

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MATJAŽ LINASI

VPLIV SAHAROZE IN PEKTINA NA SPROŠČANJE PARACETAMOLA IZ TABLET
S HIPROMELOZO

THE INFLUENCE OF SUCROSE AND PECTINE ON THE RELEASE OF
PARACETAMOL FROM TABLETS CONTAINING HYPROMELLOSE

Ljubljana 2014

Diplomsko naloge sem opravljal na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko 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. Ani Krese, mag. farm. za strokovno pomoč, praktične nasvete in usmeritve pri laboratorijskem delu in izdelavi diplome. Zahvaljujem se tudi Greti Cof in vsem sodelavkam v laboratoriju. Zahvaljujem se tudi staršem in vsem domačim za podporo in pomoč pri študiju.

Izjava

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

Matjaž Linasi

Vsebina

| | | |
|---------|---|----|
| 1. | POVZETEK | 5 |
| 2. | SEZNAM OKRAJŠAV | 7 |
| 3. | UVOD | 8 |
| 3.1 | Hipromeloza | 8 |
| 3.2 | Mehanizem sproščanja učinkovine iz ogrodnih tablet iz hipromeloze | 9 |
| 3.3 | Dejavniki, ki vplivajo na sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet iz hipromeloze | 10 |
| 3.3.1 | Zdravilna učinkovina | 10 |
| 3.3.2 | Molekulska masa hipromeloze | 10 |
| 3.3.3 | Prisotnost drugih polimerov | 10 |
| 3.3.4 | Substitucija verige hipromeloze | 11 |
| 3.3.5 | Vpliv velikost delcev in deleža hipromeloze v tableti | 11 |
| 3.3.6 | Vpliv stopnje viskoznosti hipromeloze | 11 |
| 3.3.7 | Vpliv pomožnih snovi | 12 |
| 3.3.8 | Oblika in debelina tablete | 12 |
| 3.4 | pH mikrookolja | 12 |
| 3.4.1 | Vpliv medija za sproščanje | 13 |
| 3.4.1.1 | Vpliv ionske moči in pH medija na nabrekanje in erozijo tablet iz hipromeloze | 13 |
| 3.4.1.2 | Temperatura | 13 |
| 3.5 | Vpliv sladkorjev na sproščanje iz tablet narejenih iz hipromeloze | 13 |
| 3.6 | Načrtovanje tablet iz hipromeloze z večjo odpornostjo na vpliv sladkorjev v mediju | 14 |
| 3.6.1 | Vpliv uporabe različnih polnil na sproščanje v saharoznem mediju | 14 |
| 3.6.2 | Vpliv velikosti delcev hipromeloze na povečano odpornost proti vplivom saharoze v mediju | 15 |
| 3.6.3 | Vpliv stopnje viskoznosti hipromeloze na povečano odpornost proti vplivom saharoze v mediju | 15 |
| 3.6.4 | Skupno povečanje odpornosti tablet na vpliv saharoze v mediju | 15 |
| 4. | NAMEN DELA | 17 |
| 5. | MATERIALI IN METODE | 18 |

| | | |
|-----|---|----|
| 5.1 | Uporabljene snovi | 18 |
| 5.2 | Uporabljeni laboratorijski instrumenti | 18 |
| 5.3 | Izdelava tablet | 18 |
| 5.4 | Priprava medijev za sproščanje | 19 |
| 5.5 | Test sproščanja | 20 |
| 5.6 | Vzorčenje in priprava vzorca | 21 |
| 5.7 | Priprava umeritvenih krivulj za paracetamol | 21 |
| 5.8 | Izračun deleža sproščene učinkovine | 22 |
| 6. | REZULTATI | 23 |
| 6.1 | Umeritvene krivulje | 23 |
| 6.2 | Profili sproščanja | 24 |
| 7. | RAZPRAVA | 43 |
| 7.1 | Vpliv saharoze na sproščanje iz tablet tipa 1 iz 65SH-4000 hipromeloze | 43 |
| 7.2 | Vpliv pektina in saharoze v mediju na sproščanje paracetamola iz tablet tipa 1 iz 65SH-4000 hipromeloze | 45 |
| 7.3 | Vpliv saharoze v mediju na sproščanje paracetamola iz tablet tipa 2 60SH-10000 hipromeloze | 47 |
| 7.4 | Vpliv pektina in saharoze v mediju na sproščanje paracetamola iz tablet tipa 2 | 50 |
| 7.5 | Primerjava sproščanja paracetamola iz tablet tipa 1 (65SH-4000) in tablet tipa 2 (60SH-10000) | 53 |
| 7.6 | Vpliv zamenjave dela MCC-ja v tabletah s pektinom na sproščanje paracetamola v saharoznih medijih | 53 |
| 8. | SKLEP | 58 |
| 9. | LITERATURA | 60 |

1. POVZETEK

Hipromeloza je neionski derivat celuloze, ki se deli glede na stopnjo substitucije in viskoznosti. Sproščanje učinkovine iz tablet s hipromelozo je nadzorovano z difuzijo in erozijo tablet. Na hitrost in red sproščanja učinkovine vplivajo številni dejavniki, s spremembou katerih lahko nadzorujemo sproščanje. Pri preučevanju vplivov prehranskih sladkorjev je bilo ugotovljeno, da imajo sladkorji močan vpliv na sproščanje iz tablet, ki vsebujejo hipromelozo. Ko koncentracija sladkorja v mediju doseže kritično koncentracijo (S_{krit}), hipromeloza izgubi zmožnost tvorbe enakomerne gelskega sloja, kar povzroči pospešeno sproščanje učinkovine iz tablet. Z vplivom na sestavo tablete je mogoče dvigniti koncentracijski prag, pri katerem saharoza povzroči pojav pospešenega sproščanja iz tablet. Želeli smo preučiti, kakšen je vpliv saharoze, pektina, pektina in saharoze v mediju za sproščanje ter pektina, vgrajenega v tableto, na sproščanje iz tablet, narejenih iz dveh tipov hipromeloze. To je Metolose 65SH-4000 in 60SH-10000. Tablete smo izdelali ročno. Kot polnilo smo uporabili mikrokristalno celulozo (MCC), kot modelno učinkovino pa paracetamol. Teste smo izvajali na USP2 aparatu za sproščanje. S_{krit} za saharozo smo določili v 0,001 M HCl. Za 65SH-4000 hipromelozo je znašala 110 g/l, za 60SH-10000 pa 140 g/l. Pri hipromelozi 60SH-10000 nismo opazili pojave dvofaznega profila sproščanja pri S_{krit} . Vpliv pektina na sproščanje smo preverili pri dveh koncentracijah 5 g/l in 10 g/l. Pri tem smo ugotovili, da pektin v 0,001M HCl nima bistvenega vpliva na sproščanje. Pri kombinaciji pektina in saharoze v 0,001M HCl smo ugotovili, da 5 g/l pektina ne poviša S_{krit} za 65SH-4000 hipromelozo, medtem ko se je pri 10 g/l S_{krit} zvišala na 120 g/l. Vpliv pektina je drugačen na sproščanje paracetamola iz tablet 60SH-10000 hipromeloze. Pri sproščanju v saharoznem mediju nismo opazili pojave dvofaznega profila sproščanja, medtem ko se le-ta pri dodatku pektina v saharozni medij pojavi. Pri višjih koncentracijah pektina in saharoze v mediju pa se celo spremeni mehanizem sproščanja. Pri tabletah, pri katerih smo 10 % MCC-ja zamenjali s pektinom, znotraj našega preiskovanega koncentracijskega območja saharoze, nismo dosegli S_{krit} . Tablete so od 140 g/l saharoze do 190 g/l saharoze v mediju, dajale primerljiv profil sproščanja, kot so ga imele tablete brez pektina v 0,001M HCl. Pri 200 g/l saharoze v mediju smo opazili, da se je sproščanje iz tablet z 10 % pektina upočasnilo. Zamenjava 20 % MCC-ja s pektinom nima vpliva na S_{krit} . Pri 140 g/l saharoze smo opazili razpad tablet. Dodatek pektina spremeni tudi mehanizem sproščanja. Namesto nabrekanja tablet in tvorbe gelskega sloja pride do erozije tablet.

KLJUČNE BESEDE

saharoza, pektin, hipromeloza, prirejeno sproščanje,

sucrose, pectin, hypromellose, sustained release

2. SEZNAM OKRAJŠAV

- HPMC - hidroksipropil metilceluloza, hipromeloza
- MCC - mikrokristalna celuloza
- S_{krit} - kritična koncentracija sladkorja
- USP - The United States Pharmacopeia, Farmakopeja Združenih držav Amerike
- T_g - temperatura steklastega prehoda
- Ph. Eur - Evropska farmakopeja
- RPM - Vrtljajev na minuto
- m/m - masno masni delež

3. UVOD

3.1 Hipromeloza

Hipromeloza je metilni in hidroksipropilni mešani celulozni eter (1). Zanjo se uporablja tudi okrajšava HPMC. Gre za bel, rumeno bel ali sivo bel prah ali granule. Hipromeloza je skoraj netopna v vroči vodi, acetonu, brezvodnem etanolu in toluenu. Raztopi se v mrzli vodi, kjer nastane koloidna raztopina. Hipromeloza se v farmacevtski tehnologiji uporablja kot vezivo, sredstvo za povečanje viskoznosti, kot ogrodni sistem za tablete s prirejениm sproščanjem in pri filmskem oblaganju tablet (2).

USP in Ph. Eur. delita hipromelozo glede na stopnjo in vrsto substitucije stranske verige. Delitev je prikazana v preglednici I (1).

Preglednica I: Delitev HPMC glede na substitucijo stranske verige (1, 2)

| Tip substitucije | Delež metoksi skupin (%) | | Delež hidroksi propilnih skupin (%) | |
|------------------|--------------------------|--------|-------------------------------------|--------|
| | Najmanj | Največ | Najmanj | Največ |
| 1828 | 16,5 | 20,0 | 23,0 | 32,0 |
| 2208 | 19,0 | 24,0 | 4,0 | 12,0 |
| 2906 | 27,0 | 30,0 | 4,0 | 7,5 |
| 2910 | 28,0 | 30,0 | 7,0 | 12,0 |

Evropska farmakopeja ne predpisuje posebnih zahtev za ustreznost hipromeloze, ampak podaja priporočila za ustrezne lastnosti, s katerimi se izboljša kakovost farmacevtske oblike. Te lastnosti so stopnja viskoznosti, stopnja substitucije, porazdelitev molekulske mase, porazdelitev velikosti delcev, pretočne lastnosti. Pri uporabi hipromeloze za tablete s podaljšanim sproščanjem je priporočljivo preveriti te lastnosti. S tem se zagotovi konsistencija proizvodnega procesa (2).

Stopnja viskoznosti pomeni viskoznost (v mPa*s) 2% (masno masne) vodne raztopine hipromeloze po predpisu USP (3, 4).

Pri izdelavi hipromeloze celulozo najprej obdelajo z vodno raztopino natrijevega hidroksida. Nato pa tvorijo etre z metil kloridom in propilen oksidom (3).

Največja dobavitelja hipromeloze sta Shin-Etsu chemical Co. in Dow chemical company (3, 4). Ti dve družbi tržita hipromelozo pod blagovnima znamkama Metolose in Methoceltm.

Ti dve družbi uporabljata različne označbe za opis stopnje viskoznosti in substitucije hipromeloze, kar je prikazano v preglednici II (3, 4).

Preglednica II: Primer označevanja Metolose in Methocela(3, 4)

| Tip substitucije po USP in Ph. Eur. | Označevanje tipa substitucije Metolose | Označevanje viskoznostne stopnje Metolose | Označevanje tipa substitucije Methocel | Označevanje viskoznostne stopnje Methocela |
|-------------------------------------|--|---|--|---|
| 2208 | 90SH | Viskoznost je označena s številom, ki pomeni kakšna je viskoznost v mPa*s Primer: število 10000 pomeni 10000 mPa*s | K | Viskoznost se označi s številom ali pa s kombinacijo števnika in rimskim številom Primer: 4M pomeni 4000 mPa*s |
| 2906 | 65SH | | F | |
| 2910 | 60SH | | E | |

3.2 Mehanizem sproščanja učinkovine iz ogrodnih tablet iz hipromeloze

Mehanizem sproščanja učinkovine ogrodnih tablet iz hipromeloze je odvisen od sestave in oblike tablete. Na začetku procesa na stiku farmacevtske oblike z medijem pride do nastanka visokega koncentracijskega gradiента vode. To povzroči vstop vode v sistem. Vstop vode povzroči znižanje temperature steklastega (T_g) prehoda hipromeloze. Ko T_g doseže temperaturo sistema, verige polimera preidejo iz steklastega v zmehčano elastično stanje, kar povzroči tvorbo gelskega sloja. Vstop vode v sistem povzroči nabrekanje hipromeloze. Nabrekanje spremeni koncentracijo polimera in zdravilne učinkovine v gelskem sloju ter poveča velikost tablete. Pri stiku z vodo se topna zdravilna učinkovina raztopi in zaradi koncentracijskega gradienta difundira iz sistema. Z večanjem koncentracije vode v sistemu se povečuje koncentracijski gradient zdravilne učinkovine med medijem in gelskim slojem. Če je zdravilna učinkovina slabo topna v vodi, v gelskem sloju obstaja v raztopljeni in neraztopljeni obliki. Če je v sistemu začetni delež zdravilne učinkovine visok, se med sproščanjem notranja struktura farmacevtske oblike zelo spremeni. Ta postane bolj porozna, kar zmanjša vpliv strukture gela na difuzijo. Tip polimera, ki ga uporabimo za izdelavo farmacevtske oblike, lahko vpliva tudi na

sproščanje. Stopnja substitucije in dolžina verig vplivata na hitrost raztpljanja ali erozijo polimera in s tem tudi na erozijo farmacevtske oblike (5).

3.3 Dejavniki, ki vplivajo na sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet iz hipromeloze

3.3.1 Zdravilna učinkovina

Zdravilna učinkovina sama vpliva na sproščanje preko štirih dejavnikov. To so molekulska masa, topnost, velikost delcev in odmerka. Zdravilne učinkovine, z manjšo molekulske maso, lažje difundirajo skozi gelsko plast kot tiste z večjo (6). Če je zdravilna učinkovina dobro topna v vodi, je glavni mehanizem sproščanja difuzija raztopljene učinkovine iz farmacevtske oblike. Pri slabo topnih učinkovinah je erozija farmacevtske oblike glavni mehanizem sproščanja (7). Velikost delcev in odmerek zdravilne učinkovine imata podoben učinek na sproščanje. Večji kot so delci in večji kot je odmerek bolj porozna postane gelska plast pri raztpljanju in difundiranju učinkovine iz tablete (8).

3.3.2 Molekulska masa hipromeloze

Molekulska masa polimera je direktno povezana z močjo gelske plasti, ki nastane pri nabrekanju polimera. Moč gelske plasti vpliva na erozijo tablete. Višja kot je molekulska masa polimera, večja je sposobnost polimera, da nabrekne, in tako je erozija tablet posledično manjša (8).

3.3.3 Prisotnost drugih polimerov

Za doseganje željenih profilov sproščanja lahko v tablete, poleg hipromeloze, vgradimo tudi druge polimere. Prisotnost drugih polimerov vpliva na stopnjo hidratacije in erozije tablete. Ti polimeri se delijo na hidrofilne in hidrofobne. Med hidrofilne polimere spadajo metilceluloza, hidroksipropilceluloza, hidroksietilceluloza, etilhidroksietilceluloza in natrijeva karboksimetilceluloza. Med hidrofobne pa etilceluloza, hipromelozni acetat sukcionat, celulozni acetat in celulozni acetat propionat (8).

Hidrofobni polimer, kot je etilceluloza, zmanjša zmožnost vstopa vode v tableto. To lahko vpliva na raztpljanje določenih učinkovin, kot je metronidazol. Traconi in sodelavci so ugotovili, da dodatek etil celuloze zmanjša hitrost raztpljanja metronidazola, kar zmanjša njegovo hitrost sproščanja iz tablet. To ne spremeni reda sproščanja. Zmanjšanje hitrosti sproščanja je sorazmerno s povečanim deležem etil celuloze. Ta sorazmernost je prisotna

samo do določene meje, ko je ta meja dosežena, se hitrost sproščanja učinkovine poveča z večanjem deleža etil celuloze (9).

3.3.4 Substitucija verige hipromeloze

Vrsta in stopnja substitucije vplivata na hitrost hidratacije hipromeloze in difuzijo učinkovine iz tablete. Substituenti na stranski verigi spremenijo polarnost in temperaturo tališča polimera. Večje število polarnih skupin poveča topnost polimera v vodi. Večje kot je število hidroksilnih skupin, hitrejša je hidratacija polimera (10). Substituenti vplivajo tudi na moč gelskega sloja in na nabrekanje ter erozijo hipromeloze. Večja kot je enakomernost substituentov, večja je homogenost gelskega sloja, ki nastane pri nabrekanju. Večja homogenost gelskega sloja zmanjša difuzijo učinkovine (11).

3.3.5 Vpliv velikost delcev in deleža hipromeloze v tabletih

Velikost delcev hipromeloze vpliva na hitrost nastanka gelskega sloja. Manjši kot so delci, manjša je razdalja med njimi in hitrejši je nastanek gelskega sloja (12). Velikost delcev vpliva tudi na hitrost vstopa vode v tablet. Hitrost vstopa vode vpliva na hitrost sproščanja učinkovine (13). Heng in sodelavci so ugotovili, da je vpliv velikosti delcev odvisen tudi od deleža polimera v tabletih. Če je delež hipromeloze v tabletih pod 20 % (m/m), vpliva velikost delcev na mehanizem sproščanja učinkovine. Manjši kot so delci hipromeloze, večji je vpliv erozije na sproščanje zdravilne učinkovine iz tablet. Če je delež hipromeloze višji od 20 %, je sproščanje odvisno samo od difuzije (14). Ta pojav je posledica perkolačijske meje. Perkolacijska meja je delež polimera v tabletih, pod katerim ne pride do tvorbe homogenega gelskega sloja (8).

3.3.6 Vpliv stopnje viskoznosti hipromeloze

Viskoznost hipromeloze v raztopini je odvisna od kemijske strukture polimera, molekulske mase in interakcije s topilom (8). Stopnja viskoznosti hipromeloze vpliva na hitrost nastanka gelskega sloja. Večja kot je stopnja viskoznosti hipromeloze, hitrejše je nabrekanje stranskih verig, kar tvori močan gelski sloj. Močnejši kot je gelski sloj, počasnejše je sproščanje učinkovine (15). Campos-Aldrete in sodelavci so ugotovili, da je vpliv viskoznosti na sproščanje odvisen od deleža hipromeloze v tabletih. Če je delež hipromeloze nad 20 %, viskoznost nima vpliva na hitrost sproščanja. Nabrekanje in erozija tablet, ki vsebujejo hipromelozo, sta odvisna od stopnje viskoznosti hipromeloze. Večja kot je stopnja viskoznosti, večji je delež nabrekanja in manjši je delež erozije tablet (12).

3.3.7 Vpliv pomožnih snovi

Povečan delež pomožnih snovi v tabletih v večini primerov poveča hitrost sproščanja učinkovine (17). V primeru vodotopnih učinkovin lahko pomožne snovi vplivajo na nabrekanje in pomikanje posameznih front v tabletih (18). Levina in sodelavci so ugotovili, da imajo laktoza, mikrokristalna celuloza in škrob kot polnila, različen vpliv na sproščanje iz tablet s hipromelozo. Laktoza in mikrokristalna celuloza pospešita sproščanje iz tablet z 20 % vsebnostjo hipromeloze ne glede na topnost učinkovine, medtem ko škrob hitrost sproščanja učinkovine zmanjša. To je posledica sposobnosti škroba, da se vgradi v strukturo gela in ga naredi močnejšega (19). Primerjava topnih pomožnih snovi, kot je laktoza, in netopnih pomožnih snovi, kot je kalcijev hidrogenfosfat dihidrat, pokaže, da je hitrost sproščanja hitrejša, če se kot polnilo uporabi laktoza. To je posledica raztopljanja laktoze, kar zmanjša moč gelskega sloja (20).

3.3.8 Oblika in debelina tablete

Oblika in debelina tablete sta dva dejavnika, ki ju je potrebno upoštevati pri zagotavljanju ustreznegra profila sproščanja. Pri tem je pomembna površina tablete, ki pride v stik z medijem za sproščanje (21). Večje tablete imajo zaradi nastanka debelejšega gelskega sloja počasnejše sproščanje. Začetni obseg tablete je pomembnejši faktor kot začetna debelina tablete (22).

3.4 pH mikrookolja

pH mikrookolja je pH nasičene raztopine, ki obdaja delce učinkovine v gelskem sloju. pH gelske plasti, je lahko pomemben dejavnik, zlasti za učinkovine, kjer je topnost odvisna od pH (23). V gelski plasti se z raztopljanjem učinkovine, ki je šibka kislina ali baza, pojavi pH gradient. Ta gradient je odvisen od tipa zdravilne učinkovine. Če pri izdelavi tablete namesto zdravilne učinkovine uporabimo njeno sol, lahko to vpliva na pH v gelskem sloju. Ta sprememba pH lahko vpliva na topnost zdravilne učinkovine, kar nam lahko spremeni mehanizem sproščanja. Tako je v primeru zdravilne učinkovine, ki ni v obliki soli, je erozija tablete glavni mehanizem sproščanja, v primeru uporabe njene soli pa difuzija (24). Z dodatkom pH modulatorjev, kot sta natrijev hidrogenkarbonat ali magnezijev oksid, lahko v tabletih ustvarimo stabilno pH mikrookolje, ki je ugodno za raztopljanje šibkih kislin. To olajša sproščanje v kislih pogojih (25).

