,36
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 70g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	11,04	10,9	11,5	11,69	11,28	0,38
60	18,81	18,3	19,6	20,02	19,18	0,77
120	29,52	30,02	31,96	32,47	30,99	1,44
180	40,4	38,84	42,05	42,41	40,93	1,64
240	47,54	47,45	50,72	52,09	49,45	2,33
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 120g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,79	12,08	10,6	11,51	11,25	0,68
60	18,07	19,83	17,88	18,6	18,6	0,88
120	29,36	31,01	28,89	30,16	29,85	0,93
180	39,04	40,49	37,35	39,6	39,12	1,32
240	45,52	48,49	43,98	46,21	46,05	1,88
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,61	10,38	10,76	10,52	10,57	0,16
60	17,14	16,67	17,52	17,29	17,16	0,36
120	27,05	25,93	27,33	26,82	26,78	0,61
180	35,52	32,73	35,94	33,48	34,42	1,56
240	41,29	38,75	42,35	41,56	40,99	1,56

Preglednica XVI: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-100SR v mediju za sproščanje z glukozo.

čas [min]	% sproščene učinkovine GLUKOZA 10g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0	0	0	0
30	12,18	13,27	12,7	12,18	12,58	0,52
60	20,85	21,83	21,6	20,43	21,18	0,65
120	33,21	35,49	34,98	32,93	34,15	1,27
180	45,26	47,43	47,34	43,14	45,79	2,03
240	57,06	57,42	55,77	51,01	55,31	2,96
% sproščene učinkovine GLUKOZA 30g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]

	0	0	0	0	0	0
30	11,47	12,08	11,61		11,72	0,32
60	19,29	20,08	20,13		19,84	0,47
120	31,49	31,86	32,32		31,89	0,42
180	43,07	43,57	42,56		43,07	0,5
240	50,11	51,48	50,02		50,53	0,82
	% sproščene učinkovine GLUKOZA 70g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	12,14	11,35	12		11,83	0,42
60	19,68	19,22	19,17		19,36	0,28
120	31,21	31,25	30,1		30,85	0,65
180	41,3	41,39	40,57		41,08	0,45
240	48,49	49,3	48,8		48,86	0,41
	% sproščene učinkovine GLUKOZA 120g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,89	10,75	10,18		10,61	0,38
60	17,94	18,34	17,62		17,97	0,36
120	28,91	28,73	29,33		28,99	0,31
180	37,66	38,65	38,88		38,4	0,65
240	44,12	45,67	46,21		45,33	1,09
	% sproščene učinkovine GLUKOZA 200g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	9,09	9,8	10,08		9,66	0,51
60	14,6	16,16	16,2		15,65	0,91
120	23,55	25,38	25,48		24,8	1,08
180	30,15	32,62	31,64		31,47	1,24
240	35,31	38,97	38,14		37,47	1,92

Preglednica XVII: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-100SR v mediju za sproščanje s saharozo.

	% sproščene učinkovine SAHAROZA 10g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	11,98	12,21	12,82	12,12	12,28	0,37
60	19,78	20,15	20,89	20,47	20,32	0,47
120	32,81	31,47	33,13	32,95	32,59	0,76
180	43,19	41,55	43,61	44,11	43,11	1,11
240	52,35	50,48	51,89	51,08	51,45	0,83
	% sproščene učinkovine SAHAROZA 30g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	12,14	12,75	11,96		12,28	0,41
60	19,88	21,09	19,74		20,24	0,74
120	31,88	34	32,11		32,67	1,16
180	42,21	44,91	42,31		43,14	1,53
240	48,23	51,63	51,36		50,41	1,89
	% sproščene učinkovine SAHAROZA 70g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,75	11,36	10,18	11,46	10,94	0,59
60	18,52	19,75	18,19	18,99	18,86	0,67
120	30,73	31,61	30,96	31,05	31,09	0,38
180	40,44	42,16	41,46	40,81	41,22	0,75
240	48,96	51,4	50,02	49,38	49,94	1,07
	% sproščene učinkovine SAHAROZA 120g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	11,51	10,56	11,7		11,26	0,61
60	19,4	18,02	19,73		19,05	0,9
120	31,31	29,1	31,6		30,67	1,37
180	38,86	37,69	41,43		39,33	1,91
240	48,81	45,88	49,27		47,99	1,84

čas [min]	% sproščene učinkovine SAHAROZA 200g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0	0	0	0
30	10,36	10,17	10,26		10,26	0,1
60	16,5	16,54	16,97		16,67	0,26
120	26,13	26,08	27,63		26,61	0,88
180	33,29	33,66	36,37		34,44	1,68
240	40,63	40,26	41,7		40,86	0,75

Preglednica XVIII: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-100SR v mediju za sproščanje s pektinom.

čas [min]	% sproščene učinkovine PEKTIN 2g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0	0	0	0
30	11,54	12,53	12,86		12,31	0,69
60	20,41	21,77	21,91		21,36	0,83
120	34,14	35,59	35,45		35,06	0,8
180	44,68	47,59	44,82		45,7	1,64
240	54,89	56,68	55,99		55,86	0,9
čas [min]	% sproščene učinkovine PEKTIN 5g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0	0	0	0
30	11,61	13,29	13,31		12,74	0,97
60	20,19	21,36	23,51		21,69	1,68
120	32,51	34	36,23		34,24	1,87
180	43,64	45,35	46,5		45,17	1,44
240	53,06	54,16	59,02		55,42	3,17
čas [min]	% sproščene učinkovine PEKTIN 10g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0	0	0	0
30	13,07	12,05	13,02		12,72	0,58
60	20,45	21,18	22,52		21,38	1,05
120	34,35	34,26	31,88		33,5	1,4
180	45,8	44,21	45,66		45,22	0,88
240	53,16	54,2	54,02		53,79	0,55
čas [min]	% sproščene učinkovine PEKTIN 15g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0	0	0,00%	0
30	12,71	13,13	14,57		13,47%	0,98
60	22,48	23,68	23,08		23,08%	0,6
120	33,91	36,72	35,93		35,52%	1,45
180	45,87	46,15	48,15		46,72%	1,25
240	57,53	60,43	54,76		57,57%	2,83

Preglednica XIX: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-100SR v mediju za sproščanje z NaCl.

čas [min]	% sproščene učinkovine NaCl 5g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0	0	0	0
30	11,99	13,12	12,83	13,16	12,77	0,55
60	20,65	21,68	21,92	21,4	21,41	0,55
120	33,53	34,78	36,04	34,69	34,76	1,03
180	45,76	46,27	47,28	45,95	46,32	0,68
240	52,92	54,39	56,04	55,63	54,74	1,4
čas [min]	% sproščene učinkovine NaCl 10g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	
0	0	0	0	0	0	0
30	12,22	12,31	13,11		12,55	0,49
60	21	20,67	21,7		21,12	0,52
120	34,99	32,67	34,8		34,15	1,29
180	45,61	44,41	46,21		45,41	0,91
240	53,94	53,98	54,71		54,21	0,44
čas [min]	% sproščene učinkovine NaCl 25g/l + HCl					s.d. [%]
	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	

	0	0	0	0	0	0	0
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]	
0	0	0	0		0	0	
30	14,45	13,22	11,75	12,84	13,07	1,11	
60	21,62	21,34	19,47	21,11	20,89	0,97	
120	34,16	33,6	31,18	33,23	33,04	1,3	
180	43,74	42,82	41,06	44,3	42,98	1,42	
240	53,52	50,57	47,17	53,98	51,31	3,14	
	% sproščene učinkovine NaCl 40g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]	
0	0	0	0		0	0	
30	11,11	11,49	11,16		11,25	0,21	
60	18,06	18,53	18,16		18,25	0,25	
120	28,5	29,2	28,69		28,8	0,37	
180	35,75	37,85	36,68		36,76	1,06	
240	42,25	44,53	43,18		43,32	1,15	
	% sproščene učinkovine NaCl 60g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]	
0	0	0	0	0	0	0	
30	22,82	23,38	33,63	58,06	34,47	16,49	
60	40,52	37,59	59,07	71,76	52,23	16,12	
120	67,26	57,28	81,39	85,27	72,8	12,92	
180	79,19	77,12	104,78	95,97	89,27	13,35	
240	99,01	108,3	105,84	104,34	104,38	3,93	

Preglednica XX: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-4000SR v mediju za sproščanje s fruktozo.

	% sproščene učinkovine FRUKTOZA 10g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,72	11,51	10,53		10,92	0,52
60	17,15	17,8	16,97		17,3	0,44
120	28,81	29,09	27,02		28,31	1,12
180	35,22	36,99	34,62		35,61	1,23
240	41,58	44,2	41,26		42,34	1,61
	% sproščene učinkovine FRUKTOZA 30g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	11,81	10,64	11,48		11,31	0,6
60	18,32	17,35	18,18		17,95	0,53
120	28,39	27,47	28,43		28,1	0,55
180	35,93	35,34	36,71		36	0,69
240	40,83	41,24	42,38		41,48	0,8
	% sproščene učinkovine FRUKTOZA 70g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,64	9,68	10,24		9,85	0,34
60	16,21	15,98	16,67		16,29	0,35
120	25,41	25,28	26,38		25,69	0,6
180	33,16	32,43	34,13		33,24	0,85
240	38,44	37,26	40,22		38,64	1,49
	% sproščene učinkovine FRUKTOZA 120g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,55	9,74	9,5		9,6	0,13
60	15,65	16,03	15,75		15,81	0,2
120	24,93	25,54	25,35		25,27	0,31
180	31,78	32,95	32,44		32,39	0,59
240	36,4	39,15	38,22		37,92	1,4
	% sproščene učinkovine FRUKTOZA 200g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,19	9,52	9,38		9,36	0,17
60	14,69	15,07	14,36		14,71	0,35
120	22,42	23,54	22,74		22,9	0,58
180	29,06	30,31	28,92		29,43	0,77
240	33,48	34,17	34,59		34,08	0,56

Preglednica XXI: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-4000SR v mediju za sproščanje z glukozo.

