

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

PETRA RIZMAL (RAVŠELJ)

VPLIV ČASA ZADRŽEVANJA GASTROREZISTENTNIH PELET
V KISLEM MEDIJU NA SPROŠČANJE UČINKOVINE OB
POVEČANEM PRETOKU

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2014

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

PETRA RIZMAL (RAVŠELJ)

**VPLIV ČASA ZADRŽEVANJA GASTROREZISTENTNIH PELET
V KISLEM MEDIJU NA SPROŠČANJE UČINKOVINE OB
POVEČANEM PRETOKU**

**IMPACT OF ENTERIC COATED PELLETS RESIDENCE
TIME IN ACIDIC MEDIUM ON THE DRUG RELEASE AT
HIGHER FLOW RATE**

Ljubljana, 2014

Diplomsko nalogo sem opravljala na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani pod mentorstvom izr.prof.dr. Marije Bogataj, mag.farm.

Zahvala

Za strokovno vodenje, nasvete in pomoč se zahvaljujem mentorici izr. prof. dr. Mariji Bogataj, mag. farm, za pomoč in usmerjanje pri laboratorijskemu delu diplome se zahvaljujem Greti Cof, dipl. ing. kem. tehn.

Zahvala gre tudi Krki, d.d. za zagotavljanje vzorcev in standardov pri laboratorijskem delu in Marku Štefaniču, mag. farm. za nasvete in vodenje.

Najlepše se zahvaljujem svojemu možu Luku Rizmalu in mojima dvema otrokoma, Ožbeju in Jerci, ter mojim staršem za vso podporo, spodbudne besede in varstvo otrok.

Izjava

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

Petra Rizmal

VSEBINA

POVZETEK	iii
ABSTRACT	iv
SEZNAM OKRAJŠAV	v
1 UVOD.....	1
1.1 ČAS ZADRŽEVANJA V ŽELODCU	1
1.1.1 TEHNIKE DOLOČANJA ČASA PREHODA FARMACEVTSKIH OBLIK SKOZI ŽELODEC	3
1.2 PRAZNJENJE PELET IZ ŽELODCA	3
1.2.1 PREGLED ŠTUDIJ	5
2 NAMEN	8
3 MATERIALI IN METODE	9
3.1 MATERIALI IN APARATURE	9
3.2 PRIPRAVA RAZTOPIN	11
3.3 METODE.....	12
3.3.1 ANALIZA VZORCEV	12
3.3.2 UMERITVENI PREMICI	13
3.3.3 PRELIMINARNI POSKUSI.....	14
3.3.4 TESTI SPROŠČANJA	17
3.3.5 IZRAČUNI.....	20
4 REZULTATI	22
4.1 UMERITVENI PREMICI	22
4.2 PRELIMINARNI POSKUSI	22
4.2.1 DOLOČANJE pH PROFILA	22
4.2.2 KONTROLA PRETOKA IN ČASA POLNJENJA CEVK	24
4.2.3 KONTROLA TEMPERATURE	25

4.2.4	VSEBNOST ZDRAVILNE UČINKOVINE V PELETAH, KI JIH POVLEČE SKOZI KOVINSKO MREŽICO	33
4.3	TESTI SPROŠČANJA	34
4.3.1	PRIMERJALNI PROFILI SPROŠČANJA.....	34
4.3.2	PRIMERJAVA SPROŠČANJA ZDRAVILNE UČINKOVINE IZ OBLIKE A IN IZ OBLIKE B	35
4.4	POVPREČNA OTEŽENA PROFILA SPROŠČANJA	44
5	RAZPRAVA.....	45
5.1	PRELIMINARNI POSKUSI	47
5.1.1	pH PROFIL	47
5.1.2	PRETOK IN ČAS POLNJENJA CEVK.....	48
5.1.3	TEMPERATURA.....	49
5.1.4	VSEBNOST ZDRAVILNE UČINKOVINE V PELETAH, KI JIH POVLEČE SKOZI KOVINSKO MREŽICO IN PRIMERJAVA MREŽIC	53
5.2	TESTI SPROŠČANJA	56
5.2.1	ČAS ZADRŽEVANJA GASTROREZISTENTNIH PELET V KISLEM MEDIJU	56
5.2.2	POVPREČNI OTEŽENI PROFIL SPROŠČANJA	61
6	SKLEP.....	62
7	VIRI IN LITERATURA.....	64

POVZETEK

V diplomski nalogi smo ovrednotili vpliv časa zadrževanja gastrorezistentnih pelet v kislem mediju na sproščanje zdravilne učinkovine ob povečanem pretoku. Uporabili smo orodisperzibilne tablete (obliko A in obliko B), ki ob stiku z medijem takoj razpadejo na pomožne snovi in pelete, ki vsebujejo acidolabilno zdravilno učinkovino. Poskuse sproščanja smo izvajali na pretočnem sistemu z magnetom v silikonski cevki s hitrostjo vrtenja 80 rpm, pretokom 3 mL/min, volumnom medija 40 mL in temperaturo 36,5–37 °C. Uporabili smo 0,01 M HCl kot kisli medij oz. simulacijo želodčnega medija in fosfatni pufer, pH = 6,8 kot simulacijo črevesnega medija. Postopen prehod pelet skozi želodec smo ponazorili s poskusi sproščanja, kjer smo spreminjali čas zadrževanja v kislem mediju: 5, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 in 200 minut. Obliki A in B smo primerjali med seboj na podlagi dobljenih profilov sproščanja in izračunanih povprečnih oteženih profilov sproščanja, s katerimi smo poskušali napovedati *in vivo* obnašanje posamezne oblike.

Ugotovili smo, da se je z daljšo izpostavljenostjo kislemu mediju sprostilo manj zdravilne učinkovine pri obeh oblikah, kar je bil znak zmanjšane učinkovitosti gastrorezistentne obloge na peletah in razpada zdravilne učinkovine. Nakloni v strmem delu profilov sproščanja, ki nakazujejo hitrost sproščanja zdravilne učinkovine, so bili pri obeh oblikah podobni ob krajših časih izpostavljenosti kislemu mediju, razlika med oblikama se je pojavila pri daljših časih izpostavljenosti kislemu mediju (150 in 200 minut). Pri obliki B smo določili nižje vrednosti celokupne sproščene zdravilne učinkovine v primerjavi z obliko A, ker jo je več razpadlo v kislem mediju predvidoma zaradi slabše gastrorezistentne obloge. Med povprečnima oteženima profiloma so bile majhne razlike, in sicer predvsem v končnem delu krivulje, kjer je bilo celokupno sproščanje zdravilne učinkovine iz oblike B nižje od oblike A.

Ključne besede: *praznjenje želodca, pretočni sistem, sproščanje zdravilne učinkovine, gastrorezistentne pelete, napoved in vivo sproščanja.*

ABSTRACT

The aim of this diploma work was to evaluate the impact of enteric coated pellets residence time in acidic medium on the drug release at higher flow rate. We used orodispersible tablets (form A and form B), that in contact with the medium disintegrate into excipients and pellets containing acid-labile active ingredient. The dissolution tests were carried out with the flow-through system with a magnetic stirring bar in the silicone tubing; with the stirring speed of 80 rpm, the flow rate of 3 mL/min, the volume of the medium 40 mL and the temperature of 36.5–37 °C. For the acidic medium we used 0.01 M HCl as a simulation of gastric fluid and phosphate buffer, pH = 6.8 as a simulation of intestinal fluid. The interruptive gastric transit of pellets was simulated with the dissolution tests by altering the residence time in the acidic medium: 5, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 and 200 minutes. We compared the forms A and B on the basis of the obtained dissolution profiles and calculated the predicted *in vivo* dissolution profiles that were used to predict the *in vivo* behaviour of each form.

We found out that the longer exposure to the acidic medium caused a decreased amount of drug release using both forms, which indicates a lower efficacy of the enteric coating of pellets and the degradation of the active ingredient. The slopes of the increasing part of dissolution profiles indicating the dissolution rate of drug release were similar in both forms at shorter times of exposure to an acidic medium, the differences between them appeared at longer residence times in the acidic medium (150 and 200 minutes). We determined a lower amount of the total drug release of the form B than of the form A, because it disintegrated more in the acid medium, supposedly due to less efficient enteric coating. The differences between the two predicted *in vivo* profiles were smaller, though. The final part of the graph curve revealed the differences, showing that the total amount of the drug release was lower in the form B than the form A.

Key words: *gastric emptying, flow-through system, drug release, enteric coated pellets, in vivo dissolution prediction.*

SEZNAM OKRAJŠAV

ACB – Alternate Current Biosusceptometry (*alternirajoča biosusceptometrija*)

AUC – Area under curve (*površina pod krivuljo*)

DDS – Drug delivery system (*dostavni sistem zdravil*)

FO – *farmacevtska oblika*

KV – *koeficient variacije*

GE – Gastric emptying (*praznjenje želodca*)

GIT – *gastrointestinalni trakt*

HPLC – High Performance Liquid Chromatography (*tekočinska kromatografija visoke ločljivosti*)

MMC – Migrating Motor Complex (*migracijski motorični kompleks*)

rpm – revolutions per minute (*število obratov v minuti*)

SD – *standardni odklon*

ZU – *zdravilna učinkovina*

1 UVOD

Pri razvoju zdravil za peroralno uporabo se zelo pogosto uporablja *in vitro* teste sproščanja, da lahko izberemo farmacevtsko obliko (FO), ki daje primerne in ponovljive profile sproščanja, s katerimi lahko napovemo *in vivo* obnašanje le-te. To lahko dosežemo, če pogoje v gastrointestinalnem traktu (GIT) ustrezno oponašamo v sistemih za teste sproščanja. Ključni faktorji, ki vplivajo na potek sproščanja, so sestava, volumen in hidrodinamika medija. Pomembni pa so tudi časi zadrževanja v posameznem delu GIT, v našem primeru je to želodec [1].

1.1 ČAS ZADRŽEVANJA V ŽELODCU

Čas zadrževanja oz. čas praznjenja želodca je čas, ki je potreben, da želodec zapusti celotna vsebina, ki je bila v želodcu prisotna na začetku [2]. Časi se gibljejo od nekaj minut do 12 ur, kar je veliki meri odvisno od stanja na tešče oz. s hrano in značilnosti FO [1]. Na čase zadrževanja v želodcu vplivajo različni biološki faktorji, kot so starost (pri starejših so opazili daljše čase, pri dojenčkih krajše), spol (pri ženskah daljši časi), stanje na tešče/s hrano (krajši časi pri stanju na tešče) pogostost hranjenja (daljši časi pri bolj pogostem hranjenju), sestava obroka, zdravila (pospeševalci (metoklopramid) in upočasnjevalci (atropin) želodčne motilitete) in bolezni (Chronova bolezen) [3].

Na praznjenje želodca (gastric emptying – GE) v stanju na tešče v veliki meri vpliva migracijski motorični kompleks (Migrating Motor Complex – MMC). Kratke in intenzivne kontrakcije želodca v fazi III dve uri trajajočega MMC cikla so vzrok za učinkovito praznjenje želodčne vsebine v stanju na tešče [4, 5]. MMC je sestavljen iz 4 faz. V prvi fazi ni opaziti kontrakcij (mirovanje miškulature), v fazi II se poveča število in moč kontrakcij. Faza III opredeljuje intenzivne in pogoste kontrakcije, sledi ji faza IV, ki služi kot prehod med burno fazo III in mirno fazo I, nato pa se celoten cikel spet ponovi [5]. Čas zadrževanja peroralno aplicirane trdne FO v stanju na tešče je predvsem odvisen od faze MMC, ki poteka ob času aplikacije [1].

Po obroku sta frekvenca in amplituda krčenja dokaj enakomerni. Praznjenje tekočega dela obroka je hitrejšo od trdnega dela obroka. Za nekalorične tekočine velja, da se praznijo eksponentno [6]. Praznjenje kaloričnih tekočin poteka po kinetiki 0. reda in je odvisno od kalorične vrednosti (pribl. 2 kcal/min) [1]. Mishima in sodelavci so preverili vpliv temperature dveh vrst obrokov (trdnega in tekočega) na GE in ugotovili, da vroč (60 °C) obrok statistično signifikantno pospeši GE v primerjavi s toplim (37 °C) v obeh primerih

[7]. Trdni del obroka se zadrži v proksimalnem delu želodca, medtem ko se tekoči del razporedi po celotnem želodcu. Z ritmičnimi kontrakcijami antruma je hrana izpostavljena močnim silam, ki delce zmanjšajo do približno 2 mm in potiskajo proti pilorusu. Večji delci počakajo v želodcu do faze III MMC cikla v stanju na tešče [1, 6].

V strokovnih člankih pogosto omenjajo 1–2 mm kot mejno velikost delcev, ki lahko zapustijo želodec v stanju po obroku [1, 3, 6]. Rhee in sodelavci [8] navajajo, da je meja prehoda delcev po obroku skozi pilorus glede na pregledane študije nejasno določena in variira od 2–7 mm. V svoji študiji s hrano so ugotovili, da so gastrozistentne pelete s kofeinom (0,7 mm) zapustile želodec v stanju po obroku, medtem ko se je praznjenje večjih gastrozistentnih pelet s paracetamolom (3,6 mm) začelo v fazi II. Obe vrsti pelet sta bile aplicirane peroralno skupaj z viskoznim kaloričnim obrokom in malo vode. Choe in sodelavci [9] so naredili študijo z enakimi peletami, tj. gastrozistentne pelete s kofeinom (0,7 mm) in gastrozistentne pelete s paracetamolom (3,6 mm). Hkratna aplikacija obeh vrst pelet po obroku je pokazala, da manjše pelete s kofeinom zapustijo želodec prej kot večje pelete s paracetamolom. Pri hkratni aplikaciji obeh vrst pelet na tešče signifikantnih razlik v praznjenju dveh različnih velikosti ni bilo. Velikost delcev, njihova gostota in viskoznost vsebine so pomembni parametri, ki vplivajo na GE. Sami kot taki naj bi slabo korelirali z GE, njihova medsebojna povezava in vpliv na hidrodinamiko pa ima močno korelacijo z GE [8]. Premer odprtega pilorusa je močno povezan s silami kontrakcije v antrumu, zato obstajajo velike inter- in intraindividualne razlike GE na podlagi mejne velikosti delcev pri obeh stanjih, na tešče in po hranjenju [10].

Čas zadrževanja FO za peroralno uporabo v želodcu je zelo pomemben dejavnik pri sproščanju zdravilnih učinkovin (ZU). Zaradi počasnega GE in s tem kasnejšega prihoda ZU v duodenum se zmanjšata hitrost in lahko tudi obseg absorpcije ZU. Posledično pride do zamika začetka farmakološkega delovanja zdravila [11]. Če je sproščanje ZU iz FO odvisno od pH, se profil sproščanja spreminja s časom zadrževanja FO v želodcu [4].

1.1.1 TEHNIKE DOLOČANJA ČASA PREHODA FARMACEVTSKIH OBLIK SKOZI ŽELODEC

Čase prehoda FO skozi želodec in skozi ostale dele GIT določajo z različnimi tehnikami. Veliko se uporablja gama scintigrafijo, kjer vključimo radionuklid (^{99m}Tc , ^{111}In) v FO in nato kontinuirano opazujemo potovanje FO po GIT preko gama kamere. Namesto radionuklida lahko uporabimo tudi neradioaktivni sledilec (samarijev (152) in erbijev (170) oksid), kjer pa moramo končni produkt aktivirati z nevtroni. Slabost te metode je, da preiskovanca izpostavimo ionizirajočemu sevanju. Manj se uporablja rentgensko slikanje, kjer osebo še bolj izpostavimo sevanju. V FO vgradijo posebne snovi z visoko gostoto, ki blokirajo prehod x-žarkov (»Radio-opaque materials«) [3, 12].

Poznamo tudi biomagnetske in radiotelemetrične metode, ki imajo prednost pred scintigrafijo zaradi neinvazivnosti in ne-sevanja. Z magnetometri SQUID (Superconducting Quantum Interference Devices) lahko raziskujemo obnašanje trdnih FO v GIT. Heidelbergova radiotelemetrijska kapsula je naprava, s katero lahko spremljamo pH v GIT in tudi čase prehoda pri ljudeh in živalih. Alternirajoča biosusceptomerija (Alternate Current Biosusceptometry - ACB) je tehnika, ki uporablja ekscitacijske in detekcijske tuljave za snemanje sprememb magnetnega toka kot odziv magnetnega telesa (npr. FO z dodanim feritom) na alternativno magnetno polje [13].

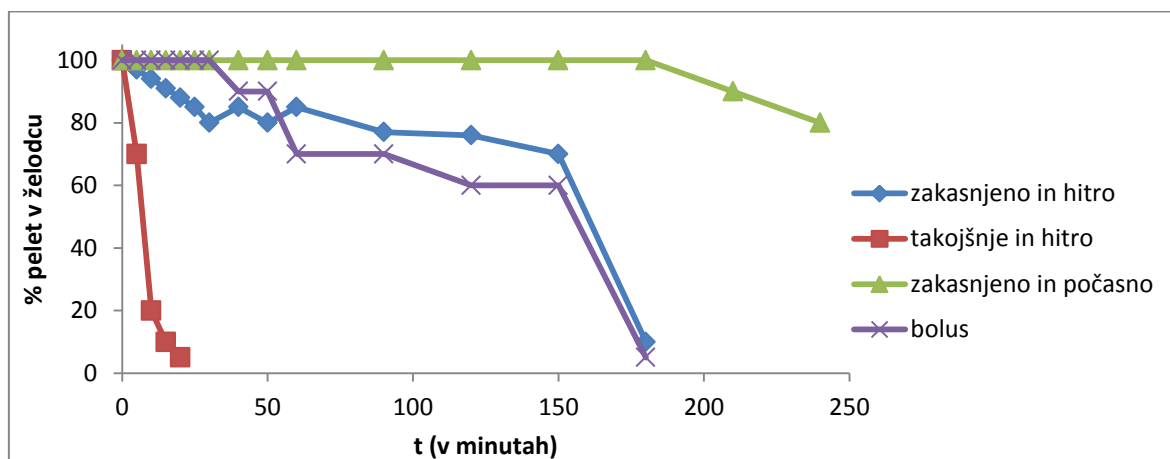
Čase prehoda v GIT se lahko določa tudi indirektno z vgradnjo dveh ZU v FO, paracetamola in sulfasalazina. Tu izkoriščamo dejstvo, da je absorpcija paracetamola v tankem črevesu hitra in zato odvisna od GE. Plazemski profil paracetamola nam poda informacijo o času zadrževanja v želodcu. Hidroliza sulfasalazina do sulfapiridina poteka v debelem črevesu, zato z merjenjem plazemskih koncentracij določimo čas orocekalnega prehoda. Razlika med obema nam poda informacijo o času prehoda skozi tanko črevo [12].

1.2 PRAZNIJENJE PELET IZ ŽELODCA

Pelete so majhni delci okroglih oblik in del večnotnega dostavnega sistema zdravil (Drug Delivery System – DDS), ki jih lahko polnimo v kapsule, vrečke ali stisnemo v tablete. Čas, ko pelete zapustijo želodec po aplikaciji v stanju na tešče, zelo variira – od nekaj minut do treh ur. Individualni profili praznjenja pelet iz želodca so zelo različni, opazimo lahko zakasnjeno in hitro praznjenje, takojšnje in hitro praznjenje, zakasnjeno in počasno praznjenje ter t. i. praznjenje v bolusih, kjer pelete zapustijo želodec v fazi III v zaporednih MMC ciklih (Slika 1). Na praznjenje pelet po aplikaciji v kapsuli vplivajo tudi drugi

faktorji kot so razpadni čas kapsule, dispergiranoost pelet v želodčni vsebini, fizikalno-kemijske lastnosti pelet, hrana in ostali fiziološki in patofiziološki pogoji GIT [14].

Kinetika praznjenja pelet iz želodca po obroku naj bi bila 0. reda. Kaloričen in trden obrok zamakne čas praznjenja pelet, pri tekočem obroku je t_{lag} (časovni zamik) minimalen. Pri gastrozistentnih peletah zamik praznjenja povzroči zamik v absorpciji ZU (povzeto po [15]).



Slika 1: Primeri individualnih profilov praznjenja pelet iz želodca v stanju na tešče (prirejeno po [4])

Pri večletnih FO, kot so pelete, je kinetika prehoda skozi želodec zelo kompleksna, variabilna in jo zato težko določimo. Ker vse pelete ne zapustijo želodca naenkrat, so zato frakcije le-teh različno dolgo izpostavljene želodčnemu mediju in lahko sproščajo ZU z drugačno kinetiko. S poznavanjem kinetike prehoda pelet skozi želodec je mogoče izračunati, koliko časa se določena frakcija pelet zadržuje v želodčni vsebini. Na podlagi teh podatkov lahko načrtujemo *in vitro* teste sproščanja, predvsem pa koliko časa morajo biti pelete izpostavljene umetnemu želodčnemu mediju [4].

Locatelli in sodelavci [4] so opisali matematični model, ki opredeljuje povprečno praznjenje želodca v stanju na tešče za zdrave osebe:

$$GE(t) = 100 e^{-\left(\frac{t [min]}{61,9}\right)^{0,895}} \quad (\text{Enačba 1}).$$

Model so postavili na podlagi podatkov v literaturi opisanih študij opravljenih na zdravih prostovoljcih. Pri postavljanju modela so upoštevali študije z naslednjimi lastnostmi: velikost uporabljenih pelet je bila med 0,5 in 1,8 mm, le-te so aplicirali v stanju na tešče in predstavljeni so bili numerični oz. grafični podatki. Ta model lahko uporabimo za določitev eksperimentalnih pogojev pri *in vitro* testih sproščanja za FO, ki vsebujejo pelete in je sproščanje odvisno od pH [4].

1.2.1 PREGLED ŠTUDIJ

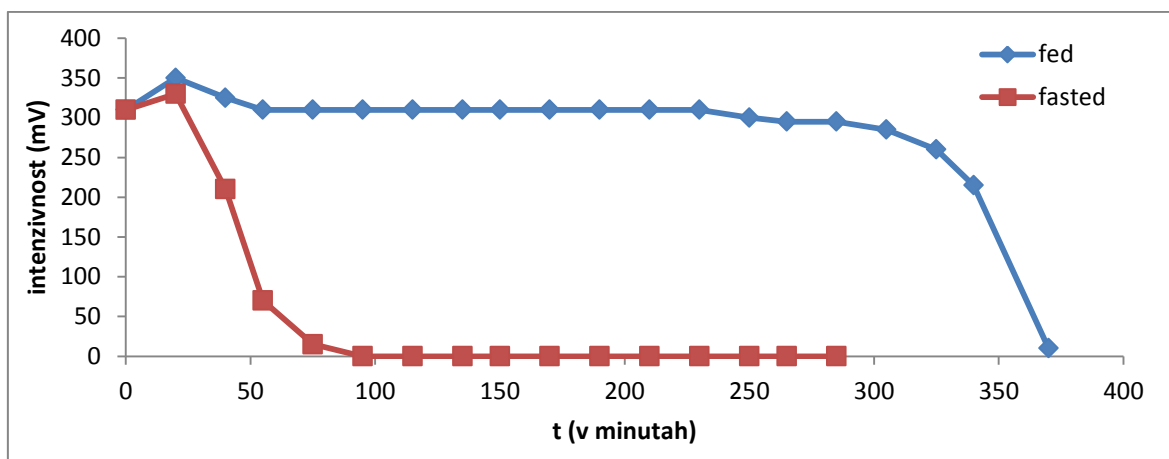
Pregledali smo študije iz strokovnih člankov, objavljenih po letu 2005 (starejše članke so vključili v zgoraj omenjeni model [4]), kjer so raziskovali prehod pelet skozi želodec na tešče ali s hrano pri ljudeh. Zanimali so nas individualni profili praznjenja pelet iz želodca. Našli smo 3 članke, ki so ustrezali izbranim kriterijem. Lastnosti posameznih študij so predstavljene v Preglednici I.