3.4.1 Vpliv medija za sproščanje

3.4.1.1 Vpliv ionske moči in pH medija na nabrekanje in erozijo tablet iz hipromeloze

Ionska moč medija močno vpliva na nabrekanje in na erozijo tablet narejenih iz hipromeloze. Z večanjem ionske moči medija za sproščanje se poveča čas, ki je potreben, da tableta doseže maksimalno mokro težo. Podobno se tudi zmanjša hitrost erozije tablete, če se ionska moč medija poveča. Vpliv ionske moči medija na nabrekanje in erozijo je manjši na hipromelozo, ki ima višjo molekulsko maso. Zmanjšanje hitrosti erozije je posledica izsoljevanja polimera. Z večanjem ionske moči medija morajo verige polimera tekmovati z ioni za vodo, ki je na voljo za hidratacijo polimera. Vpliv več valentnih ionov je večji. Hipromeloza kljub vplivom ionske moči medija do določene visoke koncentracije ionov ohrani sposobnost tvorbe gelskega sloja (26). Ko je ta visoka koncentracija dosežena, ioni motijo tvorbo koherentnega gelskega sloja (27).

Hipromeloza je neionski polimer. Kanavangh in Corrigan nista ugotovila korelacije med nabrekanjem in erozijo tablet iz hipromeloze in pH-jem medija (26).

3.4.1.2 Temperatura

Hidratacija hipromeloze je odvisna od temperature medija. Z večanjem temperature medija se zmanjša hidratacija hipromeloze. Posledično začne gelska plast izgubljati vodo. Interakcije med hidrofobnimi stranskimi verigami se povečajo, kar poveča viskoznost gelskega sloja (8).

3.5 Vpliv sladkorjev na sproščanje iz tablet narejenih iz hipromeloze

Saharoza ima močan vpliv na sproščanje iz tablet pri katerih se uporabi hipromeloza. Pri dosegu določene kritične koncentracije saharoze (S_{krit}) pride do pojava dvofaznega profila sproščanja. V prvi fazi je sproščanje nekaj časa upočasnjeno, nato pa pride do močne pospešitve sproščanja. Pri koncentracijah saharoze pod S_{krit} so ugotovili, da je sproščanje počasnejše kot v destilirani vodi. Pri koncentracijah nad S_{krit} pa so ugotovili, da je čas upočasnjene sproščanja z višanjem koncentracije saharoze vedno krajši. Pri kritičnih koncentracijah saharoze so opazili intenzivno nabrekanje tablete. Po nastanku nabrekle mase, se le-ta hitro razgradi in sprosti vso učinkovino (28).

Mikroskopska analiza nastanka gelskega sloja kaže, da pride pri koncentracijah saharoze pod S_{krit} do zveznega nastanka gelskega sloja enako kot v destilirani vodi. Razlika je v večji debelini gelskega sloja, kar razloži zmanjšanje hitrosti sproščanja učinkovine. Ko se koncentracija saharoze približuje S_{krit} , pride do nastanka iregularnih in močno nabreklih regij. Pri S_{krit} pride do močnega povečanja debeline začetnega gelskega sloja in do pojava delno nabreklih posameznih delcev, ki se močno razlikuje od zveznega gelskega sloja, ki ga opazimo v vodi. Pri koncentraciji nad S_{krit} je opazno pomanjkanje nabrekanja hipromeloze, kar nakazuje na močno zavrtje hidratacije le-te (28).

Williams in sodelavci so poleg saharoze preučili vpliv še nekaterih drugih sladkorjev na sproščanje. To so bili laktoza, D-galaktoza, D-glukoza in D-fruktoza. Tudi pri teh sladkorjih so bili opaženi podobni vplivi kot pri saharizi. Pri nižjih koncentracijah se je hitrost sproščanja zmanjšala, dokler koncentracija ni doseгла S_{krit} , nad katero pride do pojava dvofaznega profila sproščanja (28).

3.6 Načrtovanje tablet iz hipromeloze z večjo odpornostjo na vpliv sladkorjev v mediju

Williams in sodelavci so preučili, s spremembo katerih dejavnikov lahko pri sproščanju učinkovine iz tablet s hipromelozo, vplivamo na S_{krit} sladkorjev in tako izdelajo tablete, ki bi bile bolj odporne proti vplivom saharoze. To pomeni da bi se profil sproščanja iz teh tablet zelo malo ali nič spremenjal, z višanjem koncentracije sladkorjev v mediju. V ta namen so preučili, kakšen je vpliv izbire različnih polnil, velikosti delcev hipromeloze in vpliv viskoznosti hipromeloze na sproščanje (29).

3.6.1 Vpliv uporabe različnih polnil na sproščanje v saharoznem mediju

Kot polnila pri izdelavi tablet so preizkusili laktozo, glukozo, ksilozo, mikrokristalno celulozo in kombinacijo mikrokristalne celuloze ter laktoze. Pri tem so ugotovili, da laktoza, izraža najmanjšo odpornost na vpliv saharoze. Pri uporabi laktoze je bila S_{krit} 0,6 M, S_{krit} pri uporabi glukoze, je bila 0,65 M, medtem ko je bila S_{krit} , pri uporabi ksiloze 0,7 M. Kombinacija MCC-ja in laktoze, v kateremkoli razmerju, ni nudila izboljšane odpornosti proti vplivom saharoze. Z večanjem deleža MCC-ja se je čas, preden je nastopil razpad tablete, podaljšal. MCC, kot polnilo, je nudila najboljšo odpornost proti vplivom

saharoze. Pri koncentraciji saharoze 0,75 M se je manjše povečanje hitrosti sproščanja pojavilo po osmih urah (29).

3.6.2 Vpliv velikosti delcev hipromeloze na povečano odpornost proti vplivom saharoze v mediju

Vpliv velikosti delcev so preučili na štirih velikostnih frakcijah hipromeloze. Te frakcije so se delile na delce $<63 \mu\text{m}$, $63 \mu\text{m} - 90 \mu\text{m}$, $90 \mu\text{m} - 125 \mu\text{m}$ ter $>125 \mu\text{m}$. Pri primerjavi profilov sproščanja v 0,7 M saharazi, s profilom sproščanja nefrakcionirane hipromeloze, so ugotovili, da frakcija delcev med $63 \mu\text{m}$ in $90 \mu\text{m}$ daje podoben profil sproščanja, kot nefrakcionirana hipromeloza. V začetni fazi imamo dve uri upočasnjenega sproščanja, čemur sledi faza pospešenega sproščanja. Frakciji $90 \mu\text{m} - 125 \mu\text{m}$ in $>125 \mu\text{m}$ sta imeli zanimiv profil sproščanja. V začetni fazi so opazili pospešeno sproščanje, čemur je sledila faza upočasnjenega sproščanja. Pri frakciji $>125 \mu\text{m}$ je bila začetna faza pospešenega sproščanja mnogo bolj izražena. Frakcija $<63 \mu\text{m}$ je izražala upočasnjeno sproščanje (29).

3.6.3 Vpliv stopnje viskoznosti hipromeloze na povečano odpornost proti vplivom saharoze v mediju

Vpliv viskoznosti so preverili na treh različnih razredih hipromeloze. To so bili Methocel K100LV, K4M in K100M. Da bi preprečili vpliv velikosti delcev hipromeloze, so vpliv viskoznosti preučili na velikostni frakciji $63 \mu\text{m} - 90 \mu\text{m}$. Pri koncentraciji saharoze 0,7 M je prišlo do razpada tablet iz hipromeloze tipa K4M, medtem ko so tablete iz hipromeloze tipa K100LV, ki ima nižjo viskoznost od K4M in K100M omogočale upočasnjeno sproščanje cel čas trajanja poskusa. Pri koncentraciji 0,8 M pa so samo tablete, narejene iz tipa hipromeloze K100M, zagotavljale upočasnjeno sproščanje (29).

3.6.4 Skupno povečanje odpornosti tablet na vpliv saharoze v mediju

Začetne raziskave so se pričele na tabletah, ki so jih izdelali iz hipromeloze tipa K4M, kot polnilo pa so uporabi lakoza. Te tablete so imele S_{krit} pri 0,7 M raztopini saharoze. Tablete, s povečano odpornostjo na saharozo, pa so bile narejene iz velikostne frakcije $<63 \mu\text{m}$, kot polnilo se je uporabilo MCC, prav tako se je uporabila hipromeloza tipa K100M z višjo viskoznostjo. Te tablete so imele S_{krit} pri 1,0 M koncentraciji saharoze. S preprostimi

spremembami v sestavi tablete, se je potrebna koncentracija saharoze, za doseg S_{krit} , povečala za več kot 40 % (29).

4. NAMEN DELA

Diplomsko delo je del daljše raziskave, ki se opravlja na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko. Raziskava temelji na delu Williamsa in sodelavcev (27, 28, 29), ki so pri preučevanju sproščanja iz hidrofilnih ogrodnih tablet iz hipromeloze opazili, da sladkorji v mediju za sproščanje močno vplivajo na sproščanje iz tablet s hipromelozo. Raziskava se je razširila še na ostale možne komponente hrane in pijače. Dejavniki, ki se preiskujejo, so različni sladkorji (saharoza, glukoza, fruktoza), pektin, različne soli in vpliv pH v mediju za sproščanje.

Pri našem delu smo se odločili, da bomo preučili kakšna je kritična koncentracija saharoze v 0,001 M HCl pri kateri pride do pospešenega sproščanja paracetamola iz tablet s hipromelozo, kakšen je vpliv pektina v mediju na sproščanje iz tablet in kakšen je vpliv pektina v mediju na kritično koncentracijo saharoze v 0,001 M HCl. Preučili smo tudi, kakšen je vpliv pektina, če ga vgradimo v tableto skupaj s hipromelozo tipa 60SH-10000. Vplive saharoze smo preučili na dveh tipih tablet izdelanih iz hipromeloze 65SH-4000 (tip 1) in 60SH-10000 (tip 2), v koncentracijskem območju 90 g/l do 200 g/l saharoze.

5. MATERIALI IN METODE

5.1 Uporabljene snovi

- paracetamol; SigmaUltra, minimum 99,9%, Sigma-Aldrich, ZDA
- pektin; Genu^r, type B rapid set Z, batch number Gr 31664, CP Kelco, Danska
- HCl; Tritisol c=1 M,Merck KGaA, Nemčija
- NaOH; Tritosol c=1 M,Merck KGaA, Nemčija
- Metolose 60SH-10000; Shin-Etsu chemical Co.; lot. no. 1028018
- Metolose 65SH-4000; Shin-Etsu chemical Co.; lot. no. 8095545
- MCC; Avicel ph 200,Merck KGaA, Nemčija
- Mg-stearat, Ph. Eur 7th LEX, Slovenija
- Saharoza; Ph. Eur 7th, LEX, Slovenija

5.2 Uporabljena laboratorijska oprema

- Aparat za sproščanje USP2; Agilent Technologies 708DS, Disulution apparatus, Agilent Technologies, Nemčija
- Spektrofotometer UV-VIS; Agilent 8453, Agilent Technologies, Nemčija
- Magnetno mešalo Rotamix 550MMH, Slovenija
- Magnetno mešalo HI 190M, Slovenija
- pH meter; Mettler Toledo MP 220, Schwerzenbach, Švica
- Tehnica; Mettler Toledo Ag 245, Schwerzenbach, Švica
- Tehnica; Exacta 300Eb, Železniki Slovenija
- Avtomatska pipeta 100-1000µl, Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- Avtomat pipeta 10-100 µl, Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- Tabletirka na udarec Kilian SP 300, Kilian and Co GmbH, Nemčija
- Aparat za določanje trdnosti tablet, Vankel Edison NJ, ZDA

5.3 Izdelava tablet

Pri testih sproščanja smo uporabili tablete lastne izdelave. Tablete smo izdelovali ročno, tako da smo natehtali ustrezeno količino tabletne mase, jo prenesli v matrično vdolbino in stisnili tableto. Izdelali smo več tipov tablet. Sestava in lastnosti tablet ter nastavitev tabletirke so prikazani v preglednici III.

Preglednica III: Tip, sestava in lastnosti izdelanih tablet ter nastavitev tabletirke

| Tip tablete | Tip 1 | Tip 2 | Tip 3 | Tip 4 |
|--|--------------------------------|--------------------------------|---|---|
| Tip uporabljene HPMC | Metolose 65SH-4000 | Metolose 90SH-10000 | Metolose 90SH-10000 | Metolose 90SH-10000 |
| Masni delež HPMC | 35 % | 35 % | 35 % | 35 % |
| Masni delež paracetamola | 25 % | 25 % | 25 % | 25 % |
| Masni delež in tip polnila, ter lubrikanta | MCC 39,5 % Mg-stearata 0,5% | MCC 39,5 % Mg-stearata 0,5% | MCC 29,5 % pektin 10 % Mg-stearata 0,5% | MCC 19,5 % pektin 20 % Mg-stearata 0,5% |
| Masa natehte | 400 ± 10 mg | 400 ± 10 mg | 400 ± 10 mg | 400 ± 10 mg |
| Nastavitev zgornjega pečata | 10,5 mm | 10,6 mm | 10,6 mm | 10,6 mm |
| Nastavitev spodnjega pečata | 12,5 mm | 12,2 mm | 12,5 mm | 12,5 mm |
| Sila stiskanja | 16 kN | 29 kN | 24,5 kN | 27,5 kN |
| Trdnost tablet | 95 N | 55 N | 40 N | 30 N |

5.4 Priprava medijev za sproščanje

Pri testih sproščanja smo uporabljali 3 osnovne raztopine, v katerih smo raztopili ustrezeno količino saharoze. Osnovne raztopine so bile:

- 0,001 M HCl,
- 5 g/l pektina v 0,001 M HCl,
- 10 g/l pektina v 0,001 M HCl.

Priprava 0,001 M HCl

0,001 M HCl je raztopina, ki smo jo potrebovali v največji količini. Predstavlja nam je osnovo za pripravo vseh medijev za sproščanje. Pripravili smo jo tako, da smo v 5 l merilno bučko natočili nekaj destilirane vode in s pipeto dodali 5 ml 1 M HCl. Z destilirano vodo smo dopolnili do oznake in dobro premešali.

Priprava pektinskih raztopin v 0,001 M HCl

Osnovno raztopino pektina smo pripravili tako, da smo na magnetno mešalo nastavili čašo z nekaj 0,001 M HCl. Potem smo natehtali ustrezeno količino pektina, tako da je končna raztopina pektina v 0,001 M HCl imela koncentracijo 5 g/l ali 10 g/l. Natehto smo počasi med mešanjem dodajali v čašo z 0,001 M HCl. S počasnim dodajanjem zmanjšamo nastanek večjih skupkov. To raztopino smo čez noč pustili mešat na magnetnem mešalu, da se je pektin raztoplil. Raztopino smo naslednji dan kvantitativno prenesli v ustrezeno bučko, tako da smo glede na natehto dobili koncentracijo 5 g/l ali 10 g/l. Raztopino smo dopolnili do oznake z 0,001 M HCl.

Priprava saharoznih medijev za sproščanje

Sproščanje smo izvajali v treh paralelkah. Pri vsaki paralelki smo potrebovali 900 ml medija za sproščanje. Natehtali smo ustrezeno količino saharoze ter jo kvantitativno prenesli v bučko. V bučko smo nalili nekaj ustrezne osnovne raztopine in saharozo popolnoma raztoplili. Ko je bila sahariza popolnoma raztopljena, smo raztopino dopolnili z osnovnim medijem do oznake. Saharozni mediji, ki smo jih pripravili, so prikazani v preglednici IV.

Preglednica IV: Seznam vseh pripravljenih saharoznih in saharozno pektinskih medijev

| Saharozni mediji | Saharozno - pektinski mediji |
|--------------------------------|---|
| 90 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 120 g/l saharoze v 10 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 100 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 130 g/l saharoze v 5 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 110 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 130 g/l saharoze v 10 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 120 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 140 g/l saharoze v 5 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 130 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 140 g/l saharoze v 10 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 135 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 150 g/l saharoze v 5 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 140 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 150 g/l saharoze v 10 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 150 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 160 g/l saharoze v 5 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 160 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 160 g/l saharoze v 10 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 170 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 170 g/l saharoze v 5 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 180 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 170 g/l saharoze v 10 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 190 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 190 g/l saharoze v 5 g/l pektina v 0,001 M HCl |
| 200 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 190 g/l saharoze v 10 g/l pektina v 0,001 M HCl |

5.5 Test sproščanja

Poskus smo izvajali v aparaturi za sproščanje z vesli (USP2). Sproščanje smo izvajali pri $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, vesla so se vrtela s 100 RPM, čas trajanja poskusa je bil 300 min. Sproščanje smo izvajali v 900 ml medija za sproščanje.

Pred začetkom izvajanja sproščanja smo sistem segreli na delovno temperaturo. V ustreze posode smo z merilnim valjem odmerili 900 ml medija za sproščanje. Vzporedno smo delali z dvema različnima medijema in z vsakim medijem smo naredili tri paralelke. Medtem ko se je sistem za sproščanje segreval, smo pripravili tablete. Le te smo stehtali, mase zabeležili in tablete vstavili v žičko. Ko se je sistem segrel na $37,3^{\circ}\text{C}$, smo odvzeli nulti vzorec. Tablete, vstavljenе v žičko, smo ročno vstavili v ustreze posode in si zabeležili, v katero posodo smo vstavili katero tableto. Pri vstavljanju tablet v posode je bilo potrebno paziti, da tablete niso pobegnile iz žičke. Vzorčenje smo izvajali ročno v ustreznih časovnih intervalih. S plastično brizgo smo odvzeli 5 ml vzorca in ga prefiltrirali skozi filter velikosti $0,45 \mu\text{m}$ ali zaporedoma skozi dva filtra $0,45 \mu\text{m}$ in $0,20 \mu\text{m}$, glede na vrsto medija, ki smo ga uporabili. Vzorce smo z destilirano vodo redčili v razmerju 1:10. Razredčenim vzorcem smo pomerili absorbanco pri 243 nm na Uv-Vis spektrometru. Koncentracijo sproščenega paracetomola smo izračunali na podlagi umeritvene krivulje.

5.6 Vzorčenje in priprava vzorca

Vzorčenje smo izvajali ročno, z uporabo 5 ml brizge. Vzorce smo jemali v naslednjih časovnih točkah 0 min, 20 min, 40 min, 60 min, 90 min, 120 min, 150 min, 180 min, 240 min in 300 min. Enkratna količina odvzetega vzorca je bila 5 ml. Vzorec smo glede na medij filtrirali skozi $0,45 \mu\text{m}$ za $0,001 \text{ M HCl}$ ter skozi $0,45 \mu\text{m}$ in $0,20 \mu\text{m}$ za pektinske medije. Pri pektinskih medijih smo naleteli na problem. Ročno filtriranje je bilo skoraj nemogoče, zato smo se odločili, da bomo vzorce s pektinskimi mediji najprej razredčili in nato filtrirali. Redčenje smo opravili z destilirano vodo v razmerju 1:10. Razredčene in prefiltrirane vzorce smo pomerili na UV-VIS spektrometru pri 243 nm. Koncentracijo učinkovine v vzorcu smo izračunali na podlagi umeritvene krivulje.

5.7 Priprava umeritvenih krivulj za paracetamol

Umeritvene krivulje smo pripravili tako, da smo natehtali $10 \pm 1 \text{ mg}$ standarda paracetamola in ga kvantitativno prenesli v 100 ml bučko. Paracetamol smo potem raztopili v ustreznem mediju za sporoščanje, katerega smo predhodno razredčili z destilirano vodo v razmerju 1:10. Iz te osnovne raztopine smo pripravili raztopine s koncentracijo 2 mg/l , 5 mg/l , 8 mg/l , 10 mg/l . Za redčenje smo uporabili desetkrat razredčen medij. Tem redčitvam smo izmerili absorbanco pri 243 nm in na podlagi meritev, z uporabo linerane regresije določili umeritveno krivuljo. Umeritvenim krivuljam smo določili tudi Pearsonov koeficient korelacije R^2 .

5.8 Izračun deleža sproščene učinkovine

Delež sproščene učinkovine ob času vzorčenja smo določili po naslednjem postopku.

1. Koncentracijo paracetamola v vzorcu ob času t (c_t) smo izračunali na podlagi umeritvene krivulje, ki smo jo določili za medij. Pri izračunu koncentracije smo upoštevali tudi faktor redčenja, ki smo ga opravili.
2. Maso sproščene učinkovine ob času t izračunamo po enačbi 1.

$$m_t = c_t \times V_t + V_{vz} \times (c_1 + c_2 + c_3 + \dots + c_{n-1}) \quad (\text{enačba 1})$$

Pri izračunu je potrebno upoštevati, da se nam volumen medija za sproščanje z vsakim vzorčenjem zmanjša in da z vsakim vzorčenjem iz medija odstranimo del učinkovine. Dejanski volumen ob času vzorčenja izračunamo po enačbi 2.

$$V_t = V_0 - V_{vz} \times (n-1) \quad (\text{enačba 2})$$

3. Delež sproščene učinkovine ob času t izračunamo po enačbi 3

$$\% = (m_t / D_d) \times 100 \% \quad (\text{enačba 3})$$

Za izračun deleža sproščene učinkovine uporabimo izračunan odmerek v tableti in ne teoretičnega.

$$D_d = D_t \times M_{tab} / M_{teo} \quad (\text{enačba 4})$$

Legenda simbolov

| | | |
|-----------|---|--|
| m_t | - | masa sproščene učinkovine ob času t (mg) |
| c_t | - | koncentracija učinkovine v vzorcu ob času t (mg/l) |
| V_t | - | volumen medija ob času t (l) |
| V_{vz} | - | volumen vzorca 5 ml |
| n | - | zaporedno število vzorca |
| D_d | - | izračunana masa učinkovine v tableti (mg) |
| D_t | - | teoretična masa učinkovine v tableti (100 mg) |
| M_{tab} | - | masa tablete (mg) |
| M_{teo} | - | teoretična masa tablete (400 mg) |

6. REZULTATI

6.1 Umeritvene krivulje

Za vsak uporabljen medij smo iz standardnih raztopin paracetamola, z znano koncentracijo in iz izmerjene absorbance teh raztopin izračunali umeritvene krivulje paracetamola v uporabljenih medijih. Te umeritvene krivulje so predstavljene v preglednici V. Poleg umeritvene krivulje smo za vsako umeritveno krivuljo določili še Pearsonov koeficient korelacije (R^2). Absorbanco smo merili pri 243 nm.