% sproščene učinkovine GLUKOZA 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,35	11,15	10,39	10,91	10,7	0,39
60	16,92	17,67	17,44	17,62	17,41	0,34
120	26,66	28,01	28,24	27,82	27,68	0,7
180	33,36	35,99	36,08	35,8	35,31	1,31
240	39,55	42,07	42,34	42,39	41,59	1,37
% sproščene učinkovine GLUKOZA 30g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,73	10,25	10,34		10,11	0,33
60	16,09	16,92	17,62		16,88	0,77
120	25,86	26,97	27,38		26,74	0,79
180	33,67	34,67	35,04		34,46	0,71
240	40,09	40,13	40,91		40,38	0,46
% sproščene učinkovine GLUKOZA 70g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,09	9,86	9,81		9,92	0,15
60	16,26	15,75	16,54		16,19	0,4
120	25,01	25,38	26,25		25,55	0,64
180	32,77	32,45	33,37		32,86	0,46
240	38,21	37,94	39,43		38,53	0,8
% sproščene učinkovine GLUKOZA 120g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	11,37	9,69	9,35		10,14	1,08
60	17,19	15,88	14,6		15,89	1,3
120	26,06	25,36	23,51		24,98	1,31
180	32,08	32,37	30,34		31,6	1,1
240	37,76	37,53	36,45		37,25	0,7
% sproščene učinkovine GLUKOZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	8,71	8,23	8,42		8,45	0,24
60	13,94	13,28	13,7		13,64	0,34
120	22,05	20,79	21,44		21,43	0,63
180	27,87	26,8	27,4		27,35	0,54
240	32,72	31,33	31,93		32	0,7

Preglednica XXII: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-4000SR v mediju za sproščanje s saharozo.

% sproščene učinkovine SAHAROZA 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	11,09	11,04	11,74		11,29	0,39
60	17,5	17,92	18,8		18,08	0,66
120	26,46	28,48	28,85		27,93	1,29
180	34,14	36,15	36,66		35,65	1,33
240	41,08	41,99	42,86		41,98	0,89
% sproščene učinkovine SAHAROZA 30g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,95	10,28	10,47		10,23	0,26
60	16,14	16,83	17,11		16,69	0,5
120	26,18	26,97	27,29		26,81	0,57
180	33,86	34,73	35,41		34,67	0,78
240	40,7	40,79	41,79		41,1	0,6
% sproščene učinkovine SAHAROZA 70g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]

	0	0	0	0	0	0,00%	0,00%
30	9,8	8,33	9,04	10,56	9,43%	0,96%	
60	16,13	14,53	15,28	17,21	15,79%	1,15%	
120	25,92	23,86	25,45	26,9	25,53%	1,27%	
180	33,16	31,35	33,16	34,41	33,02%	1,26%	
240	38,55	36,44	39,48	41,04	38,88%	1,92%	
	% sproščene učinkovine SAHAROZA 120g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]	
0	0	0	0		0	0	
30	9,18	8,65	9,41		9,08	0,39	
60	15,23	14,66	15,65		15,18	0,5	
120	24,44	23,88	24,58		24,3	0,37	
180	29,93	30,07	31,71		30,57	0,99	
240	37,11	35,44	36,51		36,35	0,85	
	% sproščene učinkovine SAHAROZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]	
0	0	0	0		0	0	
30	9,02	10,31	9,02		9,45	0,74	
60	14,65	16,02	14,98		15,22	0,72	
120	21,8	23,68	23,4		22,96	1,02	
180	28,24	30,2	29,46		29,3	0,99	
240	34,36	35,43	35,24		35,01	0,57	

Preglednica XXIII: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-4000SR v mediju za sproščanje s pektinom.

	% sproščene učinkovine PEKTIN 2g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,97	10,92	10,78		10,89	0,1
60	17,18	17,55	17,46		17,4	0,2
120	28,65	28,7	28,23		28,53	0,26
180	37,15	37,24	35,95		36,78	0,72
240	44,29	43,64	43,92		43,95	0,32
	% sproščene učinkovine PEKTIN 5g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,95	10,72	10,06		10,58	0,46
60	18,04	17,76	17,34		17,71	0,35
120	27,82	28,33	27,68		27,94	0,34
180	35,57	36,63	35,1		35,77	0,78
240	41,38	41,15	41,05		41,19	0,17
	% sproščene učinkovine PEKTIN 10g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	12,19	11,36	11,59		11,71	0,43
60	18,97	17,96	17,18		18,04	0,9
120	29,64	27,08	29,05		28,59	1,34
180	36,94	34,53	36,67		36,04	1,32
240	41,97	40,75	41,61		41,44	0,63
	% sproščene učinkovine PEKTIN 15g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	12,01	11,45	11,59	9,03	11,02	1,35
60	18,27	18,73	18,41	17,16	18,14	0,68
120	26,37	30,33	29,09	26,51	28,07	1,95
180	35,28	37,88	37,88	35,83	36,72	1,36
240	42,97	45,6	43,79	44,65	44,26	1,13

Preglednica XXIV: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-4000SR v mediju za sproščanje z NaCl.

	% sproščene učinkovine NaCl 5g/l + HCl					
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0

30	10,38	11,14	11,7	11,94	11,29	0,69
60	17,47	18,32	18,83	19,25	18,47	0,77
120	27,67	29,39	29,3	29,95	29,08	0,98
180	36,25	37,82	37,55	38,01	37,41	0,79
240	42,61	44,85	44,21	44,26	43,98	0,96
% sproščene učinkovine NaCl 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,01	10,72	11		10,58	0,51
60	17,04	17,74	17,83		17,53	0,43
120	27,85	27,9	27,85		27,87	0,03
180	35,67	35,76	35,81		35,75	0,07
240	41,28	42,15	41,64		41,69	0,44
% sproščene učinkovine NaCl 25g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	11,33	10,81	10,01		10,71	0,67
60	17,96	16,7	16,46		17,04	0,81
120	27,73	26,56	25,77		26,69	0,98
180	35,09	33,84	33		33,97	1,05
240	40,69	39,54	37,97		39,4	1,36
% sproščene učinkovine NaCl 40g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,73	9,92	9,3	9,92	9,71	0,29
60	15,69	15,74	15,26	15,69	15,59	0,22
120	24,44	24,44	23,83	24,3	24,26	0,29
180	31,63	30,93%	30,6	30,36	30,88	0,55
240	36,99	36,2	36,02	36,34	36,39	0,42
% sproščene učinkovine NaCl 60g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	17,62	44,02	56,51	30,12	37,07	16,86
60	87,8	91,14	102,16	96,86	94,49	6,34
120	107,43	100,78	106,19	102,58	104,25	3,09
180	106,29	102,58	106,43	105,33	105,16	1,79
240	106,25	100,1	105,3	104,89	104,14	2,75

Preglednica XXV: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-100000SR v mediju za sproščanje s fruktozo.

% sproščene učinkovine FRUKTOZA 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,25	11,04	10,3		10,53	0,44
60	16,37	17,34	16,37		16,69	0,56
120	25,01	26,43	25,7		25,71	0,71
180	32,58	33,71	32,53		32,94	0,67
240	37,69	38,95	38,59		38,41	0,65
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 30g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	9,71	10,13	10,22		10,02	0,27
60	15,81	16,28	16,19		16,09	0,25
120	24,98	24,98	24,98		24,98	0
180	31,54	32,04	32		31,86	0,28
240	37,19	37,51	37,96		37,56	0,39
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 70g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	8,93	9,21	9,68		9,28	0,38
60	14,72	14,82	15,7		15,08	0,54
120	23,06	23,57	24,68		23,77	0,83
180	30,14	30,28	31,52		30,65	0,76
240	35,3	34,71	37,35		35,79	1,38
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 120g/l + HCl						

čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,21	9,31	9,56	8,88	9,24	0,28
60	14,9	14,99	15,18	14,37	14,86	0,35
120	23,23	23,66	23,61	21,3	22,95	1,12
180	29,4	30,43	29,91	27,99	29,43	1,05
240	33,8	35,7	36,31	33,8	34,9	1,3
% sproščene učinkovine FRUKTOZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	8,91	8,62	8,24		8,59	0,33
60	13,75	13,7	13,37		13,61	0,21
120	21,2	21,34	21,15		21,23	0,1
180	26,68	27,06	26,64		26,79	0,23
240	31,68	32,23	31,4		31,77	0,42

Preglednica XXVI: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-100000SR v mediju za sproščanje z glukozo.