Preglednica I: Pregled študij, ki so ustrezale izbranim kriterijem (avtor članka in referenčna številka, število (N) in starost prostovoljcev v letih, vnos živil pri aplikaciji (pijača, hrana), velikost pelet (mm), FO, vrsta študije (na tešče in s hrano), tehnika določanja GE, predstavljeni podatki v članku (numerični, grafični). Kratice: N/A – ni na voljo; VKO – viskozni kalorični obrok (HPMC, glukoza, voda: 4000cP); IND(n) – individualni profil praznjenja(št. profilov); POV – povprečni profil praznjenja; (M)GET – (povprečni) čas praznjenja želodca; k_g – konstanta hitrosti praznjenja želodca).

	avtor (ref. št.)	Miranda [13]	Higaki [5]	Corá [16]
prostovoljci	N	9	12	10
	starost (leta)	22-30	22-39	N/A
vnos živil pri aplikaciji	pijača	na tešče: 200 mL vode;	želodčni kateter: 150 mL VKO, čez 15 minut izmenično 50 mL VKO in pelete	200 mL vode
	hrana	s hrano: 200 mL vode, standardni zajtrk (502kcal)		/
	velikost pelet (mm)	2,4-3,5	0,7	2,0
	vrsta FO	Kapsula s peletami, ki razpade v kislem	gastrorezistentne pelete	Kapsula s peletami, ki razpade v kislem
	študija	na tešče in s hrano (washout: 1 teden)	s hrano	na tešče
	tehnika	ACB	motorična aktivnost želodca (manometrski kateter)	ACB
podatki	grafični	IND (1)	IND (12)	POV
	številčni	MGET	k_g	GET

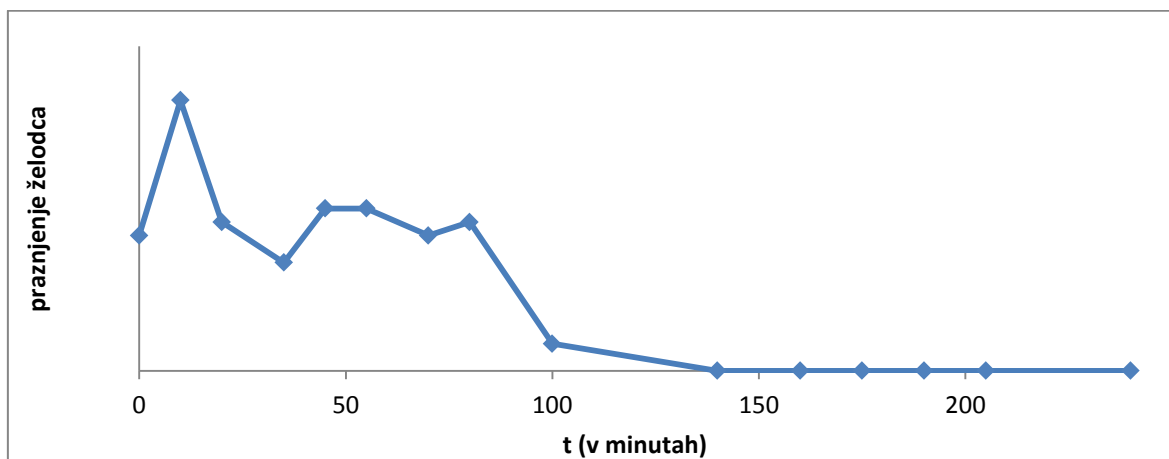
V študijah so sodelovali zdravi prostovoljci obeh spolov, le pri [16] podatek o spolu ni zaveden. Pred aplikacijo FO so bili vsi prostovoljci tešči preko noči. Pri študiji [16] so FO peroralno aplicirali v stanju na tešče, v študiji [13] so preučevali vpliv peroralne aplikacije tako v stanju na tešče kot tudi s hrano, pri študiji [5] je aplikacija potekala v stanju s hrano preko želodčnega katetra. Pri vseh treh študijah, [13], [5] in [16], so bili prostovoljci v času raziskave v pokončnem položaju. Uporabljeni tehniki sta bili ACB pri [13] in [16] ter manometrski kateter pri [5]. Pri vseh študijah so uporabili pelete. Pri študijah [13] in [16] je bil v peletah feritni prah, ki je inertni feromagnetni material, in metakrilatni kopolimer (Eudragit® S100) za ciljno dostavo v kolon, končne pelete so polnili v HPMC kapsule, ki

razpadejo v manj kot 5 minutah v 0,01 M HCl. Pri študiji [5] so uporabili kofeinske pelete z gastrozistentno oblogo na osnovi kopolimera metakrilatne kisline (Eudragit[®] L30D). Miranda in sodelavci [13] so v raziskavi preučevali čase prehoda preko celotnega GIT. Nas so zanimali le povprečni časi praznjenja želodca – MGET. MGET vseh 9 preiskovancev v stanju na tešče je znašal 34 ± 14 minut, s hrano pa 125 ± 46 minut. Na Sliki 2 vidimo individualni profil GE v stanju na tešče in s hrano za osebo številka 1. Eksponentno obliko profila so opazili pri GE pelet, ki so jih aplicirali na tešče, v stanju s hrano je bil na profilu viden očiten zamik praznjenja.



Slika 2: Profil GE za osebo številka 1 v stanju na tešče in po hranjenju (prirejeno po [13]).

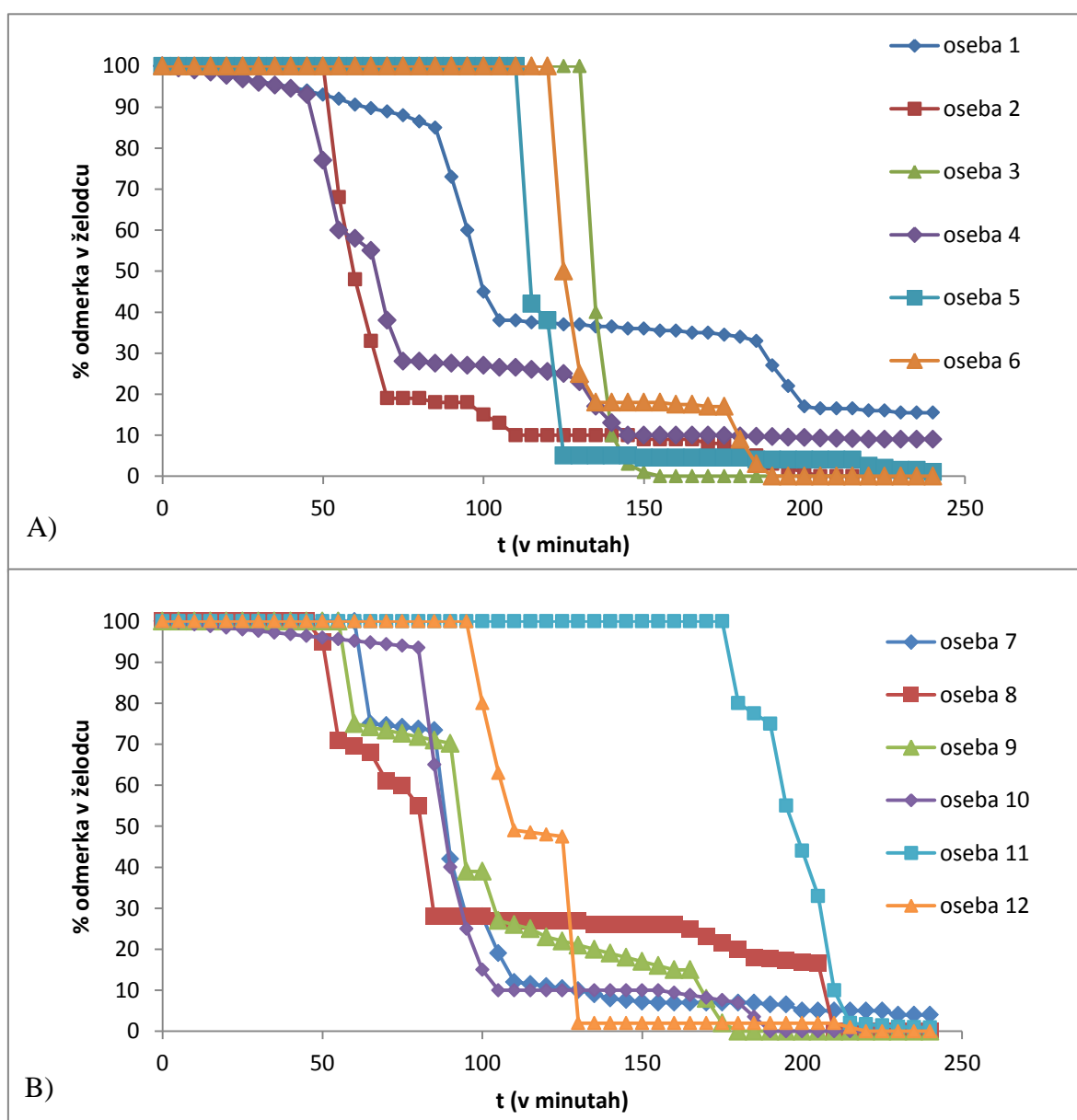
Corá in sodelavci [16] so prikazali povprečni profil praznjenja želodca v stanju na tešče kot distribucijo pelet v želodcu (površina posnete slike z ACB) v odvisnosti od časa (Slika 3). Izračunali so tudi t_{90} (čas, ko zapusti želodec 90 % FO), ki je znašal 90 ± 5 minut.



Slika 3: Praznjenje želodca v stanju na tešče so določili na podlagi slik posnetih z ACB (prirejeno po [16]).

Higaki in sodelavci [5] so v študiji razvili model iz podatkov o želodčni motorični aktivnosti, s katerim so lahko mehanistično opisali povezave želodčne motorične aktivnosti in/ali praznjenja želodca s kinetiko absorpcije kofeina po peroralni aplikaciji v stanju po

obroku. Iz izračunanih individualnih profilov GE na podlagi modela (Slika 4) lahko opazimo velike interindividualne razlike. Razlogi za te razlike naj bi bili v povezavi z regulacijo želodčne motorične aktivnosti v stanju po obroku s črevesnimi povratnimi mehanizmi, hipertoničnostjo, nizkim pH, aminokislinami, maščobnimi kislinami in monogliceridi v dvanajstniku, kar pripelje do kompliciranih oblik profilov GE. Ti faktorji naj bi bili manj pomembni v stanju na tešče, saj je GE v veliki meri odvisna od MMC. Če izvzamemo osebo 11, je bil začetek praznjenja želodca po peroralni aplikaciji v stanju s hrano pri 1–2 h (44–124 minut; pri osebi 11 pri 175 minutah). V prvi »aktivni« fazi (tj. čas, ko je GE potekal) je želodec zapustilo približno 50 % odmerka. V 3,5h je zapustilo želodec 90 % odmerka z vmesnimi »mirnimi« fazami (tj. čas, ko GE ni potekal oz. v majhni meri).



Slika 4: Individualni profili praznjenja želodca v stanju s hrano: A) osebe 1-6, B) osebe 7-12 (prirejeno po [5]).

2 NAMEN

Namen diplomske naloge je ovrednotiti vpliv časa zadrževanja gastrorezistentnih pelet v kislem mediju na sproščanje acidolabilne ZU. Uporabili bomo dve vrsti orodisperzibilnih tablet (oblika A in oblika B), ki ob stiku z medijem takoj razpadejo na pelete in pomožne snovi, ju med seboj primerjali in napovedali *in vivo* profil sproščanja ZU za posamezno obliko.

Poskuse sproščanja bomo izvajali na pretočnem sistemu s pretokom 3 mL/min, ki je nekoliko večji od fiziološkega. Z uporabo magneta v silikonski cevki in s hitrostjo vrtenja 80 rpm bomo ponazorili gibanje v GIT ter dosegli homogenost medija v delovni čaši. Tekom poskusa bomo zagotovili konstanten volumen (40 mL) in temperaturo (36,5-37,0 °C) medija. Kot želodčni medij bomo uporabili 0,01 M HCl in kot črevesni medij fosfatni puffer, pH = 6,8. Poskuse sproščanja bomo naredili pri različnih časih zadrževanja v kislem mediju (5, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 in 200 minut), ki smo jih določili na podlagi matematičnega modela praznjenja pelet iz želodca ter tako ponazorili postopen prehod pelet skozi želodec. Na podlagi dobljenih profilov sproščanja za posamezen čas zadrževanja gastrorezistentnih pelet v kislem bomo izračunali povprečni oteženi profil sproščanja za posamezno obliko in tako napovedali *in vivo* profila sproščanja.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI IN APARATURE

Pri poskusih sproščanja smo uporabili orodisperzibilne tablete (oblika A in oblika B), ki ob stiku z medijem takoj razpadejo na pelete in pomožne snovi. Deklarirana vsebnost ZU je 30 mg. Pelete so gastrozistentne in vsebujejo acidolabilno ZU.

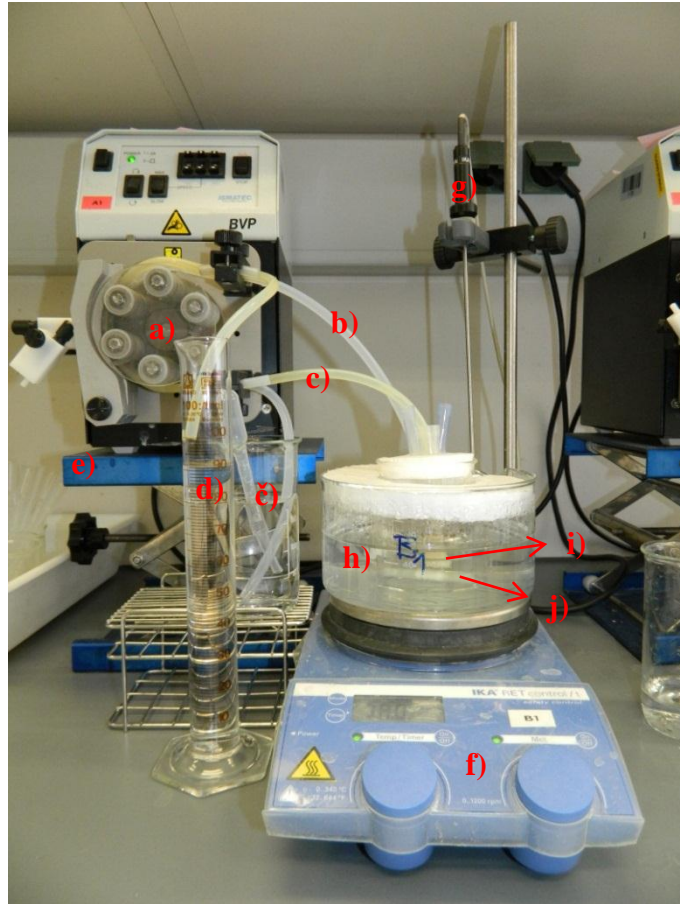
Snovi, ki smo jih uporabili pri delu:

- natrijev hidroksid, Titrisol[®] za pripravo $c(\text{NaOH}) = 1 \text{ M}$, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- klorovodikova kislina, Titrisol[®] za pripravo $c(\text{HCl}) = 1 \text{ M}$, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- kalijev dihidrogenfosfat, p.a., Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- trinatrijev fosfat dodekahidrat, p.a., Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- pufrska raztopina $\text{pH} = 7,00 (\pm 0,02; 20 \text{ }^\circ\text{C})$, Panreac, Barcelona, Španija
- standard zdravilne ZU

Naprave in materiali, ki smo jih uporabili pri delu:

- Pretočni sistem za teste sproščanja (Slika 5):
 - peristaltična črpalka ISMATEC BVP, ISMATEC, Glattbrugg, Švica (interni oznaki A1 in A2)
 - magnetno mešalo z grelcem IKA RET control/t, IKA[®]-Werke GmbH & Co. KG, Staufen, Nemčija (interni oznaki B1 in B2)
 - pretočne cevke iz silikona, debelina 1,6 mm, notranji premer 3,2 mm, zunanji premer 6,4 mm, Carl Roth GmbH+Co. KG, Karlsruhe, Nemčija)
 - delovna čaša 150 mL, Schott-Dural, Nemčija (višina 8 cm, notranji premer 5,6 cm)
 - Vodna kopel
 - magnet (dolžina 15 mm, premer 6 mm) v silikonski cevki (dolžina 48 mm)
 - merilni valji 100 mL, 250 mL
 - čaše 250 mL
 - stojalo za peristaltično črpalko
 - kovinska mrežica, 500 μm (Slika 6a)
 - Polipropilenska mrežica Varian, Mesh 56 (250 μm), Agilent Technologies, Santa Clara, CA, ZDA (Slika 6b)

- Spreminjanje oddaljenosti delovne čaše od dna vodne kopeli: 0 mm (čša je na dnu vodne kopeli), 1 mm (čša je na dveh vzporedno ležecih objektnih stekelcih debeline 1 mm v razmiku 35 mm) in 13 mm (čša je na pokrovu petrijevke višine 13 mm).



Slika 5: Pretočni sistem za teste sproščanja; a) peristaltična črpalka, b) notranja cevka s svežim medijem, c) zunanja cevka z vzorčno raztopino, d) merilni valj za lovljenje vzorca, e) stojalo za črpalko, f) magnetno mešalo z grelcem, g) termometer (sestavni del grelca), h) vodna kopel, i) kovinska oz. polipropilenska mrežica na koncu zunanje silikonske cevke, j) magnet v silikonski cevki.



Slika 6: a) kovinska mrežica, b) polipropilenska mrežica (20-kratna povečava).

- HPLC – tekočinski kromatograf z visoko ločljivostjo 1100 Series, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, ZDA
- Kolona MAX-RP 80A, Synergi 4 μm , 100x4,6 mm, Phenomenex, Torrance, CA, ZDA
- Analizna tehtnica AG245, Mettler Toledo, Schwarzenbach, Švica
- Digitalna tehtnica 300EB, Exacta, Železniki, Slovenija
- Stereomikroskop MFD Olympus SZX12, Olympus, Tokio, Japonska
- Avtomatske pipete Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- pH meter MP220, Mettler Toledo, Schwarzenbach, Švica
- živosrebrni termometer
- kontaktni termometer Testo 926, Testo GmbH&Co., Lenzkirch, Nemčija
- Ultrazvočna kopel Sonis 4, Iskra, Kranj, Slovenija
- Filtri Minisart[®] RC 15 0,45 μm , Sartorius, Goettingen, Nemčija
- Filtri Chromafil[®] RC-45/15 MS, Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Düren, Nemčija
- Plastična brizga Trojector-3 5 mL/cc, Troge Medical GmbH, Hamburg, Nemčija

3.2 PRIPRAVA RAZTOPIN

- **0,01 M HCl (kisli medij oz. želodčni medij):** V 2000 mL bučko, delno napolnjeno s prečiščeno vodo, smo kvantitativno prenesli 20 mL 1 M HCl in dopolnili do oznake s prečiščeno vodo.
- **Bazična raztopina 0,055 M Na₃PO₄:** V 50 mL bučko smo kvantitativno prenesli 1,04549 g Na₃PO₄·12H₂O in dopolnili do oznake s prečiščeno vodo.
- **Fosfatni pufer pH = 6,8 (črevesni medij):** V 2000 mL bučko smo kvantitativno prenesli 13,6 g KH₂PO₄, raztopili v prečiščeni vodi, dodali 44 mL 1 M NaOH in dopolnili s prečiščeno vodo do oznake. Preverili smo pH, ki mora biti v območju 6,8±0,05.
- **0,1 M NaOH:** 5000 mL bučko smo do polovice napolnili s prečiščeno vodo, dodali 500 mL 1 M NaOH in dopolnili s prečiščeno vodo do oznake.
- **50 mM KH₂PO₄ (sestavni del mobilne faze):** V 1000 mL bučko smo kvantitativno prenesli 6,8 g KH₂PO₄ in raztopili v bidestilirani vodi do oznake. Nato smo raztopino filtrirali skozi 0,45 μm membranski filter in odzračili v ultrazvočni kopeli.
- **Osnovna raztopina kontrolnega standarda ZU:** V 50 mL bučko smo kvantitativno prenesli natančno natehtano približno 10 mg standarda ZU in dopolnili z 0,1 M NaOH do oznake.

3.3 METODE

3.3.1 ANALIZA VZORCEV

Vzorci smo analizirali s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC) z UV detekcijo. Kromatografski pogoji, ki smo jih uporabili pri analizi vzorcev, so:

- kolona: MAX-RP 80A, Synergi 4 μm , 100 mm x 4,6 mm, Phenomenex,
- temperatura kolone: 30 °C,
- mobilna faza: 55 % 50 mM KH_2PO_4 , 45 % acetonitril,
- pretok: 1,5 mL/min,
- injiciran volumen: 10 μL ,
- valovna dolžina: 292 nm in
- tlak: max. 150 bar.

Pripravili smo 1 mL t.i. nižjega in višjega kontrolnega standarda iz standarda ZU, kar je podano v Preglednici II. Pri izračunu volumnov smo upoštevali, da mora biti volumsko razmerje v končni raztopini 0,1 M NaOH/črevesni medij 1:1.

Preglednica II: Priprava 1 mL nižjega in 1 mL višjega kontrolnega standarda (c (mg/L)- končna koncentracija nižjega/višjega kontrolnega standarda, V_1 (črevesni medij; μL), V_2 (osnovna raztopina kontrolnega standarda ZU; μL) in V_3 (0,1 M NaOH; μL) predstavljajo volumsko razmerje v končni raztopini).

Kontrolni standard	c (mg/L)	V_1 (μL)	V_2 (μL)	V_3 (μL)
NIŽJI	10	500	500	0
VIŠJI	100	500	50	450

Z nižjim in višjim kontrolnim standardom smo preverjali ponovljivost HPLC analize vsakodnevno. Pripravljena kontrolna standarda smo petkrat injicirali na začetku vsake analize vzorcev, nato enkrat nižjega po vsakem 10. vzorcu in še po končani analizi dvakrat nižjega in dvakrat višjega. Na posnetem kromatogramu je imela ZU retencijski čas 2 minuti. Vrednosti površin pod krivuljo kromatograma (Area under curve – AUC) smo primerjali z vrednostmi umeritvene premice za raztopino črevesnega medija in 0,1 M NaOH (volumsko razmerje 1:1).

3.3.2 UMERITVENI PREMICI

Za določitev enačb umeritvenih premic smo pripravili 3 osnovne raztopine standarda ZU (ORS) znanih koncentracij (raztopine A, B, C). Natančno smo natehtali približno 25 mg standarda ZU, ga kvantitativno prenesli v 50 mL bučko in dopolnili z 0,1 M NaOH do oznake. Iz ORS smo pripravili 9 raztopin enakomerno razporejenih koncentracij (2,5–250 mg/L) v ustreznem mediju za sproščanje (kisli in črevesni medij) in 0,1 M NaOH (volumsko razmerje 1:1). V Preglednici III je prikazana priprava vial za analizo HPLC, v katere smo odpipetirali določen volumen ORS, 0,1 M NaOH in ustreznega medija, da je bil končni volumen v viali 1 mL. Volumsko razmerje medija za sproščanje in 0,1 M NaOH v končni raztopini je 1:1 (upoštevamo tudi prispevek NaOH iz osnovne raztopine standarda). Nato smo posneli kromatograme na HPLC in odčitali AUC. Narisali smo umeritveni premici za posamezno raztopino medija za sproščanje in 0,1 M NaOH v volumskem razmerju 1:1 (AUC (mAU·s) v odvisnosti od koncentracije (mg/L)). S pomočjo linearne regresije smo izračunali enačbo premice in R^2 (kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije).

Preglednica III: Priprava 10 vial za analizo HPLC za umeritveni premici za raztopini kislega oz. črevesnega medija in 0,1 M NaOH v volumskem razmerju 1:1 (c – končna koncentracija ZU v viali) iz 3 paralelk ORS (A, B in C). V zadnjih dveh stolpcih smo prikazali volumska razmerja komponent (ORS, KM – kisli medij, ČM – črevesni medij) končne raztopine v posamezni viali.

Zaporedna št. viala	ORS	c (mg/L)	ORS/0,1 M NaOH/KM ali ČM (V(μL))
0	/	0	0/500/500
1	A	2,5	5/495/500
2	B	10	20/480/500
3	C	25	50/450/500
4	A	50	100/400/500
5	B	75	150/350/500
6	C	100	200/300/500
7	A	150	300/200/500
8	B	200	400/100/500
9	C	250	500/0/500

3.3.3 PRELIMINARNI POSKUSI

3.3.3.1 Določanje pH profila

Ugotoviti smo želeli, kako se spreminja pH pri menjavi medijev iz kislega v črevesni medij. Poskus *pH1* smo izvedli pri spremenjenih nastavitvah pretočnega sistema (Preglednica IV). V delovno čašo smo dali 40 mL kislega medija in magnet v silikonski cevki, notranja cevka s svežim medijem je bila napolnjena, zunanja je bila prazna. Čaša je bila na dnu vodne kopeli. Elektrodo pH metra smo namestili v delovno čašo in izmerili začetni pH. Začeli smo meriti čas, pognali črpalko in merili pH ob določenih časih. Ob času 60 minut smo čašo s kislim medijem zamenjali s črevesnim medijem in merili pH do 150. minute. Pred poskusom smo pH meter umerili na pH 7.

Pri poskusih *pH2* in *pH3* (Preglednica IV) smo sledili običajnim nastavitvam in postopku (poglavje 3.3.4), le da ni šlo za test sproščanja ampak merjenje pH medija v delovni čaši, zato pri teh poskusih nismo uporabili tablet in vzorčili v merilni valj. Čas zadrževanja v kislem mediju je bil 5 minut, zato smo temu primerno priredili čase menjave kislega medija z bazično raztopino 0,055 M Na₃PO₄ in le-tega s črevesnim medijem. Začetni pH (t = 0) smo izmerili pred pričetkom poskusa, nato smo pH merili do 40. minute. Pri poskusih smo uporabili vsakodnevno pripravljene (sveže) in 1–2 dni stare fosfatne pufre kot črevesne medije. Pred poskusi smo pH meter umerili na pH 7.

Preglednica IV: Pregled oznak in nastavitvev poskusov (pretočni sistem, čas zadrževanja v kislem (v minutah), uporaba 0,055 M Na₃PO₄, nastavljena temperatura grelca (°C), pretok (mL/min), hitrost mešanja (rpm), dvig delovne čaše od dna vodne kopeli (mm), starost in pH fosfatnega pufra ter število paralelek) za pH profile.