Preglednica V: Enačbe umeritvenih krivulj pri vseh uporabljenih medijih, razredčenih v razmerju 1:10, z destilirano vodo.

| Vrsta medija | Redčitev z destilirano vodo | Enačba umeritvene krivulje c(mg/l) | R^2 |
|--|-----------------------------|------------------------------------|--------|
| 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0647c-0,0075 | 0,9992 |
| 90 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,645c+0,0093 | 0,9998 |
| 100 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0576c+0,0059 | 0,9994 |
| 110 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0633c-0,0121 | 0,999 |
| 120 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0624c+0,0037 | 0,9997 |
| 130 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0608c-0,00006 | 0,9997 |
| 135 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0629c+0,0153 | 0,999 |
| 140 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0633c+0,004 | 0,9995 |
| 150 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0611c+0,0019 | 0,9994 |
| 160 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0604c-0,0017 | 0,9996 |
| 170 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0564c+0,0077 | 0,9993 |
| 180 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0603c+0,0013 | 0,9998 |
| 190 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0597c-0,0025 | 1 |
| 200 g/l saharoze v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0596c+0,0005 | 0,9999 |
| 5 g/l pektina v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0566c-0,0112 | 0,9991 |
| 10 g/l pektina v 0,001 M HCl | 1:10 | A=0,0607c-0,0126 | 0,9992 |
| 120 g/l saharoze v 5 g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0631c-0,0059 | 0,9992 |
| 120 g/l saharoze v 10 g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0559c-0,0093 | 0,9992 |
| 130 g/l saharoze v 5 g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,053c+0,0031 | 0,9992 |
| 130 g/l saharoze v 10g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0528c-0,00059 | 0,9992 |
| 140 g/l saharoze v 5g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0551c+0,0024 | 0,9992 |
| 140 g/l saharoze v 10g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0557c-0,0101 | 0,9991 |
| 150 g/l saharoze v 5 g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0624c+0,0071 | 0,9998 |
| 150 g/l saharoze v 10g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0576c-0,0131 | 0,9992 |
| 160 g/l saharoze v 5g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0623c-0,0057 | 0,9998 |
| 160 g/l saharoze v 10g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0625c-0,0017 | 0,9996 |
| 170 g/l saharoze v 5g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0565c+0,0107 | 0,9991 |
| 170 g/l saharoze v 10g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0572c+0,0119 | 0,999 |
| 190 g/l saharoze v 5g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,0606c-0,008 | 0,9991 |
| 190 g/l saharoze v 10g/l pektina v 0,001M HCl | 1:10 | A=0,058c-0,016 | 0,9991 |

6.2 Profili sproščanja

Profili sproščanja za posamezni tip tablete so prikazani v preglednicah VI-VIII. V posameznem mediju smo opravili 3 do 5 paralelk, katerim smo izračunali povprečno vrednost in standardno deviacijo.

Preglednica VI: Profili sproščanja za tablete tipa 1, pri katerih smo uporabili hipromelozo tipa 65SH-4000. Prikazane so posamezne paralelke, tip uporabljenega medija, povprečna vrednost in standardna deviacija.

| Medij | 0,001M HCl | | | Tip tablet | Tip 1 65SH-4000 | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|------------|-----------------|--------------------|----------------------|
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 12,474 | 11,745 | 11,531 | | | 11,917 | 0,494 |
| 40 | 17,851 | 19,931 | 17,225 | | | 18,336 | 1,417 |
| 60 | 21,925 | 21,238 | 20,494 | | | 21,219 | 0,715 |
| 90 | 28,089 | 29,809 | 26,217 | | | 28,039 | 1,797 |
| 120 | 32,143 | 32,004 | 30,776 | | | 31,641 | 0,752 |
| 150 | 37,462 | 35,577 | 36,788 | | | 36,609 | 0,955 |
| 180 | 42,233 | 38,423 | 41,215 | | | 40,624 | 1,973 |
| 240 | 46,405 | 43,903 | 43,857 | | | 44,722 | 1,458 |
| 300 | 54,304 | 52,561 | 50,427 | | | 52,431 | 1,941 |
| Medij | Saharoza 90g/l v 0,001M HCl | | | Tip tablet | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 16,368 | 16,590 | 15,853 | | | 16,270 | 0,378 |
| 40 | 26,622 | 26,023 | 24,948 | | | 25,865 | 0,848 |
| 60 | 30,571 | 30,443 | 27,818 | | | 29,611 | 1,554 |
| 90 | 36,578 | 34,009 | 32,776 | | | 34,454 | 1,940 |
| 120 | 39,431 | 38,344 | 36,309 | | | 38,028 | 1,585 |
| 150 | 43,621 | 41,002 | 39,715 | | | 41,446 | 1,991 |
| 180 | 46,925 | 42,706 | 41,991 | | | 43,874 | 2,666 |
| 240 | 50,366 | 45,183 | 47,799 | | | 47,783 | 2,591 |
| 300 | 56,998 | 55,553 | 61,429 | | | 57,993 | 3,062 |
| Medij | Saharoza 100g/l v 0,001M HCl | | | Tip tablet | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 15,390 | 16,913 | 17,542 | | | 16,615 | 1,107 |

| | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|-------------|-----------------|--------------------|----------------------|
| 40 | 21,122 | 23,125 | 24,730 | | | 22,992 | 1,808 |
| 60 | 24,877 | 27,090 | 29,831 | | | 27,266 | 2,482 |
| 90 | 31,713 | 32,321 | 35,102 | | | 33,045 | 1,807 |
| 120 | 39,009 | 41,640 | 42,192 | | | 40,947 | 1,700 |
| 150 | 41,475 | 43,899 | 46,130 | | | 43,835 | 2,328 |
| 180 | 44,771 | 47,074 | 47,071 | | | 46,305 | 1,329 |
| 240 | 51,030 | 52,900 | 56,255 | | | 53,395 | 2,648 |
| 300 | 64,234 | 58,956 | 60,730 | | | 61,307 | 2,686 |
| Medij | Saharoza 110g/l v 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Cas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 18,833 | 15,637 | 12,604 | 18,833 | 15,637 | 16,309 | 2,616 |
| 40 | 27,603 | 23,197 | 17,545 | 27,603 | 23,197 | 23,829 | 4,147 |
| 60 | 27,757 | 30,347 | 21,950 | 27,757 | 30,347 | 27,631 | 3,430 |
| 90 | 60,414 | 39,757 | 28,573 | 60,414 | 39,757 | 45,783 | 14,115 |
| 120 | 84,640 | 59,777 | 32,827 | 84,640 | 59,777 | 64,332 | 21,557 |
| 150 | 99,004 | 77,854 | 36,632 | 99,004 | 77,854 | 78,070 | 25,464 |
| 180 | 105,867 | 84,663 | 40,550 | 105,867 | 84,663 | 84,322 | 26,668 |
| 240 | 103,837 | 93,028 | 45,428 | 103,837 | 93,028 | 87,831 | 24,312 |
| 300 | 100,313 | 94,534 | 47,246 | 100,313 | 94,534 | 87,388 | 22,625 |
| Medij | Saharoza 120g/l v 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Cas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 13,583 | 13,376 | 13,094 | | | 13,351 | 0,245 |
| 40 | 19,749 | 19,367 | 19,082 | | | 19,399 | 0,335 |
| 60 | 24,688 | 31,580 | 23,652 | | | 26,640 | 4,309 |
| 90 | 38,203 | 75,990 | 39,503 | | | 51,232 | 21,451 |
| 120 | 50,668 | 91,083 | 56,473 | | | 66,075 | 21,851 |
| 150 | 61,888 | 92,765 | 72,396 | | | 75,683 | 15,699 |
| 180 | 76,864 | 91,132 | 84,036 | | | 84,011 | 7,134 |
| 240 | 102,647 | 96,955 | 91,480 | | | 97,028 | 5,584 |
| 300 | 99,563 | 93,062 | 95,059 | | | 95,895 | 3,330 |
| Medij | Saharoza 130g/l v 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Cas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 2,371 | 1,862 | 0,348 | 15,315 | 15,715 | 7,122 | 7,699 |
| 40 | 17,193 | 31,532 | 4,068 | 22,574 | 20,712 | 19,216 | 9,984 |
| 60 | 32,552 | 67,978 | 8,749 | 38,923 | 30,161 | 35,673 | 21,326 |
| 90 | 61,241 | 80,114 | 17,595 | 70,817 | 55,084 | 56,970 | 23,977 |

| | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|-------------|-----------------|--------------------|----------------------|
| 120 | 82,983 | 85,008 | 26,990 | 91,381 | 77,522 | 72,777 | 26,071 |
| 150 | 85,150 | 83,725 | 39,704 | 99,202 | 83,326 | 78,222 | 22,517 |
| 180 | 83,577 | 86,525 | 42,841 | 103,768 | 93,876 | 82,118 | 23,298 |
| 240 | 92,748 | 101,384 | 86,281 | 102,803 | 97,308 | 96,105 | 6,745 |
| 300 | 97,292 | 101,584 | 101,316 | 103,591 | 99,941 | 100,745 | 2,329 |
| Medij | Saharoza 135g/l v 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 11,818 | 19,595 | 10,250 | | | 13,888 | 5,005 |
| 40 | 20,295 | 26,800 | 23,594 | | | 23,563 | 3,253 |
| 60 | 40,862 | 37,375 | 55,507 | | | 44,581 | 9,621 |
| 90 | 75,838 | 91,231 | 85,537 | | | 84,202 | 7,783 |
| 120 | 86,997 | 98,186 | 98,040 | | | 94,408 | 6,418 |
| 150 | 90,435 | 98,023 | 94,493 | | | 94,317 | 3,797 |
| 180 | 95,042 | 95,937 | 94,066 | | | 95,015 | 0,936 |
| 240 | 97,837 | 100,848 | 95,894 | | | 98,193 | 2,496 |
| 300 | 97,961 | 102,969 | 94,180 | | | 98,370 | 4,409 |
| Medij | Saharoza 140g/l v 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 15,247 | 24,585 | 21,288 | 13,066 | 12,640 | 17,365 | 5,311 |
| 40 | 23,268 | 77,156 | 46,095 | 28,290 | 20,561 | 39,074 | 23,497 |
| 60 | 38,176 | 88,857 | 83,063 | 59,342 | 52,993 | 64,486 | 21,153 |
| 90 | 78,421 | 93,004 | 88,097 | 83,779 | 85,128 | 85,686 | 5,387 |
| 120 | 83,956 | 98,118 | 93,977 | 92,030 | 85,220 | 90,660 | 5,980 |
| 150 | 94,712 | 94,145 | 94,818 | 94,440 | 92,934 | 94,210 | 0,760 |
| 180 | 94,189 | 96,930 | 95,545 | 97,463 | 93,869 | 95,599 | 1,599 |
| 240 | 96,387 | 99,402 | 98,044 | 86,629 | 91,695 | 94,431 | 5,243 |
| 300 | 95,228 | 97,912 | 98,746 | 92,306 | 86,002 | 94,039 | 5,152 |
| Medij | Saharoza 150g/l v 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 10,165 | 12,882 | 17,692 | | | 13,580 | 3,811 |
| 40 | 17,356 | 28,145 | 75,333 | | | 40,278 | 30,834 |
| 60 | 52,148 | 85,215 | 96,177 | | | 77,847 | 22,921 |
| 90 | 93,828 | 103,212 | 99,652 | | | 98,897 | 4,738 |
| 120 | 101,587 | 105,213 | 109,043 | | | 105,281 | 3,729 |
| 150 | 109,863 | 112,474 | 109,463 | | | 110,600 | 1,635 |
| 180 | 110,305 | 104,414 | 110,814 | | | 108,511 | 3,557 |

| | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|------------|-----------------|--------------------|----------------------|
| 240 | 108,247 | 108,557 | 114,855 | | | 110,553 | 3,729 |
| 300 | 101,750 | 100,415 | 107,112 | | | 103,092 | 3,544 |
| Medij | Saharoza 160g/l v 0,001M HCl | | | Tip tablet | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 8,887 | 6,890 | 9,394 | | | 8,390 | 1,324 |
| 40 | 44,021 | 46,826 | 39,201 | | | 43,349 | 3,857 |
| 60 | 79,392 | 63,518 | 66,774 | | | 69,895 | 8,385 |
| 90 | 105,578 | 85,006 | 88,448 | | | 93,011 | 11,019 |
| 120 | 105,876 | 94,197 | 101,517 | | | 100,530 | 5,902 |
| 150 | 108,729 | 95,673 | 101,745 | | | 102,049 | 6,533 |
| 180 | 104,936 | 100,030 | 103,801 | | | 102,922 | 2,568 |
| 240 | 110,707 | 103,657 | 104,560 | | | 106,308 | 3,836 |
| 300 | 101,028 | 103,571 | 100,254 | | | 101,617 | 1,735 |
| Medij | Saharoza 170g/l v 0,001M HCl | | | Tip tablet | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 14,256 | 17,006 | 91,764 | | | 41,009 | 43,977 |
| 40 | 81,292 | 94,704 | 110,369 | | | 95,455 | 14,553 |
| 60 | 97,060 | 108,376 | 117,821 | | | 107,752 | 10,395 |
| 90 | 105,154 | 111,447 | 116,065 | | | 110,889 | 5,477 |
| 120 | 106,736 | 114,041 | 111,914 | | | 110,897 | 3,757 |
| 150 | 109,060 | 115,009 | 115,872 | | | 113,314 | 3,709 |
| 180 | 108,066 | 112,627 | 118,314 | | | 113,002 | 5,134 |
| 240 | 106,361 | 117,219 | 113,812 | | | 112,464 | 5,553 |
| 300 | 106,870 | 112,153 | 115,541 | | | 111,521 | 4,370 |
| Medij | 0,001M HCl+ 5g pektin | | | Tip tablet | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 6,240 | 9,754 | 10,677 | | | 8,890 | 2,341 |
| 40 | 12,196 | 14,152 | 14,345 | | | 13,564 | 1,189 |
| 60 | 19,824 | 20,000 | 18,570 | | | 19,465 | 0,780 |
| 90 | 24,048 | 24,445 | 23,603 | | | 24,032 | 0,421 |
| 120 | 29,311 | 32,996 | 29,530 | | | 30,612 | 2,067 |
| 150 | 36,003 | 36,323 | 36,568 | | | 36,298 | 0,284 |
| 180 | 36,950 | 39,263 | 40,110 | | | 38,774 | 1,636 |
| 240 | 46,742 | 49,594 | 45,529 | | | 47,288 | 2,087 |
| 300 | 50,863 | 54,847 | 52,703 | | | 52,804 | 1,994 |
| Medij | 0,001M HCl+ 10g pektin | | | Tip tablet | Tip 1 65SH-4000 | | |

| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
|-----------|--|-----------|-----------|-------------|-----------------|--------------------|----------------------|
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 11,488 | 10,249 | 17,277 | | | 13,005 | 3,752 |
| 40 | 14,399 | 15,487 | 18,489 | | | 16,125 | 2,118 |
| 60 | 18,851 | 20,239 | 21,616 | | | 20,235 | 1,383 |
| 90 | 23,037 | 22,959 | 25,351 | | | 23,783 | 1,359 |
| 120 | 29,833 | 25,591 | 29,181 | | | 28,202 | 2,284 |
| 150 | 31,536 | 31,548 | 30,498 | | | 31,194 | 0,603 |
| 180 | 32,295 | 30,719 | 34,492 | | | 32,502 | 1,895 |
| 240 | 40,530 | 36,328 | 43,643 | | | 40,167 | 3,671 |
| 300 | 42,406 | 41,448 | 47,324 | | | 43,726 | 3,152 |
| Medij | 120g saharoze + 5g pektina 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 5,684 | 6,044 | 5,856 | 6,590 | 6,976 | 6,230 | 0,538 |
| 40 | 12,433 | 13,489 | 13,365 | 7,383 | 16,471 | 12,628 | 3,302 |
| 60 | 15,906 | 22,405 | 21,455 | 19,186 | 24,515 | 20,693 | 3,291 |
| 90 | 23,087 | 36,036 | 32,554 | 28,451 | 63,193 | 36,664 | 15,595 |
| 120 | 32,588 | 58,406 | 57,604 | 58,300 | 86,106 | 58,601 | 18,936 |
| 150 | 39,939 | 62,650 | 69,896 | 71,867 | 87,585 | 66,387 | 17,358 |
| 180 | 60,566 | 85,839 | 88,162 | 83,091 | 92,906 | 82,113 | 12,572 |
| 240 | 89,416 | 90,268 | 92,711 | 88,039 | 97,581 | 91,603 | 3,750 |
| 300 | 96,131 | 92,795 | 98,543 | 96,894 | 97,873 | 96,447 | 2,240 |
| Medij | 120g saharoze + 10g pektina 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 7,995 | 4,918 | 5,828 | 6,333 | 11,704 | 7,356 | 2,676 |
| 40 | 12,320 | 10,196 | 11,817 | 15,707 | 14,267 | 12,861 | 2,154 |
| 60 | 12,578 | 9,631 | 12,161 | 20,859 | 23,988 | 15,843 | 6,211 |
| 90 | 22,870 | 21,705 | 23,690 | 24,919 | 28,833 | 24,403 | 2,740 |
| 120 | 32,063 | 30,496 | 22,748 | 44,022 | 37,776 | 33,421 | 7,995 |
| 150 | 33,204 | 38,858 | 28,064 | 47,581 | 40,441 | 37,630 | 7,409 |
| 180 | 34,900 | 49,840 | 33,354 | 58,717 | 59,091 | 47,180 | 12,490 |
| 240 | 58,986 | 62,481 | 57,043 | 64,480 | 64,932 | 61,584 | 3,456 |
| 300 | 69,889 | 82,341 | 81,287 | 89,202 | 92,945 | 83,133 | 8,840 |
| Medij | 140g saharoze + 5g pektina 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |

| | | | | | | | |
|-----------|--|-----------|-----------|-------------|-----------------|--------------------|----------------------|
| 20 | -0,165 | 0,021 | 1,150 | | | 0,335 | 0,712 |
| 40 | 17,171 | 12,180 | 15,737 | | | 15,029 | 2,569 |
| 60 | 39,113 | 42,351 | 40,752 | | | 40,738 | 1,619 |
| 90 | 71,029 | 79,577 | 61,691 | | | 70,766 | 8,946 |
| 120 | 90,386 | 99,041 | 94,155 | | | 94,527 | 4,339 |
| 150 | 91,976 | 99,325 | 96,671 | | | 95,990 | 3,721 |
| 180 | 94,254 | 101,426 | 99,895 | | | 98,525 | 3,777 |
| 240 | 92,303 | 104,599 | 102,406 | | | 99,769 | 6,558 |
| 300 | 96,239 | 102,768 | 105,074 | | | 101,360 | 4,583 |
| Medij | 140g saharoze + 10g pektína 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 7,918 | 7,234 | 7,422 | | | 7,525 | 0,353 |
| 40 | 20,745 | 15,742 | 7,991 | | | 14,826 | 6,426 |
| 60 | 34,487 | 27,796 | 15,250 | | | 25,844 | 9,766 |
| 90 | 52,440 | 54,731 | 28,442 | | | 45,204 | 14,562 |
| 120 | 71,718 | 59,555 | 37,388 | | | 56,221 | 17,406 |
| 150 | 84,669 | 66,185 | 51,647 | | | 67,501 | 16,550 |
| 180 | 85,350 | 82,595 | 57,031 | | | 74,992 | 15,615 |
| 240 | 97,928 | 97,448 | 106,776 | | | 100,717 | 5,252 |
| 300 | 99,285 | 100,342 | 114,538 | | | 104,722 | 8,518 |
| Medij | 170g/l saharoze + 5g/l pektína 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 14,773 | 24,900 | 51,251 | | | 30,308 | 18,830 |
| 40 | 62,527 | 71,470 | 97,055 | | | 77,017 | 17,920 |
| 60 | 96,308 | 100,445 | 106,899 | | | 101,217 | 5,338 |
| 90 | 111,469 | 110,801 | 109,190 | | | 110,487 | 1,172 |
| 120 | 110,120 | 106,054 | 107,748 | | | 107,974 | 2,042 |
| 150 | 109,049 | 109,202 | 104,900 | | | 107,717 | 2,441 |
| 180 | 107,726 | 107,600 | 110,644 | | | 108,657 | 1,722 |
| 240 | 112,128 | 110,226 | 108,464 | | | 110,273 | 1,833 |
| 300 | 112,425 | 109,488 | 110,732 | | | 110,882 | 1,474 |
| Medij | 170g/l saharoze + 10g/l pektína 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 1 65SH-4000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 25,398 | 28,217 | 43,085 | | | 32,233 | 9,503 |
| 40 | 49,102 | 53,109 | 69,962 | | | 57,391 | 11,069 |
| 60 | 67,462 | 73,967 | 99,013 | | | 80,147 | 16,659 |

| | | | | | | | |
|-----|---------|---------|---------|--|--|---------|--------|
| 90 | 83,467 | 83,145 | 106,456 | | | 91,023 | 13,367 |
| 120 | 112,080 | 110,152 | 108,890 | | | 110,374 | 1,607 |
| 150 | 109,773 | 106,838 | 109,446 | | | 108,686 | 1,608 |
| 180 | 111,521 | 108,772 | 110,177 | | | 110,157 | 1,374 |
| 240 | 112,611 | 110,313 | 111,694 | | | 111,539 | 1,157 |
| 300 | 112,764 | 108,913 | 110,037 | | | 110,571 | 1,980 |