% sproščene učinkovine GLUKOZA 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,92	10,35	9,55	10,3	10,03	0,37
60	16,17	16,83	16,36	16,55	16,48	0,28
120	24,99	26,01	25,92	25,54	25,61	0,46
180	33,03	33,17	33,36	32,85	33,1	0,21
240	39,5	39,04	39,96	38,58	39,27	0,59
% sproščene učinkovine GLUKOZA 30g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,45	9,59	9,59		9,55	0,08
60	15,25	15,57	15,99		15,61	0,37
120	23,97	23,55	25,07		24,2	0,79
180	30,87	31,37	32,01		31,42	0,57
240	36,22	36,22	37,95		36,79	1
% sproščene učinkovine GLUKOZA 70g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,3	8,98	9,3	10,14	9,43	0,5
60	13,4	14,65	15,02	15,99	14,76	1,07
120	22,81	22,95	23,96	24,6	23,58	0,85
180	29,08	29,67	30,77	31,27	30,2	1
240	34,9	34,95	36,22	36,94	35,75	1
% sproščene učinkovine GLUKOZA 120g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,88	8,54	9,43	8,9	9,19	0,59
60	15,14	14,04	14,8	14,48	14,61	0,47
120	23,57	22,58	23,4	22,62	23,04	0,52
180	29,74	29	30,51	29,34	29,65	0,65
240	34,68	34,56	35,79	34,29	34,83	0,66
% sproščene učinkovine GLUKOZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	7,9	7,94	7,85		7,9	0,05
60	12,61	12,9	13,09		12,87	0,24
120	19,57	19,89	20,46		19,97	0,45
180	25,02	25,72	26,28		25,68	0,63
240	29,53	30,27	31,01		30,27	0,74

Preglednica XXVII: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-100000SR v mediju za sproščanje s saharozo.

% sproščene učinkovine SAHAROZA 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0

30	10,25	10,16	10,76	10,2	10,34	0,28
60	16,58	16,21	17,04	16,3	16,53	0,37
120	26,59	25,35	26,32	25,58	25,96	0,59
180	33,55	32,45	33,59	32,59	33,04	0,61
240	39,68	36,91	39,59	38,86	38,76	1,29
% sproščene učinkovine SAHAROZA 30g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,58	10,47	10,14	9,95	10,04	0,37
60	15,49	16,23	16,6	16,04	16,09	0,46
120	24,48	25,27	26,18	25,04	25,24	0,71
180	30,94	32,13	33,72	31,85%	32,16	1,16
240	36,85	38,25	39,52	37,53	38,04	1,14
% sproščene učinkovine SAHAROZA 70g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	8,9	8,38	8,76		8,68	0,27
60	14,76	14,11	14,95		14,61	0,44
120	23,86	22,65	24,05		23,52	0,76
180	30,89	29,27	31,4		30,52	1,11
240	36,34	34,55	36,71		35,87	1,16
% sproščene učinkovine SAHAROZA 120g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,27	7,94	8,89		8,7	0,69
60	14,8	13,47	14,66		14,31	0,73
120	22,89	22,09	22,7		22,56	0,42
180	29,61	28,3	28,95		28,95	0,65
240	34,42	33,35	34,56		34,11	0,66
% sproščene učinkovine SAHAROZA 200g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	9,07	9,74	8,69		9,17	0,53
60	13,61	14,36	13,84		13,94	0,39
120	20,9	21,94	21,47		21,44	0,52
180	26,14	27,12	26,89		26,71	0,51
240	31,76	30,18	31,9		31,28	0,95

Preglednica XXVIII: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-100000SR v mediju za sproščanje s pektinom.

% sproščene učinkovine PEKTIN 2g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,83	9,98	10,59		10,47	0,44
60	17,04	17,22	16,8		17,02	0,21
120	27,07	26,84	26		26,63	0,56
180	34,56	34,33	33,22		34,03	0,72
240	40,15	40,48	39,56		40,06	0,47
% sproščene učinkovine PEKTIN 5g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,11	9,82	10,01		9,98	0,14
60	15,65	16,5	16,82		16,32	0,6
120	26,7	25,91	26,75		26,45	0,47
180	33,4	33,9	33,54		33,61	0,26
240	39,45	39,77	39,59		39,6	0,16
% sproščene učinkovine PEKTIN 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0	0	0	0
30	10,29	10,71	11,87		10,95	0,82
60	15,89	16,67	17,82		16,79	0,97
120	25,25	26,58	28,13		26,65	1,44
180	30,85	34,53	33,17		32,85	1,86
240	36,15	40,39	40,3		38,94	2,42
% sproščene učinkovine PEKTIN 15g/l + HCl						

čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	11,36	10,1	11,54		11	0,79
60	18,18	17,71	17,34		17,74	0,42
120	27,84	26,14	26,51		26,83	0,89
180	33,5	33,59	34,91		34	0,79
240	41,48	41,66	42,11		41,75	0,33

Preglednica XXIX: Profili sproščanja paracetamola za tablete z Metolose® 90SH-100000SR v mediju za sproščanje z NaCl.

% sproščene učinkovine NaCl 5g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,38	10,57	10,86		10,6	0,24
60	17,05	17,33	17,43		17,27	0,19
120	26,14	26,7	26,56		26,46	0,29
180	33,53	34,22	33,58		33,78	0,39
240	39,86	40,18	39,81		39,95	0,2
% sproščene učinkovine NaCl 10g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,48	10,48	10,58		10,51	0,05
60	16,8	17,18	17,46		17,14	0,33
120	26,6	26,79	26,56		26,65	0,12
180	33,6	33,69	33,83		33,71	0,12
240	39,72	39,59	39,27		39,53	0,23
% sproščene učinkovine NaCl 25g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	10,62	10,95	9,58		10,38	0,71
60	17,12	16,84	15,43		16,46	0,91
120	25,77	25,77	23,9		25,15	1,08
180	30,96	31,8	30,46		31,07	0,68
240	37,42	37,24	35,77		36,81	0,91
% sproščene učinkovine NaCl 40g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	9,87	9,73	8,82		9,47	0,57
60	15,31	15,26	14,64		15,07	0,37
120	23,5	23,64	22,56		23,23	0,59
180	29,71	29,47	28,63		29,27	0,57
240	34,81	34,39	33,51		34,23	0,66
% sproščene učinkovine NaCl 60g/l + HCl						
čas [min]	par 1	par 2	par 3	par 4	povp.	s.d. [%]
0	0	0	0		0	0
30	89,23	94,28	97,51		93,67	4,18
60	102,02	98,81	104,11		101,65	2,67
120	102,86	104,94	104,25		104,02	1,06
180	103,95	107,53	103,13		104,87	2,34
240	107,62	100,51	103,79		103,98	3,56

7.RAZPRAVA

Osnova za naše delo sta bila članka Williamsa in sodelavci (7,14). V članku (7) so preučevali vplive različnih sladkorjev na sproščanje iz ogrodnih tablet s HPMC Methocel® K4M in v članku (14) vplive kombinacije saharoze in soli. Naš namen je bil preučiti vplive sladkorjev (fruktoze, glukoze, in saharoze) ter NaCl na naših tabletah in ugotovitve primerjati z Williamsovimi. Preučili smo tudi polisaharid pektin, kot predstavnik vlaknin. Uporabili smo visoko zaestren pektin (HM pektin). Preiskovali smo ogrodne tablete narejene iz različnega substitucijskega tipa in viskoznostne stopnje HPMC. Lastnosti uporabljenih polimerov so predstavljene v preglednici XXX. Želeli smo preučiti vplive posamezne komponente v mediju za sproščanje, zato nismo preučevali kombinacij.

Preglednica XXX: Lastnosti uporabljenih polimerov (5,16).

Polimer	Substitucijski tip	Metoksi delež (%)	Hidroksipropoksi delež (%)	Viskoznotna stopnja (mPa·s)
Metolose® 65SH-50	2906	27,0-30,0	4,0-7,5	50
Metolose® 65SH-4000	2906	27,0-30,0	4,0-7,5	4000
Metolose® 90SH-100SR	2208	22,0-24,0	8,0-12,0	100
Metolose® 90SH-4000SR	2208	22,0-24,0	8,0-12,0	4000
Metolose® 90SH-100000SR	2208	22,0-24,0	8,0-12,0	100000

FDA smernice priporočajo za bioekvivalenčne študije na tešče zaužitje tablete z 240 ml vode (22). Pogosto se tablete ne jemlje skladno z navodili, kar ima lahko resne posledice. Zanimala nas je razlika v sproščanju v mediju, ki simulira vsebino želodca po zaužitju kozarca vode in med sproščanjem v medijih, ki simulirajo vsebino želodca po zaužitju sadnih sokov ali natančneje spremembo ob prisotnosti različnih komponent hrane. V ta namen je bil medij sestavljen iz 240 ml preiskovane raztopine in 60 ml 0,01 M HCl.

Glede na podatek o topnosti paracetamola pri 37 °C (19), naj bi se celotna količina učinkovine v eni tableti (100 mg) raztopila v 4,2 ml vode. Vse tablete so se sproščale v mediju volumena 300 ml, kar pomeni, da so bili sink pogoji zagotovljeni in raztopljeni učinkovina ni ovirala raztpljanja preostale še neraztopljeni učinkovine.

Območje koncentracij preiskovanih raztopin smo izbrali na podlagi pričakovanih koncentracij komponent v hrani in piči. Pripravili smo preiskovane raztopine sladkorjev fruktoze, glukoze in saharoze v koncentracijah 10, 30, 70, 120 in 200 g/l, pektina v koncentracijah 2, 5, 10 in 15 g/l in NaCl v koncentracijah 5, 10, 25, 40 in 60 g/l.

Na grafih in v sledeči razpravi so podani rezultati sproščanja pri koncentracijah topljencev v preiskovanih raztopinah. Dejanske koncentracije topljencev v medijih za sproščanje so bile zaradi prisotnosti HCl 20% nižje. Kot preiskovano raztopino smo uporabili tudi prečiščeno vodo, ki je na nekaterih grafih predstavljena kot koncentracija 0 g/l. Zaradi lažje primerjave vplivov so na grafih v več primerih podani % sproščene učinkovine po 4 urah.