Oznaka poskusa	čas v kislem (v minutah)	0,055 M Na ₃ PO ₄	Nastavljena temperatura grelca (°C)	pretok (mL/min)	Hitrost mešanja (rpm)	Dvig čaše od dna kopeli (mm)		starost pufra	pH pufra	št. paralelek
<i>pH1</i>	A1B1	60	NE	37	2	50	0	/	/	1
	A2B2									1
<i>pH2</i>	A1B1	5	DA	38	3	80	1	1–2 dni star	6,85	4
	A2B2			38,5					6,79	
<i>pH3</i>	A1B1	5	DA	38	3	80	1	svež	6,83	5
	A2B2			38,5					6,81	

3.3.3.2 Kontrola pretoka (Φ) in časa polnjenja cevk

Na obeh sistemih smo preverili nastavitve pretoka in čas polnjenja posameznih cevk. Za medij smo uporabili prečiščeno vodo. Priprava pretočnega sistema je potekala kot je opisano v poglavju 3.3.4, nastavitve sistema pri posameznem poskusu smo prikazali v Preglednici V. Poskuse smo naredili na obeh sistemih z različno višino stojala pod črpalko (12 ali 17,7 cm je razdalja med delovnim pultom in spodnjim robom črpalke) pri različnih nastavitvah pretoka s starimi (cevke so uporabljali že 3 mesece) in novimi silikonskimi cevkami. Za vsako nastavitvev smo naredili 3 paralelke in izračunali povprečje.

Preglednica V: Pregled oznak in nastavitvev poskusov (črpalka, višina stojala, starost cevk, nastavljena temperatura grelca ($^{\circ}\text{C}$), nastavitvev pretoka, hitrost mešanja (rpm), dvig delovne čaše od dna vodne kopeli (mm) in število paralelek) za kontrolo pretoka in čas polnjenja cevk.

Oznaka poskusa	črpalka	Višina stojala (cm)	cevke	temperatura grelca ($^{\circ}\text{C}$)	nastavitvev pretoka	hitrost mešanja (rpm)	Dvig čaše od dna kopeli (mm)	št. paralelek
<i>P1</i>	A1	12	STARE	38	8	80	1	3
<i>P2</i>					9			
<i>P3</i>					12			
<i>P4</i>					13			
<i>P5</i>			NOVE		12			
<i>P6</i>					17,7			
<i>P7</i>	A2	12	STARE	38,5	8			
<i>P8</i>					9			
<i>P9</i>					12			
<i>P10</i>					13			
<i>P11</i>			NOVE		13			
<i>P12</i>					17,7			

Pri kontroli pretoka smo zunanjo cevko vstavili v prazen merilni valj, vključili črpalko in začeli meriti čas. Po 10 minutah smo odčitali V v merilnem valju in izračunali pretok. Čas polnjenja cevk smo izmerili tako, da smo obe cevki predhodno izpraznili, nato smo ju vstavili v čašo s prečiščeno vodo, pognali črpalko in štoparico. Zabeležili smo čas, ko je padla prva kaplja vode iz posamezne cevke.

3.3.3.3 Kontrola temperature

Uporabljali smo 3 termometre (živosrebrni – T1, kontaktni – T2 in IKA termometer, ki je že del grelcev B1 in B2 – T3). Ker uporabljeni termometri niso bili kalibrirani, smo poleg termometra T3 uporabili še dva dodatna za medsebojno kontrolo. Termometre smo potopili v vodno kopel (T1 in T2 na sredino, T3 ob rob) in merili temperaturo 20 minut pri nastavljeni temperaturi grelca 37°C z mešanjem (poskus *pT1*) in brez mešanja (poskus *pT2*) kopeli z magnetom v silikonski cevki. Pri nadaljnjih poskusih smo preverjali vpliv pretoka, hitrosti mešanja, dviga delovne čaše, nastavljene temperature grelca, višine stojala in vpliv starih/novih cevk na temperaturo medija v delovni čaši. Kot medij smo uporabljali

prečiščeno vodo. Dva termometra (T1 in T2) smo namestili v delovno čašo, T3 je meril temperaturo ob robu vodne kopeli. V delovno čašo smo dali magnet v silikonski cevki in odčitali temperature vseh termometrov ($t = 0$). Pognali smo črpalko in štoparico (nekateri poskuse smo izvedli brez črpanja medija). Temperaturo smo merili do 20. oz. 25. minute, nato smo ugasnili črpalko in štoparico ter sistem sprali s prečiščeno vodo. Pregled nastavitvev in oznak vseh poskusov je prikazan v Preglednici VI.

Preglednica VI: Pregled oznak in nastavitvev poskusov (pretočni sistem, višina stojala (cm), napoljenost zunanje cevke, starost cevk, nastavljena temperatura grelca (°C), pretok medija (mL/min), hitrost mešanja (rpm), dvig delovne čaše od dna vodne kopeli (mm) in število paralelek) za kontrolo temperature.

Oznaka poskusa	sistem	Višina stojala (cm)	zunanja cevka	cevke	temperatura grelca (°C)	pretok (mL/min)	hitrost mešanja (rpm)	Dvig čaše od dna kopeli (mm)	št. paralelek	
pT1	A1B1	12	POLNA	STARE	37	/	50 (kopel)	/	1	
pT2							brez			
pT3							brez			0
pT4										13
pT5							50			0
pT6										13
pT7							80			0
pT8										
pT9							50			13
pT10										
pT11							50			0
pT12										
pT13							13			
pT14	A2B2	12	POLNA	STARE	37,5	/		0	2	
pT15							0			
pT16	A1B1	12	PRAZNA	STARE	38	3	80	1		
pT17										
pT18									2	
pT19										
pT20									3	
pT21										
pT22									2	
pT23										
pT24	A1B1	17,7	POLNA	NOVE	38	3	1	2		
pT25								3		
pT26	A2B2	17,7	POLNA	NOVE	38	3	1	3		
pT27								3		

3.3.3.4 Določanje vsebnosti zdravilne učinkovine v peletah, ki jih povleče skozi kovinsko mrežico

Ob uporabi kovinske mrežice v poskusih sproščanja, kjer je bil čas zadrževanja v kislem 100, 120, 150 in 200 minut, je nekaj minut po menjavi medijev povleklo pelete (oblika A) skozi mrežico v silikonsko cevko in nato v merilni valj. Preverili smo delež ZU v teh peletah in prispevek le-tega na profil sproščanja. Naredili smo dva testa sproščanja z obliko A za 100 minut (poskus VI) in 120 minut (poskus V2) zadrževanja v kislem s kovinsko

mrežico na zunanji cevki, kot je opisano v poglavju 3.3.4. Postopek smo spremenili le pri vzorcih tistih časovnih intervalov, kjer je prišlo do vleka pelet. Vsak časovni interval, kjer je prišlo do vleka pelet skozi mrežico, smo razdelili na dva dela. Prvi del je predstavljal vzorec v merilnem valju, kjer do vleka pelet še ni oz. ni več prišlo (vzorec 1). Drugi del, kjer je do vleka pelet že prišlo, pa sta predstavljala dva vzorca, in sicer vzorec z neraztopljenimi delci/peletami (vzorec 2) in vzorec s filtratom (vzorec 3). Ko je začelo vleči pelete iz delovne čaše v zunanjo cevko, smo zamenjali merilni valj z vzorcem 1 z bučko, v kateri je bil lij s filter papirjem (črn trak). Na filter papirju so bili neraztopljeni delci/pelete (vzorec 2), v bučki je bil filtrat (vzorec 3). Bučke smo menjavali v enakih časovnih intervalih vzorčenja, kot bi sicer merilne valje. Ko ni bilo več vidnih pelet v cevki, smo zopet vzorčili z merilnim valjem (vzorec 1) do konca časovnega intervala in nato kot običajno do konca poskusa. Pelete na filter papirju (vzorec 2) smo kvantitativno prenesli v drugo bučko in jih raztopili v zmesi raztopin 0,1 M NaOH in črevesnega medija v razmerju 1:1. Filtrat v bučki (vzorec 3) smo razredčili do oznake z ustrežno količino 0,1 M NaOH in črevesnega medija ob upoštevanju njunega končnega razmerja 1:1 (upoštevali smo tudi prispevek črevesnega medija iz filtrata). Pripravljene raztopine smo filtrirali v vialo in jih analizirali s HPLC sistemom. Pri izračunu profilov sproščanja smo upoštevali vsoto vsebnosti ZU v vseh treh vzorcih v tistih časovnih intervalih, kjer je do vleka pelet prišlo. Pri časovnih intervalih, v katerih ni bilo pelet v cevki, so izračuni potekali kot pri ostalih testih sproščanja.

3.3.4 TESTI SPROŠČANJA

Teste sproščanja smo izvedli na dveh pretočnih sistemih (A1B1, A2B2) z magnetom v silikonski cevki. Vpliv časa zadrževanja pelet v kislem mediju smo ponazorili z različnimi časovnimi intervali izpostavljenosti 0,01 M HCl: 5, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 in 200 minut. Sestavo in izgled aparature, ki smo jo uporabili za teste sproščanja, smo prikazali na Sliki 5. Peristaltična črpalka je omogočala konstanten pretok skozi celoten čas poskusa, saj se je rotor enakomerno vrtel in s stiskanjem cevk poganjal medij naprej po cevkah. Magnetno mešalo z grelcem je grelo vodno kopel in posledično medij v delovni čaši in enakomerno mešalo medij preko magneta v silikonski cevki z 80 rpm. Na rotorju sta bili nameščeni dve silikonski cevki. Notranja cevka je dovajala svež medij v delovno čašo, zunanja cevka je imela na koncu nameščeno mrežico (kovinsko ali polipropilensko) in je črpala medij iz delovne čaše v merilni valj. Pretok medija je bil 3 mL/min, nastavljena

temperatura na grelcu B1 je bila 38,0 °C, na B2 pa 38,5 °C. Pol ure pred začetkom poskusa smo vklopili grelec vodne kopeli. V delovno čašo smo dali 40 mL kislega medija in magnet v silikonski cevki. Označili smo nivo medija na delovni čaši, jo oddaljili od dna vodne kopeli za 1 mm in jo fiksirali s stiropornim ovojem. Silikonske cevke smo napolnili s kislim medijem in jih ustrezno vstavili v delovno čašo, v čašo s svežim medijem in v merilni valj. Delovno čašo smo pokrili s stiropornim pokrovom. Nato smo vklopili peristaltično črpalko in črpali medij približno 10 minut v čašo za odpad, da se je temperatura medija v delovni čaši ustalila. Medtem smo merilni valj napolnili z ustreznim volumnom 0,1 M NaOH (V je odvisen od časovnega intervala vzorčenja in pretoka). Razmerje v končnih vzorcih med medijem in 0,1 M NaOH je bilo vedno 1:1.

Po preteku 10 minut smo naredili zračni mehurček tako, da smo zunanjo cevko z mrežico dvignili iz medija za približno 5 s. Nato smo z rokavicami dali tableto v delovno čašo, potisnili zunanjo cevko z mrežico na prvotno mesto in počakali, da je zračni mehurček pripotoval do drugega konca cevke ($t = 0$). Prižgali smo štoparico in zamenjali čašo za odpad za merilni valj, kjer je že bil odmerjen 0,1 M NaOH, tako da smo prvo kapljico vzorčne raztopine že ujeli vanj. Vzorčili smo na 5, 10, 20, 30 ali 40 minut. Časovni zamik zaradi mrtvega volumna v obeh cevkah smo upoštevali pri menjavi medijev, saj smo na sistemu A1B1 196 s, na A2B2 pa 198 s pred predvideno menjavo medijev zamenjali kisli medij z bazično raztopino 0,055 M Na_3PO_4 za točno 80 s, zato je priteklo 4 mL le-te v delovno čašo. Volumen, koncentracijo in vrsto raztopine smo izbrali na podlagi predhodno izvedenih analiz v okviru diplomskih nalog [17, 18]. Bazično raztopino smo nato zamenjali za črevesni medij, ki smo ga pripravljali vsakodnevno. Posamezne vzorce iz merilnega valja smo prelili v čašo, injekcijsko brizgo dvakrat sprali z vzorčno raztopino, nato pa 1 mL le-te prefiltrirali v vialo s pomočjo membranskih filtrov 0,45 μm . Na koncu poskusa smo ugasnili pretočni sistem (črpalko in grelec) in štoparico. Zadnji vzorec (ostanek) smo pripravili tako, da smo v delovno čašo dolili 40 mL 0,1 M NaOH, premešali in nato filtrirali v vialo kot pri ostalih vzorcih. Vzorce smo analizirali s HPLC sistemom in nato iz AUC izračunali koncentracije v posameznih časovnih intervalih. Na koncu poskusa smo silikonske cevke sprali s prečiščeno vodo in jih osušili z etanolom. Pred serijo poskusov smo naredili primerjalne profile sproščanja po opisanem postopku za 10, 30 in 60 minut zadrževanja v kislem z obliko B. Primerjali smo jih s profili sproščanja iz diplomske naloge Petre Gorjan [17]. Pregled vseh poskusov je prikazan v Preglednici VII.

Preglednica VII: Pregled vseh oznak in pogojev poskusov sproščanja (pretočni sistem, oblika, čas v kislem (v minutah), čas v črevesnem mediju (v minutah), vrsta mrežice, št. paralelk in vrsta poskusa). Oznaka tipa *Pr1* pomeni primerjalni profil sproščanja in zaporedna številka, oznaka tipa *SI* pomeni serija poskusov sproščanja in zaporedna številka.

Oznaka poskusa	pretočni sistem	oblika	čas zadrževanja v kislem (v minutah)	čas v črevesnem mediju (v minutah)	mrežica	št. paralelk	vrsta poskusa	
<i>Pr1</i>	A1B1	B	10	170	kovinska	1	primerjalni profili sproščanja	
	A2B2					1		
<i>Pr2</i>	A1B1		30	190		1		1
	A2B2							1
<i>Pr3</i>	A1B1		60	180		1		1
	A2B2							1
<i>S1</i>	A1B1	A	5	175	kovinska	2	serija profilov sproščanja	
	A2B2				2			
	A1B1				polipropilenska	1		
	A2B2				1			
<i>S2</i>	A1B1		20	180	kovinska	1		
	A2B2				2			
	A1B1				polipropilenska	1		
	A2B2				1			
<i>S3</i>	A1B1		40	180	kovinska	1		
	A2B2					2		
<i>S4</i>	A1B1		60	180	kovinska	1		
	A2B2					2		
<i>S5</i>	A1B1		80	175	kovinska	1		
	A2B2				2			
	A2B2				polipropilenska	1		
<i>S6</i>	A1B1		100	200	kovinska	2		
	A2B2				1			
	A1B1				polipropilenska	1		
<i>S7</i>	A1B1	120	180	kovinska	2			
	A2B2			2				
	A1B1			polipropilenska	2			
<i>S8</i>	A1B1	150	230	kovinska	2			
	A2B2				1			
<i>S9</i>	A1B1	200	220	kovinska	2			
	A2B2				1			
<i>S10</i>	A1B1	B	5	175	kovinska	1		
	A2B2				3			
	A1B1				polipropilenska	1		
	A2B2				1			
<i>S11</i>	A1B1		20	180	kovinska	2		
	A2B2					1		
	A1B1					polipropilenska	1	
	A2B2					1		
<i>S12</i>	A1B1		40	180	kovinska	2		
	A2B2					2		
	A2B2					polipropilenska	2	
<i>S13</i>	A1B1		60	180	kovinska	3		
	A2B2					2		
<i>S14</i>	A1B1		80	175	kovinska	2		
	A2B2					1		
	A2B2					polipropilenska	1	
<i>S15</i>	A1B1		100	200	kovinska	3		
	A2B2					1		
	A1B1	polipropilenska				1		
<i>S16</i>	A1B1	120	180	kovinska	3			
	A2B2				2			
	A1B1				polipropilenska	2		
<i>S17</i>	A1B1	150	230	kovinska	2			
	A2B2				3			
<i>S18</i>	A1B1	200	220	kovinska	1			
	A2B2				2			

3.3.5 IZRAČUNI

3.3.5.1 Sproščena zdravilna učinkovina

Koncentracijo ZU v posameznem vzorcu smo izračunali s pomočjo enačbe umeritvene premice in odčitanih AUC s HPLC metodo (Enačba 2).

$$c_t = \frac{AUC - n}{k} \quad (\text{Enačba 2})$$

Za vzorce v kislem smo uporabili enačbo umeritvene premice za raztopino kislega medija in 0,1 M NaOH (volumsko razmerje 1:1), za ostale pa enačbo za raztopino črevesnega medija in 0,1 M NaOH (volumsko razmerje 1:1). Pri izračunu koncentracije večine vzorcev v kislem mediju smo dobili negativne vrednosti koncentracij zaradi prenizkih odzivov. Predpostavili smo, da so bile negativne vrednosti izmerjenih koncentracij enake 0. Izračunali smo maso sproščene ZU v določenem časovnem intervalu (Enačba 3).

$$m_t = c_t \cdot V_{vz} \quad (\text{Enačba 3})$$

Kumulativno maso sproščene ZU smo dobili tako, da smo sešteli mase sproščene ZU v posameznih časovnih intervalih (Enačba 4). Z Enačbo 5 smo izračunali delež sproščene ZU do določenega časa in tako dobili profil sproščanja ZU.

$$m_{kum}^t = m_1 + m_2 + \dots + m_t \quad (\text{Enačba 4})$$

$$\omega_{uč}^t = \frac{m_{kum}^t}{D} \cdot 100 \quad (\text{Enačba 5})$$

Pomen simbolov, ki smo jih uporabili v enačbah 2-5, smo predstavili v Preglednici VIII.

Preglednica VIII: Simboli, ki smo jih uporabili v enačbah 2-5, in njihov pomen.

Simboli	Pomen
c_t	Izmerjena koncentracija ZU v določenem časovnem intervalu (mg/L)
k, n	Naklon (k) in presečišče z ordinatno osjo (n) na umeritveni premici
m_t	Masa sproščene ZU v določenem časovnem intervalu (mg)
V_{vz}	Volumen vzorca v določenem časovnem intervalu (L)
m_{kum}^t	Kumulativna masa sproščene ZU do določenega časa (mg)
m_1, m_2, \dots, m_t	Mase sproščene ZU v posameznih časovnih intervalih (mg)
$\omega_{uč}^t$	Delež sproščene ZU do določenega časa (%)
D	Deklarirana vsebnost ZU v orodisperzibilnih tabletah (30 mg)

3.3.5.2 Povprečni oteženi profil sproščanja

Poskusi sproščanja so trajali od 180 minut do 440 minut glede na čas izpostavljenosti kislemu mediju. Vse profile smo zato podaljšali do 440. minute glede na vrednost, ki smo jo določili v ostanku (zadnji vzorec). Le-ta se je od predzadnjega vzorca razlikovala za $\pm 0,1$ % v vseh primerih, zato so vrednosti v podaljšanem profilu enake vrednosti zadnjega vzorca.

Za vsak čas izpostavljenosti v kislem smo naredili od 3 do 7 poskusov sproščanja. Iz dobljenih profilov sproščanja smo izračunali povprečni profil (Enačba 6) za posamezen čas zadrževanja v kislem.

$$\overline{\omega_{u\check{c}}^t} = \frac{\omega_{u\check{c}}^{t_1} + \omega_{u\check{c}}^{t_2} + \dots + \omega_{u\check{c}}^{t_n}}{n} \quad (\text{Enačba 6})$$

Izračunali smo frakcije pelet (%), ki zapustijo želodec ob različnih časih zadrževanja v kislem (Preglednica IX) s pomočjo Enačb 1 in 7.

$$f_t(\%) = GE_z - GE_k \quad (\text{Enačba 7})$$

Preglednica IX: Časovni intervali praznjenja pelet iz želodca (v minutah), sredina časovnega intervala (v minutah), ki je enaka času zadrževanja v kislem mediju pri testih sproščanja, in izračunane frakcije pelet $f_t(\%)$, ki zapustijo želodec v vsakem časovnem intervalu.

časovni interval (v minutah)	čas v kislem mediju (v minutah)	$f_t(\%)$
0-10	5	17,8
10-30	20	23,0
30-50	40	15,5
50-70	60	11,0
70-90	80	8,0
90-110	100	5,9
110-130	120	4,4
130-170	150	5,9
170-230	200	8,5 ¹

¹Po 230. minuti ostane v želodcu 3,93 % pelet, kar je prišteto deležu pelet, ki zapustijo želodec v zadnjem časovnem intervalu.

V vsaki časovni točki povprečnega profila za določen čas zadrževanja v kislem mediju smo deleže sproščene ZU ($\overline{\omega_{u\check{c}}^t}$) otežili z izračunano frakcijo f_t za določen časovni interval (Enačba 8).

$$\omega_{ote\check{z}}^t = \frac{f_t}{100} \cdot \overline{\omega_{u\check{c}}^t} \quad (\text{Enačba 8})$$

Za obliko A in obliko B smo izračunali povprečni oteženi profil sproščanja (Enačba 9) tako, da smo sešteli otežene deleže sproščene ZU za vse čase izpostavljenosti v kislem (5, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 in 200) v istih časovnih intervalih.

$$\omega_{ote\check{z}}^{povp.} = \omega_{ote\check{z}.5}^t + \omega_{ote\check{z}.20}^t + \omega_{ote\check{z}.40}^t + \omega_{ote\check{z}.60}^t + \omega_{ote\check{z}.80}^t + \omega_{ote\check{z}.100}^t + \omega_{ote\check{z}.120}^t + \omega_{ote\check{z}.150}^t + \omega_{ote\check{z}.200}^t \quad (\text{Enačba 9})$$

Simboli, ki smo jih uporabili v enačbah 6-9, smo predstavili v Preglednici X.

Preglednica X: Simboli, ki smo jih uporabili v enačbah 6-9, in njihov pomen.

Simboli	Pomen
$\overline{\omega_{u\check{c}}^t}$	Delež sproščene ZU do določenega časa v povprečju paralelk (%)
$\omega_{u\check{c}}^{t_1}, \omega_{u\check{c}}^{t_2}, \dots, \omega_{u\check{c}}^{t_n}$	Delež sproščene ZU v istih časovnih intervalih za n paralelk (%)
n	Število paralelk
f_t	frakcija pelet, ki zapusti želodec v časovnem intervalu, glede na populacijo (%)
GE_z, GE_k	delež pelet, ki zapusti želodec na začetku/koncu (z/k) časovnega intervala (%)
$\omega_{ote\check{z}}^t$	Otežen delež sproščene ZU do določenega časa v povprečju paralelk (%)
$\omega_{ote\check{z}}^{povp.}$	Povprečni oteženi delež sproščene ZU za obliko A in obliko B do določenega časa (%)
$\omega_{ote\check{z}.5,20,40,60,80,100,120,150,200}^t$	Otežen delež sproščene ZU v istem časovnem intervalu za 5, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 in 200 minut izpostavljenosti v kislem (%)

4 REZULTATI

4.1 UMERITVENI PREMICI

Preglednica XI prikazuje enačbi umeritvene premice za standardne raztopine ZU različnih koncentracij v izbrani raztopini medija za sproščanje in 0,1 M NaOH, kjer je volumsko razmerje med njima 1:1.

Preglednica XI: Pripravljena raztopina medija za sproščanje in 0,1 M NaOH (volumsko razmerje 1:1), enačba in R^2 (kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije) za posamezno umeritveno premico.

Raztopina za umeritveno premico			
Medij za sproščanje in 0,1 M NaOH	Volumsko razmerje	Enačba	R^2
Kisli medij in 0,1 M NaOH	1:1	AUC (mAU·s) = 12,252 c (mg/L) + 15,339	0,9994
Črevesni medij in 0,1 M NaOH	1:1	AUC (mAU·s) = 12,466 c (mg/L) + 0,8561	0,9999

4.2 PRELIMINARNI POSKUSI

4.2.1 DOLOČANJE pH PROFILA

V Preglednici XII smo predstavili vrednosti pH iz poskusa *pH1*. V Preglednici XIII in XIV smo prikazali vrednosti pH profilov za poskusa *pH2* in *pH3*. Z odebeljeno črto v tabelah smo zaznamovali menjavo medijev.