Preglednica VII: Profili sproščanja za tablete tipa 2, pri katerih smo uporabili hipromelozo tipa 60SH-10000. Prikazane so posamezne paralelke, tip uporabljenega medija, povprečna vrednost in standardna deviacija.

| Medij | 0,001M HCl | | | Tip tablet | Tip 2 60SH-10000 | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|------------|------------------|--------------------|----------------------|
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 11,444 | 15,328 | 14,609 | | | 13,794 | 2,066 |
| 40 | 19,411 | 20,121 | 19,254 | | | 19,595 | 0,462 |
| 60 | 24,193 | 25,281 | 23,800 | | | 24,425 | 0,767 |
| 90 | 30,449 | 31,919 | 30,030 | | | 30,799 | 0,992 |
| 120 | 35,067 | 36,812 | 34,386 | | | 35,422 | 1,251 |
| 150 | 38,917 | 40,097 | 38,289 | | | 39,101 | 0,918 |
| 180 | 42,507 | 43,426 | 42,773 | | | 42,902 | 0,473 |
| 240 | 47,342 | 50,429 | 50,033 | | | 49,268 | 1,680 |
| 300 | 53,816 | 58,388 | 54,345 | | | 55,516 | 2,501 |
| Medij | 90g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablet | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 24,693 | 34,106 | 26,550 | | | 28,450 | 4,986 |
| 40 | 33,920 | 49,067 | 36,306 | | | 39,764 | 8,144 |
| 60 | 37,908 | 58,074 | 46,006 | | | 47,329 | 10,148 |
| 90 | 47,413 | 68,524 | 55,078 | | | 57,005 | 10,687 |
| 120 | 52,959 | 77,542 | 65,443 | | | 65,315 | 12,292 |
| 150 | 58,605 | 83,369 | 69,932 | | | 70,635 | 12,397 |
| 180 | 61,150 | 89,290 | 73,434 | | | 74,625 | 14,108 |
| 240 | 71,332 | 95,997 | 87,049 | | | 84,792 | 12,486 |
| 300 | 74,031 | 104,740 | 92,969 | | | 90,580 | 15,493 |
| Medij | 130g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablet | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |

| | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|-------------|------------------|--------------------|----------------------|
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 9,023 | 4,800 | 4,263 | | | 6,029 | 2,607 |
| 40 | 20,319 | 13,519 | 13,029 | | | 15,622 | 4,074 |
| 60 | 26,859 | 22,035 | 18,818 | | | 22,571 | 4,047 |
| 90 | 37,043 | 28,651 | 27,048 | | | 30,914 | 5,368 |
| 120 | 42,659 | 35,175 | 35,353 | | | 37,729 | 4,270 |
| 150 | 55,644 | 45,800 | 44,590 | | | 48,678 | 6,063 |
| 180 | 60,617 | 51,087 | 50,981 | | | 54,228 | 5,533 |
| 240 | 69,861 | 60,328 | 59,075 | | | 63,088 | 5,899 |
| 300 | 76,093 | 69,561 | 77,794 | | | 74,482 | 4,346 |
| Medij | 140g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 26,914 | 10,839 | 43,467 | 42,004 | 15,973 | 27,839 | 14,795 |
| 40 | 38,612 | 22,805 | 84,114 | 70,076 | 23,509 | 47,823 | 27,902 |
| 60 | 41,761 | 28,565 | 93,894 | 86,677 | 30,134 | 56,206 | 31,628 |
| 90 | 51,073 | 35,927 | 95,830 | 100,805 | 39,481 | 64,623 | 31,313 |
| 120 | 57,696 | 42,635 | 103,518 | 100,839 | 44,807 | 69,899 | 30,039 |
| 150 | 66,253 | 46,319 | 99,018 | 106,041 | 47,909 | 73,108 | 28,087 |
| 180 | 71,913 | 59,234 | 102,503 | 106,488 | 50,442 | 78,116 | 25,301 |
| 240 | 78,570 | 69,047 | 103,834 | 103,525 | 67,822 | 84,560 | 17,943 |
| 300 | 86,050 | 71,733 | 104,909 | 107,477 | 72,786 | 88,591 | 17,054 |
| Medij | 150g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 12,996 | 16,383 | 18,238 | | | 15,872 | 2,658 |
| 40 | 22,719 | 21,445 | 29,276 | | | 24,480 | 4,202 |
| 60 | 30,796 | 28,389 | 37,304 | | | 32,163 | 4,612 |
| 90 | 39,193 | 36,157 | 45,075 | | | 40,142 | 4,534 |
| 120 | 43,584 | 45,176 | 51,923 | | | 46,894 | 4,427 |
| 150 | 51,111 | 47,591 | 56,011 | | | 51,571 | 4,229 |
| 180 | 56,939 | 52,192 | 60,742 | | | 56,625 | 4,284 |
| 240 | 68,173 | 59,719 | 69,314 | | | 65,736 | 5,242 |
| 300 | 75,432 | 70,072 | 76,810 | | | 74,105 | 3,559 |
| Medij | 160g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 17,801 | 33,106 | 18,541 | 15,112 | 11,315 | 19,175 | 8,286 |
| 40 | 30,293 | 106,387 | 30,442 | 23,773 | 20,919 | 42,363 | 36,029 |

| | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|-------------|------------------|--------------------|----------------------|
| 60 | 38,502 | 111,298 | 36,914 | 31,944 | 27,047 | 49,141 | 35,036 |
| 90 | 48,624 | 107,332 | 45,165 | 39,567 | 34,649 | 55,068 | 29,700 |
| 120 | 56,219 | 108,744 | 71,739 | 43,418 | 43,096 | 64,643 | 27,299 |
| 150 | 62,175 | 108,182 | 87,672 | 54,752 | 48,250 | 72,206 | 25,063 |
| 180 | 68,179 | 108,536 | 87,951 | 51,050 | 51,679 | 73,479 | 24,722 |
| 240 | 77,654 | 106,328 | 98,687 | 59,264 | 54,618 | 79,310 | 23,020 |
| 300 | 84,984 | 109,385 | 108,030 | 65,963 | 55,677 | 84,808 | 24,223 |
| Medij | 170g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 59,470 | 10,516 | 11,792 | 8,440 | 11,101 | 20,264 | 21,952 |
| 40 | 106,737 | 20,636 | 19,644 | 17,875 | 19,816 | 36,942 | 39,030 |
| 60 | 109,586 | 27,594 | 106,355 | 24,000 | 26,723 | 58,852 | 44,873 |
| 90 | 112,545 | 35,755 | 113,844 | 32,363 | 33,331 | 65,568 | 43,497 |
| 120 | 110,638 | 47,488 | 111,508 | 40,783 | 42,864 | 70,656 | 36,976 |
| 150 | 113,326 | 50,386 | 111,090 | 49,783 | 49,181 | 74,753 | 34,203 |
| 180 | 112,650 | 60,117 | 110,628 | 51,283 | 53,812 | 77,698 | 31,158 |
| 240 | 111,138 | 70,576 | 116,453 | 61,485 | 63,209 | 84,572 | 26,960 |
| 300 | 114,262 | 76,121 | 115,379 | 70,604 | 72,223 | 89,718 | 23,007 |
| Medij | 180g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 22,662 | 102,720 | 99,070 | 18,960 | 12,204 | 51,123 | 45,608 |
| 40 | 34,737 | 108,477 | 105,381 | 99,605 | 104,896 | 90,619 | 31,402 |
| 60 | 42,959 | 104,995 | 106,724 | 109,910 | 101,513 | 93,220 | 28,260 |
| 90 | 50,737 | 110,021 | 102,802 | 104,863 | 106,395 | 94,964 | 24,864 |
| 120 | 56,307 | 108,921 | 105,793 | 106,150 | 105,327 | 96,500 | 22,512 |
| 150 | 61,249 | 107,982 | 103,848 | 102,283 | 104,415 | 95,955 | 19,513 |
| 180 | 68,624 | 106,383 | 100,689 | 100,510 | 102,861 | 95,814 | 15,382 |
| 240 | 79,933 | 107,736 | 105,664 | 108,847 | 104,176 | 101,271 | 12,065 |
| 300 | 84,877 | 108,218 | 106,573 | 103,871 | 104,644 | 101,637 | 9,521 |
| Medij | 190g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 56,864 | 99,595 | 107,276 | | | 87,911 | 27,161 |
| 40 | 108,652 | 111,229 | 108,118 | | | 109,333 | 1,664 |
| 60 | 114,855 | 113,915 | 110,727 | | | 113,166 | 2,164 |
| 90 | 114,773 | 114,221 | 112,871 | | | 113,955 | 0,978 |
| 120 | 107,550 | 108,471 | 109,313 | | | 108,444 | 0,882 |

| | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|------------|------------------|--------------------|----------------------|
| 150 | 115,486 | 107,616 | 112,414 | | | 111,839 | 3,967 |
| 180 | 114,306 | 114,095 | 110,780 | | | 113,061 | 1,978 |
| 240 | 114,351 | 110,813 | 107,790 | | | 110,985 | 3,284 |
| 300 | 117,244 | 111,473 | 108,018 | | | 112,245 | 4,661 |
| Medij | 200g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablet | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 95,183 | 102,263 | 37,196 | | | 78,214 | 35,698 |
| 40 | 113,332 | 117,403 | 82,641 | | | 104,459 | 19,004 |
| 60 | 105,136 | 114,787 | 98,025 | | | 105,983 | 8,413 |
| 90 | 113,970 | 115,688 | 109,194 | | | 112,951 | 3,365 |
| 120 | 111,113 | 117,034 | 116,330 | | | 114,826 | 3,235 |
| 150 | 115,489 | 115,578 | 113,795 | | | 114,954 | 1,005 |
| 180 | 114,115 | 115,510 | 115,290 | | | 114,971 | 0,750 |
| 240 | 113,758 | 116,549 | 115,235 | | | 115,181 | 1,396 |
| 300 | 114,081 | 118,456 | 117,371 | | | 116,636 | 2,278 |
| Medij | 0,001M HCl + 5g/l pektin | | | Tip tablet | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 8,721 | 10,978 | 11,166 | | | 10,289 | 1,360 |
| 40 | 16,803 | 17,232 | 17,848 | | | 17,295 | 0,525 |
| 60 | 21,535 | 25,746 | 23,941 | | | 23,741 | 2,113 |
| 90 | 31,313 | 28,414 | 30,294 | | | 30,007 | 1,471 |
| 120 | 38,772 | 39,460 | 36,543 | | | 38,258 | 1,525 |
| 150 | 39,924 | 38,384 | 39,266 | | | 39,191 | 0,773 |
| 180 | 41,551 | 40,579 | 42,265 | | | 41,465 | 0,846 |
| 240 | 46,925 | 47,736 | 54,211 | | | 49,624 | 3,993 |
| 300 | 60,873 | 58,482 | 59,382 | | | 59,579 | 1,207 |
| Medij | 0,001M HCl + 10g/l pektin | | | Tip tablet | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 9,020 | 11,816 | 14,581 | | | 11,806 | 2,780 |
| 40 | 15,576 | 16,334 | 18,554 | | | 16,821 | 1,548 |
| 60 | 20,020 | 25,585 | 24,631 | | | 23,412 | 2,976 |
| 90 | 24,509 | 24,958 | 24,340 | | | 24,602 | 0,320 |
| 120 | 27,693 | 28,401 | 31,898 | | | 29,331 | 2,252 |
| 150 | 39,501 | 34,809 | 36,428 | | | 36,913 | 2,383 |
| 180 | 42,012 | 42,654 | 39,530 | | | 41,399 | 1,650 |
| 240 | 52,259 | 50,478 | 47,610 | | | 50,116 | 2,346 |

| | | | | | | | |
|-----------|---|-----------|-----------|-------------|------------------|--------------------|----------------------|
| 300 | 52,483 | 51,235 | 51,804 | | | 51,841 | 0,625 |
| Medij | 130g/l saharoze 0,001M HCl + 5g/l pektin | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 2,286 | 7,492 | 7,193 | | | 5,657 | 2,923 |
| 40 | 11,356 | 13,495 | 18,706 | | | 14,519 | 3,780 |
| 60 | 19,168 | 16,491 | 31,075 | | | 22,244 | 7,763 |
| 90 | 23,877 | 25,896 | 36,101 | | | 28,625 | 6,553 |
| 120 | 31,128 | 35,027 | 40,857 | | | 35,671 | 4,896 |
| 150 | 44,230 | 46,489 | 48,439 | | | 46,386 | 2,106 |
| 180 | 43,637 | 47,713 | 51,113 | | | 47,488 | 3,743 |
| 240 | 55,496 | 60,986 | 60,328 | | | 58,936 | 2,998 |
| 300 | 58,306 | 68,449 | 73,698 | | | 66,818 | 7,825 |
| Medij | 130g/l saharoze 0,001M HCl + 10g/l pektin | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 21,529 | 14,508 | 20,327 | | | 18,788 | 3,755 |
| 40 | 19,951 | 18,128 | 22,403 | | | 20,161 | 2,145 |
| 60 | 23,607 | 27,279 | 26,929 | | | 25,938 | 2,026 |
| 90 | 27,178 | 32,296 | 29,116 | | | 29,530 | 2,584 |
| 120 | 31,921 | 34,055 | 30,649 | | | 32,208 | 1,721 |
| 150 | 33,689 | 33,235 | 33,060 | | | 33,328 | 0,325 |
| 180 | 36,008 | 34,201 | 41,090 | | | 37,100 | 3,572 |
| 240 | 38,745 | 57,763 | 43,183 | | | 46,564 | 9,949 |
| 300 | 63,466 | 58,943 | 52,644 | | | 58,351 | 5,436 |
| Medij | 140g/l saharoze 0,001M HCl + 5g/l pektin | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 9,704 | 12,043 | 11,602 | | | 11,116 | 1,243 |
| 40 | 17,202 | 21,394 | 20,854 | | | 19,817 | 2,280 |
| 60 | 24,177 | 23,141 | 24,362 | | | 23,893 | 0,658 |
| 90 | 29,057 | 33,937 | 30,015 | | | 31,003 | 2,586 |
| 120 | 35,229 | 38,667 | 34,686 | | | 36,194 | 2,159 |
| 150 | 37,700 | 42,539 | 41,010 | | | 40,416 | 2,474 |
| 180 | 40,356 | 46,607 | 45,329 | | | 44,097 | 3,302 |
| 240 | 52,199 | 56,606 | 55,104 | | | 54,636 | 2,240 |
| 300 | 57,926 | 72,271 | 61,393 | | | 63,863 | 7,485 |
| Medij | 140g/l saharoze 0,001M HCl + 10g/l pektin | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |

| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
|-----------|---|-----------|-----------|-------------|------------------|--------------------|----------------------|
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 4,077 | 2,488 | 10,128 | | | 5,564 | 4,031 |
| 40 | 10,315 | 8,636 | 8,900 | | | 9,283 | 0,903 |
| 60 | 17,578 | 13,958 | 13,937 | | | 15,158 | 2,096 |
| 90 | 23,885 | 21,204 | 27,192 | | | 24,093 | 2,999 |
| 120 | 32,395 | 34,419 | 28,748 | | | 31,854 | 2,874 |
| 150 | 34,210 | 37,607 | 30,492 | | | 34,103 | 3,559 |
| 180 | 37,759 | 40,108 | 33,823 | | | 37,230 | 3,176 |
| 240 | 46,339 | 43,405 | 43,677 | | | 44,474 | 1,621 |
| 300 | 69,990 | 55,577 | 56,843 | | | 60,803 | 7,981 |
| Medij | 150g/l saharoze 0,001M HCl + 5g/l pektin | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 4,108 | 13,318 | 4,563 | | | 7,330 | 5,191 |
| 40 | 6,568 | 19,458 | 11,916 | | | 12,647 | 6,476 |
| 60 | 14,252 | 28,917 | 17,686 | | | 20,285 | 7,670 |
| 90 | 19,871 | 26,522 | 20,631 | | | 22,341 | 3,640 |
| 120 | 16,657 | 28,988 | 21,248 | | | 22,298 | 6,232 |
| 150 | 22,106 | 28,034 | 22,410 | | | 24,183 | 3,338 |
| 180 | 28,390 | 35,134 | 28,767 | | | 30,764 | 3,789 |
| 240 | 55,389 | 51,746 | 47,700 | | | 51,611 | 3,846 |
| 300 | 65,829 | 75,961 | 55,779 | | | 65,856 | 10,091 |
| Medij | 150g/l saharoze 0,001M HCl + 10g/l pektin | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 17,003 | 21,840 | 30,718 | 9,190 | 7,567 | 17,264 | 9,503 |
| 40 | 56,229 | 40,364 | 44,844 | 19,422 | 16,075 | 35,387 | 17,150 |
| 60 | 56,066 | 73,378 | 63,916 | 40,754 | 43,413 | 55,506 | 13,732 |
| 90 | 80,027 | 106,651 | 104,428 | 42,180 | 46,442 | 75,945 | 30,746 |
| 120 | 92,892 | 107,635 | 107,529 | 43,445 | 46,098 | 79,520 | 32,296 |
| 150 | 121,092 | 100,162 | 108,084 | 63,439 | 62,717 | 91,099 | 26,650 |
| 180 | 117,832 | 118,929 | 114,007 | 70,585 | 77,945 | 99,860 | 23,580 |
| 240 | 118,669 | 106,820 | 112,841 | 97,681 | 97,528 | 106,708 | 9,307 |
| 300 | 117,025 | 111,808 | 110,753 | 108,899 | 108,248 | 111,347 | 3,479 |
| Medij | 160g/l saharoze 0,001M HCl + 5g/l pektin | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |

| | | | | | | | |
|-----------|---|-----------|-----------|-----------|-------------|--------------------|----------------------|
| 20 | 17,307 | 9,392 | 8,867 | | | 11,856 | 4,729 |
| 40 | 68,413 | 26,997 | 22,569 | | | 39,327 | 25,287 |
| 60 | 91,050 | 31,695 | 31,592 | | | 51,446 | 34,298 |
| 90 | 94,427 | 41,655 | 32,209 | | | 56,097 | 33,529 |
| 120 | 93,663 | 46,572 | 39,393 | | | 59,876 | 29,479 |
| 150 | 99,376 | 55,789 | 44,582 | | | 66,582 | 28,948 |
| 180 | 99,771 | 57,250 | 49,050 | | | 68,690 | 27,227 |
| 240 | 99,038 | 59,514 | 65,870 | | | 74,807 | 21,223 |
| 300 | 102,525 | 70,883 | 84,019 | | | 85,809 | 15,897 |
| Medij | 160g/l saharoze 0,001M HCl + 10g/l pektin | | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 2,824 | 2,781 | 6,446 | | | 4,017 | 2,104 |
| 40 | 14,229 | 11,325 | 13,395 | | | 12,983 | 1,495 |
| 60 | 22,300 | 16,440 | 16,033 | | | 18,258 | 3,507 |
| 90 | 28,620 | 23,387 | 23,509 | | | 25,172 | 2,986 |
| 120 | 40,737 | 28,745 | 34,868 | | | 34,783 | 5,997 |
| 150 | 62,443 | 47,801 | 44,416 | | | 51,553 | 9,582 |
| 180 | 65,337 | 52,387 | 55,305 | | | 57,676 | 6,793 |
| 240 | 82,359 | 80,884 | 85,368 | | | 82,870 | 2,285 |
| 300 | 98,879 | 101,453 | 101,200 | | | 100,511 | 1,419 |
| Medij | 170g/l saharoze 0,001M HCl + 5g/l pektin | | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 38,507 | 82,869 | 32,348 | | | 51,241 | 27,563 |
| 40 | 88,120 | 111,697 | 76,652 | | | 92,156 | 17,868 |
| 60 | 116,189 | 115,885 | 101,173 | | | 111,082 | 8,583 |
| 90 | 114,238 | 114,868 | 111,536 | | | 113,548 | 1,770 |
| 120 | 120,707 | 116,354 | 123,725 | | | 120,262 | 3,706 |
| 150 | 117,891 | 117,357 | 125,871 | | | 120,373 | 4,769 |
| 180 | 120,394 | 118,929 | 120,416 | | | 119,913 | 0,852 |
| 240 | 112,205 | 116,609 | 118,967 | | | 115,927 | 3,432 |
| 300 | 118,781 | 118,382 | 119,353 | | | 118,839 | 0,488 |
| Medij | 170g/l saharoze 0,001M HCl + 10g/l pektin | | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 14,794 | 17,702 | 19,216 | | | 17,237 | 2,247 |
| 40 | 34,594 | 31,182 | 26,691 | | | 30,823 | 3,964 |
| 60 | 53,067 | 53,824 | 47,274 | | | 51,388 | 3,583 |

| | | | | | | | |
|-----------|---|-----------|-----------|-------------|------------------|--------------------|----------------------|
| 90 | 67,205 | 57,699 | 55,467 | | | 60,124 | 6,233 |
| 120 | 67,337 | 71,122 | 66,844 | | | 68,434 | 2,340 |
| 150 | 92,424 | 92,732 | 80,016 | | | 88,390 | 7,255 |
| 180 | 95,967 | 117,864 | 109,549 | | | 107,794 | 11,054 |
| 240 | 115,763 | 116,011 | 113,694 | | | 115,156 | 1,272 |
| 300 | 114,715 | 117,339 | 115,145 | | | 115,733 | 1,407 |
| Medij | 190g/l saharoze 0,001M HCl + 5g/l pektin | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 24,137 | 41,270 | 77,035 | | | 47,480 | 26,990 |
| 40 | 104,411 | 112,765 | 113,709 | | | 110,295 | 5,117 |
| 60 | 112,333 | 114,146 | 112,991 | | | 113,157 | 0,918 |
| 90 | 114,116 | 112,761 | 113,800 | | | 113,559 | 0,709 |
| 120 | 113,622 | 114,555 | 112,411 | | | 113,530 | 1,075 |
| 150 | 114,709 | 112,233 | 115,401 | | | 114,114 | 1,666 |
| 180 | 112,122 | 116,223 | 113,234 | | | 113,860 | 2,121 |
| 240 | 114,404 | 113,515 | 111,753 | | | 113,224 | 1,349 |
| 300 | 114,030 | 116,894 | 113,560 | | | 114,828 | 1,805 |
| Medij | 190g/l saharoze 0,001M HCl + 10g/l pektin | | | Tip tablete | Tip 2 60SH-10000 | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 26,421 | 17,702 | 19,216 | | | 21,113 | 4,659 |
| 40 | 40,341 | 31,182 | 26,691 | | | 32,738 | 6,957 |
| 60 | 58,742 | 53,824 | 47,274 | | | 53,280 | 5,753 |
| 90 | 79,367 | 57,699 | 55,467 | | | 64,177 | 13,202 |
| 120 | 104,905 | 71,122 | 66,844 | | | 80,957 | 20,849 |
| 150 | 115,932 | 92,732 | 80,016 | | | 96,227 | 18,212 |
| 180 | 114,451 | 117,864 | 109,549 | | | 113,955 | 4,179 |
| 240 | 116,759 | 116,011 | 113,694 | | | 115,488 | 1,598 |
| 300 | 114,727 | 117,339 | 115,145 | | | 115,737 | 1,403 |