7.1 Sladkorji

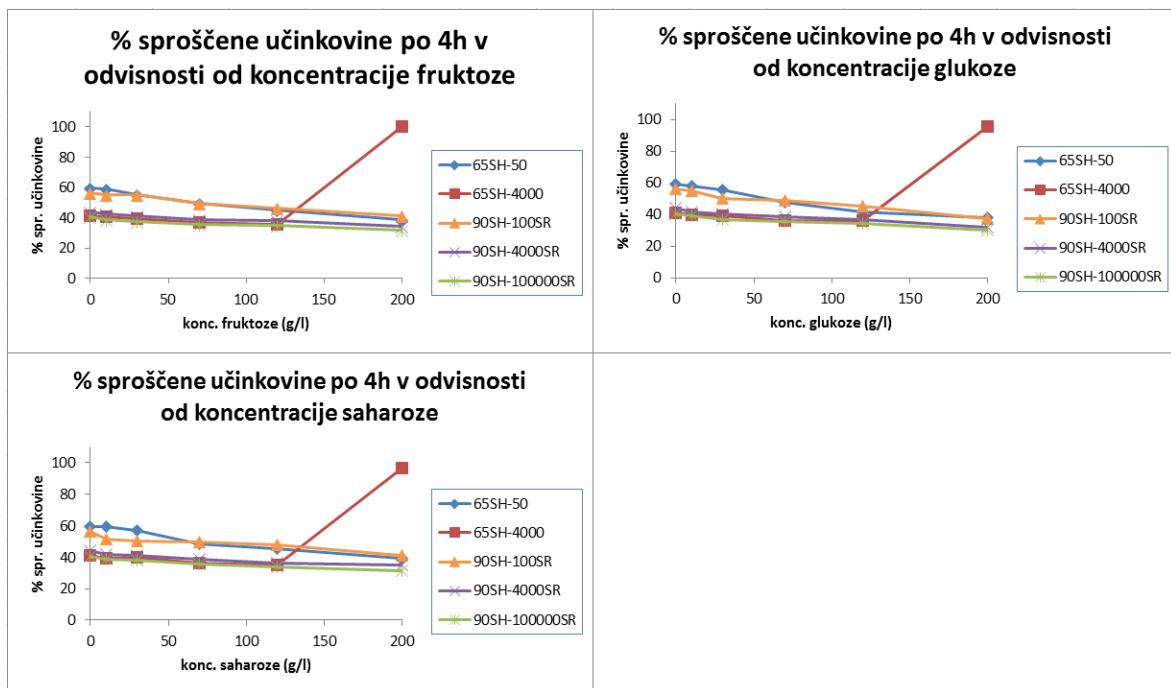
7.1.1 Ponovljivost med paralelkami

Razlike med profili sproščanja med paralelkami so bile majhne in v okviru analitske napake. Pri koncentracijah sladkorjev, kjer se je sproščanje pospešilo, je bila variabilnost med profili sproščanja večja.

7.1.2 Profili sproščanja

Ogrodne tablete iz vseh različnih HPMC so v mediju za sproščanje z vodo zagotavljale upočasnjeno sproščanje ves čas poskusa. Pri profilih sproščanja smo, kot je vidno na sliki 6, z naraščanjem koncentracije vseh preiskovanih raztopin sladkorjev opazili pri deležu sproščene učinkovine po 4 urah rahlo padajoč trend. Podobno so opazili raziskovalci v članku (7).

Koncentracija sladkorja v mediju pri kateri pride do drastičnih sprememb v sproščanju je v članku Williamsa in sodelavci (7) določena kot S_{krit} sladkorja. V naših poskusih smo opazovali spremembe v profilih sproščanja z naraščanjem koncentracije sladkorja, S_{krit} sladkorja pa nismo določali. Hitro sproščanje smo opazili samo pri ogrodnih tabletah s HPMC 65SH-4000 v vseh sladkornih medijih s preiskovano raztopino sladkorja koncentracije 200 g/l. Ogrodne tablete iz preostalih uporabljenih HPMC polimerov so zagotavljale upočasnjeno sproščanje v vseh preiskovanih medijih s sladkorji.



Slika 6: Primerjava deleža sproščenega paracetamola po 4 urah med različnimi HPMC pri različnih koncentracijah preiskovanih raztopin fruktoze, glukoze in saharoze. Dejanska koncentracija sladkorjev je bila v medijih 20% nižja.

7.1.3 Vpliv vrste HPMC

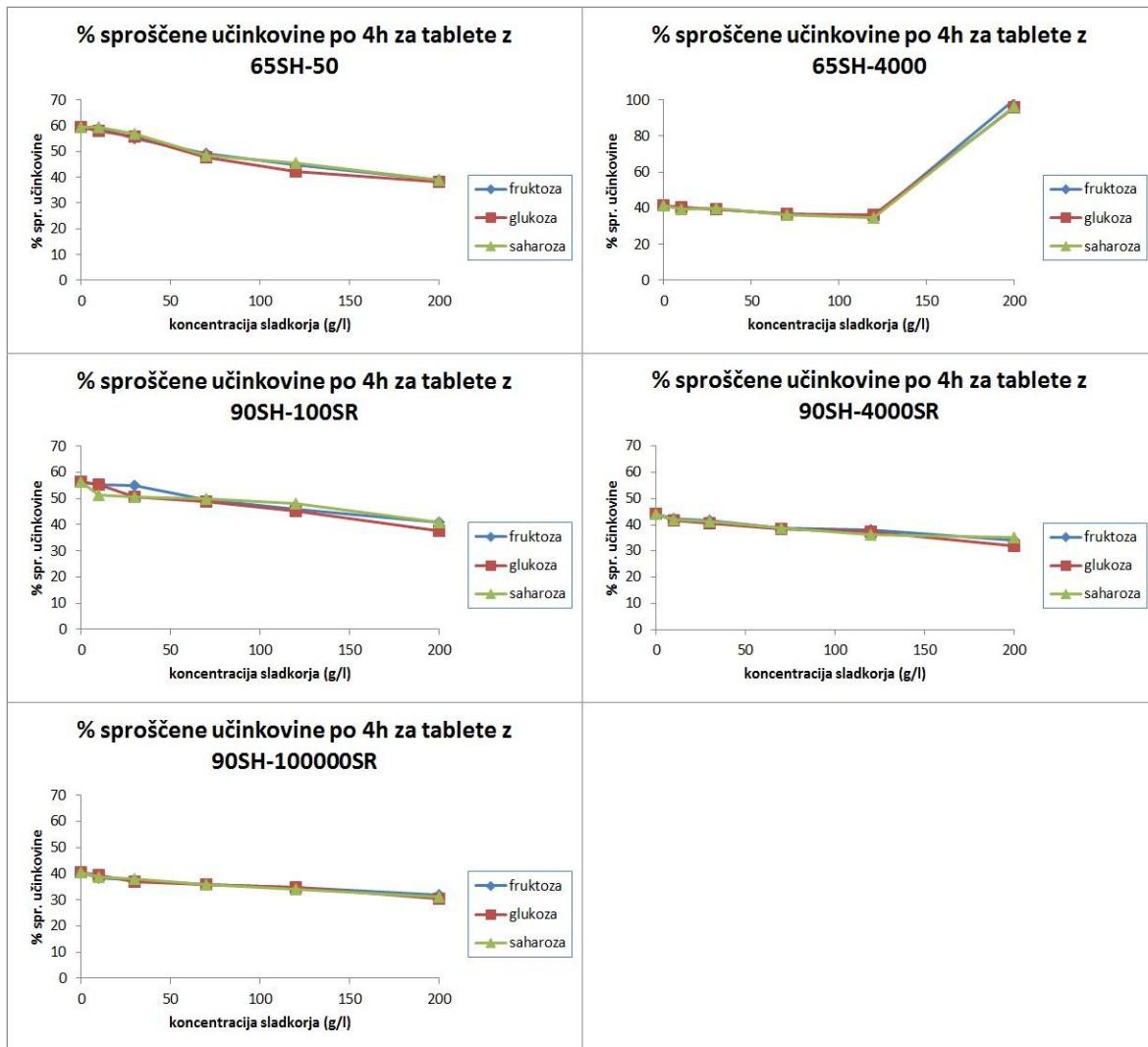
Razlike med ogrodnimi tabletami na odpornost pred prisotnimi sladkorji so odvisne od substitucijskega tipa in viskoznostne stopnje uporabljenega HPMC polimera. Razlike med njimi so v koncentraciji sladkorja, pri kateri se sproščanje pospeši. Kot smo že omenili, je v preiskovanem koncentracijskem območju prišlo do hitrega sproščanja samo pri ogrodnih tabletah s HPMC 65SH-4000. Ob interpretaciji rezultatov je treba upoštevati, da se ta polimer v farmacevtski industriji uporablja za oblaganje in ne za direktno stiskanje, kot smo ga mi uporabili. Direktnemu stiskanju so namenjeni HPMC z oznako SR (5). V naših poskusih so to bili polimeri tipa 90SH.