Preglednica XII: pH profila in povprečni pH profil paralelk poskusa *pH1* s časom zadrževanja 60 minut v kislem mediju in zamenjavo s črevesnim medijem brez dodatka 0,055 M Na_3PO_4

pH profil	pH			t (v minutah)	pH		
	<i>pH1-1</i>	<i>pH1-2</i>	Povprečni profil		<i>pH1-1</i>	<i>pH1-2</i>	Povprečni profil
t (v minutah)							
0	2,16	2,16	2,16	79	6,47	6,56	6,52
60	2,16	2,16	2,16	80	6,50	6,58	6,54
61	2,16	2,16	2,16	81	6,53	6,60	6,57
62	2,16	2,16	2,16	82	6,55	6,61	6,58
63	2,22	2,22	2,22	83	6,57	6,62	6,60
64	2,30	2,33	2,32	84	6,59	6,63	6,61
65	2,42	2,45	2,44	85	6,60	6,64	6,62
66	2,53	2,61	2,57	86	6,62	6,65	6,64
67	2,72	2,87	2,80	87	6,63	6,66	6,65
68	2,88	3,08	2,98	88	6,64	6,66	6,65
69	3,16	3,50	3,33	89	6,65	6,67	6,66
70	3,60	5,34	4,47	90	6,65	6,68	6,67
71	5,33	5,94	5,64	95	6,68	6,70	6,69
72	5,83	6,16	6,00	100	6,70	6,72	6,71
73	6,06	6,28	6,17	105	6,71	6,73	6,72
74	6,19	6,36	6,28	110	6,72	6,73	6,73
75	6,28	6,42	6,35	120	6,73	6,74	6,74
76	6,35	6,47	6,41	130	6,74	6,75	6,75
77	6,40	6,50	6,45	140	6,75	6,75	6,75
78	6,43	6,53	6,48	150	6,75	6,75	6,75

Preglednica XIII: pH profili, povprečni profil in SD (standardni odklon) paralelek poskusa *pH2* s časom zadrževanja 5 minut v kislem mediju po zamenjavi z 1–2 dni starim črevesnim medijem z dodatkom 0,055 M Na₃PO₄.

pH profil t (v minutah)	pH				Povprečni profil	SD
	<i>pH2-1</i>	<i>pH2-2</i>	<i>pH2-3</i>	<i>pH2-4</i>		
0	2,04	2,04	2,04	2,11	2,06	0,03
1	2,04	2,04	2,04	2,10	2,06	0,03
2	2,04	2,04	2,03	2,10	2,05	0,03
3	2,04	2,04	2,04	2,09	2,05	0,02
4	2,50	2,56	2,50	2,83	2,60	0,16
5	6,84	7,05	6,90	6,89	6,92	0,09
6	6,84	6,97	6,86	6,86	6,88	0,06
7	6,81	6,90	6,82	6,83	6,84	0,04
8	6,78	6,86	6,80	6,81	6,81	0,03
9	6,77	6,82	6,78	6,79	6,79	0,02
10	6,75	6,79	6,76	6,78	6,77	0,02
11	6,74	6,78	6,75	6,77	6,76	0,02
12	6,73	6,76	6,74	6,76	6,75	0,01
13	6,73	6,75	6,73	6,75	6,74	0,01
14	6,72	6,74	6,72	6,75	6,73	0,02
15	6,72	6,73	6,72	6,74	6,73	0,01
20	6,71	6,70	6,70	6,73	6,71	0,01
25	6,70	6,69	6,69	6,71	6,70	0,01
30	6,70	6,69	6,68	6,71	6,70	0,01
35	6,70	6,67	6,67	6,70	6,69	0,02
40	6,70	6,67	6,67	6,70	6,69	0,02

Preglednica XIV: pH profili, povprečni profil in SD paralelek poskusa *pH2* s časom zadrževanja 5 minut v kislem mediju po zamenjavi s svežim črevesnim medijem z dodatkom 0,055 M Na₃PO₄.

pH profil t (v minutah)	pH					Povprečni profil	SD
	<i>pH3-1</i>	<i>pH3-2</i>	<i>pH3-3</i>	<i>pH3-4</i>	<i>pH3-5</i>		
0	2,13	2,09	2,26	2,18	2,18	2,17	0,06
1	2,13	2,09	2,26	2,18	2,18	2,17	0,06
2	2,13	2,09	2,26	2,18	2,18	2,17	0,06
3	2,14	2,09	2,26	2,18	2,18	2,17	0,06
4	2,88	2,59	2,63	2,85	2,72	2,73	0,13
5	6,82	6,98	6,86	6,97	6,77	6,88	0,09
6	6,85	6,96	6,86	6,94	6,81	6,88	0,06
7	6,85	6,94	6,84	6,91	6,82	6,87	0,05
8	6,85	6,92	6,83	6,89	6,82	6,86	0,04
9	6,85	6,90	6,82	6,87	6,82	6,85	0,03
10	6,84	6,89	6,81	6,86	6,82	6,84	0,03
11	6,83	6,88	6,81	6,85	6,82	6,84	0,03
12	6,83	6,88	6,81	6,85	6,81	6,84	0,03
13	6,83	6,87	6,80	6,84	6,81	6,83	0,03
14	6,82	6,86	6,80	6,83	6,81	6,82	0,02
15	6,82	6,86	6,79	6,83	6,81	6,82	0,03
20	6,80	6,84	6,77	6,81	6,80	6,80	0,03
25	6,80	6,83	6,77	6,80	6,80	6,80	0,02
30	6,79	6,82	6,76	6,79	6,79	6,79	0,02
35	6,79	6,82	6,75	6,79	6,79	6,79	0,02
40	6,79	6,82	6,75	6,79	6,79	6,79	0,02

4.2.2 KONTROLA PRETOKA IN ČASA POLNJENJA CEVK

V Preglednici XV so prikazani časi polnjenja zunanje in notranje cevke (t_a in t_b) in izračunani pretoki (Φ) glede na načrpane volumne v 10 minutah (V) za sistema A1 in A2.

Preglednica XV: Čas polnjenja cevk in pretok (A1/A2 – oznaka črpalke, t_a – čas, ko pade prva kaplja iz zunanje cevke, t_b – čas, ko pade prva kaplja iz notranje cevke; obe cevki sta pred poskusom izpraznjene, V – volumen, ki ga načrpano v 10 minutah (mL), Φ – izračunan pretok (mL/min) iz V in časa 10 minut). P1-P12 predstavljajo oznake poskusov.

sistem A1	t_a (s)	t_b (s)	V(ml)	Φ (mL/min)	sistem A2	t_a (s)	t_b (s)	V(ml)	Φ (mL/min)
	P1					P7			
	110	155	19,5	1,95		125	123	18,0	1,80
	117	158	19,0	1,90		125	120	18,0	1,80
	108	159	19,5	1,95		124	121	18,0	1,80
povprečje	112	157	19,3	1,93	povprečje	125	121	18,0	1,80
	P2					P8			
	102	140	22,0	2,20		100	105	21,0	2,10
	98	139	22,0	2,20		104	110	21,0	2,10
	97	135	22,0	2,20		106	100	21,0	2,10
povprečje	99	138	22,0	2,20	povprečje	103	105	21,0	2,10
	P3					P9			
	80	100	29,0	2,90		83	76	28,0	2,80
	76	105	29,0	2,90		80	75	28,0	2,80
	77	102	29,0	2,90		82	79	28,0	2,80
povprečje	78	102	29,0	2,90	povprečje	82	77	28,0	2,80
	P4					P10			
	72	94	31,0	3,10		75	70	30,5	3,05
	70	95	31,0	3,10		76	73	30,5	3,05
	71	95	31,0	3,10		72	69	30,5	3,05
povprečje	71	95	31,0	3,10	povprečje	74	71	30,5	3,05
	P5					P11			
	104	93	30,0	3,00		109	93	30,0	3,00
	102	95	30,0	3,00		103	95	30,0	3,00
	102	94	30,0	3,00		106	94	30,0	3,00
povprečje	103	94	30,0	3,00	povprečje	106	94	30,0	3,00
	P6					P12			
	106	92	30,0	3,00		106	92	30,0	3,00
	102	96	30,0	3,00		105	94	30,0	3,00
	101	92	30,0	3,00		105	94	30,0	3,00
povprečje	103	93	30,0	3,00	povprečje	105	93	30,0	3,00

4.2.3 KONTROLA TEMPERATURE

V Preglednici XVI smo prikazali rezultate poskusov, kjer smo primerjali termometra T₁ in T₂ s T₃, ki so merili temperaturo vodne kopeli z mešanjem in brez mešanja. V Preglednicah XVII–XXVII so predstavljeni rezultati vseh poskusov kontrole temperatur medija v delovni čaši, kjer smo spreminjali različne nastavitve sistema (oddaljenost čaše od dna vodne kopeli, hitrost mešanja, nastavljeno temperaturo grelca, pretok, ...). V vseh poskusih smo uporabljali termometre T₁ (živosrebrni), T₂ (kontaktni) in T₃ (sestavni del grelca). Pri poskusih *pT1* in *pT2* so bili vsi trije termometri potopljeni v vodno kopel (T₁ in T₂ na sredini, T₃ ob robu vodne kopeli). Pri poskusih *pT3–pT27* sta termometra T₁ in T₂ merila temperaturo v delovni čaši, termometer T₃ pa je meril temperaturo ob robu vodne kopeli.

Preglednica XVI: Primerjava termometrov T₁ in T₂ z T₃ glede na mešanje kopeli (poskus *pT1*: mešanje vodne kopeli (50 rpm), poskus *pT2*: brez mešanja kopeli) pri nastavljeni temperaturi grelca 37,0 °C.

t (v minutah)	<i>pT1</i>			<i>pT2</i>		
	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)
0	37,2	37,4	37,1	37,1	37,6	37,0
2	37,1	37,5	37,1	37,5	37,7	37,3
4	37,5	37,8	37,4	37,2	37,4	37,0
6	37,3	37,4	37,2	37,7	37,7	37,2
8	37,3	37,5	37,2	38,0	38,3	37,8
10	37,1	37,4	37,0	38,0	38,1	37,7
12	37,3	37,5	37,2	37,7	37,7	37,2
14	37,1	37,4	37,0	37,5	37,5	37,1
16	37,5	37,7	37,3	37,9	37,9	37,5
18	37,1	37,3	37,1	37,8	37,8	37,4
20	37,2	37,4	37,1	37,3	37,3	36,9

Preglednica XVII: Temperatura medija v delovni čaši (T₁ in T₂) in temperatura vodne kopeli (T₃) na sistemu A1B1 pri nastavljeni temperaturi grelca 37 °C, brez črpanja medija in z mešanjem 50 rpm glede na oddaljenost čaše od dna vodne kopeli (poskus *pT3*: 0 mm, poskus *pT4*: 13 mm).

t (v minutah)	<i>pT3</i>			<i>pT4</i>		
	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)	T1(°C)	T2(°C)	T3
0	37,5	37,8	37,0	36,9	37,4	36,9
2	38,0	38,6	37,4	37,0	37,5	37,2
4	38,5	38,8	37,5	37,0	37,6	37,1
6	38,2	38,6	37,1	37,0	37,5	37,1
8	38,0	38,4	37,0	37,1	37,6	37,3
10	38,5	38,9	37,3	37,1	37,7	37,2
12	38,5	38,7	37,6	37,1	37,6	37,1
14	38,1	38,4	37,4	37,0	37,5	37,0
16	37,9	38,1	37,2	37,1	37,7	37,3
18	37,5	37,8	36,9	37,1	37,7	37,3
20	37,9	38,2	37,2	37,2	37,7	37,0

Preglednica XVIII: Temperatura medija v delovni čaši (T1 in T2) in temperatura vodne kopeli (T3) na sistemu A1B1 (2 mL/min) pri nastavljeni temperaturi grelca 37 °C in 50 rpm glede na oddaljenost čaše od dna vodne kopeli (poskus *pT5*: 0 mm, poskus *pT6*: 13 mm) in pri nastavljeni temperaturi grelca 37,5 °C glede na hitrost mešanja (poskus *pT7*: 50 rpm, poskus *pT8*: 80 rpm), ko je čaša oddaljena od dna za 0 mm.

t (v minutah)	<i>pT5</i>			<i>pT6</i>			<i>pT7</i>			<i>pT8</i>		
	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)
0	38,0	38,0	37,2	37,0	37,5	37,0	38,5	38,6	37,8	38,5	38,8	37,5
1	37,8	37,8	37,1	36,9	37,2	37,3	37,8	37,7	37,6	38,1	38,3	37,6
2	37,8	37,9	37,1	36,7	36,9	37,4	37,5	37,4	37,6	37,5	37,8	37,6
3	37,8	37,7	37,2	36,5	36,8	37,3	37,1	37,2	37,7	37,2	37,4	37,5
4	37,5	37,5	37,4	36,1	36,6	37,2	37,1	37,2	37,7	37,0	37,2	37,4
5	37,2	37,4	37,4	36,0	36,3	37,1	37,0	37,1	37,8	36,9	37,1	37,3
6	37,0	37,0	37,3	35,9	36,2	36,9	37,0	37,1	37,8	36,8	36,9	37,4
7	36,9	36,8	37,2	35,8	36,0	36,8	36,9	36,9	37,6	36,5	36,8	37,3
8	36,5	36,6	37,2	35,8	36,1	37,0	36,9	36,7	37,5	36,5	36,8	37,4
9	36,3	36,4	37,1	35,8	36,0	37,2	36,8	36,7	37,6	36,5	36,7	37,3
10	36,3	36,4	37,1	35,8	36,0	37,1	36,8	36,8	37,6	36,5	36,7	37,3
11	36,2	36,3	37,0	35,5	35,9	37,0	36,8	36,9	37,7	36,5	36,8	37,4
12	36,1	36,0	37,0	35,8	36,0	37,0	36,8	36,8	37,7	36,5	36,7	37,3
13	36,1	36,2	37,0	35,5	35,8	37,0	36,8	36,7	37,6	36,5	36,8	37,5
14	36,1	36,4	37,1	35,5	35,8	37,0	36,7	36,6	37,6	36,5	36,9	37,6
15	36,1	36,3	37,1	35,5	35,8	36,9	36,8	36,8	37,5	36,5	36,8	37,6
16	36,1	36,2	37,0	35,5	35,8	36,9	36,8	36,9	37,7	36,5	36,7	37,5
17	36,0	36,2	37,0	35,5	35,8	36,9	36,8	36,8	37,7	36,5	36,7	37,5
18	36,1	36,2	37,0	35,5	35,8	37,0	36,7	36,6	37,6	36,5	36,9	37,5
19	36,2	36,4	37,2	35,5	35,8	37,0	36,7	36,5	37,5	36,9	37,1	37,6
20	36,2	36,4	37,2	35,5	35,8	36,9	36,7	36,6	37,5	36,9	37,1	37,7
21	36,2	36,4	37,2	35,5	35,8	36,9	36,8	36,6	37,6	36,8	37,0	37,7
22	36,2	36,4	37,2	35,5	35,7	36,8	36,8	36,7	37,7	36,8	36,9	37,6
23	36,1	36,2	37,0	35,4	35,7	37,0	36,8	36,8	37,7	36,5	36,7	37,5
24	36,2	36,2	37,0	35,5	35,8	37,0	36,8	36,7	37,6	36,5	36,5	37,4
25	36,2	36,4	37,1	35,5	35,8	37,0	36,7	36,5	37,5	36,5	36,6	37,3

Preglednica XIX: Temperatura medija v delovni čaši (T1 in T2) in temperatura vodne kopeli (T3) na sistemu A1B1 (2 mL/min) pri nastavljeni temperaturi grelca 38 °C glede na hitrost mešanja (poskus *pT9*: 80 rpm, poskus *pT10*: 50 rpm), ko je čaša oddaljena od dna za 0 mm in glede na oddaljenost čaše od dna vodne kopeli (poskus *pT10*: 0 mm, poskus *pT11*: 13 mm).

t (v minutah)	<i>pT9</i>			<i>pT10</i>			<i>pT11</i>		
	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)
0	38,8	39,2	38,1	38,9	39,2	38,2	38,5	38,7	38,2
1	38,5	38,7	38,2	38,1	38,5	38,1	38,0	38,1	38,0
2	38,1	38,5	38,2	38,0	38,3	38,0	37,5	37,7	38,1
3	38,0	38,3	38,2	38,0	38,3	38,5	37,0	37,4	38,1
4	37,5	37,9	38,1	38,0	38,6	38,9	37,0	37,2	38,1
5	37,5	37,7	38,1	38,0	38,5	39,3	37,0	37,1	38,1
6	37,3	37,8	38,1	37,9	38,1	39,2	37,0	37,0	38,0
7	37,5	37,9	38,1	37,7	37,9	39,1	36,8	36,9	38,0
8	37,5	37,7	38,2	37,5	37,8	39,0	36,8	36,9	38,0
9	37,5	37,7	38,3	37,2	37,5	38,8	36,8	36,8	38,1
10	37,1	37,5	38,1	37,0	37,2	38,5	36,8	36,9	38,0
11	37,0	37,2	38,1	36,9	37,0	38,3	36,8	36,8	38,0
12	37,0	37,3	38,1	36,8	36,9	38,1	36,5	36,7	38,0
13	37,5	37,8	38,5	36,5	36,6	37,8	36,5	36,7	38,1
14	37,5	38,0	38,7	36,5	36,6	37,9	36,5	36,8	38,2
15	37,8	38,0	38,8	36,8	37,0	38,2	36,5	36,9	38,2
16	37,8	38,0	38,9	36,8	37,0	38,3	36,5	36,8	38,0
17	37,5	37,8	38,7	36,8	37,0	38,3	36,5	36,8	38,0
18	37,5	37,7	38,5	36,8	37,0	38,2	36,5	36,7	38,2
19	37,2	37,5	38,4	36,8	36,9	38,1	36,8	37,0	38,4
20	37,1	37,3	38,2	36,6	36,8	37,9	36,8	37,0	38,4
21	37,0	37,2	38,0	36,8	37,1	38,2	36,8	37,1	38,4
22	37,0	37,2	38,0	37,0	37,4	38,4	36,8	37,0	38,2
23	37,1	37,5	38,2	37,1	37,5	38,6	36,8	37,0	38,1
24	37,5	37,7	38,4	37,1	37,4	38,5	36,5	36,8	38,0
25	37,5	37,7	38,5	37,1	37,3	38,5	36,5	36,7	38,0

Preglednica XX: Temperatura medija v delovni čaši (T1 in T2) in temperatura vodne kopeli (T3) na sistemu A1B1 (2 mL/min, 50 rpm) pri nastavljeni temperaturi grelca 38,5 °C glede na oddaljenost čaše od dna vodne kopeli (poskus *pT12*: 0 mm, poskus *pT13*: 13 mm).

t (v minutah)	<i>pT12</i>			<i>pT13</i>		
	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)
0	39,0	39,4	38,5	39,0	39,2	38,6
1	38,5	38,8	38,7	38,5	38,6	38,6
2	38,5	38,8	38,8	38,0	38,3	38,5
3	38,1	38,4	38,8	37,9	38,1	38,9
4	38,0	38,3	38,8	37,9	38,1	39,1
5	37,8	38,0	38,7	37,8	38,0	39,1
6	37,5	37,7	38,5	37,8	38,0	39,0
7	37,5	37,6	38,5	37,7	37,9	38,8
8	37,5	37,7	38,6	37,5	37,7	38,6
9	37,8	38,0	38,8	37,2	37,5	38,5
10	37,8	38,0	38,8	37,1	37,5	38,5
11	37,8	37,9	38,8	37,1	37,5	38,7
12	37,5	37,7	38,7	37,1	37,6	38,8
13	37,5	37,6	38,5	37,1	37,6	38,8
14	37,2	37,4	38,4	37,2	37,6	38,7
15	37,5	37,7	38,6	37,1	37,4	38,6
16	37,5	37,9	38,7	37,0	37,3	38,5
17	37,5	37,9	38,7	37,0	37,3	38,5
18	37,5	37,8	38,6	37,0	37,4	38,8
19	37,5	37,8	38,6	37,1	37,5	39,0
20	37,5	37,8	38,7	37,1	37,5	39,0
21	37,5	37,9	38,8	37,1	37,6	38,8
22	37,5	37,8	38,7	37,1	37,5	38,7
23	37,5	37,8	38,7	37,0	37,5	38,5
24	37,5	37,8	38,6	37,0	37,3	38,5
25	37,5	37,7	38,6	37,0	37,3	38,6

Preglednica XXI: Temperatura medija v delovni čaši (T1 in T2) in temperatura vodne kopeli (T3) na sistemu A1B1 (2 mL/min, 80 rpm), ko je čaša oddaljena od dna vodne kopeli za 0 mm, glede na nastavljeno temperaturo grelca (paralelki poskusa *pT14*: 37,5 °C, paralelki poskusa *pT15*: 38 °C)

t (v minutah)	<i>pT14-1</i>			<i>pT14-2</i>			<i>pT15-1</i>			<i>pT15-2</i>		
	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)
0	38,1	38,6	37,8	38,0	38,3	37,5	38,9	39,2	38,4	38,5	38,7	38,1
1	37,9	38,1	37,7	37,9	38,1	37,8	38,5	38,7	38,3	38,1	38,3	38,1
2	37,5	37,7	37,7	37,8	38,0	38,0	38,0	38,3	38,2	37,9	38,0	38,1
3	37,1	37,2	37,5	37,5	37,8	38,0	37,8	37,7	38,1	37,5	37,7	38,0
4	36,8	36,9	37,5	37,5	37,5	38,0	37,3	37,5	38,1	37,5	37,6	38,0
5	36,5	36,7	37,5	37,1	37,3	37,9	37,3	37,4	38,1	37,5	37,6	38,3
6	36,5	36,8	37,5	37,0	37,2	37,8	37,1	37,3	38,1	37,3	37,5	38,3
7	36,5	36,8	37,8	36,9	37,0	37,6	37,0	37,2	38,1	37,3	37,4	38,3
8	36,5	36,7	37,7	36,8	36,8	37,4	37,0	37,2	38,1	37,1	37,3	38,1
9	36,5	36,7	37,7	36,8	36,9	37,5	37,0	37,2	38,2	37,0	37,0	37,9
10	36,3	36,5	37,5	36,8	37,0	37,9	37,0	37,2	38,1	37,0	37,2	37,9
11	36,1	36,4	37,4	37,0	37,2	38,1	37,0	37,1	38,0	37,0	37,3	38,2
12	36,1	36,4	37,4	37,0	37,3	38,1	37,0	37,3	38,4	37,0	37,2	38,2
13	36,3	36,5	37,6	37,0	37,2	38,1	37,3	37,5	38,5	37,0	37,2	38,1
14	36,3	36,5	37,5	37,0	37,1	37,9	37,3	37,5	38,6	37,0	37,1	37,9
15	36,3	36,5	37,5	36,9	37,0	37,7	37,3	37,5	38,5	37,0	37,2	38,1
16	36,3	36,5	37,5	36,8	36,8	37,6	37,1	37,3	38,3	37,1	37,4	38,4
17	36,3	36,6	37,6	36,8	36,8	37,5	37,1	37,3	38,1	37,3	37,5	38,4
18	36,5	36,7	37,6	36,8	36,8	37,5	37,0	37,2	38,0	37,3	37,5	38,5
19	36,5	36,6	37,6	36,8	36,9	37,5	37,0	37,1	38,1	37,3	37,4	38,3
20	36,3	36,5	37,5	36,8	36,8	37,6	37,0	37,2	38,3	37,1	37,2	38,1
21	36,3	36,5	37,5	36,8	36,7	37,4	37,1	37,3	38,3	37,0	37,0	38,0
22	36,3	36,5	37,6	36,8	36,8	37,7	37,1	37,2	38,2	37,0	37,1	37,9
23	36,5	36,7	37,6	36,8	37,0	37,8	37,0	37,2	38,1	37,0	37,3	38,1
24	36,3	36,5	37,5	36,9	37,0	37,8	37,0	37,1	38,0	37,1	37,4	38,3
25	36,5	36,6	37,6	36,9	37,0	37,8	37,0	37,1	37,9	37,1	37,4	38,3

Preglednica XXII: Temperatura medija v delovni čaši (T1 in T2) s temperaturo vodne kopeli (T3) na sistemu A1B1 (zunanja cevka je izpraznjena pred poskusom, delovna čaša je oddaljena 1 mm od dna vodne kopeli, 80 rpm) pri pretoku 3 mL/min glede na nastavljeno temperaturo grelca (poskus *pT16*: 38 °C, poskus *pT17*: 38,5 °C) in pretoku 2 mL/min glede na nastavljeno temperaturo grelca (poskus *pT18*: 37,5 °C, poskus *pT19*: 38 °C).

t (v minutah)	<i>pT16</i>			<i>pT17</i>			<i>pT18</i>			<i>pT19</i>		
	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)
0	38,8	38,6	38,0	39,1	39,5	38,9	38,0	38,3	37,5	38,5	38,8	37,8
1	38,0	38,3	38,4	38,8	38,8	38,7	37,5	38,0	37,7	38,1	38,3	37,9
2	37,9	38,1	38,9	38,0	38,1	38,6	37,0	37,8	38,1	37,9	37,9	37,7
3	37,5	37,7	39,1	37,8	37,7	38,5	36,8	37,5	38,2	37,5	37,7	37,8
4	37,3	37,3	39,1	37,3	37,4	38,4	36,5	37,2	38,1	37,3	37,5	37,9
5	37,1	37,2	38,9	37,1	37,0	38,4	36,5	37,1	38,1	37,1	37,2	38,0
6	37,0	36,9	38,8	37,0	37,3	38,5	36,1	36,7	37,9	37,1	37,3	38,0
7	36,9	36,8	38,6	37,0	37,2	38,7	36,0	36,5	37,8	37,0	37,1	38,0
8	36,8	36,6	38,3	37,0	37,2	38,7	36,0	36,3	37,7	37,0	37,2	38,0
9	36,5	36,3	38,1	37,0	37,1	38,6	35,9	36,1	37,4	37,0	37,3	38,0
10	36,1	36,2	37,9	37,0	37,0	38,5	35,9	36,2	37,5	37,0	37,1	37,9
11	36,1	36,5	38,0	36,9	36,9	38,4	36,0	36,4	37,9	37,0	37,1	37,9
12	36,1	36,5	38,3	36,9	37,1	38,3	36,0	36,6	38,1	36,9	37,0	37,9
13	36,3	36,6	38,4	36,9	37,0	38,6	36,1	36,7	38,1	36,9	37,1	38,0
14	36,3	36,6	38,3	37,0	37,2	38,8	36,1	36,6	38,0	37,0	37,2	38,0
15	36,1	36,5	38,1	37,0	37,2	38,7	36,1	36,5	37,8	37,0	37,2	38,0
16	36,0	36,4	38,0	37,0	37,2	38,7	36,1	36,4	37,7	37,0	37,2	38,0
17	36,0	36,3	37,9	37,0	37,1	38,5	36,0	36,3	37,6	37,0	37,1	38,0
18	36,0	36,5	38,3	36,9	37,0	38,4	36,0	36,2	37,6	36,9	37,0	38,0
19	36,3	36,6	38,5	36,9	36,8	38,3	35,9	36,2	37,4	37,0	37,1	38,0
20	36,5	36,7	38,5	36,8	36,8	38,2	36,0	36,2	37,7	37,0	37,2	38,2
21	36,3	36,5	38,3	36,8	36,9	38,2	36,0	36,4	37,8	37,1	37,4	38,2
22	36,3	36,6	38,3	36,9	36,9	38,4	36,1	36,5	37,9	37,1	37,3	38,2
23	36,3	36,5	38,1	36,9	37,0	38,4	36,1	36,5	37,8	37,0	37,2	38,0
24	36,1	36,3	37,9	36,9	37,0	38,3	36,1	36,4	37,8	37,0	37,2	37,8
25	36,0	36,3	37,9	37,0	37,0	38,4	36,0	36,3	37,7	37,0	37,1	37,7