Preglednica VIII: Profili sproščanja za tablete tipa 3, pri katerih smo 10 % MCC-ja zamenjali s pektinom. Prikazane so posamezne paralelke, tip uporabljenega medija, povprečna vrednost in standardna deviacija.

| | | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|-------------|------------------------------|--------------------|
| Medij | 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 3 60SH-10000 + 10%pektin | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 |
| 20 | 12,670 | 12,121 | 10,311 | | | 11,700 |
| | | | | | | 1,235 |

| | | | | | | | |
|--------------|--------------------------------|----------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 40 | 15,513 | 16,220 | 15,074 | | | 15,602 | 0,578 |
| 60 | 20,678 | 20,656 | 21,215 | | | 20,850 | 0,317 |
| 90 | 26,220 | 29,739 | 28,068 | | | 28,009 | 1,760 |
| 120 | 34,496 | 34,353 | 33,753 | | | 34,200 | 0,394 |
| 150 | 36,695 | 41,087 | 36,299 | | | 38,027 | 2,658 |
| 180 | 40,326 | 43,721 | 41,818 | | | 41,955 | 1,701 |
| 240 | 43,786 | 49,387 | 48,808 | | | 47,327 | 3,080 |
| 300 | 53,854 | 59,250 | 56,838 | | | 56,647 | 2,703 |
| Medij | 140g/l saharoze 0,001M HCl | Tip tablete | Tip 3 60SH-10000 + 10%pektin | | Tip 4 60SH-10000 + 20%pektin | | |
| Cas (min) | Delen sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 7,116 | 6,377 | 6,401 | | | 6,631 | 0,420 |
| 40 | 11,332 | 11,273 | 12,194 | | | 11,599 | 0,516 |
| 60 | 15,538 | 16,445 | 16,953 | | | 16,312 | 0,717 |
| 90 | 26,782 | 25,325 | 26,266 | | | 26,124 | 0,739 |
| 120 | 29,023 | 29,708 | 28,275 | | | 29,002 | 0,717 |
| 150 | 31,961 | 28,327 | 30,006 | | | 30,098 | 1,819 |
| 180 | 35,286 | 33,454 | 33,937 | | | 34,225 | 0,949 |
| 240 | 43,892 | 42,611 | 44,179 | | | 43,561 | 0,835 |
| 300 | 50,242 | 46,671 | 48,852 | | | 48,588 | 1,800 |
| Medij | 150g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 3 60SH-10000 + 10%pektin | | |
| Cas (min) | Delen sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 10,102 | 12,587 | 12,746 | | | 11,812 | 1,483 |
| 40 | 17,831 | 15,797 | 18,518 | | | 17,382 | 1,415 |
| 60 | 19,567 | 22,902 | 23,876 | | | 22,115 | 2,259 |
| 90 | 25,009 | 27,514 | 29,598 | | | 27,373 | 2,298 |
| 120 | 30,017 | 32,354 | 32,945 | | | 31,772 | 1,548 |
| 150 | 37,057 | 38,735 | 43,688 | | | 39,827 | 3,448 |
| 180 | 40,214 | 44,079 | 45,027 | | | 43,107 | 2,550 |
| 240 | 49,648 | 49,022 | 50,884 | | | 49,851 | 0,947 |
| 300 | 50,600 | 52,308 | 55,817 | | | 52,908 | 2,660 |
| Medij | 160g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 3 60SH-10000 + 10%pektin | | |
| Cas (min) | Delen sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 10,874 | 13,144 | 12,165 | | | 12,061 | 1,139 |
| 40 | 18,015 | 17,832 | 18,075 | | | 17,974 | 0,127 |
| 60 | 23,422 | 23,074 | 22,284 | | | 22,927 | 0,583 |

| | | | | | | | |
|--------------|--------------------------------|-----------|-----------|----------------|--|-----------------------|-------------------------|
| 90 | 29,768 | 28,810 | 26,167 | | | 28,248 | 1,865 |
| 120 | 33,450 | 33,168 | 33,541 | | | 33,386 | 0,194 |
| 150 | 38,246 | 36,537 | 36,381 | | | 37,055 | 1,035 |
| 180 | 39,162 | 39,376 | 40,232 | | | 39,590 | 0,566 |
| 240 | 48,499 | 43,729 | 47,410 | | | 46,546 | 2,500 |
| 300 | 55,304 | 53,524 | 54,350 | | | 54,393 | 0,891 |
| Medij | 170g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 3 60SH-10000 + 10%pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 8,096 | 8,194 | 9,120 | | | 8,470 | 0,565 |
| 40 | 10,883 | 16,317 | 14,076 | | | 13,759 | 2,731 |
| 60 | 18,974 | 19,612 | 21,288 | | | 19,958 | 1,195 |
| 90 | 27,381 | 27,100 | 27,484 | | | 27,322 | 0,199 |
| 120 | 33,289 | 33,722 | 32,333 | | | 33,115 | 0,710 |
| 150 | 36,394 | 35,451 | 34,303 | | | 35,383 | 1,047 |
| 180 | 41,952 | 40,327 | 40,422 | | | 40,900 | 0,912 |
| 240 | 48,272 | 46,798 | 47,023 | | | 47,364 | 0,794 |
| 300 | 52,497 | 54,706 | 54,173 | | | 53,792 | 1,153 |
| Medij | 180g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 3 60SH-10000 + 10%pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 7,780 | 9,246 | 9,930 | | | 8,986 | 1,099 |
| 40 | 12,858 | 14,060 | 13,851 | | | 13,590 | 0,642 |
| 60 | 19,254 | 21,519 | 19,124 | | | 19,966 | 1,347 |
| 90 | 22,954 | 22,876 | 23,101 | | | 22,977 | 0,114 |
| 120 | 27,912 | 30,357 | 29,882 | | | 29,384 | 1,297 |
| 150 | 31,642 | 33,061 | 29,472 | | | 31,391 | 1,808 |
| 180 | 36,723 | 37,366 | 36,530 | | | 36,873 | 0,438 |
| 240 | 42,159 | 43,984 | 41,596 | | | 42,579 | 1,248 |
| 300 | 42,397 | 45,665 | 46,421 | | | 44,828 | 2,139 |
| Medij | 190g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 3 60SH-10000 + 10%pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 8,579 | 9,218 | 10,605 | | | 9,467 | 1,036 |
| 40 | 14,258 | 16,153 | 17,721 | | | 16,044 | 1,734 |
| 60 | 19,028 | 21,667 | 21,775 | | | 20,824 | 1,556 |
| 90 | 24,195 | 27,045 | 26,492 | | | 25,911 | 1,511 |
| 120 | 29,088 | 31,926 | 33,114 | | | 31,376 | 2,068 |

| | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|-------------|-------------------------------------|--------------------|----------------------|
| 150 | 35,559 | 38,242 | 39,577 | | | 37,792 | 2,046 |
| 180 | 40,879 | 44,777 | 42,985 | | | 42,881 | 1,951 |
| 240 | 46,649 | 45,259 | 48,514 | | | 46,807 | 1,633 |
| 300 | 58,073 | 52,681 | 64,588 | | | 58,447 | 5,963 |
| Medij | 200g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 3 60SH-10000 + 10% pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 7,753 | 9,299 | 12,145 | | | 9,732 | 2,228 |
| 40 | 14,623 | 12,721 | 12,768 | | | 13,371 | 1,085 |
| 60 | 16,813 | 17,063 | 19,106 | | | 17,661 | 1,258 |
| 90 | 23,416 | 29,283 | 29,262 | | | 27,321 | 3,381 |
| 120 | 29,363 | 31,564 | 30,780 | | | 30,569 | 1,115 |
| 150 | 32,884 | 34,596 | 33,762 | | | 33,748 | 0,856 |
| 180 | 35,143 | 36,448 | 38,394 | | | 36,661 | 1,636 |
| 240 | 41,942 | 41,954 | 45,258 | | | 43,051 | 1,911 |
| 300 | 52,251 | 51,540 | 52,873 | | | 52,221 | 0,667 |

Preglednica IX: Profili sproščanja za tablete tipa 4, kjer smo 20 % MCC-ja zamenjali s pektinom. Prikazane so posamezne paralelke, tip uporabljenega medija, povprečna vrednost in standardna deviacija.

| | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|-------------|------------------------------|--------------------|-----------------------|
| Medij | 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 4 60SH-10000 + 20%pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija) |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 10,162 | 12,651 | 12,282 | | | 11,699 | 1,343 |
| 40 | 16,429 | 17,623 | 16,203 | | | 16,751 | 0,763 |
| 60 | 21,324 | 22,256 | 22,896 | | | 22,159 | 0,790 |
| 90 | 28,060 | 29,662 | 29,334 | | | 29,019 | 0,847 |
| 120 | 34,501 | 33,318 | 33,570 | | | 33,797 | 0,623 |
| 150 | 36,913 | 39,889 | 37,769 | | | 38,190 | 1,532 |
| 180 | 46,729 | 42,706 | 43,632 | | | 44,356 | 2,107 |
| 240 | 52,085 | 53,989 | 55,023 | | | 53,699 | 1,491 |
| 300 | 59,637 | 64,005 | 65,425 | | | 63,022 | 3,017 |
| Medij | 140g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 4 60SH-10000 + 20%pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 6,851 | 12,624 | 10,742 | 2,959 | 2,562 | 7,148 | 4,516 |
| 40 | 10,761 | 19,599 | 19,167 | 8,886 | 7,925 | 13,268 | 5,677 |
| 60 | 14,550 | 29,976 | 27,233 | 11,847 | 12,937 | 19,308 | 8,595 |
| 90 | 20,262 | 43,317 | 39,808 | 20,920 | 21,563 | 29,174 | 11,386 |
| 120 | 20,983 | 58,738 | 53,101 | 26,350 | 25,102 | 36,855 | 17,630 |

| | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|-------------|-------------------------------|--------------------|----------------------|
| 150 | 23,742 | 71,961 | 69,035 | 30,146 | 29,163 | 44,809 | 23,600 |
| 180 | 24,286 | 87,479 | 81,384 | 31,530 | 33,965 | 51,729 | 30,142 |
| 240 | 31,856 | 90,225 | 91,290 | 41,196 | 39,492 | 58,812 | 29,376 |
| 300 | 35,534 | 98,529 | 93,977 | 42,201 | 45,433 | 63,135 | 30,485 |
| Medij | 150g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 4 60SH-10000 + 20% pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 6,560 | 7,699 | 7,907 | | | 7,389 | 0,725 |
| 40 | 11,920 | 12,131 | 11,923 | | | 11,991 | 0,121 |
| 60 | 16,202 | 16,210 | 16,823 | | | 16,411 | 0,356 |
| 90 | 22,322 | 21,060 | 23,016 | | | 22,132 | 0,992 |
| 120 | 26,945 | 24,861 | 27,927 | | | 26,578 | 1,566 |
| 150 | 31,238 | 33,386 | 35,826 | | | 33,484 | 2,296 |
| 180 | 38,768 | 36,471 | 40,010 | | | 38,416 | 1,796 |
| 240 | 45,125 | 44,169 | 48,650 | | | 45,982 | 2,360 |
| 300 | 49,407 | 48,420 | 56,282 | | | 51,370 | 4,283 |
| Medij | 160g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 4 60SH-10000 + 20% pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 9,177 | 10,198 | 9,639 | | | 9,671 | 0,512 |
| 40 | 14,645 | 16,416 | 14,749 | | | 15,270 | 0,994 |
| 60 | 21,079 | 19,941 | 19,835 | | | 20,285 | 0,690 |
| 90 | 23,430 | 23,948 | 26,297 | | | 24,558 | 1,527 |
| 120 | 30,524 | 33,720 | 29,349 | | | 31,198 | 2,262 |
| 150 | 33,479 | 38,533 | 37,512 | | | 36,508 | 2,672 |
| 180 | 37,440 | 42,533 | 38,852 | | | 39,608 | 2,629 |
| 240 | 47,288 | 52,871 | 47,934 | | | 49,364 | 3,054 |
| 300 | 57,396 | 61,264 | 59,574 | | | 59,411 | 1,939 |
| Medij | 170g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 4 60SH-10000 + 20% pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | 0 | 0 | 0,000 |
| 20 | 20 | 9,209 | 11,515 | 10,962 | 8,2825 | 8,167 | 9,627 |
| 40 | 40 | 14,564 | 13,547 | 20,234 | 15,448 | 14,176 | 15,593 |
| 60 | 60 | 21,090 | 18,203 | 30,675 | 21,464 | 20,242 | 22,335 |
| 90 | 90 | 28,206 | 25,973 | 42,511 | 26,768 | 25,553 | 29,802 |
| 120 | 120 | 27,894 | 50,916 | 54,101 | 31,728 | 30,682 | 39,064 |
| 150 | 150 | 32,119 | 58,722 | 59,501 | 38,460 | 36,542 | 45,069 |
| 180 | 180 | 36,386 | 63,267 | 73,199 | 43,278 | 40,817 | 51,390 |
| 240 | 240 | 47,454 | 85,429 | 90,397 | 50,159 | 49,069 | 64,502 |

| | | | | | | | |
|-----------|--------------------------------|-----------|-----------|-------------|-------------------------------|--------------------|----------------------|
| 300 | 300 | 54,658 | 95,436 | 102,658 | 57,924 | 57,743 | 73,684 |
| Medij | 180g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 4 60SH-10000 + 20% pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 8,353 | 7,688 | 7,819 | | | 7,953 | 0,353 |
| 40 | 13,426 | 13,266 | 13,067 | | | 13,253 | 0,180 |
| 60 | 16,293 | 17,438 | 17,354 | | | 17,028 | 0,638 |
| 90 | 23,032 | 22,388 | 21,934 | | | 22,451 | 0,552 |
| 120 | 29,209 | 27,101 | 25,705 | | | 27,338 | 1,764 |
| 150 | 37,415 | 30,740 | 30,601 | | | 32,918 | 3,895 |
| 180 | 39,342 | 34,124 | 35,433 | | | 36,300 | 2,715 |
| 240 | 49,273 | 43,100 | 43,979 | | | 45,451 | 3,339 |
| 300 | 58,746 | 49,235 | 51,913 | | | 53,298 | 4,904 |
| Medij | 190g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 4 60SH-10000 + 20% pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 7,020 | 6,858 | 6,550 | | | 6,809 | 0,239 |
| 40 | 12,918 | 12,726 | 12,465 | | | 12,703 | 0,228 |
| 60 | 16,660 | 16,978 | 16,581 | | | 16,740 | 0,210 |
| 90 | 20,983 | 22,062 | 22,060 | | | 21,702 | 0,622 |
| 120 | 27,863 | 28,906 | 27,411 | | | 28,060 | 0,767 |
| 150 | 33,640 | 35,385 | 32,446 | | | 33,824 | 1,478 |
| 180 | 37,632 | 41,363 | 38,963 | | | 39,320 | 1,891 |
| 240 | 42,117 | 46,575 | 45,579 | | | 44,757 | 2,340 |
| 300 | 46,879 | 54,887 | 47,841 | | | 49,869 | 4,372 |
| Medij | 200g/l saharoze 0,001M HCl | | | Tip tablete | Tip 4 60SH-10000 + 20% pektin | | |
| Čas (min) | Delež sproščene učinkovine (%) | | | | | | |
| | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | Tableta 4 | Tableta 5 | Povprečna vrednost | Standardna deviacija |
| 0 | 0,000 | 0,000 | 0,000 | | | 0,000 | 0,000 |
| 20 | 13,179 | 13,257 | 13,669 | | | 13,368 | 0,263 |
| 40 | 14,191 | 17,883 | 14,274 | | | 15,449 | 2,108 |
| 60 | 22,718 | 26,666 | 19,421 | | | 22,935 | 3,627 |
| 90 | 42,998 | 50,765 | 35,573 | | | 43,112 | 7,597 |
| 120 | 46,737 | 55,617 | 36,544 | | | 46,299 | 9,544 |
| 150 | 52,825 | 57,964 | 44,968 | | | 51,919 | 6,545 |
| 180 | 63,882 | 81,568 | 54,871 | | | 66,774 | 13,582 |
| 240 | 76,772 | 97,917 | 66,212 | | | 80,300 | 16,144 |
| 300 | 84,557 | 109,653 | 79,386 | | | 91,199 | 16,190 |

7. RAZPRAVA

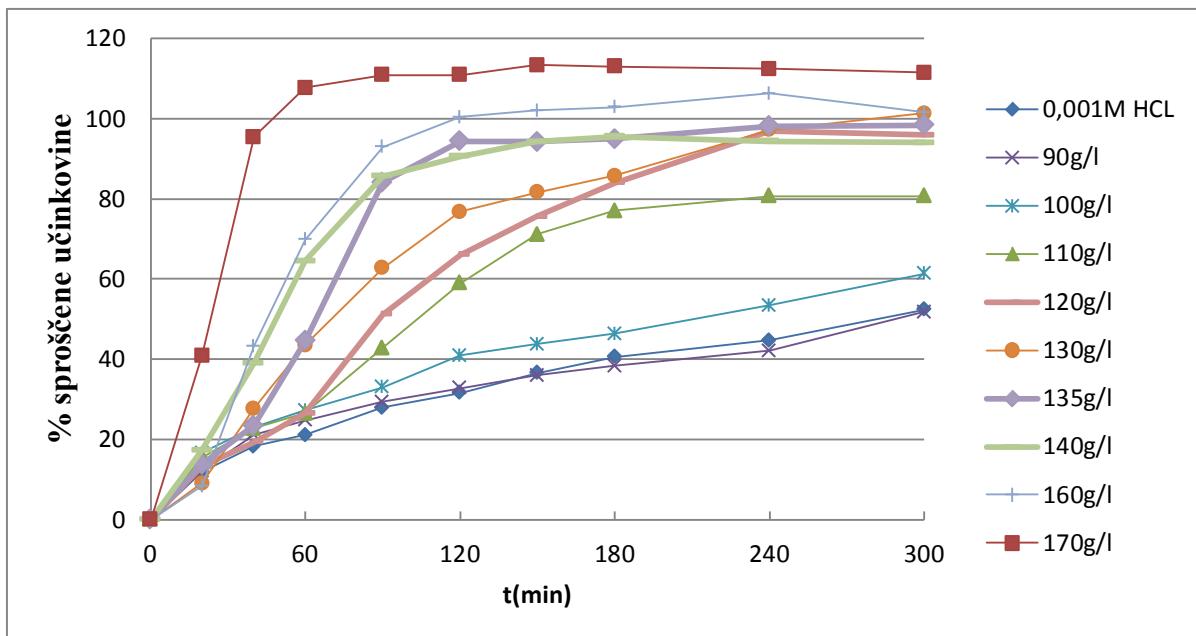
Pri testih sproščanja smo se omejili na dva tipa hipromeloze, ki smo ju uporabili za izdelavo ogrodnih tablet, Metolose 65SH-4000 in Metolose 60SH-10000. Preučili smo, kakšen je vpliv različnih koncentracij saharoze v 0,001 M HCl, na sproščanje paracetamola iz tablet. Želeli smo ugotoviti, katere so koncentracije saharoze, pri katerih sestava tablete omogoča tvorbo gelskega sloja in pri kateri še omogoča upočasnjeno sproščanje. Prav tako smo želeli ugotoviti koncentracijo, pri kateri pride do močnega nabrekanja in razpada tablete. Preučili smo tudi, kakšen je vpliv pektina, ki ga dodamo v medij za sproščanje in vpliv če sta v mediju prisotna saharozna in pektin. Poleg tega smo pektin vgradili tudi v tablete in preučili kakšen je njegov vpliv, če del MCC-ja v tableti zamenjamo s pektinom.