Iz deležev sproščene učinkovine po 4 urah na sliki 6 vidimo, da so hitrejše sproščale ogrodne tablete s HPMC nižje viskoznostne stopnje kot tiste s HPMC višje viskoznostne stopnje ne glede na substitucijski tip. Pri obeh polimerih nižje viskoznostne stopnje (65SH-50 in 90SH-100SR) opazimo podoben profil sproščanja. Kot je vidno na sliki 6, so razlike v deležu sproščene učinkovine po 4 urah med temi polimeroma minimalne. Enako velja za polimere višje viskoznostne stopnje (65SH-4000, 90SH-4000SR in 90SH-100000SR).

7.1.4 Vpliv sladkorja

Primerjali smo vplive posameznih raztopin sladkorjev na sproščanje in ali obstaja razlika med njimi. Na sliki 7 vidimo, da so deleži sproščene učinkovine po 4 urah pri isti masni

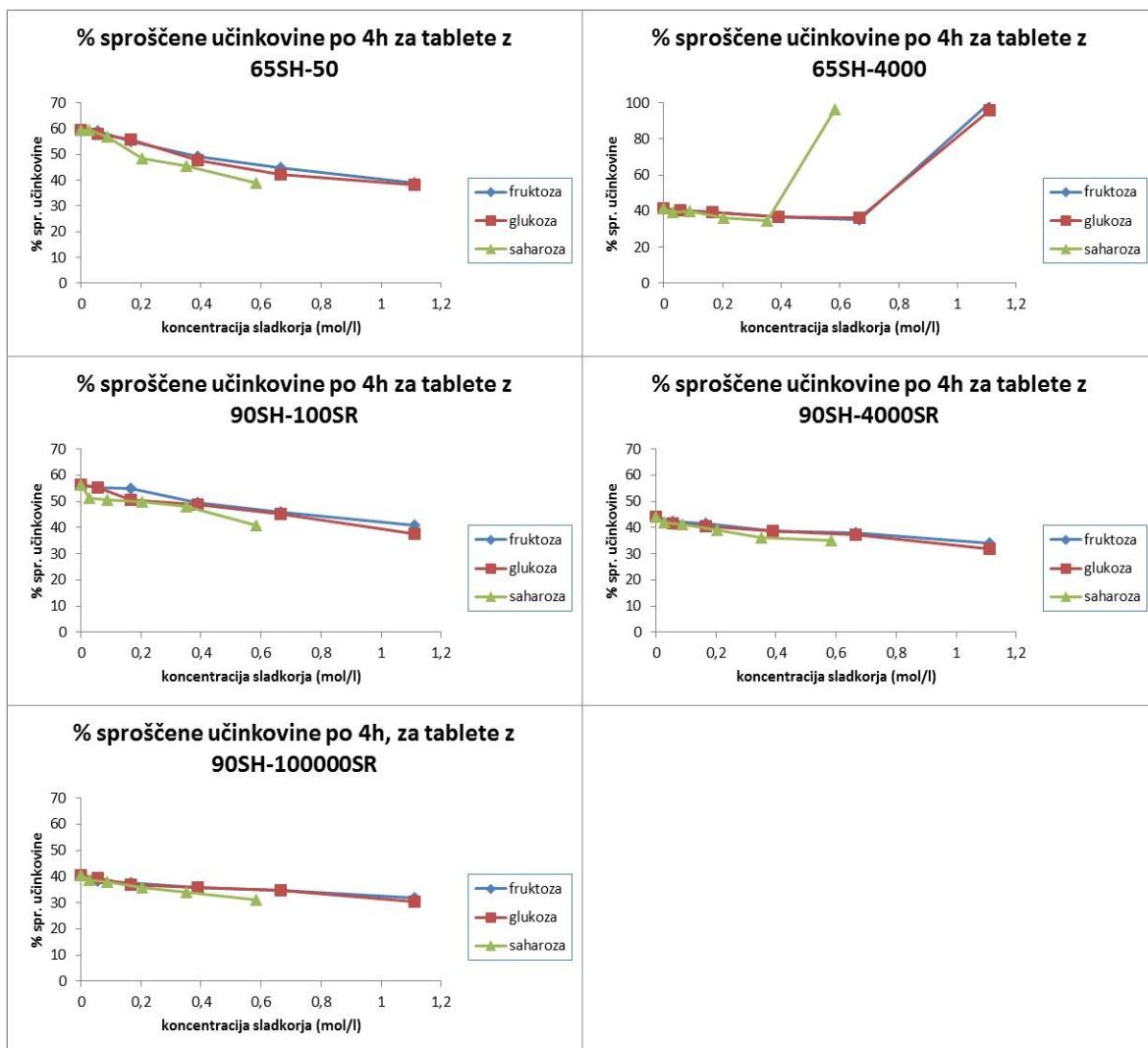
koncentraciji sladkorja pri vseh ogrodnih tabletah približno enaki pri vseh preiskovanih raztopinah sladkorjev. Minimalne razlike so najverjetneje posledica eksperimentalnih napak.



Slika 7: Primerjava deleža sproščenega paracetamola po 4 urah med različnimi koncentracijami preiskovanih raztopin fruktoze, glukoze, saharoze (masne koncentracije). Dejanska koncentracija sladkorjev je bila v medijih 20% nižja.

Čeprav so bili vplivi raztopin sladkorjev pri isti masni koncentraciji primerljivi, moramo upoštevati, da nimajo vsi sladkorji enake molekulske mase. Fruktoza in glukoza sta monosaharida z enako molekulsko maso, saharoz pa je disaharid. Slika 8 predstavlja vplive medijev s preiskovanimi raztopinami sladkorjev s koncentracijami izraženimi v mol/l. Ogrodne tablete s HPMC 65SH-4000 so v mediju za sproščanje s fruktozo ali glukozo zagotavljalje upočasnjeno sproščanje v 0,67 M preiskovani raztopini in so pospešeno sproščale v 1,11 M preiskovani raztopini posameznega monosaharida. Iste ogrodne tablete so zagotavljalje upočasnjeno sproščanje v mediju s saharozo z 0,35 M

preiskovano raztopino saharoze in so pospešeno sproščale v 0,58 M preiskovani raztopini. Ogrodne tablete s HPMC 65SH-4000 so torej hitro sproščale pri dvakrat nižji molarni koncentraciji saharoze v primerjavi s fruktozo oziroma glukozo.



Slika 8: Primerjava deleža sproščenega paracetamola po 4 urah med različnimi koncentracijami preiskovanih raztopin fruktoze, glukoze, saharoze (molarne koncentracije). Dejanska koncentracija sladkorjev je bila v medijih 20% nižja.

Williams in sodelavci (7) so za ogrodne tablete z Methocel® K4M z 30% w/w deležem polimera določili S_{krit} fruktoze pri 1,15 M (207 g/l), S_{krit} glukoze pri 1,0 M (180 g/l) in S_{krit} saharoze pri 0,7 M (240 g/l). Enak HPMC kot Methocel® K4M, le drugega proizvajalca, je Metolose® 90SH-4000SR. V naših poskusih so bile najvišje koncentracije preiskovanih raztopin sladkorjev 200 g/l, vendar je bila zaradi prisotnosti HCl dejanska koncentracija sladkorja v mediju 160 g/l. Pri teh koncentracijah sladkorjev pri ogrodnih tabletah s HPMC 90SH-4000SR nismo opazili hitrega sproščanja. Williams je S_{krit} sladkorjev za preiskovani polimer določil pri višjih koncentracijah sladkorjev, kot smo jih preiskovali v naših

poskusih. Da bi primerjali koncentracijo sladkorjev, kjer pride do pospešitve sproščanja z Williamsovimi rezultati (7) bi morali izvesti poskuse pri višjih koncentracijah. V literaturi nismo zasledili podatkov o S_{krit} sladkorjev za preostale HPMC, ki smo jih uporabili v poskusih.

Čeprav v naših poskusih S_{krit} sladkorja nismo določali, lahko glede na dobljene rezultate ocenimo, v katerem koncentracijskem območju bi lahko bila. Za ogrodne tablete s HPMC 65SH-4000 bi lahko bila S_{krit} fruktoze, glukoze in saharoze v koncentracijskem območju med 96 in 160 g/l sladkorja v uporabljenem mediju za sproščanje. S_{krit} saharoze bi lahko bila v mediju za sproščanje med 0,28 in 0,47 M, S_{krit} fruktoze in S_{krit} glukoze pa med 0,53 in 0,89 M. Ogrodne tablete iz preostalih HPMC polimerov so v vseh preiskovanih medijih s sladkorji zagotavljale upočasnjeno sproščanje, torej se njihova S_{krit} sladkorja nahaja nad koncentracijo 160 g/l sladkorja v mediju.

7.1.5 Primerjava s koncentracijami v pijači

Pregledali smo sestave različnih pijač in na podlagi teh koncentracij izbrali testirano koncentracijsko območje sladkorjev za naše poskuse. Na embalažah pijač so bile podane koncentracije celokupnih sladkorjev. V pijačah večinoma srečujemo vsebnost sladkorjev do približno 120 g/l celokupnih sladkorjev, v nekaterih energijskih napitkih tudi do 150 g/l. Najmanj sladkorjev vsebujejo vode z okusi, in sicer v območju od 40 do 45 g/l. V iztoničnih napitkih za športnike je vsebnost sladkorjev od 40 do 60 g/l, v ledenih čajih od 60 do 80 g/l, v gaziranih pijačah med 90 in 126 g/l in v sadnih sokovih od 80 do 120 g/l. Od Fractalovih 100% sokov vsebuje pomarančni sok 83, jabolčni sok 103 in ananasov sok 121 g/l sladkorjev. Veliko vsebnost sladkorja imajo tudi energijski napitki. Pri njih je večinoma vsebnost sladkorjev okrog 110 g/l, najdemo pa tudi take z večjo vsebnostjo. Burn energijski napitek ima 145 g/l in Shark celo 150 g/l.