Preglednica XXIII: Temperatura medija v delovni čaši (T1 in T2) s temperaturo vodne kopeli (T3) na sistemu A2B2 (zunanja cevka je izpraznjena pred poskusom, delovna čaša je oddaljena 1 mm od dna vodne kopeli, 80 rpm) pri pretoku 3 mL/min glede na nastavljeno temperaturo grelca (poskus *pT20*: 37,5 °C, poskus *pT21*: 38,0 °C) in pretoku 2 mL/min glede na nastavljeno temperaturo grelca (poskus *pT22*: 37,5 °C, poskus *pT23*: 38 °C).

t (v minutah)	<i>pT20</i>			<i>pT21</i>			<i>pT22</i>			<i>pT23</i>		
	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)
0	39,3	39,7	37,9	39,5	39,4	38,2	38,3	38,7	37,6	39,3	39,4	38,4
1	38,5	38,7	37,7	38,8	38,7	38,0	37,8	38,1	38,0	38,8	39,0	38,4
2	38,0	38,2	37,5	38,3	38,4	37,8	37,3	37,6	37,9	38,3	38,5	38,3
3	38,0	38,2	38,2	38,0	38,2	38,1	37,0	37,2	37,7	38,0	38,1	38,2
4	38,0	38,2	38,5	37,9	38,0	38,1	36,8	36,8	37,6	37,5	37,7	38,0
5	37,9	38,1	38,5	37,8	37,9	38,0	36,3	36,4	37,4	37,3	37,4	38,0
6	37,9	37,9	38,5	37,5	37,8	38,1	36,0	36,2	37,3	37,3	37,5	38,0
7	37,8	37,8	38,5	37,5	37,7	38,2	36,0	36,3	37,2	37,5	37,6	38,2
8	37,5	37,7	38,4	37,3	37,5	38,2	36,0	36,2	37,1	37,5	37,7	38,3
9	37,5	37,5	38,2	37,3	37,4	37,9	36,0	36,4	37,2	37,5	37,7	38,3
10	37,1	37,3	38,1	37,1	37,3	38,0	36,1	36,5	37,3	37,3	37,5	38,3
11	37,0	37,0	37,8	37,1	37,4	38,1	36,3	36,6	37,5	37,1	37,4	38,2
12	36,8	36,8	37,6	37,1	37,4	38,1	36,3	36,7	37,6	37,0	37,2	38,0
13	36,5	36,6	37,4	37,1	37,3	38,1	36,3	36,6	37,6	37,0	37,2	38,0
14	36,5	36,7	37,4	37,0	37,2	37,8	36,3	36,5	37,5	37,1	37,4	38,2
15	36,9	37,2	37,9	37,0	37,3	38,1	36,3	36,5	37,4	37,1	37,5	38,3
16	37,0	37,3	38,0	37,1	37,4	38,1	36,3	36,5	37,5	37,3	37,4	38,2
17	37,0	37,3	38,0	37,3	37,5	38,2	36,3	36,6	37,6	37,1	37,3	38,2
18	37,0	37,2	38,0	37,3	37,4	38,1	36,3	36,5	37,5	37,0	37,2	38,0
19	37,0	37,0	37,9	37,0	37,2	37,9	36,3	36,5	37,5	37,0	37,1	37,9
20	36,8	36,9	37,8	37,0	37,3	38,0	36,3	36,5	37,5	37,0	37,3	38,1
21	36,8	36,7	37,7	37,0	37,4	38,1	36,3	36,6	37,5	37,1	37,3	38,1
22	36,5	36,6	37,5	37,0	37,5	38,1	36,5	36,7	37,6	37,1	37,4	38,3
23	36,5	36,5	37,3	37,1	37,4	38,1	36,5	36,7	37,7	37,3	37,4	38,2
24	36,5	36,7	37,6	37,1	37,5	38,0	36,5	36,7	37,6	37,1	37,3	38,2
25	36,8	37,0	37,8	37,0	37,3	37,8	36,3	36,5	37,5	37,0	37,2	38,0

Preglednica XXIV: Temperatura medija v delovni čaši (T1 in T2) in temperatura vodne kopeli (T3) na sistemu A1B1 (višina stojala 17,7 cm, nove cevke, zunanja cevka je izpraznjena pred poskusom, delovna čaša je oddaljena 1 mm od dna vodne kopeli, 80 rpm, 3 mL/min, nastavljena temperatura grelca 38,0 °C). Prikazali smo paralelki poskusa pT24.

t (v minutah)	pT24-1			pT24-2		
	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)	T1 (°C)	T2 (°C)	T3 (°C)
0	38,5	38,9	38,0	38,5	38,8	38,0
1	38,0	38,3	38,3	38,0	38,2	38,1
2	37,8	37,9	38,3	37,8	37,8	38,2
3	37,3	37,5	38,3	37,3	37,5	38,2
4	37,0	37,3	38,2	37,0	37,1	38,2
5	36,9	36,9	38,1	36,8	36,9	38,0
6	36,8	36,7	37,9	36,8	36,7	37,9
7	36,5	36,6	37,8	36,5	36,6	37,9
8	36,5	36,7	38,1	36,5	36,6	37,9
9	36,8	36,8	38,2	36,5	36,6	38,0
10	36,8	36,8	38,2	36,5	36,6	38,0
11	36,5	36,7	38,0	36,5	36,5	38,0
12	36,5	36,6	38,0	36,5	36,6	37,9
13	36,5	36,6	38,0	36,5	36,6	37,9
14	36,5	36,6	38,0	36,5	36,7	38,0
15	36,5	36,7	38,1	36,5	36,6	37,9
16	36,5	36,7	38,0	36,5	36,7	37,9
17	36,3	36,6	37,9	36,5	36,7	37,9
18	36,3	36,5	37,9	36,5	36,7	38,0
19	36,5	36,6	38,0	36,5	36,7	38,0
20	36,5	36,7	38,1	36,5	36,7	38,1
21	36,5	36,7	38,1	36,5	36,8	38,0
22	36,5	36,7	37,9	36,5	36,7	38,0
23	36,5	36,6	38,0	36,5	36,7	38,0
24	36,5	36,7	38,0	36,5	36,6	37,9
25	36,5	36,7	38,1	36,5	36,7	38,0

Preglednica XXV: Temperatura medija v delovni čaši (T1 in T2) in temperatura vodne kopeli (T3) na sistemu A1B1 (višina stojala 17,7 cm, nove cevke, zunanja cevka je izpraznjena pred poskusom, delovna čaša je oddaljena 1 mm od dna vodne kopeli, 80 rpm, 3 mL/min, nastavljena temperatura grelca 37,5 °C). Prikazali smo paralelke poskusa pT25.

t (v minutah)	pT25-1			pT25-2			pT25-3		
	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)
0	39,0	39,3	37,8	38,5	38,9	37,2	38,3	38,7	37,7
1	38,5	38,5	37,7	38,1	38,2	37,4	37,8	37,8	37,6
2	37,9	37,8	37,5	37,8	37,7	37,5	37,1	37,1	37,5
3	37,3	37,3	37,4	37,5	37,6	37,6	36,8	36,7	37,4
4	37,0	37,0	37,3	37,3	37,4	37,8	36,3	36,5	37,4
5	36,9	36,9	37,3	37,1	37,3	38,0	36,1	36,2	37,3
6	36,8	36,8	37,4	37,1	37,2	38,0	36,0	36,1	37,2
7	36,8	36,7	37,5	36,9	37,0	37,8	35,9	35,9	37,2
8	36,8	36,7	37,4	36,9	36,9	37,7	35,8	35,8	37,2
9	36,5	36,6	37,4	36,8	36,7	37,5	35,8	35,9	37,2
10	36,5	36,6	37,4	36,5	36,6	37,4	35,9	35,9	37,3
11	36,5	36,7	37,4	36,5	36,7	37,2	35,9	36,0	37,4
12	36,8	36,9	37,5	36,8	36,9	37,5	36,0	36,1	37,5
13	36,9	37,0	37,7	37,0	37,0	37,9	36,0	36,2	37,7
14	37,0	37,1	37,8	37,0	37,2	38,1	36,1	36,2	37,8
15	37,0	37,1	37,9	37,1	37,2	38,0	36,1	36,1	37,7
16	36,9	37,0	37,8	37,0	37,1	38,0	36,0	36,0	37,6
17	36,9	36,8	37,6	37,0	37,0	37,8	35,9	36,0	37,5
18	36,8	36,7	37,4	36,9	36,9	37,6	35,9	36,0	37,2
19	36,5	36,6	37,3	36,5	36,6	37,3	35,9	36,0	37,3
20	36,5	36,6	37,2	36,5	36,6	37,2	36,0	36,0	37,3
21	36,3	36,4	37,1	36,8	36,8	37,4	36,0	36,1	37,4
22	36,3	36,4	37,1	36,8	36,9	37,7	36,0	36,2	37,5
23	36,3	36,4	37,1	36,8	37,0	37,7	36,0	36,2	37,5
24	36,5	36,6	37,1	36,8	36,9	37,7	36,1	36,4	37,6
25	36,5	36,6	37,1	36,8	36,8	37,5	36,3	36,4	37,6

Preglednica XXVI: Temperatura medija v delovni čaši (T1 in T2) in temperatura vodne kopeli (T3) na sistemu A2B2 (višina stojala 17,7 cm, nove cevke, zunanja cevka je izpraznjena pred poskusom, delovna čaša je oddaljena 1 mm od dna vodne kopeli, 80 rpm, 3 mL/min, nastavljena temperatura grelca 38,0 °C). Prikazali smo paralelke poskusa pT26.

t (v minutah)	pT26-1			pT26-2			pT26-3		
	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)
0	39,5	39,8	38,9	38,9	38,9	38,0	38,8	38,9	38,0
1	38,9	39,1	38,8	38,3	38,4	38,3	38,3	38,3	38,2
2	38,3	38,4	38,9	38,0	37,9	38,4	37,9	37,9	38,4
3	37,9	37,9	38,7	37,5	37,6	38,3	37,5	37,5	38,4
4	37,3	37,4	38,5	37,3	37,2	38,2	37,1	37,2	38,2
5	37,0	37,1	38,4	36,9	36,9	38,0	37,0	36,9	38,1
6	36,9	36,8	38,4	36,8	36,8	37,9	36,8	36,7	38,1
7	36,5	36,6	38,0	36,8	36,8	38,0	36,5	36,5	38,1
8	36,3	36,5	37,9	36,8	36,7	38,0	36,5	36,5	38,1
9	36,0	36,2	37,7	36,5	36,6	38,0	36,5	36,5	38,1
10	36,0	36,2	37,7	36,5	36,7	38,2	36,5	36,4	38,0
11	36,0	36,3	38,2	36,8	36,8	38,4	36,5	36,4	38,0
12	36,1	36,4	38,0	36,8	36,7	38,4	36,5	36,5	38,1
13	36,1	36,4	38,0	36,5	36,6	38,3	36,5	36,6	38,2
14	36,1	36,3	37,9	36,5	36,5	38,1	36,5	36,6	38,2
15	36,1	36,4	38,0	36,3	36,3	37,8	36,5	36,5	38,1
16	36,3	36,5	38,0	36,3	36,4	38,1	36,5	36,4	38,0
17	36,3	36,3	37,9	36,3	36,4	38,1	36,3	36,3	37,9
18	36,3	36,4	37,9	36,3	36,4	38,0	36,3	36,4	37,9
19	36,3	36,5	38,2	36,1	36,2	37,9	36,5	36,6	38,3
20	36,3	36,5	38,2	36,3	36,4	38,2	36,8	36,7	38,5
21	36,3	36,4	38,2	36,3	36,5	38,2	36,8	36,8	38,4
22	36,1	36,3	38,0	36,5	36,5	38,2	36,8	36,8	38,4
23	36,0	36,3	38,0	36,3	36,4	38,1	36,8	36,7	38,3
24	36,0	36,3	38,1	36,3	36,2	37,9	36,7	36,6	38,2
25	36,0	36,3	38,0	36,1	36,2	37,9	36,5	36,5	38,0

Preglednica XXVII: Temperatura medija v delovni čaši (T1 in T2) in temperatura vodne kopeli (T3) na sistemu A2B2 (višina stojala 17,7 cm, nove cevke, zunanja cevka je izpraznjena pred poskusom, delovna čaša je oddaljena 1 mm od dna vodne kopeli, 80 rpm, 3 mL/min, nastavljena temperatura grelca 38,5 °C). Prikazali smo paralelke poskusa pT27.

t (v minutah)	pT27-1			pT27-2			pT27-3		
	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)	T1(°C)	T2(°C)	T3(°C)
0	39,5	39,7	38,8	39,3	39,5	38,5	39,0	39,1	38,6
1	38,9	38,8	38,7	38,9	38,8	38,5	38,5	38,4	38,5
2	38,1	38,0	38,6	38,3	38,4	38,7	38,1	38,0	38,5
3	37,5	37,6	38,5	37,9	37,9	38,8	37,8	37,7	38,5
4	37,3	37,4	38,5	37,8	37,7	38,7	37,5	37,5	38,4
5	37,3	37,3	38,7	37,5	37,4	38,6	37,3	37,4	38,5
6	37,1	37,0	38,7	37,1	37,1	38,5	37,2	37,2	38,5
7	37,0	37,1	38,6	37,0	37,0	38,3	37,1	37,0	38,5
8	37,0	36,9	38,5	36,9	36,9	38,3	37,1	37,1	38,5
9	36,9	36,8	38,3	36,9	36,9	38,3	37,1	37,1	38,4
10	36,9	36,8	38,3	36,9	36,9	38,4	37,1	37,1	38,5
11	36,9	37,0	38,7	36,9	36,9	38,4	37,3	37,2	38,7
12	37,0	37,1	38,7	36,9	36,9	38,4	37,2	37,2	38,7
13	37,0	37,0	38,7	36,8	36,9	38,3	37,1	37,1	38,6
14	37,0	37,0	38,6	36,8	36,8	38,3	37,1	37,0	38,5
15	36,8	36,8	38,4	36,9	36,9	38,4	37,0	36,9	38,4
16	36,8	36,8	38,4	37,0	37,0	38,5	37,0	37,0	38,5
17	36,8	36,8	38,4	37,0	37,0	38,6	37,1	37,2	38,7
18	36,8	36,8	38,5	37,0	36,9	38,5	37,1	37,2	38,7
19	36,8	36,8	38,5	37,0	36,9	38,5	37,2	37,2	38,7
20	36,9	36,9	38,6	36,9	36,9	38,4	37,1	37,2	38,6
21	36,9	37,0	38,7	36,9	37,0	38,5	37,0	37,1	38,5
22	36,9	36,9	38,6	37,0	37,0	38,5	37,0	37,1	38,5
23	36,9	36,8	38,6	36,9	37,0	38,5	37,0	37,1	38,5
24	36,8	36,8	38,4	37,0	37,1	38,5	37,0	37,1	38,5
25	36,8	36,7	38,5	37,0	37,0	38,6	37,1	37,2	38,6

4.2.4 VSEBNOST ZDRAVILNE UČINKOVINE V PELETAH, KI JIH POVLEČE SKOZI KOVINSKO MREŽICO

Profila sproščanja in njuno primerjavo s povprečnimi profili sproščanja pri poskusih *VI* in *V2* smo prikazali v Preglednici XXVIII, določanje vsebnosti ZU v peletah, ki jih je povleklo v silikonsko cevko skozi kovinsko mrežico po menjavi medijev v Preglednici XXIX. Odebeljena črta zaznamuje menjavo medijev. Čas v preglednicah označuje zgornjo mejo intervala.

Preglednica XXVIII: Primerjava profilov sproščanja iz poskusov VI (100 minut zadrževanja v kislem mediju) in V2 (120 minut zadrževanja v kislem mediju), kjer je povleklo pelete skozi kovinsko mrežico po menjavi medijev in smo določali vsebnost ZU, s povprečnima profiloma sproščanja s časom zadrževanja 100 minut (povprečje poskusov S6-2 in S6-3) in 120 minut zadrževanja v kislem mediju (povprečje poskusov S7-5 in S7-6), kjer pelet ni povleklo v cevko.

oblika A			oblika A		
% sproščene ZU			% sproščene ZU		
povprečni profil			povprečni profil		
t (v minutah)	Poskus VI	100 minut	t (v minutah)	Poskus V2	120 minut
0	0,0	0,0	0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	30	0,0	0,0
60	0,0	0,0	60	0,0	0,0
100	0,0	0,0	90	0,0	0,0
110	42,3	11,3	120	0,0	0,2
120	61,4	44,9	130	3,5	1,6
130	69,1	64,4	140	29,9	21,0
140	73,0	74,5	150	39,7	43,1
150	75,1	79,3	160	45,0	55,2
160	76,6	81,6	170	47,9	61,3
170	77,3	83,0	180	49,5	64,3
180	77,9	83,7	190	50,4	65,8
190	78,3	84,1	200	50,9	66,5
200	78,5	84,2	210	51,2	66,9
220	78,9	84,3	220	51,4	67,1
240	79,0	84,3	240	51,7	67,2
260	79,0	84,3	260	51,8	67,3
280	79,0	84,2	280	51,8	67,2
300	79,0	84,2	300	51,7	67,2

Preglednica XXIX: Vsebnost ZU razdeljena na 3 vzorce tistih časovnih intervalov poskusov VI in V2, kjer je povleklo pelete skozi mrežico po menjavi medijev (merilni valj – vsebnost določena v merilnem valju, kjer pelet še ni oz. ni več vleklo, filtrat – vsebnost določena v filtratu v bučki, ki predstavlja medij ob povlečenih peletah, in neraztopljeni delci – vsebnost določena iz pelet, ki smo jih ujeli na filter papirju).

Poskus VI	% ZU glede na deklarirano vrednost			Poskus V2	% ZU glede na deklarirano vrednost		
	pred/po vleku pelet	med vlekem pelet			pred/po vleku pelet	med vlekem pelet	
t (v minutah)	merilni valj	filtrat	neraztopljeni delci	t (v minutah)	merilni valj	filtrat	neraztopljeni delci
110	1,5	37,6	3,0	130	1,4	2,0	0,0
120	6,8	12,3	0,1	140	10,7	14,5	1,2

4.3 TESTI SPROŠČANJA

4.3.1 PRIMERJALNI PROFILI SPROŠČANJA

V Preglednicah XXX–XXXII so predstavljeni primerjalni profili sproščanja ZU po 10, 30 in 60 minut zadrževanja v kislem za obliko B. Odebeljena črta označuje menjavo medijev. Čas v preglednicah označuje zgornjo mejo intervala.

Preglednica XXX: Profila sproščanja oblike B (10 minut zadrževanja v kislem) iz paralelk poskusa Pr1 in povprečni profil.

oblika B t (v minutah)	% sproščene ZU		
	Pr1-1	Pr1-2	Povprečni profil
0	0,0	0,0	0,0
5	0,0	0,0	0,0
10	0,0	0,0	0,0
15	0,3	0,2	0,2
20	0,9	0,6	0,7
25	11,3	6,5	8,9
30	35,4	27,8	31,6
35	53,7	50,1	51,9
40	66,6	65,3	66,0
60	89,6	89,6	89,6
80	96,4	96,8	96,6
100	98,7	99,1	98,9
120	99,9	100,0	100,0
140	100,2	100,4	100,3
160	100,5	100,6	100,5
180	100,6	100,7	100,6

Preglednica XXXI: Profila sproščanja oblike B (30 minut zadrževanja v kislem) iz paralelk poskusa Pr2 in povprečni profil.

oblika B t (v minutah)	% sproščene ZU		
	Pr2-1	Pr2-2	Povprečni profil
0	0,0	0,0	0,0
20	0,0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	0,0
35	0,2	0,1	0,1
40	1,0	0,7	0,8
45	17,4	13,7	15,6
50	37,2	31,9	34,5
60	61,6	55,7	58,6
80	79,9	78,1	79,0
100	86,2	84,1	85,2
120	87,9	87,1	87,5
140	88,6	87,8	88,2
160	89,0	88,3	88,6
180	89,2	88,4	88,8
200	89,2	88,5	88,8
220	89,2	88,5	88,9

Preglednica XXXII: Profila sproščanja oblike B (60 minut zadrževanja v kislem) iz paralelk poskusa Pr3 in povprečni profil.

t (v minutah)	% sproščene ZU		
	Pr3-1	Pr3-2	Povprečni profil
0	0,0	0,0	0,0
20	0,0	0,0	0,0
40	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0
65	0,2	0,2	0,2
70	7,2	6,1	6,6
75	27,7	25,8	26,8
80	43,6	42,5	43,0
90	63,7	62,4	63,0
100	73,3	72,8	73,0
120	81,1	81,7	81,4
140	83,7	84,0	83,8
160	84,6	84,7	84,6
180	85,2	85,0	85,1
200	85,2	85,1	85,2
220	85,3	85,2	85,2
240	85,3	85,2	85,2

4.3.2 PRIMERJAVA SPROŠČANJA ZDRAVILNE UČINKOVINE IZ OBLIKE A IN IZ OBLIKE B

V Preglednicah XXXIII–L so prikazani rezultati testov sproščanja, kjer smo spreminjali vpliv časa zadrževanja gastrorezistentnih pelet (oblika A in oblika B) v kislem mediju na sproščanje in uporabili dve različni mrežici na zunanji silikonski cevki (kovinska in polipropilenska). Odebeljena črta prikazuje menjavo medijev. Čas v preglednicah označuje zgornjo mejo intervala. Sivo obarvan del tabele pod črtkano črto predstavlja vrednosti podaljšanih profilov.