7.1 Vpliv saharoze na sproščanje iz tablet tipa 1 iz 65SH-4000 hipromeloze

Vpliv saharoze na sproščanje paracetamola na tablete tipa 1 smo preučili v koncentracijskem območju od 90 g/l do 170 g/l in smo ga primerjali s profilom sproščanja v 0,001 M HCl. Na sliki 1 je prikazana primerjava med povprečnimi profili sproščanja za tablete

tipa

1.

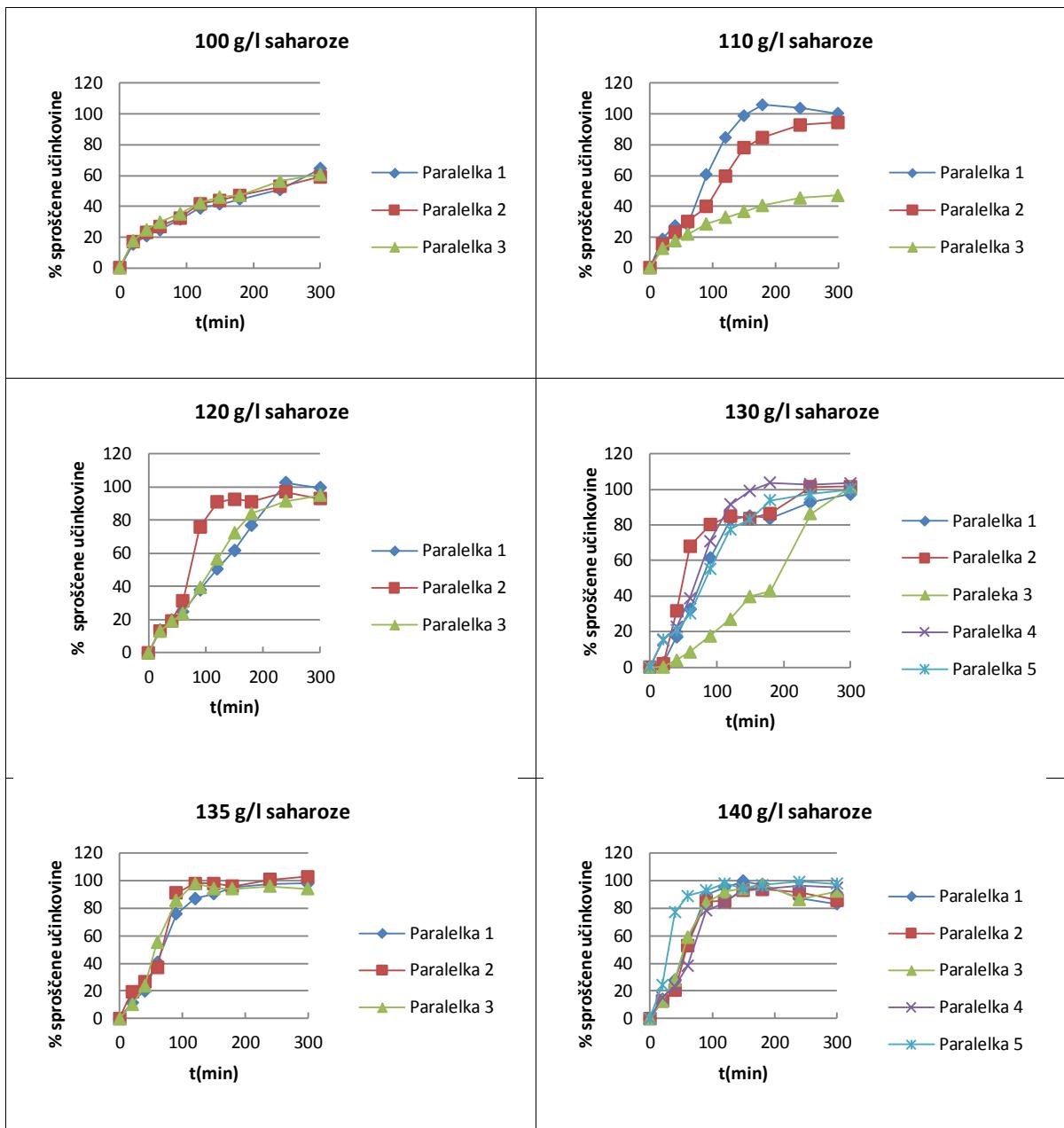


Slika 1: Primerjava povprečnih vrednosti profilov sproščanja iz tablet tipa 1 v 0,001 M HCl in pri 90 g/l, 100 g/l, 110 g/l, 120 g/l, 130 g/l, 135 g/l 140 g/l, 160 g/l, 170 g/l saharoze v 0,001 M HCl.

Kot vidimo na sliki 1, imamo med profilom sproščanja v 0,001 M HCl in med profilom sproščanja v 90 g/l saharoze v 0,001 M HCl dobro ujemanje. Pri tej koncentraciji ne pride do povečane hitrosti sproščanja. Z višanjem koncentracije saharoze se hitrost sproščanja paracetamola poveča. Pri koncentraciji 110 g/l saharoze vidimo, da se po 60 min testa sproščanje močno pospeši. Pojavi se dvofazni profil sproščanja. Za tip tablete tipa 1 nam koncentracija 110 g/l saharoze predstavlja S_{krit} . V prvi fazi je sproščanje upočasnjeno in primerljivo s sproščanjem pri nižjih koncentracijah saharoze in v 0,001 M HCl. V drugi fazi pa se sproščanje močno pospeši. Z višanjem koncentracije saharoze v mediju se čas upočasnjenega sproščanja krajsa, dokler pri koncentraciji 170 g/l saharoze ne moremo več govoriti o dvofaznem profilu sproščanja. Ko je koncentracija saharoze dosegla S_{krit} , smo opazili, da se tablete začnejo obnašati nepredvidljivo. Kar pomeni, da:

- lahko tableta nad to koncentracijo saharoze v mediju cel čas poskusa izraža upočasnjeno sproščanje,
- lahko tableta nekaj časa izraža upočasnjeno sproščanje, nato pa pride do hitre sprostitev učinkovine,
- tableta takoj razpade in sprosti vso učinkovino.

Na sliki 2 imamo pri koncentracijah med 100 g/l saharoze in 140 g/l saharoze v mediju prikazano obnašanje posameznih paralelk. Pri koncentraciji saharoze 100 g/l, ki je pod S_{krit} , vidimo, dobro ujemanje med posameznimi paralelkami. Ko koncentracija saharoze pri 110 g/l doseže S_{krit} vidimo, da je nekaj časa dobro ujemanje med profili sproščanja, to je od 60-90 min, potem pa se pri dveh tabletah sproščanje močno pospeši. To je povezano z vplivom saharoze na tvorbo gelskega sloja. Saharoza na površini tablete prepreči tvorbo enakomernega gelskega sloja. Gelski sloj se tvori samo na določenih mestih, kar omogoči vodi, da vstopi globlje v tableto. To kaže z nastankom ogromne nabrekle gmote, ki po določenem času razpade. Z višanjem koncentracije saharoze se čas, preden tableta razpade, skrajša.



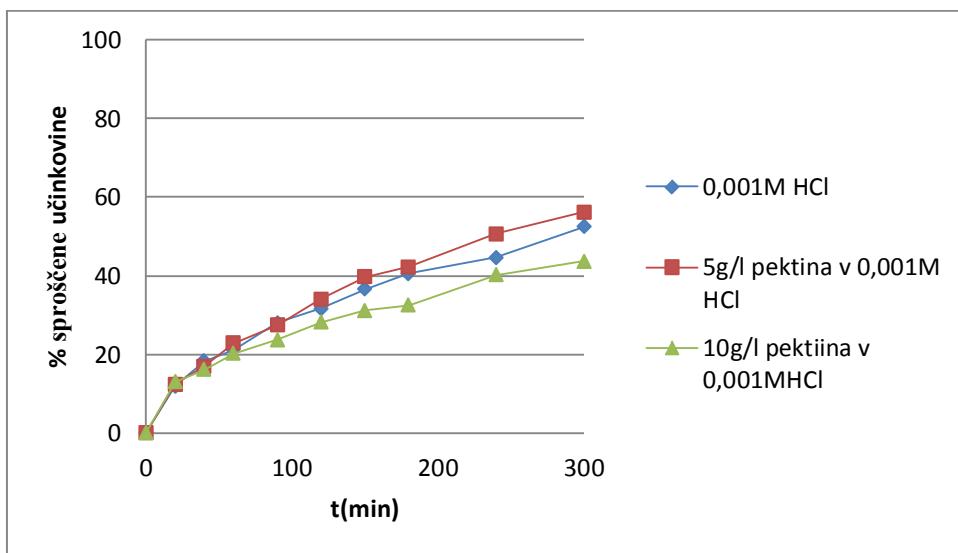
Slika 2: Primerjava posameznih paralelk profilov sproščanja tablet tipa 1 v mediju s koncentracijo saharoze 100-140 g/l v 0,001 M HCl.

7.2 Vpliv pektina in saharoze v mediju na sproščanje paracetamola iz tablet tipa 1 iz 65SH-4000 hipromeloze

V nadaljevanju smo želeli ugotoviti, kakšen je vpliv pektina v 0,001 M HCl in kakšen je vpliv pektina ob prisotnosti saharoze v 0,001 M HCl v mediju za sproščanje na tablete tipa 1.

Slika 3 prikazuje primerjavo med povprečnimi profili sproščanja paracetamola za tablete tipa 1 v 0,001 M HCl, pri 5 g/l pektina v 0,001 M HCl ter pri 10 g/l pektina v 0,001 M

HCl. Kot vidimo na sliki 3, je sproščanje v 5 g/l pektina v 0,001M HCl do 180 min primerljivo s sproščanjem v sami 0,001 M HCl. Pri 240 in 300 min pa je sproščanje rahlo pospešeno. Pri 10 g/l pektina v 0,001 M HCl je sproščanje iz tablet tipa 1 upočasnjeno. Višja koncentracija pektina ima rahel vpliv na sproščanje, ampak ta vpliv ni tako izrazit, kot smo videli pri saharozni.

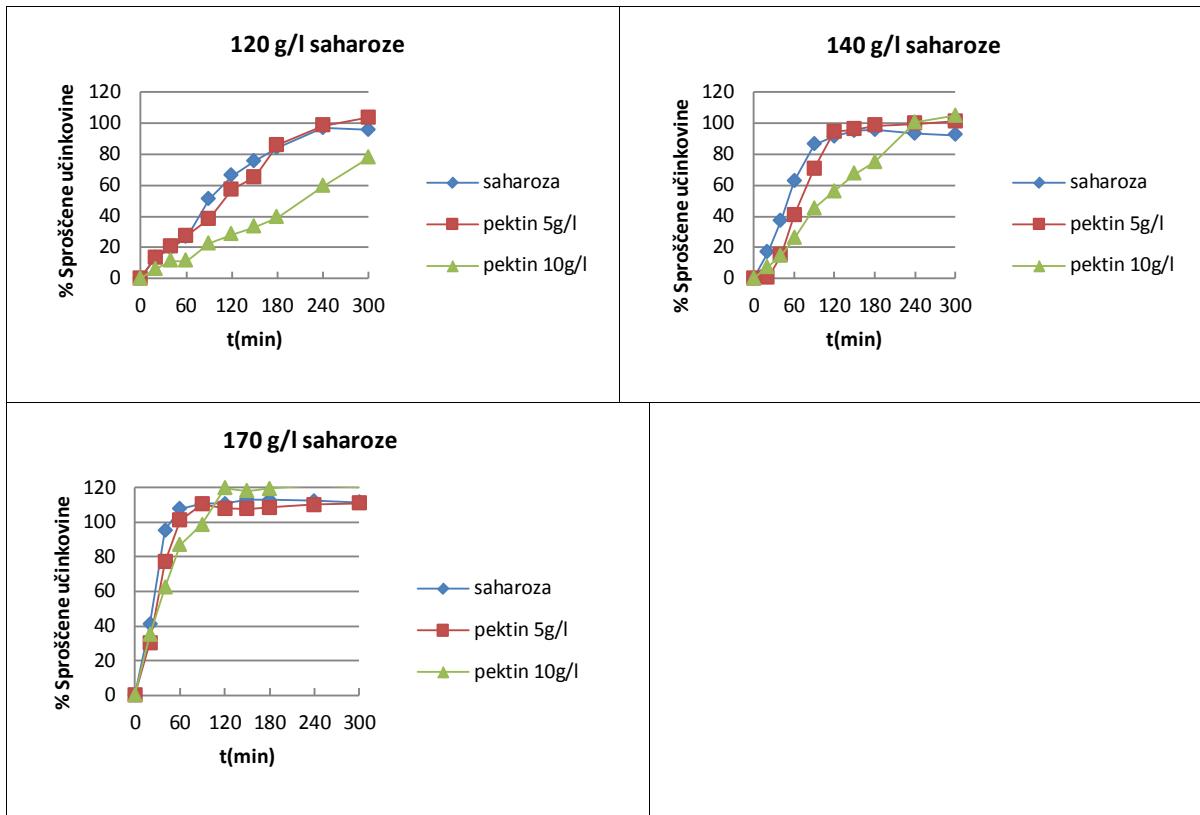


Slika 3: Primerjava povprečnih profilov sproščanja paracetamola iz tablet tipa 1 v 0,001 M HCl, v mediju 5 g/l pektina v 0,001 M HCl in v mediju 10 g/l pektina v 0,001 M HCl.

Slika 4 prikazuje vpliv pektina na sproščanje iz tablet tipa 1 ob prisotnosti saharoze v 0,001 M HCl. Vpliv smo preverili pri treh koncentracijah saharoze, to je pri 120 g/l, 140 g/l in 170 g/l. Želeli smo ugotoviti, kakšen je vpliv pri koncentracijah saharoze, ki so višje od 110 g/l.

Na sliki 4 vidimo, da pri dodatku 5 g/l pektina v saharozni medij ni opaznega vpliva na profil sproščanja pri nobeni koncentraciji saharoze. Med samim testom smo opazili, da so se tablete obnašale podobno kot v saharoznem mediju brez pektina. Tablete so enako močno nabreknile, preden so po določenem času razpadle. Dodatek 10 g/l pektina pa ima opazen vpliv na profil sproščanja paracetamola pri nižjih koncentracijah saharoze. Tako pri 120 g/l saharoze vidimo, da je sproščanje paracetamola, ob dodatku 10 g/l pektina v saharozni medij, upočasnjeno. Opazna je tudi dvofazna oblika profila sproščanja, kjer je nekaj časa sproščanje upočasnjeno, potem pa se pospeši. Med samim testom sproščanja

smo opazili, da tablete močno nabreknejo, ampak ne razpadajo. Z višanjem koncentracije saharoze, se vpliv 10 g/l pektina zmanjša. Tako pri 140 g/l saharoze vidimo, da je sproščanje hitrejše kot v mediju z 120 g/l saharoze. Opazili smo, da so tablete močno nabreknile in po 180 min, tudi razpadle. Pri 170 g/l saharoze v mediju pa ne opazimo opazne razlike med profili sproščanja v saharoznem mediju in med profili sproščanja pri dodatku 5 g/l in 10 g/l pektina v saharozni medij.



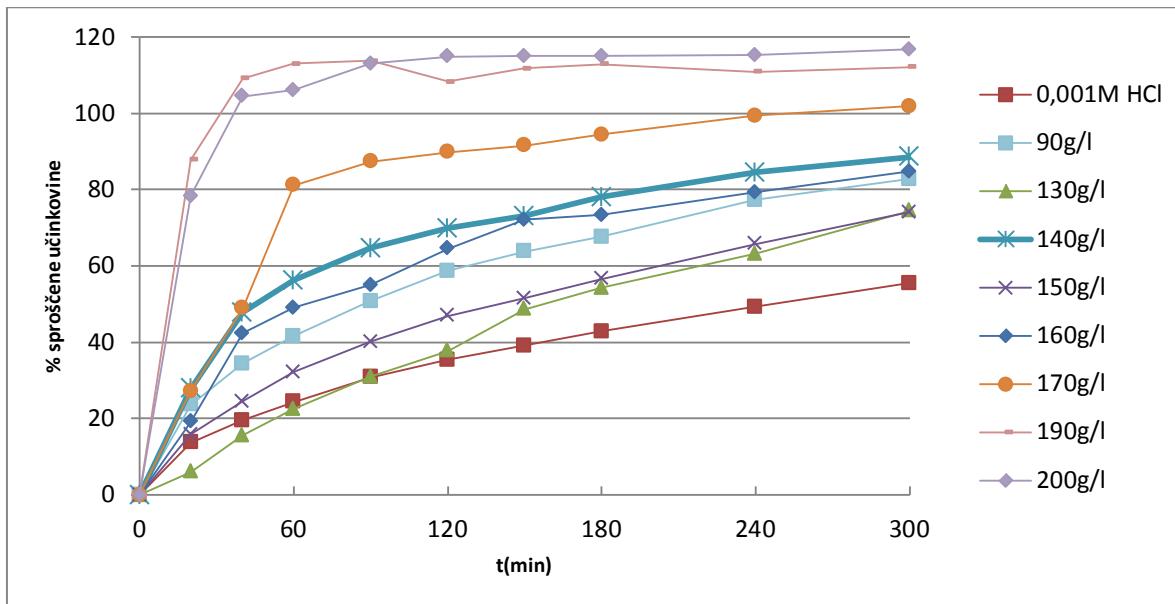
Slika 4: Vpliv pektina (5g/l in 10g/l) in saharoze v mediju na sproščanje iz tablet tipa 1 pri 120 g/l, 140 g/l in 170 g/l saharoze v 0,001 M HCl na tablete tipa 1.

7.3 Vpliv saharoze v mediju na sproščanje paracetamola iz tablet tipa 2 60SH-10000 hipromeloze

Vpliv saharoze v mediju na sproščanje iz tablet tipa 2, pri katerih smo uporabili hipromelozo tipa 60SH-10000, smo preučili v območju od 90 g/l do 200 g/l saharoze. Na sliki 5 je prikazana primerjava med povprečnimi profili sproščanja tablet tipa 2 v 0,001 M HCl in v medijih z različno koncentracijo saharoze v 0,001 M HCl.

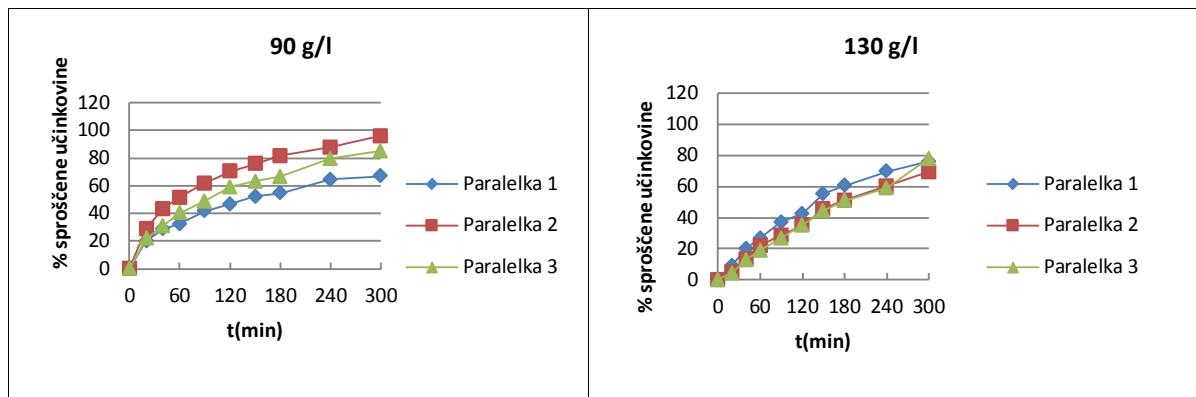
Kot vidimo na sliki 5, dodatek saharoze v medij za sproščanje pospeši sproščanje iz tablet tipa 2. Ta pospešitev je v območju od 90 g/l do 160 g/l saharoze v mediju nepredvidljiva.