Naše ogrodne tablete iz vseh različnih HPMC polimerov so se izkazale odporne na prisotnost sladkorjev pri koncentracijah, ki jih najdemo v večini pijač. Vse ogrodne tablete, z izjemo tistih s 65SH-4000, so odporne tudi na višje koncentracije sladkorjev. V poskusih smo ločeno opazovali vplive posameznega sladkorja. Ker so v pijačah poleg sladkorjev prisotne še druge komponente, katerih vplivov ne poznamo, ne moremo potrditi, da zaužitje pijače skupaj z našimi tabletami ne bo sprožilo hitrega sproščanja. Dejanski vplivi so poleg vplivov sestave medija, kateremu je tableteta izpostavljena, odvisni tudi od sestave tablete. Na sproščanje pomembno vplivajo pomožne snovi in delež polimera v tableti.

Tablete, ki se uporabljajo kot zdravila, imajo običajno bolj kompleksno sestavo od naših tablet, ki so vsebovale samo HPMC in učinkovino.

7.2 Pektin

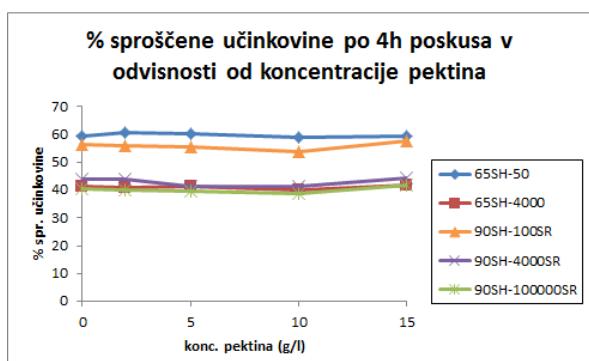
7.2.1 Ponovljivost med paralelkami

Variabilnost med paralelkami profilov sproščanja pri medijih s pektinom je bila večja kot pri medijih s sladkorji. Zaradi večje viskoznosti medija s pektinom se je pri pipetiranju vzorec oprijel stene pipetirnih nastavkov. Ker pri sladkorjih medij ni bil tako viskozen in se ni oprijemal stene pipetirnih nastavkov, predpostavljam, da je razlog za večjo variabilnost med profili sproščanja v medijih s pektinom ravno večja viskoznost medija.

Ker se pri redčenju raztopina vzorca s pektinom oprime tudi stene epruvete, je potrebna uporaba stresalnika. Pri uporabi stresalnika razredčena raztopina spere stene epruvete in homogenizira vzorec. Tako zmanjšamo napake, saj bi pri redčenju lahko nekaj učinkovine ostalo na steni epruvete in nehomogen vzorec ne bi predstavljal dejanske koncentracije.

7.2.2 Profili sproščanja

Na sliki 9 so prikazani deleži sproščene učinkovine po 4 urah, ki odražajo primerljive profile sproščanja v medijih s pektinom. Medij za sproščanje z vodo predstavlja koncentracija 0 g/l. Profili sproščanja paracetamola so bili v prisotnosti vseh preiskovanih medijev s pektinom pri vseh preiskovanih ogrodnih tabletah ne glede na uporabljen substitucijski tip in viskoznostno stopnjo HPMC polimera primerljivi s profili sproščanja v medijih z vodo. Ogrodne tablete se v preiskovanem koncentracijskem območju pektina enako uspešno hidratirajo kot v mediju z vodo ter tvorijo gelski sloj, ki nadzorovano sprošča učinkovino ves čas poskusa.



Slika 9: Primerjava deleža sproščenega paracetamola po 4 urah med različnimi HPMC pri različnih koncentracijah preiskovanih raztopin pektina. Dejanska koncentracija pektina je bila v medijih 20% nižja.

Trendov upočasnjevanja sproščanja ali hitrega sproščanja, kakor smo jih videli pri raztopinah sladkorjev, z naraščajočo koncentracijo pektina nismo opazili. Pektin v preiskovanih koncentracijah ne glede na naraščajočo viskoznost medija za sproščanje ni izkazoval vpliva na sproščanje paracetamola iz ogrodnih tablet. Majhne razlike, ki so se pojavile med profili pri različnih koncentracijah pektina, so bile najverjetneje posledica napak pri redčenju vzorca in meritvi. Pri medijih s pektinom ponovno vidimo večji delež sproščene učinkovine po 4 urah pri ogrodnih tabletah s HPMC nižje viskoznostne stopnje v primerjavi z višjo viskoznostno stopnjo ne glede na substitucijski tip.

7.2.3 Primerjava s koncentracijami v hrani in pijači

Največ pektina, tudi do 30%, se nahaja v lupinah citrusov. Te se tudi uporabljajo za izolacijo pektina. Pektin najdemo v svežem sadju in zelenjavi z vsebnostjo 0,5 - 3,5% v pomarančah, 1 - 1,5% v jabolkah, 1% v marelkah, 0,4% v češnjah in 1,4% v korenju. Pektin zaužijemo s sadjem in zelenjavo (23).

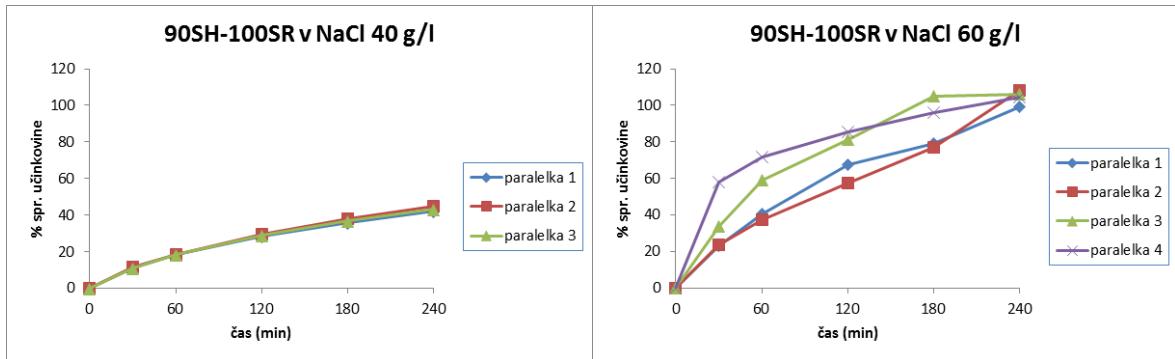
Dejanske koncentracije pektina v želodcu po zaužitju hrane težko napovemo, lahko pa jih približno predvidimo. Če zaužijemo 200 g jabolk z 1% masnim deležem pektina, smo zaužili 2 grama pektina. Po zaužitju hrane se začnejo izločati prebavni sokovi. V primeru, da je v želodcu po zaužitju 200 g jabolk 100 ml tekočine, bi koncentracija pektina znašala 20 g/l. V preiskovanem koncentracijskem območju za naše tablete nismo potrdili vpliva pektina na sproščanje. Glede na to, da težko določimo dejanske koncentracije pektina v želodcu po zaužitju sadja in zelenjave in ob enem ne poznamo morebitnih aditivnih učinkov pektina z drugimi komponentami hrane, ne moremo oceniti, kako bo pektin iz hrane dejansko vplival na sproščanje.

7.3 Natrijev klorid

7.3.1 Ponovljivost med paralelkami

Odstopanje profilov sproščanja med paralelkami je bilo tako kot pri sladkorjih majhno in v okviru analitske napake. Pri koncentracijah NaCl, kjer se je sproščanje pospešilo, je bila variabilnost med profili sproščanja večja. Največja razlika med paralelkami se je pojavila pri ogrodnih tabletah z 90SH-100SR v mediju s preiskovano raztopino 60 g/l NaCl. Na sliki 10 so predstavljene paralelke za ogrodne tablete z 90SH-100SR pri koncentraciji preiskovane raztopine 40 in 60 g/l NaCl. Razlog za večja odstopanja pri višjih

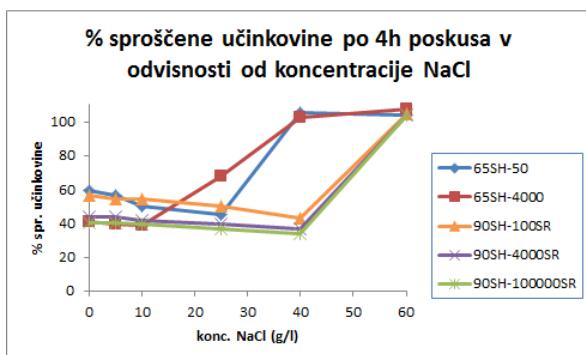
koncentracijah NaCl smo pripisali nastanku krhkega in poroznega gelskega sloja, ki je slabše odporen na mehanske sile (14).



Slika 10: Primerjava ponovljivosti profilov sproščanja za ogrodne tablete z 90SH-100SR v mediju s preiskovano raztopino NaCl koncentracije 40 in 60 g/l. Dejanska koncentracija NaCl je bila v medijih 20% nižja.