Preglednica XXXIII: Profili sproščanja poskusa S1, povprečni profil, SD in KV (koeficient variacije, %) za 5 minut zadrževanja v kislem (oblika A). Od S1-1 do S1-4 smo uporabili kovinsko mrežico, pri S1-5 in S1-6 polipropilensko mrežico.

t (v minutah)	% sproščene ZU						Povprečni profil	SD	KV (%)
	S1-1	S1-2	S1-3	S1-4	S1-5	S1-6			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	0,2	0,3	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2	0,0	24,8
20	18,0	5,8	15,6	6,0	8,6	7,5	10,3	5,2	51,1
30	55,0	47,8	52,5	47,2	50,1	47,1	49,9	3,2	6,5
40	75,2	72,8	71,7	72,1	72,4	70,3	72,4	1,6	2,2
50	85,2	85,2	80,9	84,4	83,1	83,2	83,6	1,7	2,0
60	90,0	91,7	85,5	90,6	88,5	89,1	89,2	2,2	2,4
70	92,2	95,3	87,8	93,7	91,2	92,1	92,0	2,5	2,7
80	93,2	97,1	89,2	95,3	92,6	93,6	93,5	2,7	2,8
90	94,5	98,1	90,0	96,1	93,3	94,5	94,4	2,7	2,9
100	94,9	98,7	90,5	96,6	93,7	95,1	94,9	2,8	2,9
120	95,7	99,3	91,1	97,3	94,1	96,2	95,6	2,8	2,9
140	96,6	99,5	91,6	98,0	94,6	96,4	96,1	2,8	2,9
160	96,8	99,5	92,0	98,2	94,9	96,5	96,3	2,6	2,7
180	96,9	99,6	92,6	98,5	95,4	96,5	96,6	2,4	2,5
200–440	96,9	99,6	92,6	98,5	95,4	96,5	96,6	2,5	2,5

Preglednica XXXIV: Profili sproščanja poskusa S10, povprečni profil, SD in KV (%) za 5 minut zadrževanja v kislem (oblika B). Od S10-1 do S10-4 smo uporabili kovinsko mrežico, pri S10-5 in S10-6 polipropilensko mrežico.

oblika B t (v minutah)	% sproščene ZU						Povprečni profil	SD	KV(%)
	S10-1	S10-2	S10-3	S10-4	S10-5	S10-6			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,0	11,7
20	11,3	10,1	9,9	8,5	5,0	9,6	9,1	2,2	24,3
30	48,0	51,7	51,2	49,4	42,5	49,8	48,8	3,4	6,9
40	68,7	73,6	75,0	71,5	64,9	71,8	70,9	3,7	5,2
50	80,0	84,2	87,2	82,4	77,2	82,9	82,3	3,4	4,2
60	87,0	88,9	93,3	87,8	83,9	87,6	88,1	3,1	3,5
70	90,3	91,3	96,5	90,5	87,6	89,8	91,0	3,0	3,2
80	92,0	92,5	98,3	91,9	89,7	91,1	92,6	3,0	3,2
90	93,1	93,3	99,4	92,8	90,9	91,9	93,5	3,0	3,2
100	93,8	94,1	100,0	93,3	91,6	92,3	94,2	3,0	3,2
120	94,7	94,6	100,7	93,9	92,5	92,8	94,9	3,0	3,2
140	95,1	94,8	101,4	94,2	92,9	93,0	95,2	3,1	3,3
160	95,2	95,0	101,6	94,3	93,1	93,2	95,4	3,2	3,3
180	95,3	95,2	101,8	94,5	93,2	93,2	95,5	3,2	3,4
200–440	95,3	95,2	101,9	94,5	93,3	93,4	95,6	3,2	3,3

Preglednica XXXV: Profili sproščanja poskusa S2, povprečni profil, SD in KV (%) za 20 minut zadrževanja v kislem (oblika A). Od S2-1 do S2-3 smo uporabili kovinsko mrežico, pri S2-4 in S2-5 polipropilensko mrežico.

oblika A t (v minutah)	% sproščene ZU					Povprečni profil	SD	KV (%)
	S2-1	S2-2	S2-3	S2-4	S2-5			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,5	0,3	0,3	0,3	0,6	0,4	0,1	32,4
40	36,5	37,2	37,6	36,8	39,7	37,5	1,3	3,4
50	64,1	65,3	62,6	64,6	67,1	64,7	1,7	2,6
60	78,8	78,7	76,0	79,0	80,6	78,6	1,7	2,1
70	86,2	85,3	82,9	86,1	87,7	85,6	1,8	2,1
80	89,9	88,6	86,4	89,6	91,1	89,1	1,8	2,0
90	91,8	90,2	88,2	91,1	92,9	90,8	1,8	2,0
100	92,8	91,1	89,1	92,1	93,8	91,8	1,8	1,9
110	93,5	92,1	89,8	92,8	94,5	92,5	1,8	1,9
120	94,8	93,1	90,7	93,3	95,6	93,5	1,9	2,0
140	95,2	93,6	91,1	94,6	95,9	94,1	1,8	2,0
160	95,6	93,7	91,4	95,2	95,9	94,4	1,9	2,0
180	95,9	93,8	91,4	95,5	96,0	94,5	2,0	2,1
200	95,9	93,7	91,5	95,6	96,1	94,6	2,0	2,1
220–440	95,9	93,7	91,4	95,6	96,1	94,5	2,0	2,1

Preglednica XXXVI: Profili sproščanja poskusa S11, povprečni profil, SD in KV (%) za 20 minut zadrževanja v kislem (oblika B). Od S11-1 do S11-3 smo uporabili kovinsko mrežico, pri S11-4 in S11-5 polipropilensko mrežico.

oblika B t (v minutah)	% sproščene ZU					Povprečni profil	SD	KV (%)
	S11-1	S11-2	S11-3	S11-4	S11-5			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,5	0,7	0,7	0,6	0,6	0,6	0,1	14,5
40	31,2	33,2	35,8	32,1	33,2	33,1	1,7	5,1
50	60,6	61,8	63,6	59,2	60,7	61,2	1,6	2,7
60	74,7	76,7	77,7	72,4	74,1	75,1	2,1	2,8
70	81,5	84,8	84,5	79,3	80,8	82,2	2,4	2,9
80	84,6	88,8	87,8	82,6	84,1	85,6	2,6	3,1
90	86,1	90,8	89,5	84,3	85,7	87,3	2,7	3,1
100	87,2	92,0	90,4	85,2	86,5	88,3	2,8	3,2
110	87,8	92,6	90,9	85,8	87,0	88,8	2,8	3,2
120	88,1	93,0	91,2	86,1	87,3	89,1	2,9	3,2
140	88,4	93,5	91,5	86,4	87,5	89,5	2,9	3,3
160	88,6	93,8	91,6	86,6	87,6	89,6	3,0	3,3
180	88,8	94,0	91,7	86,7	87,7	89,8	3,0	3,4
200	88,9	94,3	91,7	86,8	87,7	89,9	3,1	3,4
220-440	88,9	94,3	91,7	86,8	87,7	89,9	3,1	3,4

Preglednica XXXVII: Profili sproščanja poskusa S3, povprečni profil, SD in KV (%) za 40 minut zadrževanja v kislem (oblika A). Od S3-1 do S3-3 smo uporabili kovinsko mrežico.

oblika A t (v minutah)	% sproščene ZU			Povprečni profil	SD	KV (%)
	S3-1	S3-2	S3-3			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0
50	9,0	4,3	8,7	7,4	2,6	35,7
60	49,1	46,5	50,5	48,7	2,0	4,2
70	70,0	68,9	71,9	70,3	1,5	2,1
80	80,4	79,7	82,4	80,8	1,4	1,7
90	85,6	84,8	87,5	86,0	1,4	1,6
100	88,8	86,9	90,0	88,6	1,6	1,8
110	90,6	88,0	91,3	90,0	1,8	1,9
120	91,3	88,5	92,0	90,6	1,8	2,0
130	91,7	88,8	92,3	90,9	1,9	2,1
140	91,9	88,9	92,4	91,1	1,9	2,1
160	92,0	89,1	92,6	91,2	1,9	2,1
180	92,0	89,2	92,7	91,3	1,8	2,0
200	92,0	89,2	92,7	91,3	1,8	2,0
220	92,0	89,3	92,7	91,3	1,8	1,9
240-440	92,0	89,3	92,7	91,3	1,8	2,0

Preglednica XXXVIII: Profili sproščanja poskusa S12, povprečni profil, SD in KV (%) za 40 minut zadrževanja v kislem (oblika B). Od S12-1 do S12-4 smo uporabili kovinsko mrežico, pri S12-5 in S12-6 polipropilensko mrežico.

oblika B t (v minutah)	% sproščene ZU						Povprečni profil	SD	KV (%)
	S12-1	S12-2	S12-3	S12-4	S12-5	S12-6			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
20	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
50	1,2	1,6	2,1	1,3	1,0	1,8	1,5	0,4	26,4
60	37,8	36,7	44,2	35,7	35,6	42,5	38,8	3,7	9,5
70	62,0	58,4	68,2	58,3	60,3	66,1	62,2	4,1	6,6
80	73,0	70,3	79,5	69,6	72,9	77,5	73,8	4,0	5,4
90	78,5	76,2	85,6	75,6	79,3	83,2	79,7	3,9	4,9
100	82,2	79,5	88,7	78,5	82,6	86,2	82,9	3,9	4,7
110	84,0	81,1	90,2	80,2	84,2	87,7	84,6	3,8	4,5
120	84,8	82,0	91,0	81,0	85,1	88,5	85,4	3,8	4,5
130	85,5	82,5	91,5	82,9	85,7	89,0	86,2	3,5	4,0
140	85,7	82,8	91,7	83,4	85,9	89,3	86,5	3,4	4,0
160	86,0	83,2	92,0	83,9	86,2	89,7	86,8	3,4	3,9
180	86,4	83,4	92,1	84,2	86,3	89,9	87,0	3,3	3,8
200	86,5	83,8	92,1	84,3	86,4	90,0	87,2	3,3	3,7
220	86,5	83,9	92,1	84,3	86,4	90,1	87,2	3,2	3,7
240 - 440	86,5	83,9	92,1	84,3	86,4	90,1	87,2	3,3	3,7

Preglednica XXXIX: Profili sproščanja poskusa S4, povprečni profil, SD in KV (%) za 60 minut zadrževanja v kislem (oblika A). Od S4-1 do S4-3 smo uporabili kovinsko mrežico.

oblika A t (v minutah)	% sproščene ZU			Povprečni profil	SD	KV (%)
	S4-1	S4-2	S4-3			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,0	0,7	0,0	0,2	0,4	0,0
60	0,0	0,7	0,0	0,2	0,4	0,0
70	26,9	30,0	23,2	26,7	3,4	12,8
80	58,6	60,6	57,1	58,8	1,7	2,9
90	76,5	75,4	74,4	75,4	1,1	1,4
100	86,4	82,0	83,0	83,8	2,3	2,8
110	91,1	85,3	87,3	87,9	2,9	3,3
120	93,3	86,9	89,5	89,9	3,2	3,6
130	94,4	87,8	90,6	91,0	3,3	3,7
140	95,1	88,4	91,2	91,6	3,4	3,7
150	95,4	88,6	91,5	91,9	3,4	3,7
160	95,6	88,8	91,6	92,0	3,4	3,7
180	96,0	88,9	91,8	92,2	3,6	3,9
200	96,0	88,9	91,8	92,3	3,6	3,9
220	96,0	88,9	91,9	92,3	3,6	3,9
240	96,0	88,9	91,9	92,3	3,6	3,9
260-440	96,0	88,8	91,9	92,2	3,6	3,9

Preglednica XL: Profili sproščanja poskusa S13, povprečni profil, SD in KV (%) za 60 minut zadrževanja v kislem (oblika B). Od S13-1 do S13-5 smo uporabili kovinsko mrežico.

t (v minutah)	% sproščene ZU					Povprečni profil	SD	KV (%)
	S13-1	S13-2	S13-3	S13-4	S13-5			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
70	10,1	6,7	6,5	4,8	8,4	7,3	2,0	27,7
80	47,7	37,3	43,5	41,9	46,5	43,4	4,1	9,5
90	67,6	54,5	63,9	62,6	66,2	63,0	5,1	8,1
100	76,3	63,7	73,8	73,5	76,6	72,8	5,3	7,2
110	80,3	68,9	78,8	78,7	81,6	77,7	5,1	6,5
120	82,5	71,4	81,3	81,5	84,4	80,2	5,1	6,3
130	84,3	72,7	82,5	82,9	85,8	81,6	5,2	6,3
140	85,2	73,4	83,2	83,6	86,5	82,4	5,2	6,3
150	85,4	73,8	83,5	84,0	86,9	82,7	5,2	6,3
160	85,6	74,0	83,7	84,3	87,1	82,9	5,2	6,2
180	85,8	74,3	83,9	84,5	87,4	83,2	5,2	6,2
200	85,8	74,4	84,0	84,5	87,6	83,3	5,2	6,2
220	85,8	74,5	84,0	84,6	87,7	83,3	5,1	6,2
240	85,8	74,5	84,1	84,6	87,7	83,3	5,1	6,2
260–440	85,8	74,5	84,1	84,6	87,8	83,3	5,1	6,2

Preglednica XLI: Profili sproščanja poskusa S5, povprečni profil, SD in KV (%) za 80 minut zadrževanja v kislem (oblika A). Od S5-1 do S5-3 smo uporabili kovinsko mrežico, pri S5-4 polipropilensko mrežico.

t (v minutah)	% sproščene ZU				Povprečni profil	SD	KV (%)
	S5-1	S5-2	S5-3	S5-4			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
80	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
90	27,9	29,3	27,1	27,5	28,0	1,0	3,5
100	57,7	61,1	58,2	57,5	58,6	1,7	2,8
110	73,5	77,2	74,8	73,4	74,7	1,7	2,3
120	81,9	84,5	82,7	81,3	82,6	1,4	1,7
130	86,0	87,6	86,9	85,2	86,4	1,1	1,2
140	88,1	89,1	89,0	87,2	88,4	0,9	1,0
150	89,3	90,3	90,1	88,3	89,5	0,9	1,0
160	89,8	90,7	90,6	88,8	90,0	0,9	1,0
170	90,1	90,9	90,9	89,1	90,3	0,9	0,9
180	90,3	91,0	91,0	89,2	90,4	0,8	0,9
200	90,6	91,2	91,3	89,3	90,6	0,9	1,0
220	90,6	91,2	91,4	89,4	90,6	0,9	1,0
240	90,6	91,2	91,4	89,4	90,6	0,9	1,0
260	90,6	91,2	91,3	89,4	90,6	0,9	1,0
280–440	90,6	91,2	91,3	89,4	90,6	0,9	1,0

Preglednica XLII: Profili sproščanja poskusa S14, povprečni profil, SD in KV (%) za 80 minut zadrževanja v kislem (oblika B). Od S14-1 do S14-3 smo uporabili kovinsko mrežico, pri S14-4 polipropilensko mrežico.

oblika B t (v minutah)	% sproščene ZU				Povprečni profil	SD	KV (%)
	S14-1	S14-2	S14-3	S14-4			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
40	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
80	0,0	1,1	0,0	0,0	0,3	0,6	200,0
90	21,4	21,1	18,9	20,3	20,4	1,1	5,6
100	54,4	51,5	47,6	52,3	51,5	2,9	5,6
110	70,9	67,8	62,6	68,4	67,4	3,5	5,2
120	78,3	75,6	70,0	76,0	75,0	3,5	4,7
130	81,9	79,3	73,2	80,0	78,6	3,8	4,8
140	83,7	81,2	74,9	81,9	80,4	3,8	4,8
150	84,6	82,1	75,7	82,9	81,4	3,9	4,8
160	85,2	82,7	76,2	83,6	81,9	3,9	4,8
170	85,5	83,1	76,5	83,9	82,2	4,0	4,8
180	85,7	83,4	76,6	84,0	82,4	4,0	4,9
200	86,6	83,7	76,8	84,2	82,8	4,2	5,1
220	86,8	83,9	76,8	84,4	83,0	4,3	5,2
240	86,8	84,0	76,8	84,4	83,0	4,3	5,2
260	86,9	84,1	76,9	84,5	83,1	4,3	5,2
280-440	86,9	84,1	76,9	84,4	83,1	4,3	5,2

Preglednica XLIII: Profili sproščanja poskusa S6, povprečni profil, SD in KV (%) za 100 minut zadrževanja v kislem (oblika A). Od S6-1 do S6-3 smo uporabili kovinsko mrežico, pri S6-4 polipropilensko mrežico. Z zvezdico (*) je označen poskus, ki je izločen v nadaljnjih izračunih povprečnega oteženega profila zaradi poseganja v samo izvedbo poskusa. Po menjavi medijev je povleklo pelete skozi mrežico pri S6-1.

oblika A t (v minutah)	% sproščene ZU				Povprečni profil	SD	KV (%)
	S6-1	S6-2	S6-3	S6-4*			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
110	42,6	10,2	12,4	9,2	21,7	18,1	83,3
120	63,2	41,0	48,8	43,8	51,0	11,3	22,1
130	71,2	61,6	67,2	62,9	66,7	4,8	7,3
140	75,3	72,7	76,4	72,1	74,8	1,9	2,5
150	77,4	78,1	80,4	76,6	78,7	1,6	2,0
160	78,8	80,7	82,4	78,9	80,6	1,8	2,3
170	79,5	82,5	83,6	80,0	81,9	2,1	2,6
180	80,0	83,1	84,2	80,5	82,4	2,2	2,7
190	80,3	83,5	84,6	80,7	82,8	2,2	2,7
200	80,6	83,7	84,8	80,8	83,0	2,2	2,6
220	81,1	83,7	84,8	80,9	83,2	1,9	2,3
240	81,4	83,8	84,8	80,8	83,3	1,8	2,1
260	81,5	83,7	84,8	80,8	83,4	1,7	2,0
280	81,7	83,7	84,8	80,8	83,4	1,6	1,9
300	81,7	83,7	84,7	80,8	83,4	1,5	1,8
320-440	81,7	83,7	84,7	80,8	83,4	1,5	1,8

Preglednica XLIV: Profili sproščanja poskusa S15, povprečni profil, SD in KV (%) za 100 minut zadrževanja v kislem (oblika B). Od S15-1 do S15-4 smo uporabili kovinsko mrežico, pri S15-5 polipropilensko mrežico.

t (v minutah)	oblika B % sproščene ZU					Povprečni profil	SD	KV (%)
	S15-1	S15-2	S15-3	S15-4	S15-5			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
100	0,0	0,0	0,0	0,8	0,0	0,2	0,4	223,6
110	17,7	27,0	25,0	23,9	22,2	23,2	3,5	15,1
120	50,4	52,3	54,7	50,4	47,3	51,0	2,7	5,3
130	67,6	63,8	69,9	64,4	60,8	65,3	3,5	5,4
140	75,9	69,8	77,8	71,7	68,3	72,7	4,1	5,6
150	79,9	72,5	81,8	75,1	72,4	76,3	4,3	5,6
160	82,0	73,9	83,9	76,8	74,4	78,2	4,5	5,8
170	83,0	74,6	85,0	77,7	75,6	79,2	4,6	5,8
180	83,5	75,1	85,5	78,3	76,2	79,7	4,6	5,8
190	83,9	75,3	85,9	78,6	76,6	80,0	4,6	5,8
200	84,1	75,5	86,1	78,7	76,8	80,2	4,6	5,8
220	84,8	75,8	86,3	78,9	77,2	80,6	4,7	5,8
240	85,0	76,0	86,4	79,1	77,3	80,7	4,7	5,8
260	85,1	76,0	86,5	79,1	77,4	80,8	4,7	5,8
280	85,2	76,0	86,6	79,2	77,5	80,9	4,7	5,9
300	85,2	76,0	86,7	79,3	77,5	80,9	4,8	5,9
320–440	85,2	76,0	86,8	79,3	77,5	80,9	4,8	5,9

Preglednica XLV: Profili sproščanja poskusa S7, povprečni profil, SD in KV (%) za 120 minut zadrževanja v kislem (oblika A). Od S7-1 do S7-4 smo uporabili kovinsko mrežico, pri S7-5 in S7-6 polipropilensko mrežico. Z zvezdico (*) so označeni poskusi, ki so izločeni iz nadaljnjih izračunov povprečnega oteženega profila zaradi poseganja v samo izvedbo poskusa. Po menjavi medijev je povleklo pelete skozi mrežico od S7-2 do S7-4.

t (v minutah)	oblika A % sproščene ZU						Povprečni profil	SD	KV (%)
	S7-1*	S7-2*	S7-3*	S7-4	S7-5	S7-6			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
90	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,1	0,0	0,0	0,0	0,5	0,0	0,2	0,3	173,2
130	0,8	5,3	0,7	4,4	1,7	1,5	2,5	1,7	65,4
140	16,2	52,4	31,1	48,5	19,3	22,6	30,2	16,0	52,9
150	39,4	60,9	48,5	58,2	40,0	46,3	48,2	9,3	19,2
160	51,5	63,9	56,9	63,1	52,9	57,5	57,8	5,1	8,9
170	58,1	65,7	60,6	65,6	59,3	63,2	62,7	3,2	5,0
180	61,8	66,8	62,7	66,9	62,5	66,0	65,2	2,3	3,5
190	63,9	67,5	63,7	67,7	64,1	67,4	66,4	2,0	3,0
200	65,3	68,1	64,3	68,1	64,9	68,1	67,1	1,8	2,7
210	66,3	68,6	64,7	68,5	65,3	68,4	67,4	1,8	2,7
220	66,8	68,9	64,8	68,8	65,5	68,6	67,6	1,8	2,7
240	67,1	69,5	64,9	69,1	65,7	68,7	67,8	1,9	2,8
260	67,2	69,8	64,9	69,3	65,7	68,8	67,9	1,9	2,9
280	67,2	69,9	64,9	69,4	65,7	68,7	68,0	1,9	2,9
300	67,2	70,0	64,9	69,4	65,8	68,7	68,0	1,9	2,9
320–440	67,2	70,0	64,9	69,5	65,7	68,7	68,0	2,0	2,9

Preglednica XLVI: Profili sproščanja poskusa S16, povprečni profil, SD in KV (%) za 120 minut zadrževanja v kislem (oblika B). Od S16-1 do S15-5 smo uporabili kovinsko mrežico, pri S16-6 in S16-7 polipropilensko mrežico.

oblika B t (v minutah)	% sproščene ZU							Povprečni profil	SD	KV (%)
	S16-1	S16-2	S16-3	S16-4	S16-5	S16-6	S16-7			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
90	0,0	0,8	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,3	0,0
120	0,0	0,8	0,9	0,1	0,4	0,2	0,1	0,3	0,4	106,8
130	7,0	14,8	10,8	16,6	9,5	12,5	12,3	11,9	3,2	27,1
140	26,7	42,9	31,5	43,3	31,8	37,5	38,0	36,0	6,2	17,3
150	41,6	59,5	43,3	57,6	45,3	52,0	53,3	50,4	7,1	14,1
160	51,0	68,0	49,4	64,7	52,9	59,5	60,8	58,0	7,1	12,3
170	56,3	72,7	52,7	68,1	57,0	63,7	64,8	62,2	7,1	11,5
180	59,7	75,0	54,2	69,8	59,3	65,7	67,0	64,4	7,1	11,1
190	61,6	76,2	54,9	70,8	60,6	66,8	68,2	65,6	7,1	10,8
200	62,8	76,8	55,3	71,4	61,4	67,4	68,8	66,3	7,1	10,7
210	63,5	77,2	55,5	71,7	61,9	67,7	69,3	66,7	7,1	10,6
220	64,1	77,4	55,7	71,9	62,2	67,9	69,5	66,9	7,1	10,6
240	64,5	78,0	55,8	72,0	62,4	68,1	69,8	67,2	7,2	10,6
260	64,7	78,1	55,8	72,1	62,5	68,2	69,9	67,3	7,2	10,6
280	64,7	78,1	55,9	72,1	62,6	68,3	69,9	67,4	7,2	10,6
300	64,7	78,1	55,9	72,2	62,5	68,3	69,9	67,4	7,2	10,6
320-440	64,8	78,1	55,9	72,2	62,5	68,3	69,9	67,4	7,2	10,6

Preglednica XLVII: Profili sproščanja poskusa S8, povprečni profil, SD in KV (%) za 150 minut zadrževanja v kislem (oblika A). Od S8-1 do S8-3 smo uporabili kovinsko mrežico. Po menjavi medijev je povleklo pelete skozi mrežico od S8-1 do S8-3.

oblika A t (v minutah)	% sproščene ZU			Povprečni profil	SD	KV (%)
	S8-1	S8-2	S8-3			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
90	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
150	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
160	0,7	0,3	0,6	0,5	0,2	32,7
170	13,2	12,0	24,3	16,5	6,8	41,0
180	29,2	29,2	33,9	30,7	2,7	8,8
190	35,0	34,8	39,3	36,4	2,5	6,9
200	38,6	38,2	42,8	39,9	2,5	6,4
210	40,9	40,1	44,7	41,9	2,5	5,9
220	42,2	41,2	45,8	43,1	2,4	5,5
230	43,0	41,8	46,3	43,7	2,3	5,3
240	43,5	42,1	46,6	44,1	2,3	5,2
260	44,2	42,5	46,8	44,5	2,2	4,9
280	44,8	42,6	46,9	44,8	2,2	4,8
300	45,1	42,6	47,0	44,9	2,2	4,8
320	45,1	42,6	47,0	44,9	2,2	4,9
340	45,1	42,6	46,9	44,9	2,2	4,9
360	45,1	42,6	46,9	44,9	2,2	4,9
380	45,1	42,5	46,9	44,8	2,2	4,9
400-440	45,1	42,5	46,9	44,8	2,2	4,9

Preglednica XLVIII: Profili sproščanja poskusa S17, povprečni profil, SD in KV (%) za 150 minut zadrževanja v kislem (oblika B). Pri S17-1 do S17-5 smo uporabili kovinsko mrežico.

t (v minutah)	% sproščene ZU					Povprečni profil	SD	KV (%)
	S17-1	S17-2	S17-3	S17-4	S17-5			
0	0	0	0	0	0	0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
90	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,0	0,2	0,4	0,3	0,4	0,3	0,2	59,7
150	0,2	1,4	1,9	1,3	1,9	1,4	0,7	51,2
160	1,0	2,6	2,9	2,6	2,8	2,4	0,8	32,6
170	5,0	7,4	7,3	7,5	7,2	6,9	1,1	15,4
180	12,7	15,5	13,4	13,8	13,4	13,8	1,0	7,5
190	20,3	22,0	18,7	19,7	18,7	19,9	1,4	6,9
200	26,6	26,9	22,3	23,9	22,3	24,4	2,2	9,1
210	32,1	30,5	24,7	26,9	24,7	27,8	3,4	12,1
220	36,2	33,0	26,2	28,7	26,2	30,1	4,4	14,7
230	38,3	34,8	27,1	29,8	27,1	31,4	4,9	15,7
240	40,2	35,8	27,7	30,6	27,7	32,4	5,5	16,9
260	42,5	36,9	28,3	31,4	28,3	33,5	6,2	18,4
280	43,6	37,4	28,5	31,7	28,5	33,9	6,5	19,2
300	44,2	37,5	28,6	31,8	28,5	34,1	6,7	19,7
320	44,5	37,6	28,6	31,9	28,6	34,2	6,8	19,9
340	44,6	37,7	28,6	31,9	28,5	34,3	6,9	20,1
360	44,7	37,7	28,5	31,9	28,5	34,3	6,9	20,2
380	44,7	37,7	28,5	31,9	28,5	34,2	7,0	20,3
400–440	44,9	37,7	28,5	31,9	28,5	34,3	7,0	20,5

Preglednica XLIX: Profili sproščanja poskusa S9, povprečni profil, SD in KV (%) za 200 minut zadrževanja v kislem (oblika A). Pri S9-1 do S9-3 smo uporabili kovinsko mrežico. Po menjavi medijev je povleklo pelete skozi mrežico pri S9-1 do S9-3.

t (v minutah)	% sproščene ZU			Povprečni profil	SD	KV (%)
	S9-1	S9-2	S9-3			
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
90	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
150	0,0	0,4	0,0	0,1	0,2	173,2
180	0,0	0,4	0,0	0,1	0,2	173,2
200	0,0	0,4	0,0	0,1	0,2	173,2
210	0,3	0,5	0,2	0,3	0,2	59,0
220	1,3	1,0	1,3	1,2	0,2	14,8
230	5,5	2,8	8,0	5,4	2,6	48,8
240	10,6	6,9	11,6	9,7	2,5	25,4
250	14,3	10,4	13,9	12,9	2,2	17,0
260	16,7	12,6	15,4	14,9	2,1	14,1
270	18,1	14,0	16,4	16,1	2,1	12,8
280	18,9	14,8	16,9	16,9	2,0	12,0
290	19,3	15,3	17,2	17,3	2,0	11,6
300	19,6	15,6	17,4	17,5	2,0	11,3
320	19,6	15,9	17,6	17,7	1,8	10,4
340	19,6	16,0	17,7	17,8	1,8	10,2
360	19,6	16,0	17,7	17,8	1,8	10,0
380	19,6	16,1	17,7	17,8	1,8	9,9
400	19,6	16,0	17,7	17,8	1,8	9,9
420	19,5	16,0	17,7	17,7	1,8	10,0
440	19,5	16,0	17,6	17,7	1,8	10,0

Preglednica L: Profili sproščanja poskusa S18, povprečni profil, SD in KV (%) za 200 minut zadrževanja v kislem (oblika B). Od S18-1 do S18-3 smo uporabili kovinsko mrežico.

t (v minutah)	oblika B			% sproščene ZU		
	S18-1	S18-2	S18-3	Povprečni profil	SD	KV (%)
0	0	0	0	0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
90	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
120	0,2	0,0	0,0	0,1	0,1	133,3
150	0,4	0,8	0,0	0,4	0,4	97,0
180	0,4	0,8	0,0	0,4	0,4	97,9
200	0,4	0,8	0,0	0,4	0,4	97,9
210	0,6	1,0	0,2	0,6	0,4	74,2
220	0,9	1,5	0,7	1,0	0,4	42,4
230	1,6	2,4	1,5	1,8	0,5	27,1
240	2,7	3,6	2,7	3,0	0,5	17,4
250	4,2	5,1	4,8	4,7	0,5	10,1
260	6,0	7,0	7,2	6,7	0,6	9,2
270	7,7	8,8	9,5	8,7	0,9	10,5
280	9,3	10,8	11,5	10,5	1,1	10,4
290	10,6	12,7	13,0	12,1	1,3	10,7
300	11,7	14,3	14,1	13,4	1,5	11,0
320	13,1	16,8	15,6	15,2	1,9	12,5
340	13,9	18,2	16,5	16,2	2,1	13,2
360	14,5	19,0	17,0	16,8	2,3	13,4
380	14,9	19,6	17,2	17,2	2,3	13,5
400	15,2	19,9	17,4	17,5	2,3	13,3
420	15,4	20,1	17,5	17,7	2,3	13,2
440	15,6	20,2	17,6	17,8	2,3	13,1

4.4 POVPREČNA OTEŽENA PROFILA SPROŠČANJA

V Preglednici LI sta prikazana povprečna otežena profila sproščanja za obliki A in B.