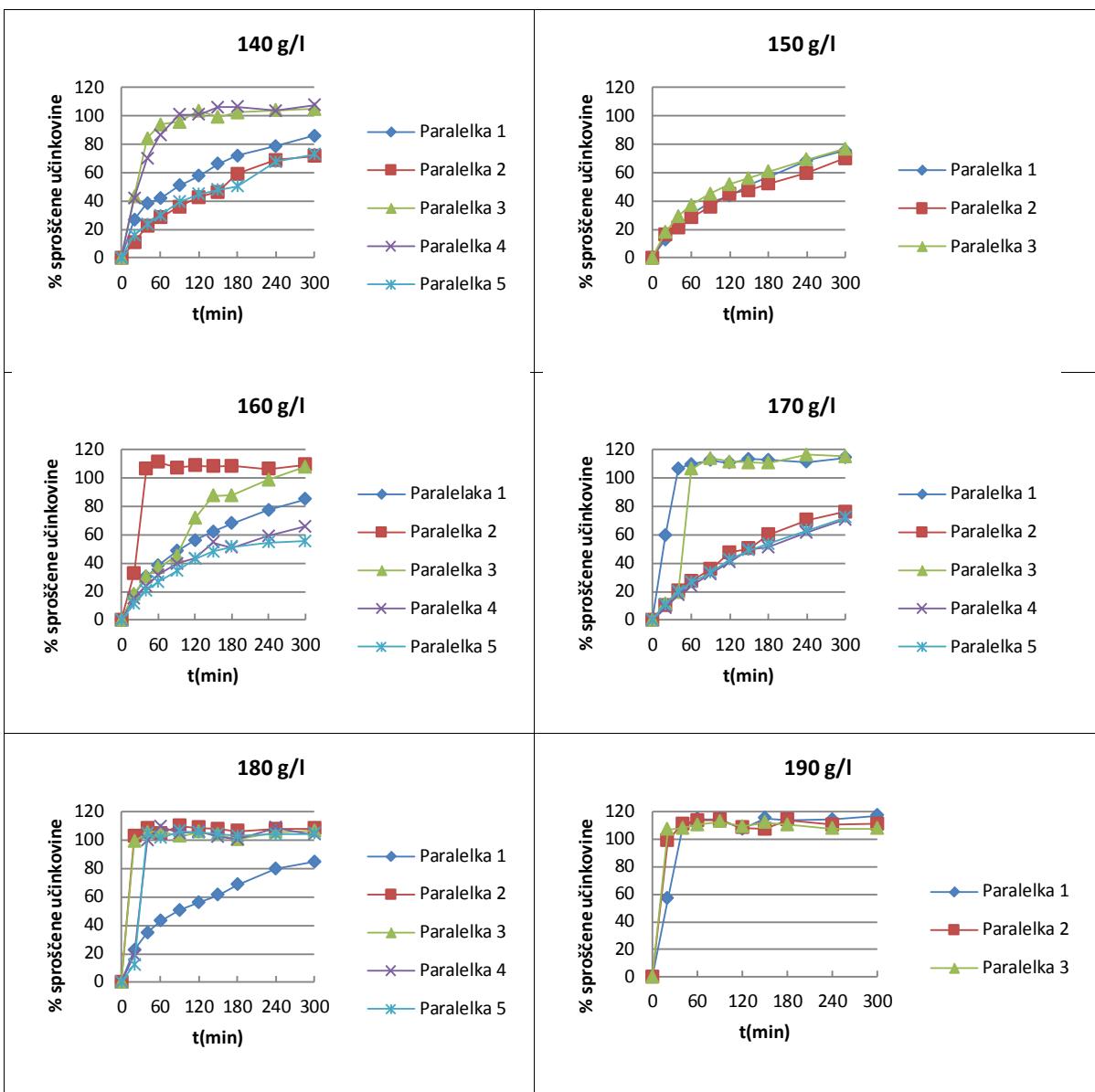
Vidimo, da je hitrost sproščanja pri 90 g/l saharoze višja kot pri 130 g/l in pri 150 g/l saharoze. Nad 160 g/l se sproščanje močno pospeši in vidimo lahko, da pri koncentracijah 190 g/l in 200 g/l saharoze v mediju, med profiloma sproščanja, ni bistvene razlike. Nepredvidljiva razporeditev profilov sproščanja paracetamola je najverjetneje posledica velike variabilnosti med posameznimi profili, ki se pojavijo v tem območju. Na nobenem izmed povprečnih profilov sproščanja ni mogoče opaziti dvofaznega modela sproščanja, kjer bi v prvem delu imeli upočasnjeno, v drugem pa pospešeno sproščanje paracetamola.



Slika 5: Primerjava profilov sproščanja paracetamola v 0,001 M HCl in med profili sproščanja paracetamola iz tablet tipa 2 v mediju s koncentracijami saharoze od 90-200 g/l v 0,001 M HCl.

Slika 6 prikazuje profile sproščanja posameznih paralelek pri različnih koncentracijah saharoze v 0,001 M HCl.





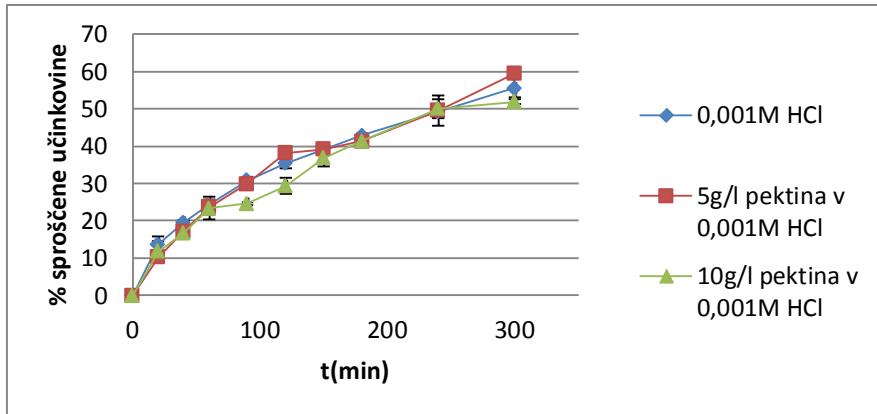
Slika 6: Primerjava profilov sproščanja paracetamola posameznih paralelk tablet tipa 2, pri različnih koncentracijah saharoze v 0,001 M HCl.

Pri primerjavi obnašanja posameznih paralelk lahko pri 140 g/l saharoze v 0,001 M HCl opazimo veliko odstopanje med paralelkami. Pri tej koncentraciji saharoze pride do hitre sprostiteve celotne učinkovine iz tablete. Pri nižjih koncentracijah hitre sprostiteve ni opaziti, čeprav se nam že pri 90 g/l saharoze sprosti 100 % učinkovine. Pojav dvofaznega profila sproščanja je opazen pri koncentracijah 160 g/l in pri 170 g/l saharoze v mediju. Na podlagi opažanja, da pri 140 g/l saharoze pride do hitre sprostiteve učinkovine iz tablete, lahko sklepamo, da koncentracija 140 g/l saharoze v 0,001 M HCl predstavlja S_{krit} za tablete tipa 1 iz hipromeloze tipa 65SH-10000.

7.4 Vpliv pektina in saharoze v mediju na sproščanje paracetamola iz tablet tipa 2.

Vpliv pektina v mediju na sproščanje iz tablet tipa 2 smo preverili pri dveh koncentracijah pektina. To je pri 5 g/l in 10 g/l pektina. Zanimalo nas je, kakšen je vpliv na sproščanje v 0,001 M HCl in kakšen je vpliv, če je v mediju prisotna tudi saharozna.

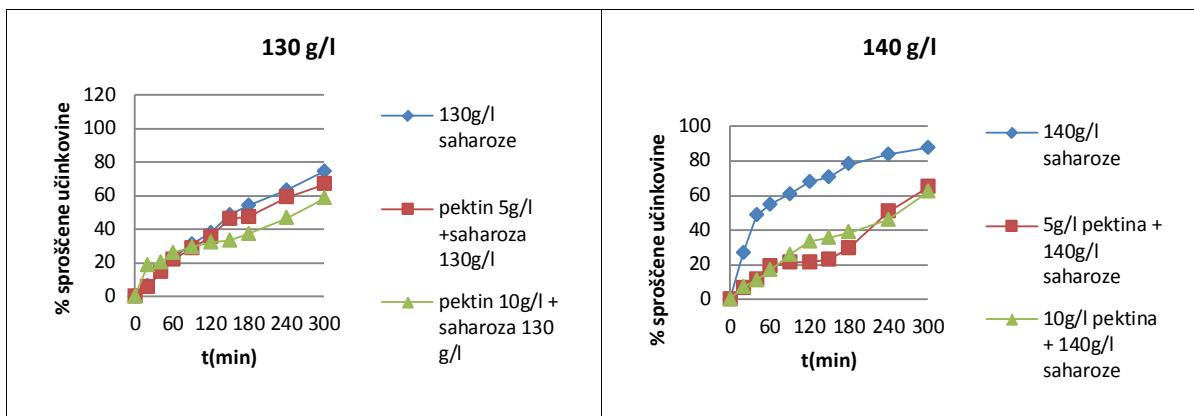
Vpliv pektina na sproščanje paracetamola v 0,001 M HCl je prikazan na sliki 7.

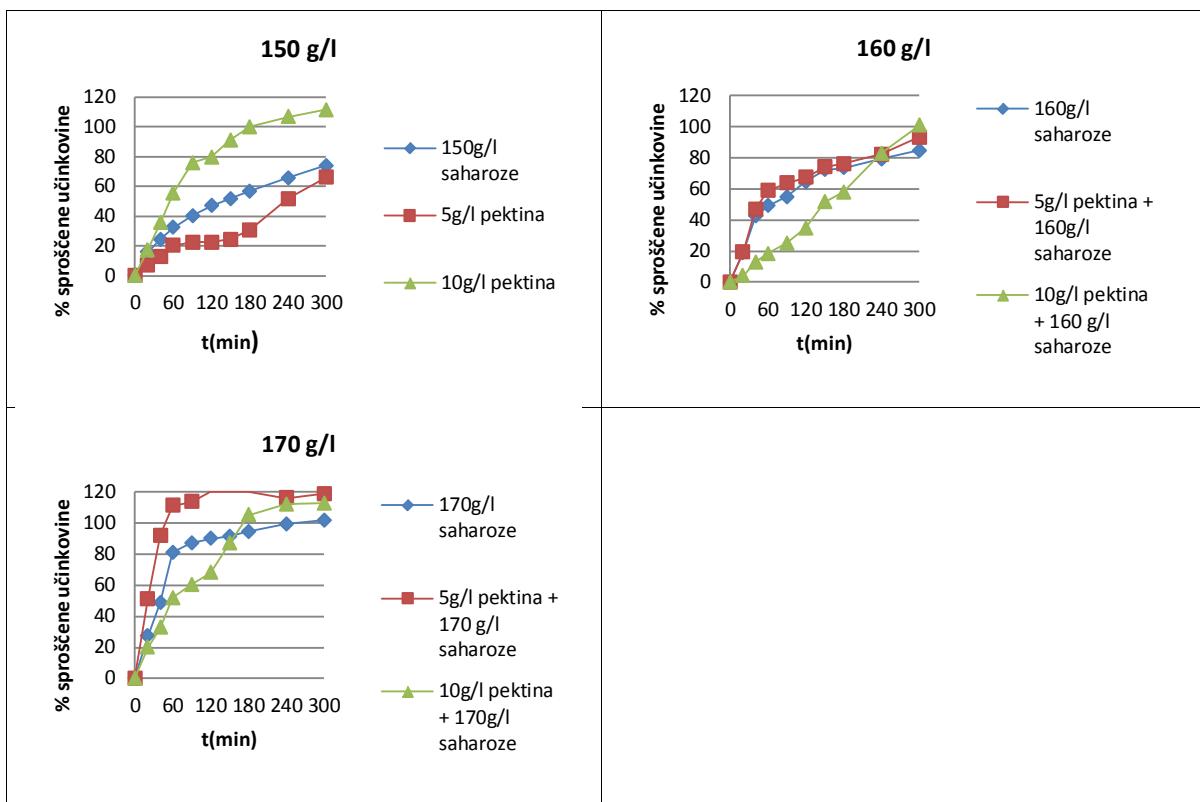


Slika 7: Primerjava povprečnih profilov sproščanja paracetamola iz tablet tipa 2 v 0,001 M HCl, v mediju 5 g/l pektina v 0,001 M HCl in v mediju 10 g/l pektina v 0,001 M HCl.

Kot vidimo na sliki 7, dodatek pektina v medij nima vpliva na sproščanje iz tablet tipa 2. Obstajajo majhne razlike, ampak te so najverjetneje posledica analitske napake.

V nadaljevanju smo preučili, kakšen je vpliv pektina in saharoze v 0,001 M HCl na sproščanje paracetamola iz tablet tipa 2. Na sliki 8 je prikazana primerjava med povprečnimi profili sproščanja paracetamola iz tablet tipa 2 v saharoznem ter v saharozno-pektinskem mediju.



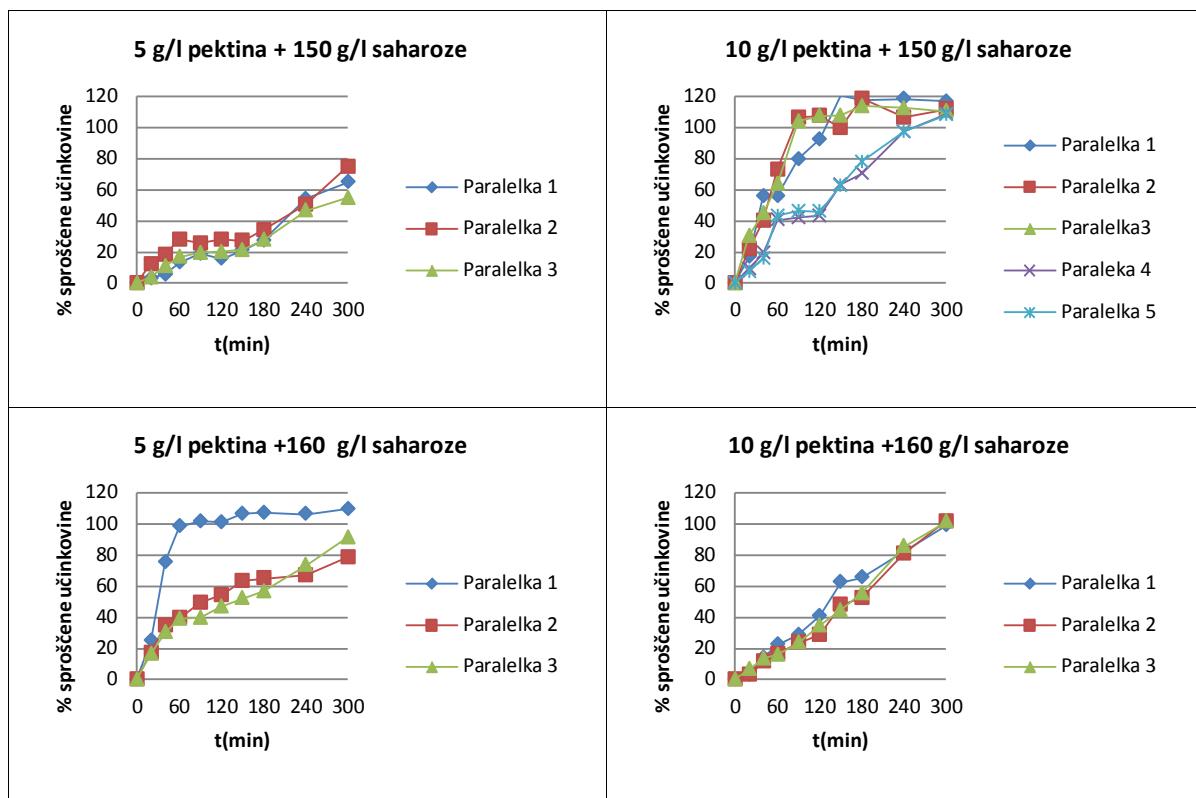


Slika 8: Primerjava med povprečnimi profili sproščanja paracetamola iz tablet tipa 2 v saharoznem in v saharozno-pektinskem mediju.

Pri koncentraciji saharoze 130 g/l ni opaziti bistvenega vpliva dodatka pektina v medij na sproščanje paracetamola iz tablet tipa 2. Pri dodatku 10 g/l pektina v medij je sproščanje v primerjavi s sproščanjem v 130 g/l saharoze in v mediju z 5 g/l pektina in 130 g/l saharoze, rahlo upočasnjeno. Pri 140 g/l saharoze v mediju je vpliv dodatka 5 g/l in 10 g/l pektina v medij za sproščanje očiten. Pri profilu sproščanja v saharoznem mediju opazimo hitro sprostitev učinkovine, medtem ko se pri dodatku pektina v medij sproščanje upočasni. Pri 5 g/l pektina lahko opazimo pojav dvofaznega profila sproščanja, kjer je sproščanje nekaj časa upočasnjeno, potem pa se nam močno pospeši. Kot vidimo na sliki 6 in sliki 8, je ta razlika v profilih sproščanja predvsem posledica dejstva, da koncentracija 140 g/l saharoze predstavlja kritično koncentracijo, kjer lahko tablete tipa 2 hitro sprostijo vso učinkovino. Pri 150 g/l saharoze dodatek 10 g/l pektina v medij za sproščanje močno pospeši sproščanje iz tablet, medtem ko imamo pri dodatku 5 g/l pektina dvofazni profil sproščanja. Pri koncentraciji 160 g/l saharoze dodatek 5 g/l pektina v medij ne vpliva na spremembo profila sproščanja, medtem ko se pri dodatku 10 g/l pektina sproščanje upočasni. To je v nasprotju s tem, kar smo opazili v primeru medija z 150 g/l saharoze. Pri opazovanju obnašanja tablet med testom sproščanja smo opazili, da tablete niso močno

nabrekale, ampak da so se vidno manjšale. Prišlo je do erozije tablet. Podobno obnašanje smo videli pri višji koncentraciji saharoze, to je pri 170 g/l. Tukaj podobno kot pri 160 g/l dodatek 5 g/l pektina nima vpliva na sproščanje, medtem ko smo pri dodatku 10 g/l pektina zopet med testom sproščanja opazili erozijo tablet.

Slika 9 prikazuje profile sproščanja paracetamola iz posameznih paralelk v mediju z 5 g/l in 10 g/l pektina pri 150 g/l in 160 g/l saharoze v 0,001 M HCl.



Slika 9: Primerjava profilov sproščanja paracetamola iz posameznih paralelk v mediju z 5 in 10 g/l pektina pri različnih koncentracijah saharoze za tablete tipa 2 iz 60SH-10000 hipromeloze.

Pri primerjavi obnašanja posameznih paralelk lahko vidimo, da imamo pri dodatku 5 g/l pektina v 150 g/l saharoze dvofazne profile sproščanja, medtem ko se pri dodatku 10 g/l pektina v 150 g/l saharoze pojavi hitra sprostitev učinkovine iz tablete. Pri 160 g/l saharoze vidimo, da pri eni izmed paralelek pride do hitre sprostitev paracetamola pri dodatku 5 g/l pektina v saharozni mediji. Williams in sodelavci so S_{krit} določili na podlagi pojava dvofaznega profila sproščanja (28, 29). Pri primerjavi profilov sproščanja iz slike 8 ugotovimo, da se pri dodatku 5 g/l pektina dvofazni profil pojavi pri 140 g/l saharoze v mediju.

7.5 Primerjava sproščanja paracetamola iz tablet tipa 1 (65SH-4000) in tablet tipa 2 (60SH-10000)

V 0,001 M HCl se je iz tablet tipa 1 (65SH-4000) po 300 min sprostilo med 50,4 % in 54,3 % učinkovine, medtem ko se je iz tablet tipa 2 (60SH-10000) v istem času sprostilo med 53,8 % in 58,3 % učinkovine. Iz tablet tipa 2 se sprosti več učinkovine kot iz tablet tipa 1. Oblika profilov sproščanja je pri obeh tipih tablet enaka, medtem ko je hitrost sproščanja pri tabletah tipa 2 večja.

Saharoza ima različen vpliv na oba tipa tablet iz hipromeloze. Pri tabletah tipa 1 smo opazili, da se z višanjem koncentracije saharoze v mediju hitrost sproščanja povečuje, dokler ne dosežemo S_{krit} , pri kateri opazimo dvofazni profil sproščanja. Pri tabletah tipa 2 pa smo pri nižjih koncentracijah saharoze v mediju imeli hitrejše sproščanje kot pri višjih. Pri nobeni koncentraciji saharoze nismo opazili dvofaznega profila sproščanja. Ko smo dosegli S_{krit} , je takoj prišlo do hitre sprostitev učinkovine iz tablet.

Dodatek pektina v medij za sproščanje nima tako izrazitega vpliva kot dodatek saharoze. Pri tabletah tipa 1 dodatek 5 g/l pektina v 0,001M HCl ni opazno vplival na sproščanje, medtem ko je dodatek 10 g/l pektina v 0,001M HCl, rahlo zmanjšal hitrost sproščanja. Pri tabletah tipa 2 nismo opazili razlik med profili sproščanja pri dodatku 5 g/l in 10 g/l pektina ter med profilom sproščanja v 0,001M HCl. Dodatek 5 g/l in 10 g/l pektina v medij nima vpliva na sproščanje iz tablet tipa 2.

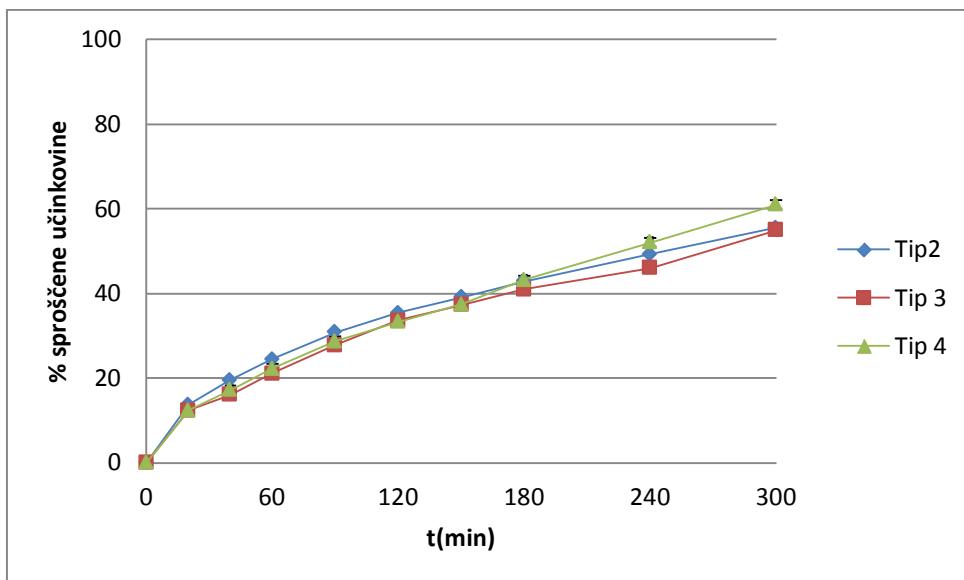
Dodatek 5 g/l pektina v saharozni medij ni imel opaznega vpliva na sproščanje iz tablet tipa 1. Dodatek 10 g/l pektina v saharozni medij pri tabletah tipa 1 je dvignil S_{krit} . Pri tabletah tipa 2 smo opazili, da ima dodatek pektina v saharozni medij velik vpliv na sproščanje. Pri dodatku 5 g/l pektina smo opazili, da se pojavijo dvofazni profili sproščanja, ki jih v saharoznem mediju ne opazimo. Dodatek 10 g/l pektina pa pri višjih koncentracijah saharoze v mediju povzroči spremembo v obnašanju tablet. Namesto nabrekanja smo opazili erozijo tablet. Tablete so se nam vidno zmanjšale.