7.3.2 Profili sproščanja

Na sliki 11 vidimo, da so vse preiskovane ogrodne tablete zagotavljale upočasnjeno sproščanje tudi z naraščanjem koncentracije NaCl, dokler ni bila dosežena koncentracija NaCl, ki pospeši sproščanje. Pri vseh preiskovanih ogrodnih tabletah smo pri profilih sproščanja opazili rahlo padajoč trend deleža sproščene učinkovine po 4 urah, ko je koncentracija NaCl v mediju naraščala. Pri določeni koncentraciji NaCl so profili sproščanja postali zelo hitri. Koncentracija NaCl do katere so ogrodne tablete zagotavljale upočasnjeno sproščanje se je razlikovala med različnimi uporabljenimi HPMC. Ogrodne tablete s HPMC 65SH-50 so zagotavljale upočasnjeno sproščanje do koncentracije 25 g/l preiskovanih raztopin NaCl, ogrodne tablete s HPMC 65SH-4000 do 10 g/l NaCl, ogrodne tablete s HPMC 90SH-100SR, 90SH-4000SR in 90SH-100000SR pa do koncentracije 40 g/l preiskovanih raztopin NaCl.

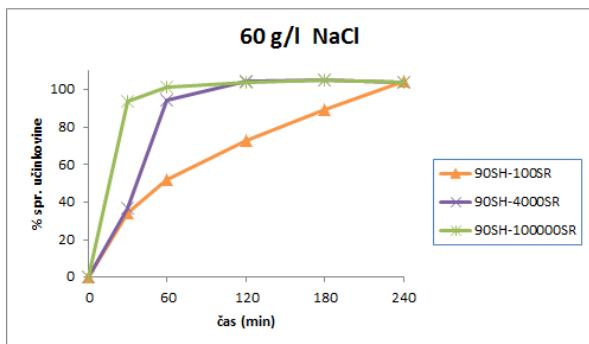


Slika 11: Primerjava deleža sproščenega paracetamola po 4 urah med različnimi koncentracijami preiskovanih raztopin NaCl. Dejanska koncentracija NaCl je bila v medijih 20% nižja.

7.3.3 Vpliv vrste HPMC

Razlike med ogrodnimi tabletami v občutljivosti na spremembe hitrosti sproščanja ob prisotnosti NaCl so odvisne od substitucijskega tipa in viskoznostne stopnje uporabljenega HPMC polimera. Kot vidimo na sliki 11 je pri vseh ogrodnih tabletah s HPMC substitucijskega tipa 65SH prišlo do hitrega sproščanja že pri nižjih koncentracijah NaCl v primerjavi s tistimi s tipom 90SH. To je tudi razvidno, če primerjamo ogrodne tablete z različnim substitucijskim tipom pri isti viskoznostni stopnji. Ogrodne tablete s HPMC 65SH-4000 so pospešeno sproščale v mediju s preiskovano raztopino NaCl koncentracije 25 g/l, tiste z 90SH-4000SR pa v mediju s preiskovano raztopino NaCl koncentracije 60 g/l. HPMC tipa 90SH se je za naše testirane tablete izkazal za bolj odpornega na višje koncentracije NaCl.

Nadalje smo preučili razlike med viskoznostnimi stopnjami pri istem substitucijskem tipu HPMC. Ogrodne tablete s HPMC nizke viskoznostne stopnje 65SH-50 so zagotavljale upočasnjeno sproščanje v mediju z višjo koncentracijo NaCl kot ogrodne tablete s 65SH-4000. Vse ogrodne tablete s tipom 90SH so zagotavljale upočasnjeno sproščanje do medija s preiskovano raztopino NaCl koncentracije 40 g/l, v 60 g/l pa so sproščale pospešeno.



Slika 12: Profili sproščanja v medijih s preiskovano raztopino NaCl koncentracije 60 g/l med ogrodnimi tabletami s HPMC substitucijskega tipa Metolose® 90SH različnih viskoznostnih stopenj. Dejanska koncentracija NaCl je bila v medijih 20% nižja.

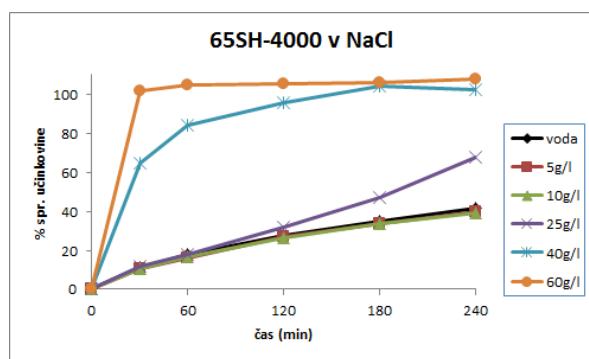
Čeprav nismo testirali vmesnih koncentracij NaCl, da bi točno določili koncentracijo, pri kateri pride do pospešitve sproščanja, lahko predvidimo, da se ta pri ogrodnih tabletah s tipom 90SH razlikuje med različnimi viskoznostnimi stopnjami. Vse ogrodne tablete s HPMC tipa 90SH so v mediju s preiskovano raztopino NaCl koncentracije 60 g/l sprostile celoten odmerek v 4 urah poskusa. Kot vidimo na sliki 12 je med njimi razlika v času, ko je bila sproščena vsa učinkovina. Ogrodne tablete s HPMC nizke viskoznostne stopnje 90SH-100SR so sprostile celoten odmerek v 4 urah, ogrodne tablete s HPMC 90SH-4000SR v 1 uri in ogrodne tablete s HPMC najvišje viskoznostne stopnje 90SH-100000SR

že do prvega vzorčenja po 30 minutah. Z večanjem viskoznostne stopnje HPMC se je pri tipu 90SH krajšal čas, v katerem so ogrodne tablete v mediju s preiskovano raztopino NaCl koncentracije 60 g/l sprostile celoten odmerek. Rezultati za naše ogrodne tablete kažejo, da so pri istem substitucijskem tipu odpornejše na prisotnost NaCl tiste s HPMC nižje viskoznostne stopnje.

7.3.4 Vpliv koncentracije NaCl

Vpliv postopnega naraščanja koncentracije NaCl je najbolje viden pri ogrodnih tabletah s HPMC 65SH-4000 in je predstavljen na sliki 13. Te ogrodne tablete so sicer zagotavljale upočasnjeno sproščanje tudi v mediju s preiskovano raztopino NaCl koncentracije 25 g/l, vendar so sproščale hitreje kot pri nižjih koncentracijah NaCl. V prvi uri poskusa je sproščanje potekalo podobno kot v prečiščeni vodi, nato pa so začele sproščati hitreje, vendar do konca poskusa niso sprostile celotnega odmerka. V mediju s preiskovano raztopino NaCl koncentracije 40 g/l so sproščale še hitreje in sprostile celoten odmerek v približno 2 urah. V mediju s preiskovano raztopino NaCl koncentracije 60 g/l so z močno izraženo erozijo vidno razpadle že v 2 minutah poskusa in posledično sprostile celoten odmerek. Tvorbe zaščitne plasti gelskega sloja nismo opazili.

Tudi pri ostalih ogrodnih tabletah z različnimi HPMC smo pri višjih koncentracijah NaCl opazili hitro sproščanje, ki je najverjetneje posledica zavrte hidratacije HPMC. NaCl ima večjo afiniteto do vode in pri višjih koncentracijah polimeru odtegne vodo. Struktura gelskega sloja je prizadeta, kar vodi v razpad tablete (1).



Slika 13: Profili sproščanja za ogrodne tablete s HPMC 65SH-4000 v medijih s preiskovanimi raztopinami NaCl različnih koncentracij. Dejanska koncentracacija NaCl je bila v medijih 20% nižja.

Bajwa in sodelavci (4) so za ogrodne tablete z Methocel® E4M opazili pospešitev sproščanja v 0,6 M NaCl. V naših poskusih nismo uporabljali HPMC tega substitucijskega tipa. Preiskovali smo Metolose® 90SH-4000SR, ki se prav tako kot Methocel® E4M uporablja za izdelavo ogrodnih tablet, vendar ima drugačen substitucijski tip in enako

viskoznostno stopnjo. Če primerjamo koncentracijo NaCl v mediju pri kateri je prišlo do pospešitve sproščanja, je ta približno v enakem koncentracijskem območju pri obeh omenjenih ogrodnih tabletah. Pri primerjavi rezultatov moramo biti previdni, saj ne poznamo vseh razlik v sproščanju, ki so lahko posledica različne sestave enih in drugih tablet. Tudi če bi imele naše tablete enako substitucijsko stopnjo kot v literaturi (4), bi verjetno sproščale drugače, saj smo pri primerjavi rezultatov med našimi tabletami opazili razlike med substitucijskimi tipi HPMC.

Glede na rezultate poskusov predvidevamo, da bi se lahko pri naših ogrodnih tabletah s HPMC 65SH-50 S_{krit} NaCl nahajala v mediju v koncentracijskem območju med 0,34 in 0,55 M NaCl, pri ogrodnih tabletah s HPMC 65SH-4000 med 0,14 in 0,34 M NaCl in pri ogrodnih tabletah s HPMC tipa 90SH med 0,55 in 0,82 M NaCl.

7.3.5 Primerjava s koncentracijami v hrani in pijači

Vpliv soli na hidratacijo HPMC je odvisen od ionske moči. Soli izkazujejo večji vpliv od sladkorjev. Williams in sodelavci (14) so za svoje poskuse izbrali koncentracijo NaCl 0,15 M (približno 9 g/l). Menili so, da se mogoče NaCl smiselno najde v hrani pri tej koncentraciji. Lindahl in sodelavci (24) so preučevali sestavo prebavnih sokov na 24 zdravih prostovoljcih in v želodcu na tešče izmerili povprečne koncentracije Na^+ 68 ± 29 mM in Cl^- 102 ± 28 mM. Naše koncentracije NaCl so bile v mediju za sproščanje v območju od 0,07 do 0,82 M in so v tem molarinem območju v skladu s prej omenjenimi literurnimi podatki.