Preglednica LI: Povprečni oteženi deleži sproščene ZU ($\omega_{otež.}^{povp.}$ [%]) za obliko A in obliko B. Čas v preglednici označuje zgornjo mejo intervala.

t (v minutah)	oblika A		oblika B	
	$\omega_{otež.}^{povp.}$ (%)		$\omega_{otež.}^{povp.}$ (%)	
0	0,0		0,0	
20	1,8		1,6	
40	21,5		20,2	
60	41,5		39,0	
80	56,1		52,4	
100	65,6		62,0	
120	72,1		68,5	
140	75,7		72,4	
160	77,6		74,1	
180	80,0		75,3	
200	80,7		76,1	
220	81,0		76,6	
240	81,8		76,9	
260	82,3		77,3	
280	82,4		77,7	
300	82,5		77,9	
320	82,5		78,1	
340	82,5		78,2	
360	82,5		78,2	
380	82,5		78,2	
400	82,5		78,3	
420	82,5		78,3	
440	82,5		78,3	

5 RAZPRAVA

Peroralna aplikacija zdravil je zelo pogost in priljubljen način vnosa ZU. Proces raztapljanja in sproščanja ZU iz FO vpliva na celoten potek absorpcije ZU v GIT. Zato so testi sproščanja nujno orodje, ki se ga poslužujejo v posameznih fazah razvoja zdravila. Ustrezno postavljen protokol testov je osnova za merodajne podatke, na podlagi katerih lahko ovrednotimo in tudi napovemo *in vivo* obnašanje FO. Ključno je, da so *in vitro* pogoji enaki oz. čim bližje *in vivo* pogojem. Oponašanje hidrodinamike, sestave in volumna vsebine GIT so bistvo načrtovanja dobrih *in vitro* testov sproščanja.

S testi sproščanja, ki smo jih opravili na pretočnem sistemu z magnetom v silikonski cevki, smo poskušali pokazati vpliv časa zadrževanja gastrorezistentnih pelet v kislem mediju na sproščanje acidolabilne ZU ob povečanem pretoku medija na pretočnem sistemu. Uporabili smo dve vrsti orodisperzibilnih tablet (oblika A in oblika B), ki so ob stiku z medijem takoj razpadle na pelete in pomožne snovi. Primerjali smo dobljene profile sproščanja in napovedali *in vivo* profil sproščanja ZU za posamezno obliko.

Pri testih sproščanja smo se poskušali kar najbolje približati *in vivo* pogojem. Uporabili smo pretočni sistem, ki je bil razvit na Fakulteti za farmacijo in nam je omogočal kontinuiran dotok in odtok medija brez poseganja v sistem. Pretok smo nastavili na 3 mL/min, kar je nekoliko večje od fizioloških pretokov. Povprečne vrednosti pretoka tekočine iz želodca v duodenum se gibljejo od 0,90 (0,0–2,4) mL/min za fazo I do 1,74 (1,2–4,2) mL/min za fazo II MMC cikla [19]. V literaturi so v stanju na tešče povprečne vrednosti za jejunum 0,73 mL/min, za ileum 0,33 mL/min [20]. Po obroku so povprečne vrednosti večje: 3,0 mL/min za jejunum in 2,35 mL/min za ileum [21].

Pri delu smo uporabili magnet v silikonski cevki s hitrostjo vrtenja 80 rpm. Na vsaki strani cevke se je naredil zračni mehurček, zato je bila cevka z mešalom lažja in je manj obremenjevala pelete med poskusom. Poleg tega vsebina delovne čaše ni mogla zaiti v cevko. S to vrsto mešala smo omogočili enakomerno mešanje pelet in medija v čaši, kar ima stalen mehanski vpliv na FO tekom celotnega poskusa.

Volumen medija v želodcu v stanju na tešče je 20–30 mL, v jejunumu in ileumu variira od 120 do 350 mL [1]. Celoten volumen medija v črevesu ni na razpolago kontinuirano, ampak je razporejen po celotnem tankem črevesu v žepkih, kjer je mediana volumna na tešče 12 mL (povprečno število žepkov je 4), s hrano pa 4 mL (povprečno število teh žepkov na tešče je 6) [21]. Pri poskusu smo uporabljali 40 mL medija v delovni čaši, kar je razmeroma majhen volumen, je pa blizu opisanim fiziološkim vrednostim. Pri

farmakopejskih aparataturah (npr. aparat z vesli) uporabljajo veliko večje volumne (500–1000 mL) [22].

V stanju na tešče so v želodcu prisotne nizke vrednosti pH (< 3), po jedi se pH vrednosti v želodcu gibljejo od 2,7 do 6,4 [21], kar lahko povzroči raztapljanje gastrozistentne obloge, sproščanje in v naslednji fazi tudi razpad acidolabilne ZU v želodcu. Zaradi nevtralizacije želodčnega soka s komponentami izločkov trebušne slinavke, žolča in izločkov sluznice tankega črevesa, so v tankem črevesu povprečne pH vrednosti višje, od 4 do 8 s tipičnimi vrednostmi okrog 6,5 [21]. V začetnem delu tankega črevesa sta sproščanje in raztapljanje zaželen procesa, saj tu poteka absorpcija ZU. Na podlagi teh *in vivo* podatkov smo uporabili 0,01 M HCl (pH = 2) kot kisli medij in fosfatni pufer (pH = 6,8) kot črevesni medij. Za ponazarjanje prehoda pelet iz želodca v tanko črevo in hiter dvig pH smo uporabili 0,055 M Na₃PO₄. Zaradi nestabilnosti ZU v kislem smo vzorčno raztopino lovili v merilni valj z odmerjenim 0,1 M NaOH za določen časovni interval tako, da je bilo v raztopini končno razmerje medija za sproščanje in NaOH vedno 1:1. Tako smo preprečili morebiten razpad ZU. Postopno praznjenje pelet smo poskušali pokazati z različnimi časi zadrževanja v kislem. Naredili smo serijo poskusov sproščanja, kjer smo spreminjali čase zadrževanja v kislem mediju (5, 20, 40, 60, 80, 100, 120, 150 in 200 minut).

5.1 PRELIMINARNI POSKUSI

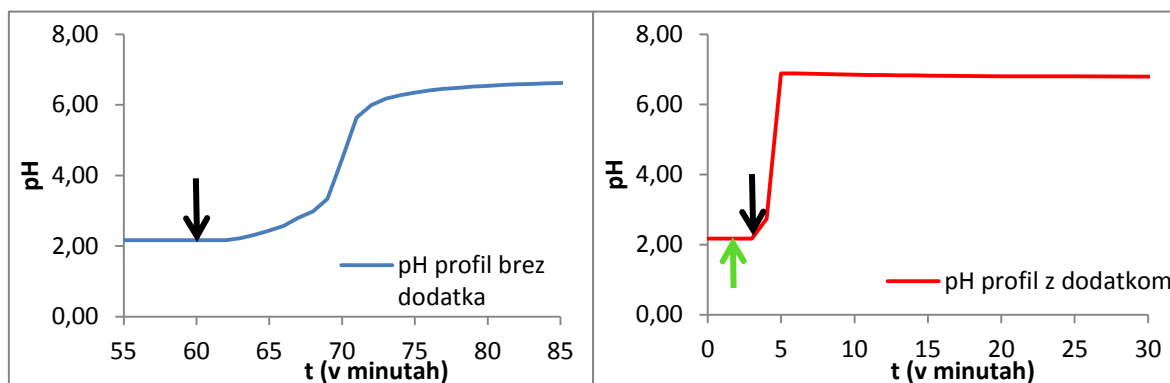
S preliminarnimi poskusi smo želeli izboljšati pogoje izvedbe serije poskusov sproščanja. Naredili smo pH profile, merili temperaturo v delovni čaši, pretok in čas polnjenja silikonskih cevk z medijem, določali vsebnost ZU v peletah, ki so prehajale skozi kovinsko mrežico pri testih sproščanja s časom zadrževanja 100 in 120 minut v kislem in primerjali uporabo kovinske in polipropilenske mrežice pri testih sproščanja.

5.1.1 pH PROFIL

Preverili smo, kakšen je pH profil v delovni čaši ob menjavi medijev (kislega in črevesnega) z in brez uporabe bazične raztopine 0,055 M Na_3PO_4 , katerega smo uporabljali za hiter dvig pH vrednosti v delovni čaši. Na Sliki 7 levo smo prikazali del povprečnega pH profila iz poskusa **pH1** le od 60. do 80. minute poskusa, kjer smo opazili počasen dvig pH po menjavi medijev (ob času 60 minut smo zamenjali čašo s svežim kislim medijem za čašo s svežim črevesnim medijem). V 80. minuti poskusa pH naraste do 6,54, v 140. minuti vrednost pH doseže 6,75. Da bi bolje posnemali *in vivo* pogoje, kjer se pH ob prehodu vsebine iz želodca v dvanajstnik hitro dvigne, smo uporabili bazično raztopino 0,055 M Na_3PO_4 . Desno vidimo povprečni pH profil iz poskusa **pH3** z dodatkom 0,055 M Na_3PO_4 ob menjavi medijev. Opazimo lahko hiter dvig pH do ~6,8 že v 5. minuti. Zelo smo morali biti previdni in natančni ob dovajanju bazične raztopine, saj je vsaka kapljica manj ali več prispevala h končnemu pH profilu. KV med paralelkami je bil zato v tem delu krivulj (4.–6. minuta) nekoliko večji (0,9–6,1 %) kot v končnem delu (~0,3 %). Na podlagi ugotovitev smo se odločili, da je uporaba bazične raztopine 0,055 M Na_3PO_4 smiselna, saj je dvig pH ob menjavi medijev do vrednosti 6,8 hitrejši in tako bolj primeren za naše analize ponazarjanja prehoda iz želodca v tanko črevo.

Naredili smo pH profile s časom zadrževanja 5 minut v kislem mediju po zamenjavi z bazično raztopino 0,055 M Na_3PO_4 in s fosfatnim pufrom kot črevesnim medijem, kot je opisano zgoraj. Preverili smo tudi vpliv starosti pufra na končno obliko pH profila. Pri poskusu **pH2** smo uporabili 1–2 dni stare pufre, pri poskusu **pH3** pa vsakodnevno pripravljene (sveže) pufre. Ob uporabi sveže pripravljenega pufra so bile končne vrednosti profilov $6,79 \pm 0,02$, končne vrednosti pH profilov pa so bile nižje ob uporabi starega medija, in sicer $6,69 \pm 0,02$. Omenjena razlika v končnih vrednostih pH profilov glede na starost fosfatnega pufra je bila dovolj velik razlog, da smo vsakodnevno pripravljali

fosfatni pufer (črevesni medij), saj smo želeli zagotoviti enake pogoje pri vseh testih sproščanja.



Slika 7: Levo) Prikaz počasnega dvigovanja pH ob menjavi medijev iz kislega v črevesni medij v 60. minuti brez dodatka 0,055 M Na_3PO_4 (poskus *pH1*); Desno) povprečni pH profil (poskus *pH3*) s hitrim dvigovanjem pH ob menjavi medijev v 5. minuti z dodatkom 0,055 M Na_3PO_4 . Zelena puščica prikazuje zamenjavo trenutnega medija z bazično raztopino 0,055 M Na_3PO_4 , črna puščica prikazuje zamenjavo trenutnega medija s črevesnim medijem.

5.1.2 PRETOK IN ČAS POLNJENJA CEVK

Iz rezultatov v poglavju 4.2.2 lahko vidimo, da se pretoki in časi polnjenja silikonskih cevk razlikujejo med pretočnima sistemoma. Razlog za to je bila težavna namestitve silikonskih cevk, ki smo jih vpeli v peristaltično črpalko na treh mestih. Z navijanjem in odvijanjem petih vijakov, na katerih ni merilne skale, smo nastavili pretok skozi cevko, ki smo ga potem preverili z merjenjem volumna medija načrpanega v 10 minut. Ker so cevke enako dolge, smo pričakovali enake čase polnjenja zunanje, ki je odvajala medij iz delovne čaše (t_a), in notranje cevke, ki je dovajala svež medij v delovno čašo (t_b). Pri pretoku ~ 3 mL/min so bile povprečne vrednosti časov polnjenja cevk za sistem A1 (poskusa **P3** in **P4**) 74 s (t_a) in 98 s (t_b) in za sistem A2 (poskusa **P9** in **P10**) pa 78 s (t_a) in 74 s (t_b). Razlike med časi polnjenja so bile očitne; pri A1 v povprečju za 24 s, pri A2 za 4 s pri pretoku ~ 3 mL/min. Zato smo namestili nove silikonske cevke enake dolžine in razlika se je pri A1 zmanjšala na 9 s (poskus **P5**), pri A2 pa povečala na 12 s (poskus **P11**). Stojalo peristaltične črpalke smo nato dvignili iz 12 cm na 17,7 cm (poskusa **P6** in **P12**), da smo zmanjšali krivino na zunanji cevki pretočnega sistema (glej Sliko 5c). Po dvigu črpalke se rezultati niso bistveno spremenili, zato lahko rečemo, da sprememba višine in zmanjšanje krivine na zunanji cevki nista vplivala na čase polnjenja in pretoke.

Pri izvedbi testov sproščanja smo zaradi omenjenih razlik v časih polnjenja obeh cevk pri obeh sistemih morali ves čas spremljati nivo medija v delovni čaši in v merilnem valju ter po potrebi kratek čas povečati/zmanjšati nastavitve pretoka na peristaltičnih črpalkah. Zaradi mrtvih volumnov v cevkah smo morali izvedbo testov sproščanja prirediti tako, da

so bili vzorci v merilnem valju odraz realnega stanja. Čas polnjenja cevk smo upoštevali pri menjavi medijev (pri sistemu A1B1 196s, pri A2B2 198s pred določenim časom zadrževanja v kislem; tj. seštevek povprečnih vrednosti t_a in t_b pri poskusih **P6** in **P12**). To je čas, ki ga potrebuje prva kapljica medija, da pripotuje iz čaše s svežim medijem do merilnega valja. Z upoštevanjem časov polnjenja je bila FO dejansko izpostavljena predpisanemu času zadrževanja v kislem mediju, vzorčna raztopina v merilnem valju pa je odražala realno stanje v delovni čaši (Preglednica LII).

Preglednica LII: Opis stanja v čaši s svežim medijem, v delovni čaši in v merilnem valju ter opis dejavnosti v časovnih okvirih na sistemih A1 in A2 pri testu sproščanja s časom zadrževanja 5 minut v kislem mediju.

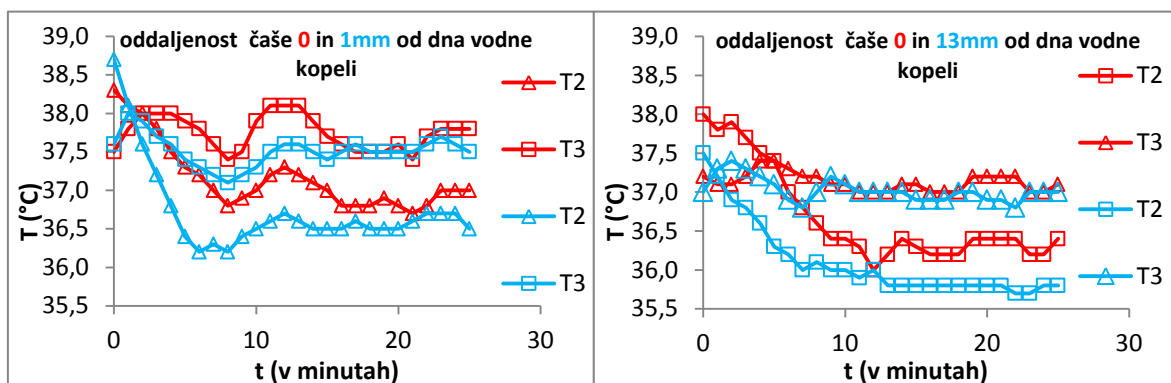
A1		A2		Opis stanja v		
		čaši s svežim medijem				
t (s)	t (s)		delovni čaši	merilnem valju	Dejavnost	
-103	-105	kisli medij	tableta v kislem mediju	/	ustvarimo zračni mehurček v zunanji silikonski cevki in damo tableto v delovno čašo	
0	0	kisli medij	tableta v kislem mediju	odmerjen 0,1 M NaOH in prva kapljica kislega medija iz delovne čaše	zamenjamo čašo za odpad z merilnim valjem in začnemo meriti čas	
104	102	bazična raztopina	tableta v kislem mediju	odmerjen 0,1 M NaOH in kisli medij iz delovne čaše	zamenjamo čašo s svežim kislim medijem s čašo z bazično raztopino	
184	182	črevesni medij	tableta v kislem mediju	odmerjen 0,1 M NaOH in kisli medij iz delovne čaše	zamenjamo čašo z bazično raztopino s čašo s svežim črevesnim medijem	
197	195	črevesni medij	tableta v kislem mediju in prva kapljica bazične raztopine	odmerjen 0,1 M NaOH in kisli medij iz delovne čaše	/	
277	275	črevesni medij	tableta v mediju z bazično raztopino in prva kapljica črevesnega medija	odmerjen 0,1 M NaOH in kisli medij iz delovne čaše	/	
300	300	črevesni medij	tableta v črevesnem mediju	odmerjen 0,1 M NaOH in prva kapljica medija z bazično raztopino iz delovne čaše	menjava merilnih valjev	

5.1.3 TEMPERATURA

Temperatura je zelo pomemben faktor, ki vpliva na pH, topnost, hitrost raztapljanja, ... [23]. Zato je ključnega pomena, da je temperatura konstantna med potekom poskusa. Povprečne vrednosti temperatur človekove sredice so $36,7 \pm 0,4$ °C za moške in $36,9 \pm 0,4$ °C za ženske [24]. Merili smo temperaturo medija v delovni čaši in spreminjali oddaljenost delovne čaše od dna vodne kopeli, nastavljeno temperaturo grelca, hitrost mešanja, pretok in na koncu izbrali nastavitve pretočnega sistema, da je bila temperatura medija čim bolj

konstantna in blizu fiziološkim vrednostim. Uporabili smo 3 termometre (T1 – živosrebrni, T2 – kontaktni), ki smo jih namestili na sredino vodne kopeli (poskusa *pT1* in *pT2*) oz. v delovno čašo (poskusi *pT3–pT27*), in T3 – termometer, ki je del grelcev B1 in B2 in je meril temperaturo ob robu vodne kopeli).

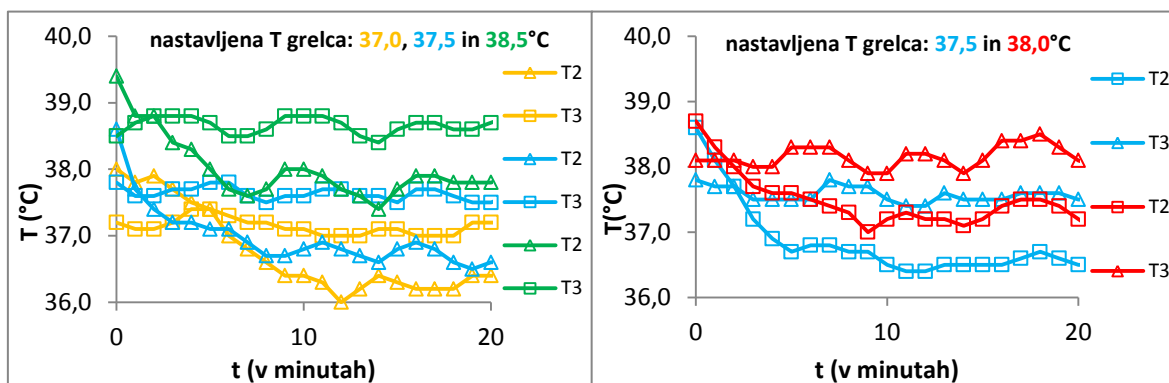
Vpliv **oddaljenosti čaše od dna vodne kopeli** smo preverili tako, da smo čašo postavili na dno vodne kopeli (oddaljenost od dna 0 mm), na 2 vzporedno ležeči objektni stekelci v razmiku 3,5 cm (oddaljenost od dna 1 mm) in na pokrov petrijevke (oddaljenost od dna 13 mm) (Slika 8). Povprečne temperaturne razlike med začetno temperaturo medija in kopeli pred pričetkom črpanja medija so pri razdalji 0 mm 0,7 °C, pri 1 mm 0,9 °C in pri 13 mm 0,4 °C. Do razlik v začetnih temperaturah medija v delovni čaši in vodne kopeli je prišlo zaradi prenosa toplote preko steklenih površin. Pri oddaljenosti 13 mm se je začetna temperaturna razlika zmanjšala za 0,5 °C v primerjavi z oddaljenostjo 0 mm. Po 10 minutah črpanja so povprečne temperaturne razlike med kopeljo in medijem pri razdalji 0 mm 1,0 °C, pri 1 mm 1,1 °C in pri 13 mm 1,4 °C. Na splošno lahko rečemo, da se s povečevanjem razdalje čaše od dna vodne kopeli zmanjšuje začetno pregrevanje medija in povečuje temperaturna razlika med kopeljo in medijem po 10-minutnem črpanju medija.



Slika 8: Vpliv oddaljenosti čaše od dna vodne kopeli na temperaturne profile: Levo) Oddaljenost čaše od dna vodne kopeli: 0 mm (poskus *pT14-2*; rdeče krivulje) in 1 mm (poskus *pT22*; modre krivulje), nastavljena temperatura grelca 37,5 °C, pretok 2 mL/min, hitrost mešanja 80 rpm, sistem A2B2, pri poskusu *pT22* je bila pred začetkom zunanja cevka izpraznjena. Desno) Oddaljenost čaše od dna vodne kopeli: 0 mm (poskus *pT5*, rdeče krivulje) in 13 mm (poskus *pT6*, modre krivulje), nastavljena temperatura grelca 37 °C, pretok 2 mL/min, hitrost mešanja 50 rpm, sistem A1B1. T2 označuje temperaturni profil v delovni čaši, T3 pa temperaturo ob robu vodne kopeli.