7.6 Vpliv zamenjave dela MCC-ja v tabletah s pektinom na sproščanje paracetamola v saharoznih medijih

Pri izdelavi tablet tipa 3 in 4 smo del MCC-ja v tabletah zamenjali s pektinom. V tabletah tipa 3 smo 10 % (m/m) MCC nadomestili s pektinom, v tabletah tipa 4 pa smo 20 % (m/m)

MCC nadomestili s pektinom. Uporabili smo hipromelozo tipa 60SH-10000. Test sproščanja za tablete tipa 3 in 4 smo opravili v 0,001M HCl ter pri koncentracijah saharoze od 140-200 g/l.

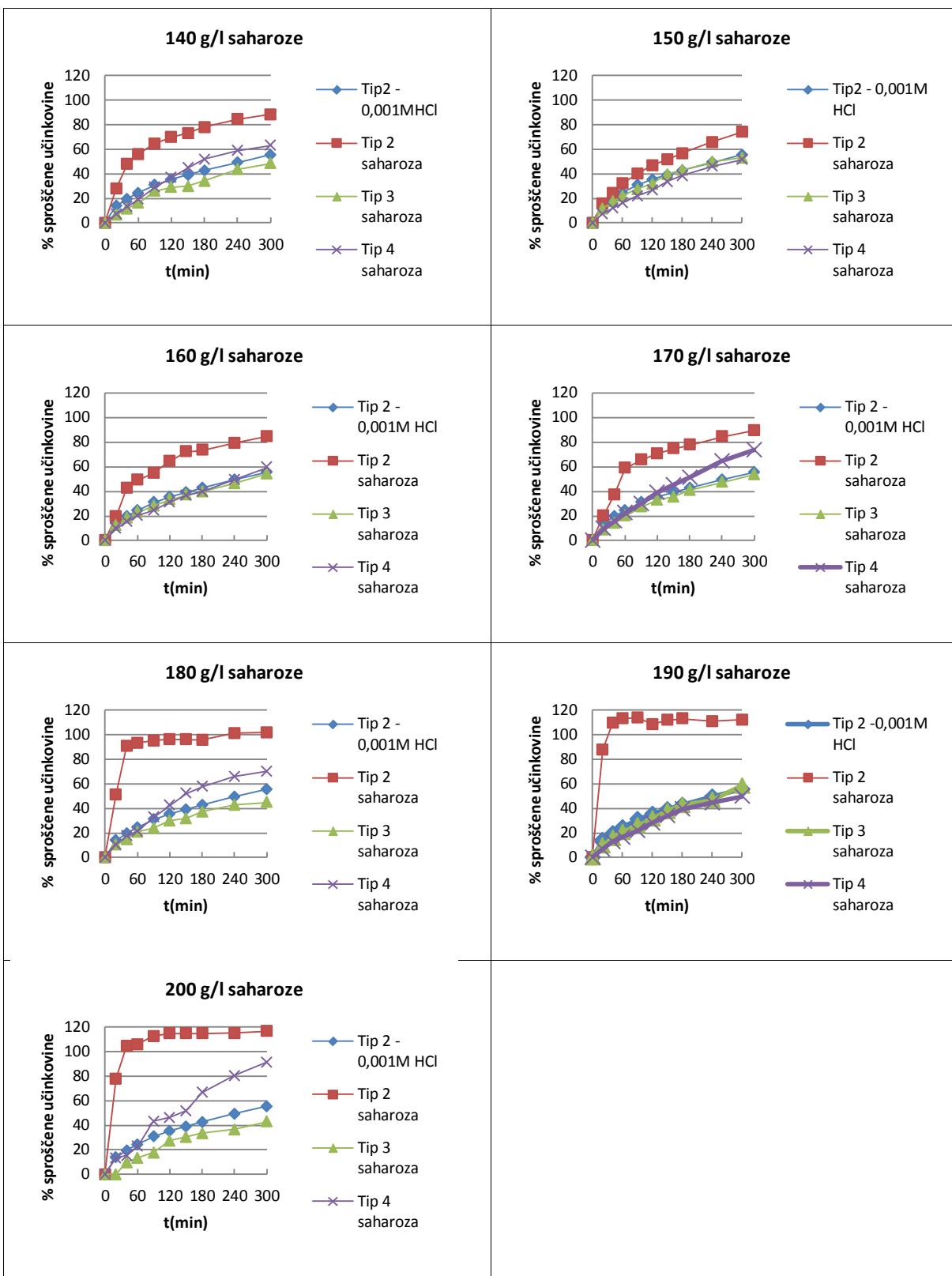
Slika 10 prikazuje primerjavo med povprečnimi profili sproščanja paracetamola iz tablet tipa 2, 3 in 4 v 0,001 M HCl.



Slika 10: Primerjava povprečnih profilov sproščanja paracetamola iz tablet tipa 2 (0 % pektina), 3 (10 % pektina) in 4 (20 % pektina) v 0,001 M HCl.

Kot vidimo na sliki 10, zamenjava 10 % ali 20 % MCC-ja s pektinom nima večjega vpliva na sproščanje paracetamola v 0,001M HCl.

Na sliki 11 imamo pri različnih koncentracijah saharoze v 0,001 M HCl prikazano primerjavo med povprečnimi profili sproščanja paracetamola iz tablete tipa 2 v 0,001 M HCl ter povprečnimi profili sproščanja paracetamola za tablete tipa 3 in 4 pri različnih koncentracijah saharoze v mediju.

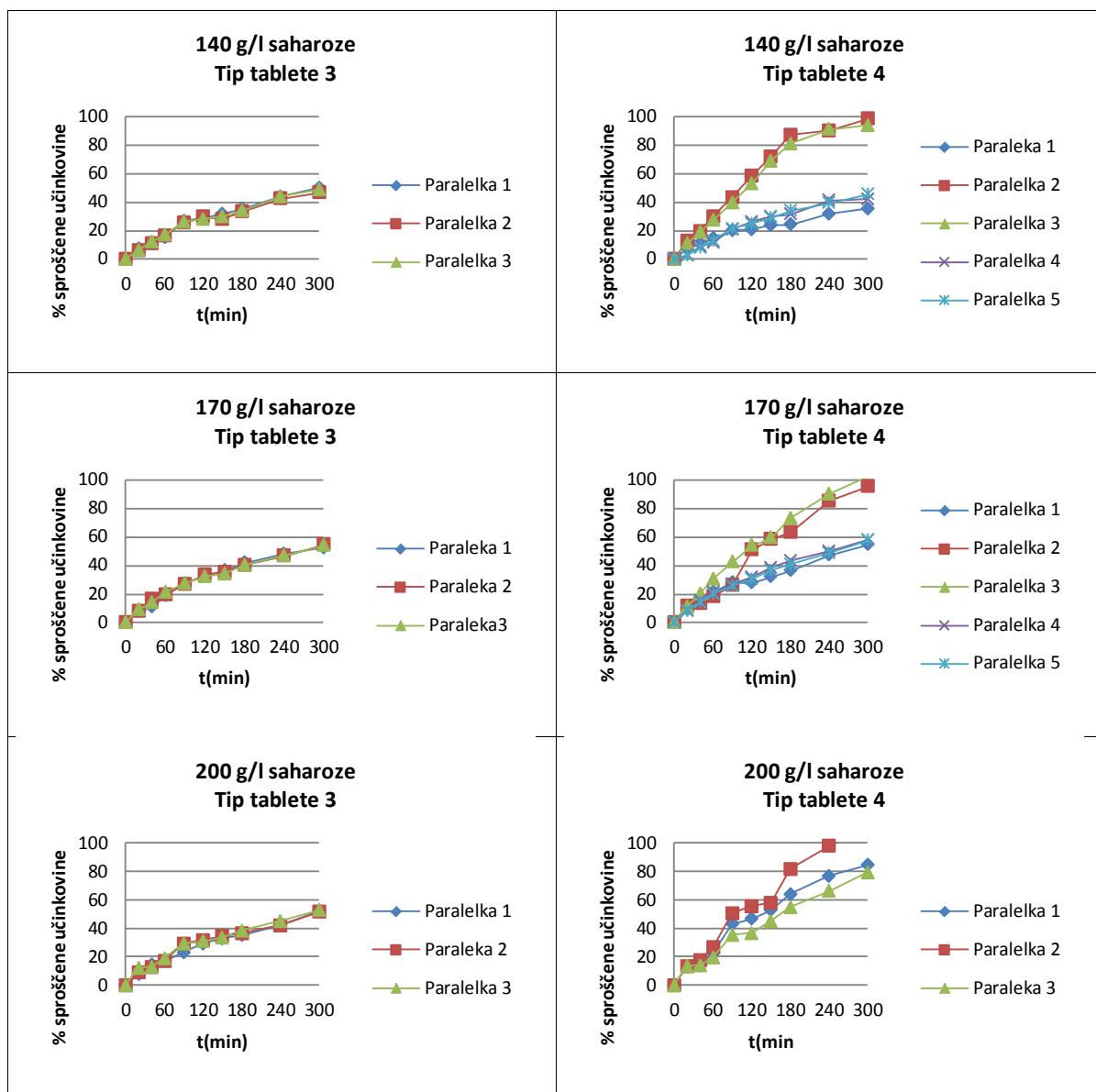


Slika 11: Primerjava med profili sproščanja paracetamola iz tablet tipa 2 v 0,001 M HCl in tablet tipa 3 in 4 v medijih z različno koncentracijo saharoze v 0,001 M HCl.

Zamenjava dela MCC-ja s pektinom v tabletih ima ob prisotnosti saharoze v mediju zelo velik vpliv na sproščanje paracetamola. Kot vidimo na sliki 11, so profili sproščanja za

tablete tipa 3 v koncentracijskem območju saharoze od 140 g/l do 200 g/l primerljivi ali pa je sproščanje rahlo upočasnjeno, kot je sproščanje paracetamola iz tablet tipa 2 v 0,001 M HCl. Pri tabletah tipa 3, v našem preiskovanem koncentracijskem območju, od 140 g/l do 200 g/l, nismo dosegli S_{krit} , pri kateri bi se nam sproščanje iz tablet močno pospešilo, medtem ko se pri profilih sproščanja za tablete tipa 4 pri koncentracijah saharoze 170 g/l, 180 g/l in 200 g/l opazi pospešeno sproščanje. Ta pospešitev ni tako izrazita kot pri tabletah tipa 2.

Slika 13 prikazuje primerjavo profilov sproščanja paracetamola za posamezne paralelke tablet tipa 3 in 4 pri različnih koncentracijah saharoze v 0,001 M HCl.



Slika 13: Primerjava profilov sproščanja paracetamola iz posameznih paralelk pri 140 g/l, 170 g/l in 200 g/l saharoze v 0,001M HCl.

Kot vidimo na sliki 13 imamo med paralelkami tablet tipa 3 pri vseh izbranih koncentracijah saharoze dobro ujemanje, medtem ko pri tabletah tipa 4 vidimo velike razlike med paralelkami. Pri koncentraciji 140 g/l saharoze v mediju se pri tabletah tipa 4 pojavi pospešeno sproščanje iz tablet. Pri dveh paralelkah se sprosti celotna učinkovina. Podobno se zgodi pri tabletah tipa 2 pri sproščanju v saharoznem mediju. Pri isti koncentraciji saharoze v mediju se nam pojavi pospešena sprostitev celotne učinkovine, ki pa je veliko hitrejša, kot pri tabletah tipa 4. Zamenjava 10 % MCC-ja s pektinom opazno vpliva na sproščanje paracetamola v saharoznem mediju. Pri nobeni koncentraciji saharoze ni prišlo do pospešitve sproščanja in do sprostitve celotne učinkovine, medtem ko zamenjava 20 % MCC-ja s pektinom ne spremeni koncentracije saharoznega medija, pri kateri pride do pospešene sprostitve celotne učinkovine iz tablet. Pri tabletah tipa 2 je hitrost sprostitve višja kot pri tabletah tipa 4. To je posledica različnih mehanizmov, ki smo jih opazili med poskusom. Pri opazovanju tablet tipa 3 in 4 smo med testom sproščanja opazili, da te tablete v začetku testa veliko manj nabrekajo kot tablete tipa 2. Tablete tipa 2 so pri poviševanju koncentracije saharoze nabrekale vedno močnejše in tako nam je nabrekla masa napolnila celotno žičko. Pri tabletah tipa 3 in 4 pa tega močnega nabrekanja nismo opazili. Pri nižjih koncentracijah saharoze v mediju so tablete nabreknile, pri višjih koncentracijah pa to močno nabrekanje ni bilo opazno. Pri višanju koncentracije saharoze so se tablete tipa 3 opazno manjšale, kar pomeni da so erodirale. Paralelki tablet tipa 4, ki sta pospešeno sprostili vso učinkovino, pa sta že pri koncentraciji 140 g/l močno erodirali in razpadli na izredno majhne delčke.

8. SKLEP

V okviru diplomske naloge smo preučili vpliv saharoze in vpliv pektina v mediju in vpliv pektina, če ga vgradimo v tableto, na sproščanje paracetamola iz ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem. Uporabili smo dva tipa hipromeloze, Metolose 65SH-4000 in Metolose 60SH-10000. Na podlagi opažanj lahko podamo naslednje ugotovitve:

- Dodatek saharoze v medij za sproščanje pospeši sproščanje iz tablet narejenih iz obeh tipov hipromeloz. Pospešitev sproščanja iz tablet s hipromelozo tipa 60SH-10000 je močnejša in bolj nepredvidljiva kot iz 65SH-4000.
- Pri dosegu S_{krit} se pri sproščanju iz tablet tipa 1 iz hipromeloze 65S-4000, pojavi dvofazni profil sproščanja, medtem ko tega pri tabletah tipa 2 iz hipromeloze 60SH-10000 ne opazimo.
- Dodatek 5 g/l in 10 g/l pektina v 0,001M HCl, rahlo upočasni sproščanje pri tabletah tipa 1 iz hipromeloze 65SH-4000, medtem ko nima opaznega vpliva na tablete tipa 2 iz hipromeloze 60SH-10000,
- 5 g/l pektina v mediju za sproščanje ne spremeni S_{krit} saharoze pri tabletah tipa 1 iz hipromeloze 65SH-4000, 10 g/l pektina v mediju za sproščanje poveča S_{krit} saharoze pri tabletah tipa 1 iz hipromeloze 65SH-4000,
- 5 g/l pektina v mediju za sproščanje povzroči pojav dvofaznega profila sproščanja pri nižji koncentraciji saharoze v mediju kot pri kateri smo določili S_{krit} saharoze za tablete iz hipromeloze 60SH-10000,
- 10 g/l pektina v mediju za sproščanje poveča S_{krit} saharoze, po dosegu S_{krit} pa opazimo spremembo mehanizma sproščanja iz tablet tipa 2 iz 60SH-10000 hipromeloze. Pojavi se erozija tablet.
- Zamenjava 10 % MCC-ja s pektinom v tabletah tipa 3 iz hipromeloze 60SH-10000 močno vpliva na odpornost tablet pred vplivom saharoze v mediju. Znotraj našega koncentracijskega območja, od 140 g/l do 200 g/l saharoze v 0,001 M HCl, nismo dosegli S_{krit} . Sproščanje je bilo primerljivo s sproščanjem v 0,001M HCl. Pri koncentraciji 200g/l saharoze smo opazili celo upočasnjeno sproščanje.
- Pri zamenjavi 20 % MCC-ja s pektinom v tabletah iz hipromeloze tipa 60SH-10000, se pri 140 g/l saharoze v mediju pojavi pospešeno sproščanje iz tablet. Ta koncentracija je enaka koncentraciji, pri kateri se pospešeno sproščanje pojavi pri

tabletah tipa 2 iz 60SH-10000 hipromeloze. Hitrost pospešenega sproščanja je nižja, kot pri tabletah tipa 2.

- Dodatek pektina v tablete, ob prisotnosti saharoze v mediju, spremeni obnašanje tablet. Namesto močnega nabrekanja tablet in njihovega razpada pride do opazne erozije tablet.

9. LITERATURA

1. The United States Pharmacopeia (USP 33). The National Formulary 28. Rockville, Maryland, ZDA USP convention. INC. 2010: 3467-3469.
2. European Pharmacopoeia. 7th Ed. Strasbourg. Concil of Europe. 2011: 22919-2220.
3. Metolose spletni katalog (<http://www.metolose.jp/e/industrial/index.shtml>,
<http://www.metolose.jp/e/industrial/type.shtml>,
<http://www.metolose.jp/e/industrial/grade.shtml>) dostopano 16.2.2014
4. Methocel spletni katalog
(<http://www.dow.com/personalcare/technologies/rheology/methocel.htm>),
dostopano 16.2.2014
5. Siepmann J, Peppas N A: Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxylpropyl methylcellulos (HPMC). Advance drug delivery reviews 2001; 48: 139-157.
6. Talukdar M M, Michoel A., Rombaut P, Kinget R: Comparative study on xanthan gum and hydroxypropyl methylcellulose for controlled release drug delivery I. Compation and in vitro drug relese behavior. International Journal of Pharmaceutics 1996; 129: 233-241.
7. Tahara K, Yamamoto K, Nishihata T: Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methyl cellulose 2910 Journal of Controlled Release 1995; 35: 59-66.
8. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao J M: Critical factors in the release of drugs from sustained release from hydrophilic matrices. 2910 Journal of Controlled Release 2011; 145: 2-19.
9. Traconi N, Rodriguez R, Compos M E, Villafuerte L: Influence of admixed polymers on the metronidazole release from hydrocypropxl methylcellulose matrix tablets. Pharmaceutica Acta Helvetiae 1997; 72: 131-138.
10. Tiwarie S B, Murrthy T ., Pai M R. Mehta P R., Chowdary P B: Controlled release formulation of tramadol hydrochloride using hydrophilic and hydrophobic matrix systems. AAS PharmScitech 2003; 4: 3-31.
11. Viridén A, Larsson A, Wittgren B: The effect of substitution pattern of HPMC on polymer release from matrix tablets. International Journal of Pharmaceutics 2010; 389: 147-156.

12. Campos-Aldrete M E, Villafuerte-Robles L: Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 1997; 43: 173-178.
13. Viriden A, Wittgren B, Larsson A: Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2009; 36: 297-309.
14. Heng P W S, Chan L W, Easterbrook M G, Li X: Investigation of the influence of mean HPMC particle size and number of polymer particles on the release of aspirin from swellable hydrophilic matrix tablets. 2910 Journal of Controlled Release 2001; 76: 39-49.
15. Gao P, Skoug J W, Nixon P R, Ju T R, Stemm N L, Sung K C: Swelling of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets. 2. Mechanistic study of the influence of formulation variables on matrix performance and drug release, Journal of Pharmaceutical Sciences. 1996; 85: 732-740.
16. Reza M S, Quadir M A, Haider S S: Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences 2003; 6: 282–291.
17. Lotfipour F, Nokhodchi A, Saeedi M, Norouzi-Sani S, Sharbafi J, Siah-Shadbad M R: The effect of hydrophilic and lipophilic polymers and fillers on the release rate of atenolol from HPMC matrices. II Farmaco 2004; 59: 819-825.
18. Jamzad S, Tutunji L., Fassihi R: Analysis of macromolecular changes and drug release from hydrophilic matrix systems. International Journal of Pharmaceutics 2005; 292: 75-85.
19. Levina M, Rajabi-Siahboomi A R: The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. Journal of Pharmaceutical Sciences 2004; 93: 2746-2754.
20. Rekhi G S, Nellore R V, Hussain A S, Tillman L G, Malinowski H J, Augsburger L L: Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets. Journal of Controlled Release 1999; 59: 327-342.
21. Krögel I, Bodmeier R: Development of a multifunctional matrix drug delivery system surrounded by an impermeable cylinder. Journal of Controlled Release 1999; 61: 43-50.

22. Siepmann J, Kranz H, Bodmeier R, Peppas N A: HPMC—matrices for controlled drug delivery: A new model combining diffusion, swelling, and dissolution mechanisms and predicting the release kinetics. *Pharmaceutical Research* 1999; 16: 1748-1756.
23. Badawy S I F., Hussain M A: Microenvironmental pH modulation in solid dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007; 96: 948-959.
24. Katzhendler I, Mäder K, Friedman M: Structure and hydration properties of hydroxypropyl methylcellulose matrices containing naproxen and naproxen sodium. *International Journal of Pharmaceutics* 2000; 200: 161-179.
25. Yel S H, Aburahma M H: Design and in vitro evaluation of novel sustainedrelease matrix tablets for lornoxicam based on the combination of hydrophilic matrix formers and basic pH-modifiers. *Pharmaceutical Development and Technology* 2010; 15: 139-153.
26. Kavanagh N, Corrigan O I: Swelling and erosion properties of hydroxypropyl methylcellulose (Hypromellose) matrices—fluence of agitation rate and dissolution medium composition. *International Journal of Pharmaceutics* 2004; 279: 141-152.
27. Williams H D, Ward R., I. J. Hardy, Melia C D : The effects of sucrose and salts in combination on the drug release behaviour of an HPMC matrix. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010; 76: 433-436.
28. Williams H D, Ward R, Hardy I J, Melia C D: The extended release properties of HPMC matrices in the presence of dietary sugars. *Journal of Controlled Release* 2009; 138: 251-259.
29. Williams H D, Ward R, Culya A, Hardy I J, Melia C D: Designing HPMC matrices with improved resistance to dissolved sugar. *International Journal of Pharmaceutics* 2010; 401: 51-59.