Naše ogrodne tablete s HPMC tipa 90SH, ki se uporabljajo v proizvodnji ogrodnih tablet, so zagotavljale upočasnjeno sproščanje tudi v medijih s preiskovano raztopino NaCl koncentracije 40 g/l. V tem primeru je v mediju znašala koncentracija NaCl 0,55 M. Dejanske vplive hrane na naše tablete težko napovemo, saj je treba upoštevati, da so v hrani prisotne tudi druge snovi, katerih vplivov ne poznamo in bi lahko skupaj s soljo prišlo do sprememb v sproščanju. Tako kot smo že omenili pri sladkorjih, je tudi vpliv NaCl odvisen od sestave ogrodnih tablet.

Uporaba bolj odpornih polimerov oziroma snovanje bolj odpornih farmacevtskih oblik je upravičena, saj ima prisotnost sladkorjev skupaj s solmi aditiven učinek na zmožnost sprostitev celotnega odmerka (14). Williams in sodelavci (14) so v poskusih ugotovili, da se v prisotnosti soli zniža S_{krit} sladkorja, kar pomeni, da se lahko skupaj s solmi pospeši

sproščanje učinkovine že pri nižjih koncentracijah sladkorja. Obstaja nevarnost, da farmacevtske oblike iz hidrofilnih ogrodnih sistemov v *in vivo* pogojih ob prisotnosti dovolj visoke koncentracije sladkorjev in soli izgubijo sposobnost upočasnjenega sproščanja in tako sprostijo celoten odmerek učinkovine v bistveno krajšem času (9,14).

7.4 Napovedovanje *in vivo* in možnosti nadaljnjih poskusov

V naših poskusih smo vplive posameznih komponent na sproščanje preučevali ločeno. V poskusih nismo upoštevali vseh fizioloških pogojev, ki se lahko med različnimi osebami razlikujejo. V kolikor je posamezen preučevan parameter ključen parameter pri vplivu na sproščanje, potem bi se pri zaužitju naših tablet skupaj s preiskovano raztopino njegov vpliv izrazil kot v naših poskusih. Če pa pride do prevlade drugih vplivov zaradi različnih fizioloških pogojev, kompleksnejših medijev z več komponentami ali različne sestave tablet, bo obnašanje naših tablet pri sproščanju drugačno.

V nadaljnjih poskusih bi bilo smiselno raziskat še višje koncentracije sladkorjev, da bi določili koncentracije sladkorja pri katerih se sproščanje pospeši tudi za ostale HPMC polimere (razen 65SH-4000). Poskuse se lahko razširi še na ostale sladkorje, ki so prisotni v vsakdanji prehrani in pički. Zanimivo bi bilo opazovati profile sproščanja pri koncentracijah, ki so le malo stran od S_{krit} . Možnosti ostalih poskusov je še veliko, od uporabe soli z različno ionsko močjo, do preiskovanja kombiniranih učinkov različnih komponent.

8. SKLEP

Preučili smo učinke različnih sladkorjev, pektina in NaCl na sproščanje paracetamola iz tablet s prirejenim sproščanjem. Za doseganje upočasnjene sproščanja smo izdelali hidrofilne ogrodne tablete iz HPMC polimerov različnega substitucijskega tipa in viskoznostne stopnje. Tablete so vsebovale samo HPMC in učinkovino paracetamol. Pri vrednotenju rezultatov smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Vse ogrodne tablete, ne glede na uporabljeni HPMC, so v mediju s prečiščeno vodo zagotavljale upočasnjeno sproščanje ves čas poskusa.
- Ugotovili smo, da z naraščanjem koncentracije sladkorja ali NaCl delež sproščene učinkovine rahlo pada, dokler ni dosežena koncentracija, ki sproščanje pospeši. Pri sladkorjih smo to opazili samo pri enem polimeru.
- Pri koncentracijah sladkorja in NaCl, kjer so ogrodne tablete sproščale pospešeno, smo opazili večjo variabilnost med paralelkami profilov sproščanja. Verjetno je vzrok v tvorbi mehkega in poroznega gela na površini, ki hitro erodira.
- Naše testirane ogrodne tablete s substitucijskim tipom Metolose® 90SH so zagotavljale upočasnjeno sproščanje v prisotnosti višjih koncentracij NaCl od tipa Metolose® 65SH.
- Ogrodne tablete s HPMC nižje viskoznostne stopnje so ne glede na substitucijski tip v vseh preiskovanih medijih v območju koncentracij topljencev, kjer so upočasnjeno sproščale, sprostile večji delež učinkovine kot ogrodne tablete s HPMC višje viskoznostne stopnje.
- Med preiskovanimi sladkorji pri enaki masni koncentraciji nismo opazili razlik v sproščanju.
- Ogrodne tablete s HPMC 65SH-4000 so hitro sproščale pri dvakrat nižji molarni koncentraciji saharoze v primerjavi s fruktozo in glukozo.
- Pektin prisoten v mediju v preiskovanih koncentracijah ni imel vpliva na hitrost sproščanja učinkovine iz testiranih ogrodnih tablet pri nobeni vrsti HPMC.

- V kolikor je posamezen preučevan parameter ključen parameter pri vplivu na sproščanje, potem se bo v in vivo izrazil kot v naših poskusih. Pri prevladi drugih vplivov zaradi različnih fizioloških pogojev, kompleksnejših medijev ali različne sestave tablet, bo obnašanje naših tablet pri sproščanju drugačno.

9. LITERATURA

1. Li CL, Martini LG, Ford JL, Roberts M: The use of hypromellose in oral drug delivery. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 533-546.
2. Tahara K, Yamamoto K, Nishihata T: Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910. *J Control Rel* 1995; 35: 59-66.
3. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas NA: Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharm Sci Technolo Today* 2000; 3: 198-204.
4. Bajwa GS, Hoebler K, Sammon C, Timmins P, Melia CD: Microstructural imaging of early gel layer formation in HPMC matrices. *J Pharm Sci* 2006; 95: 2145-57.
5. Katalog Shin-Etsu: Metolose (Hypromellose & Methylcellulose).
<http://www.metolose.jp/cgi-bin/cellulose/e/download.cgi?ref=metolose&going=1>. (dostopano 22. 5. 2012).
6. <http://www.dow.com/dowwolff/en/>. (dostopano 22. 5. 2012).
7. Williams HD, Ward R, Hardy IJ, Melia CD: The extended release properties of HPMC matrices in the presence of dietary sugars. *J Control Rel* 2009; 138: 251-259.
8. Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC: International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 5-56.
9. Williams HD, Ward R, Culy A, Hardy IJ, Melia CD: Designing HPMC matrices with improved resistance to dissolved sugar. *Int J Pharm* 2010; 401: 51-59.
10. Mitchel K, Ford JL, Armstrong DJ, Elliott PN, Rostron C, Hogan JE: The influence of additives on cloud point, disintegration and dissolution of hydroxypropylmethylcellulose gels and matrix tablets. *Int J Pharm*. 1990; 66: 233-242.
11. Galema SA, Hoiland H: Stereochemical aspects of hydration of carbohydrates in aqueous solutions density and ultrasound measurements. *J Phys Chem* 1991; 95: 5321-5326.
12. Sriamornsak P. Chemistry of Pectin and Its Pharmaceutical Uses: A Review. *Silpakorn University International Journal* 2003; 3: 206-228.

13. Akhgari A, Farahmand F, Afrasiabi GH, Sadeghi F, Vandamme T: The effect of pectin on swelling and permeability characteristics of free films containing Eudragit RL and/or RS as a coating formulation aimed for colonic drug delivery. *J Pharm Sci* 2010; 18: 91-96.
14. Williams HD, Ward R, Hardy IJ, Melia CD: The effect of sucrose and salts in combination on the drug release behaviour of an HPMC matrix. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 76: 433-436.
15. Velasco MV, Ford JL, Rowe P, Rajabi-Siahboomi AR: Influence of drug:hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J Control Rel* 1999; 57: 75-85.
16. Katalog Shin-Etsu: Metolose SR (Hypromellose). http://www.metolose.jp/cgi-bin/cellulose/e/download.cgi?ref=metolose_sr&going=1 (dostopano 22. 5. 2012).
17. Nokhodchi A, Ford JL, Rowe PH, Rubinstein MH: The effects of compression rate and force on the compaction properties of different viscosity grades of hydroxypropylmethylcellulose 2208. *Int J Pharm* 1996; 129: 21-31.
18. Wan LSC, Heng PWS, Wong LF: Matrix swelling: A simple model describing extent of swelling of HPMC matrices. *Int J Pharm* 1995; 116: 159-168.
19. Kalantzi L et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Acetaminophen (paracetamol). *J Pharm Sci* 2006; 95: 4-14.
20. European Pharmacopoeia. 7th Ed. Strasbourg. Council of Europe. 2011: 2.9.5.
21. The United States Pharmacopeia (USP 33). The National Formulary 28. USP convention. INC. 2010: 296, 677, 3467-3469
22. Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products - General Considerations. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070124.pdf> (dostopano 28. 6. 2012).
23. <http://newsletter.vitis.hr/listopad/Pektin.pdf>. (dostopano 28. 6. 2012).
24. Lindahl A, Ungell A, Knutson L, Lennernäs H: Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women. *Pharm. Res.* 1997; 14: 497-502