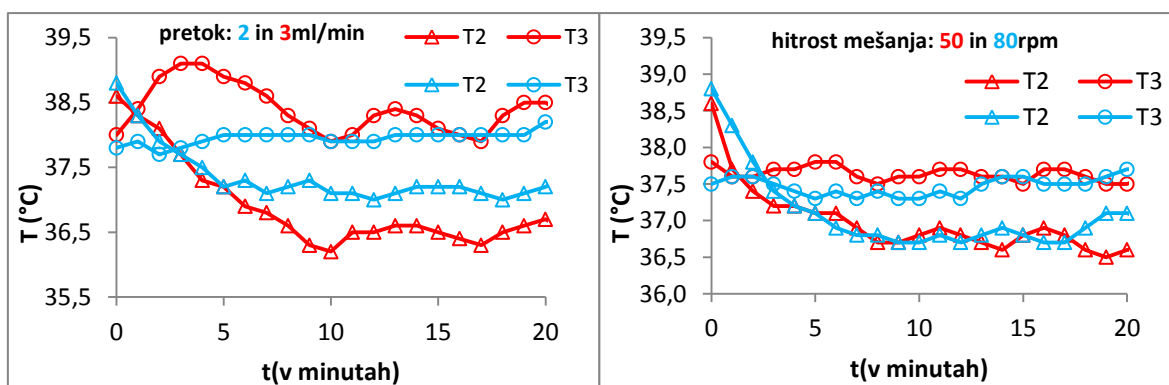
Naredili smo temperaturne profile pri različni **nastavljeni temperaturi grelca** (Slika 9). Z višanjem temperature grelca se je povišala tudi temperatura vodne kopeli in temperatura medija. Temperatura kopeli je nihala okrog nastavljene temperature grelca v povprečju do 0,5 °C, temperatura medija je bila povprečno 0,8 °C nižja od nastavljene temperature grelca. Zanimivo je, da je bila pri nastavitvi temperature grelca 37,5 °C povprečna

temperatura medija v delovni čaši po 10-minutnem črpanju pri sistemu A1B1 višja za 0,3 °C od sistema A2B2 (modre krivulje na Sliki 9), kar je odraz različnega delovanja grelcev.



Slika 9: Vpliv nastavljenega temperature grelca na temperaturne profile: Levo) nastavljena temperatura grelca: 37 (poskus *pT5*, rumeni krivulji), 37,5 (poskus *pT7*, modri krivulji) in 38,5 °C (poskus *pT12*, zeleni krivulji); sistem A1B1, pretok 2 mL/min, hitrost mešanja 50 rpm, oddaljenost čaše od dna vodne kopeli 0 mm. Desno) nastavljena temperatura grelca: 37,5 (poskus *pT14-1*, modri krivulji) in 38 °C (poskus *pT15-2*, rdeči krivulji); sistem A2B2, pretok 2 mL/min, hitrost mešanja 50 rpm, oddaljenost čaše od dna vodne kopeli 0 mm. T2 označuje temperaturni profil v delovni čaši, T3 pa temperaturo ob robu vodne kopeli.

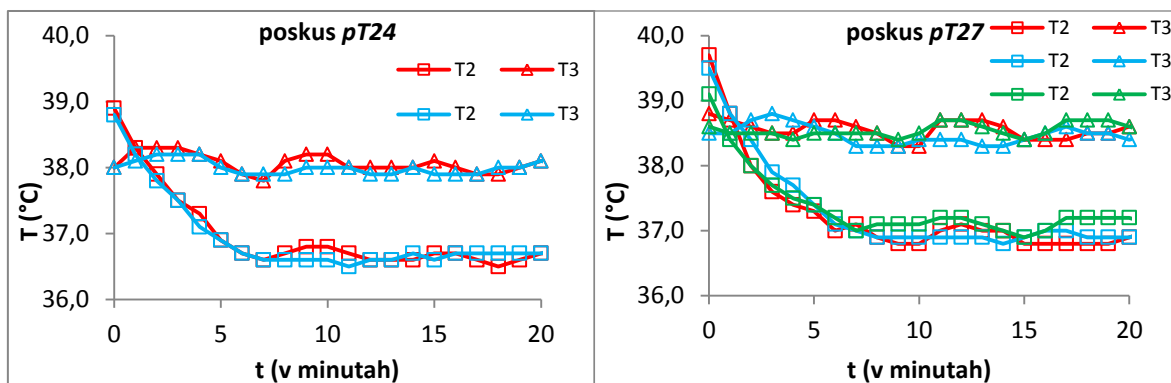
Naredili smo temperaturne profile pri različnih **pretokih** medija (Slika 10 levo). Temperatura medija je po 10-minutnem črpanju v povprečju padla pri pretoku 2 mL/min za 1,9 °C in pri 3 mL/min za 2,4 °C od začetne temperature. Razlika med povprečnimi temperaturami kopeli in medija po 10-minutnem črpanju je bila pri pretoku 2 mL/min 1,1 °C in pri 3 mL/min 1,3 °C. Na splošno je večji pretok doprinesel k nižjim temperaturam medija v delovni čaši.



Slika 10: Levo) Vpliv pretoka na temperaturne profile: pretok 2 (poskus *pT19*, modri krivulji) in 3 mL/min (poskus *pT16*, rdeči krivulji); nastavljena temperatura grelca 38 °C, hitrost mešanja 80 rpm, oddaljenost čaše od dna vodne kopeli 1 mm, sistem A1B1. Desno) Vpliv hitrosti mešanja na temperaturne profile: hitrost mešanja 50 (poskus *pT7*, rdeči krivulji) in 80 rpm (poskus *pT8*, modri krivulji); nastavljena temperatura grelca 37,5 °C, pretok 2 mL/min, oddaljenost čaše od dna vodne kopeli 0 mm, sistem A1B1. T2 označuje temperaturni profil v delovni čaši, T3 pa temperaturo ob robu vodne kopeli.

Na Sliki 10 desno smo prikazali vpliv **hitrosti mešanja** na temperaturne profile. S povečevanjem obratov iz 50 na 80 rpm ni bilo vplivov na temperaturo medija. Kot končno nastavev smo izbrali 80 rpm zaradi manjšega zatikanja magneta v silikonski cevki in enakomernega vrtenja.

Končne nastavitve. Na Sliki 11 so prikazani temperaturni profili končnih nastavitvev pretočnega sistema. Pri odločitvi smo upoštevali, da temperatura medija čim manj niha in da je temperatura med 36,5–37 °C. Na podlagi tega je sistem A1B1 najboljše rezultate izkazoval pri nastavljeni temperaturi 38,0 °C, sistem A2B2 pa pri temperaturi 38,5 °C.



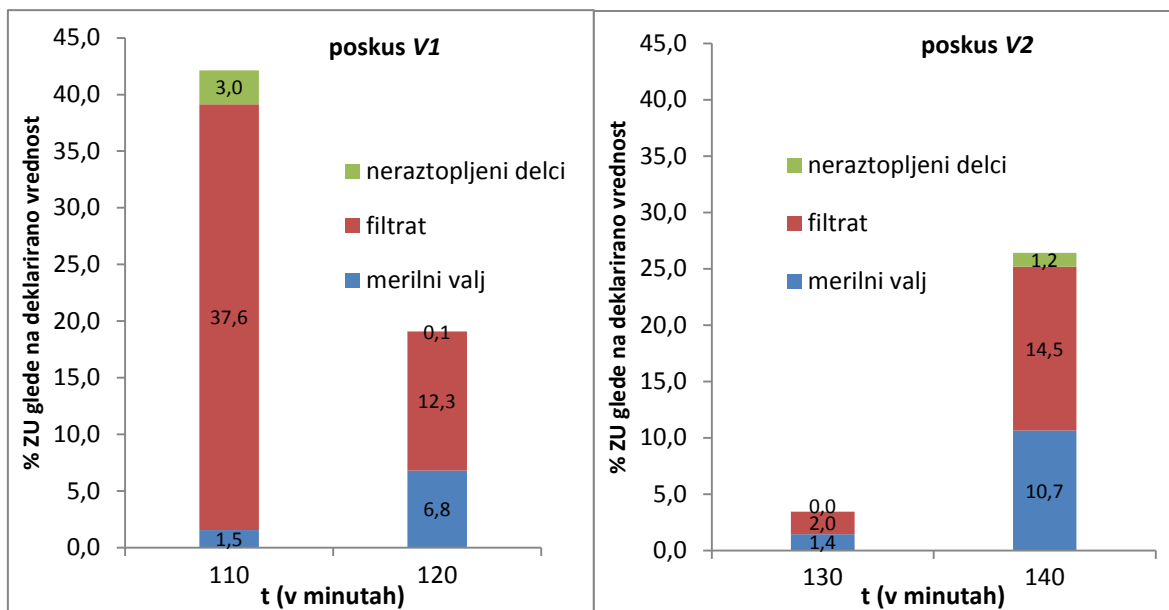
Slika 11: Temperaturni profili končne nastavitve pretočnih sistemov: Levo) pretočni sistem A1B1: nastavljena temperatura grelca 38,0 °C (paralelki poskusa pT24, modri in rdeči krivulji); Desno) pretočni sistem A2B2: nastavljena temperatura grelca 38,5 °C (paralelke poskusa pT27, modri, rdeči in zeleni krivulji). Ostale nastavitve so enake pri obeh sistemih: pretok 3 mL/min, hitrost mešanja 80 rpm, oddaljenost čaše od dna vodne kopeli 1 mm. T2 označuje temperaturni profil v delovni čaši, T3 pa temperaturo ob robu vodne kopeli.

Na podlagi vseh ugotovitev smo uvedli spremembe pri pripravi in izvedbi testov sproščanja:

- Temperatura medija v delovni čaši po začetku črpanja medija je padla zaradi dovajanja hladnejšega svežega medija po notranji cevki. Svež medij ni bil termostatiran v vodni kopeli, ampak je bil ogret na sobno temperaturo. Zato smo približno 10 minut pred začetkom testov sproščanja vključili črpalko pretočnega sistema in prečrpavali medij v čašo za odpad. Tako smo dosegli, da se je temperatura v čaši ustalila in je bila ob začetku poskusa med 36,5 in 37,0 °C.
- Delovno čašo smo dvignili za 1 mm od dna vodne kopeli in ne za 13 mm, saj se je magnet v silikonski cevki vrtel bolj enakomerno in brez zatikanja. Tako dno čaše ni bilo v direktnem stiku z dnom vodne kopeli in smo zagotovili manjše pregrevanje medija.
- Nihanje temperature kopeli je odraz nedoslednega vklopljanja in izklopljanja grelca, ki sledi razliki med T3 in nastavljeno temperaturo grelca. V idealnem primeru se grelec prižge takoj, ko T3 pade pod nastavljeno temperaturo, in ugasne, ko se temperaturi izenačita. Opazili smo, da so nihanja večja po vklopu grelca in po spremembi nastavljene temperature grelca. V izogib velikemu nihanju temperature medija tekom poskusov in testov sproščanja smo grelec prižigali vsaj pol ure pred začetkom oz. dokler se temperatura kopeli ni ustalila.

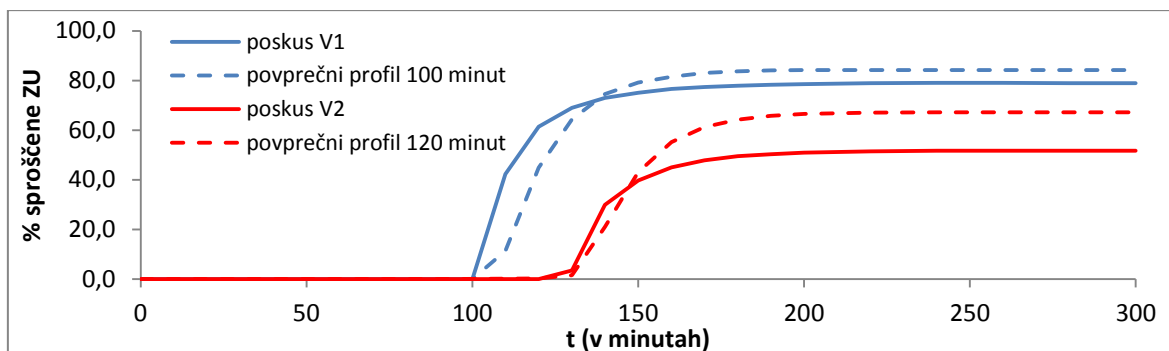
5.1.4 VSEBNOST ZDRAVILNE UČINKOVINE V PELETAH, KI JIH POVLEČE SKOZI KOVINSKO MREŽICO IN PRIMERJAVA MREŽIC

Pri poskusih 100, 120, 150 in 200 minut zadrževanja v kislem in uporabi kovinske mrežice na koncu zunanje silikonske cevke, ki je bila potopljena v delovni čaši, je nekaj minut po menjavi medijev in dvigu pH prihajalo do vleka pelet oblike A skozi kovinsko mrežico v cevko. Zanimalo nas je, ali je v teh peletah sploh prisotna ZU in v kolikšnem deležu. Zato smo naredili dva poskusa določanja vsebnosti v peletah za čas 100 (poskus VI) in 120 minut (poskus V2) zadrževanja v kislem mediju. Časovni interval, kjer je začelo vleči pelete, smo razdelili na dva dela. Prvi del predstavlja vzorec, ki smo ga lovili v merilni valj, v času ko pelet še ni oz. ni več vleklo. Drugi del pa predstavlja dva vzorca (neraztopljeni delci/ostanki pelet na filter papirju in filtrat) v času, ko je pelete vleklo skozi kovinsko mrežico. Slika 12 prikazuje kolikšen delež ZU glede na deklarirano vsebnost smo določili v posameznih vzorcih istega časovnega intervala. Pri času zadrževanja 100 minut v kislem vidimo, da se je v obeh časovnih intervalih skupaj, tj. v času 100–120 minut, sprostito 61,4 % ZU, pri času zadrževanja 120 minut v kislem pa 29,9 % (v času 120–140 minut). Te vrednosti bi lahko bile tudi višje, saj smo 0,1 M NaOH (vzorcem smo ga dodajali, da je zvišal pH in tako preprečil razpad acidolabilne ZU) dodali šele 20–30 minut po vzorčenju, toliko časa je namreč trajalo filtriranje preko filter papirja. K višjim vrednostim je lahko prispevalo tudi dejstvo, da gre za odprt sistem, kjer medij lahko delno izpari, vendar je verjetnost, da izparevanje vpliva, zelo majhna, saj je bila delovna čaša, ki je bila ogrevana na 37 °C, pokrita. Edino mesto, kjer bi lahko prišlo do večjega izparevanje, je odprt sistem pri filtraciji. K nižjim vrednostim sproščene ZU bi lahko prispevala tudi adsorpcija ZU na filter papir. Le-te med delom nismo kontrolirali, saj se v nobeni drugi fazi dela, kjer smo filtracijo uporabljali, niso pokazale nižje vrednosti koncentracij, ki bi jih lahko pripisali temu pojavu. Vsebnost določena v neraztopljenih delcih/peletah je bila nizka (do 3 %). Te vrednosti so lahko lažno nižje, saj so bile povlečene pelete na vsaj dveh mestih pretočnega sistema izpostavljene morebitnim poškodbam. Ti dve mesti sta: sam prehod skozi kovinsko mrežico in rotor, ki s stiskanjem silikonskih cevk potiska vsebino naprej. Če so se pelete poškodovale, so lahko sprostile ZU v okoliški medij, kar smo določili v filtratu.



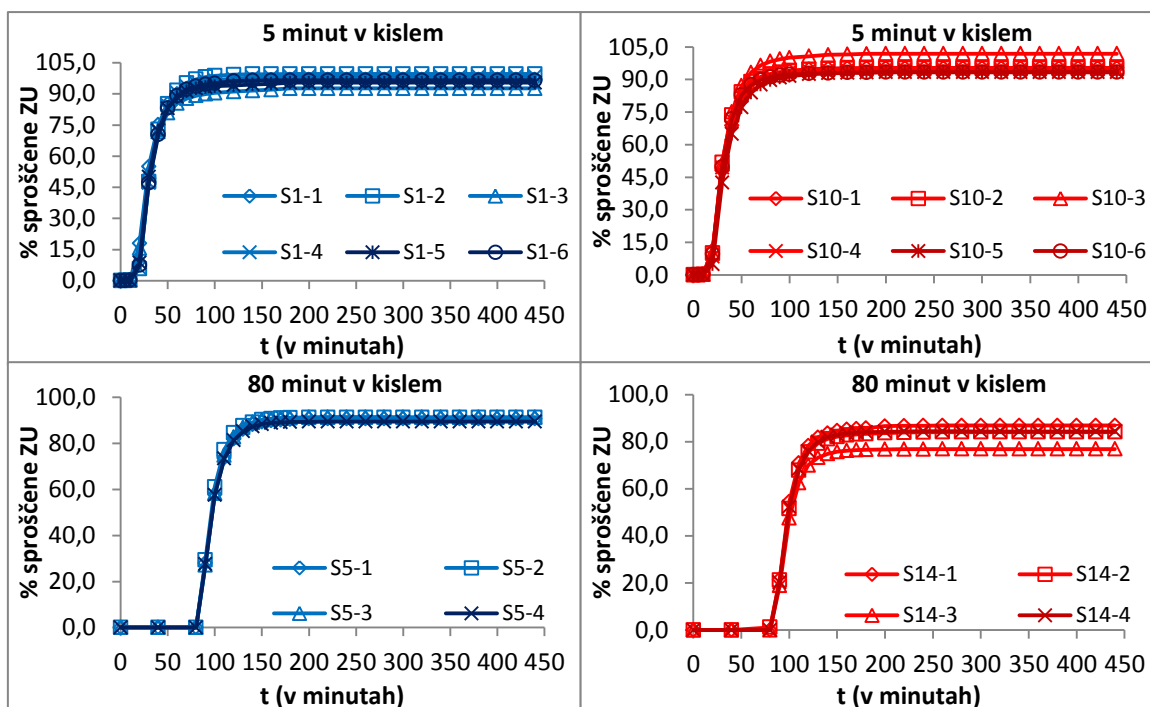
Slika 12: Prikaz vsebnosti ZU v tistih časovnih intervalih, kjer je pelete povleklo v cevko. Vsak interval je razdeljen na 3 vzorce (neraztopljeni delci predstavljajo vzorec iz filter papirja, filtrat je vzorec, ki smo ga zbirali v bučko in merilni valj, ki predstavlja vzorec v tistem delu časovnega intervala, kjer ni vlekle pelet). Pri poskusu V1 je pelete začelo vleči v 104. minuti, v 106. minuti smo vzorčenje z merilnim valjem zamenjali s filter papirjem, lijem in bučko, v 111. minuti je nehala vleči pelete iz delovne čaše in v 115. minuti smo zopet vzorčili v merilni valj. Pri poskusu V2 je začelo vleči pelete v 127. minuti, v 129. minuti smo vzorčenje z merilnim valjem zamenjali s filter papirjem, lijem in bučko, v 134. minuti je nehala vleči pelete in v 136. minuti smo zopet vzorčili v merilni valj.

Pri poskusih V1 in V2 je vzorčenje in preračunavanje potekalo kot običajno pri poskusih sproščanja v časovnih intervalih, kjer pelet ni povleklo. Kjer je pelete povleklo, smo za izračun profila sproščanja upoštevali vsoto vsebnosti vseh treh vzorcev v istem časovnem intervalu, saj je analiza pokazala nizko vsebnost ZU v neraztopljenih delcih. Izračunali smo tudi povprečni profil sproščanja za čas zadrževanja 100 minut v kislem iz poskusov S6-2 in S6-3 in za 120 minut v kislem iz poskusov S7-5 in S7-6, kjer pelet ni povleklo skozi mrežico. Primerjavo profilov sproščanja iz poskusov določanja vsebnosti v povlečenih peletah s povprečnimi profili sproščanja, kjer pelet ni povleklo (za čas 100 in 120 minut zadrževanja v kislem), smo prikazali na Sliki 13. Pri poskusu 100 minut zadrževanja v kislem je viden zamik v levo (modri krivulji), ki je posledica vleka pelet in s tem očitno hitrejšega sproščanja. Pri poskusu 120 minut zadrževanja v kislem ta zamik v levo ni tako očiten, so pa v zadnjem delu krivulje vrednosti nižje od povprečja za 15,8 % (pri poskusu 100 minut zadrževanja v kislem je ta razlika manjša – 5,2 %), kar je lahko posledica povečanega razpada ZU zaradi omenjenih poškodb pelet in dolgega filtriranja.



Slika 13: Primerjava profilov sproščanja iz poskusov V1 in V2 s povprečnimi profili sproščanja (za 100 in 120 minut zadrževanja v kislem), kjer pelet ni povleklo.

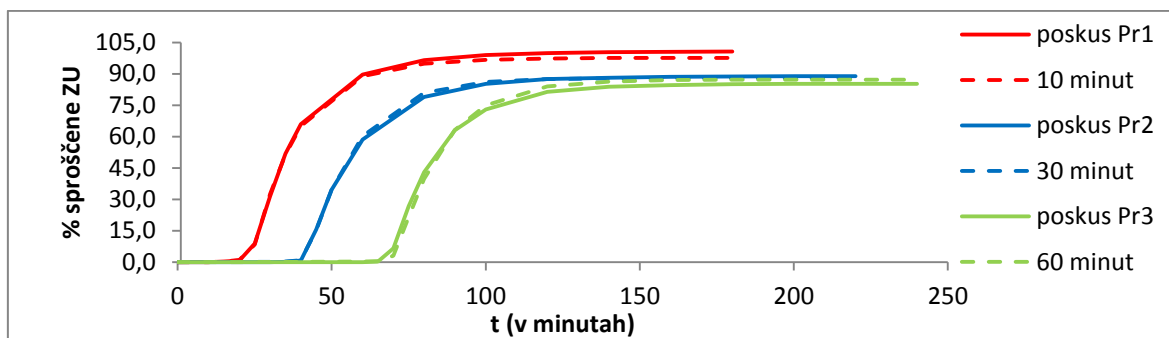
Zaradi težav s preходом pelet oblike A skozi kovinsko mrežico (500 μm) po menjavi medijev in dvigu pH pri poskusih sproščanja s časom zadrževanja v kislem 100 minut in več smo uporabili tudi polipropilensko mrežico (250 μm). Primerjava uporabe obeh mrežic pri testih sproščanja pri obliki A in obliki B ni pokazala vpliva na profile sproščanja (Slika 14), zato smo dobljene rezultate ob uporabi polipropilenske mrežice vključili v končni izračun povprečnih oteženih profilov. Želeli smo, da so v seriji testov sproščanja le tisti poskusi, kjer ni bilo fizičnega poseganja zaradi težav z mašenjem mrežic (npr. stresanje zunanjih cevk z mrežico, postrganje pelet iz mrežic ipd.). Iz serije smo zato izključili naslednje poskuse (v poglavju 4.3.2 smo te poskuse označili z zvezdico (*)): *S6-4*, *S7-1*, *S7-2* in *S7-3*. V serijo smo vključili poskuse, kjer je prišlo do vleka pelet skozi mrežico.



Slika 14: Primerjava uporabe kovinske (svetlo modre in svetlo rdeče krivulje) in polipropilenske mrežice (temno modre in temno rdeče krivulje) na zunanji silikonski cevki pri testih sproščanja s časom zadrževanja 5 in 80 minut zadrževanja v kislem mediju. Modre krivulje predstavljajo profile sproščanja oblike A, rdeče krivulje pa profile sproščanja oblike B.

5.2 TESTI SPROŠČANJA

Pred serijo testov sproščanja smo primerjali naše profile sproščanja s profili sproščanja iz diplomske naloge [17] za čase zadrževanja 10, 30 in 60 minut v kislem mediju za obliko B (Slika 15). Želeli smo izključiti kakršenkoli vpliv menjave pretočnih sistemov in grelcev, saj je bil praktični del omenjene diplomske naloge izveden na drugih pretočnih sistemih. Ti poskusi so bili osnova za naše nadaljnje delo. Rezultati so pokazali zelo dobro ujemanje obeh analiz.



Slika 15: Primerjava naših profilov sproščanja (polna črta) iz poskusov *Pr1*, *Pr2* in *Pr3* s povprečnimi profili sproščanja iz diplomske naloge (črtkane krivulje)[17] za čase zadrževanja 10, 30 in 60 minut v kislem za obliko B.

5.2.1 ČAS ZADRŽEVANJA GASTROREZISTENTNIH PELET V KISLEM MEDIJU

Vpliv časa zadrževanja gastrorezistentnih pelet v kislem mediju na sproščanje ZU iz oblike A in oblike B smo ovrednotili s testi sproščanja, kjer smo spreminjali čas izpostavljenosti pelet kislemu mediju od 5 do 200 minut.

Obnašanje FO med poskusom. Oblika A: Ko smo dali tableto v medij in tako začeli s poskusom, je nekaj časa krožila po mediju nato pa razpadla na pelete in pomožne snovi (v pribl. 1 minuti), kar je povzročilo motnost medija. V tej fazi so vse komponente nekaj časa krožile po mediju, nato so pelete počasi padale na dno čaše in se razporedile na sredino pod magnet v silikonski cevki. Do nekega gibanja v tem času ni prišlo, vsake toliko je kakšno peletu malce privzdignilo od dna zaradi tokov, ki jih je povzročalo mešanje. Po določenem času v kislem mediju so pelete spet začele krožiti po mediju, medij se je oranžno obarval (barve so bile tem bolj intenzivne čim daljši čas so bile pelete izpostavljene kislemu mediju, kar nakazuje kemijski razpad ZU). Okrog 90. minute v kislem mediju so se zbirale v skupke in lepile na mrežico na zunanji silikonski cevki. Pri krajših časih zadrževanja v kislem (do 80 minut zadrževanja v kislem) do teh skupkov ni prišlo, po menjavi medijev je nastopila motnost, ki se je tekom poskusa počasi zbistrila. Na koncu poskusov je bila v čaši brezbarvna raztopina. Po menjavi pri daljših časih je medij

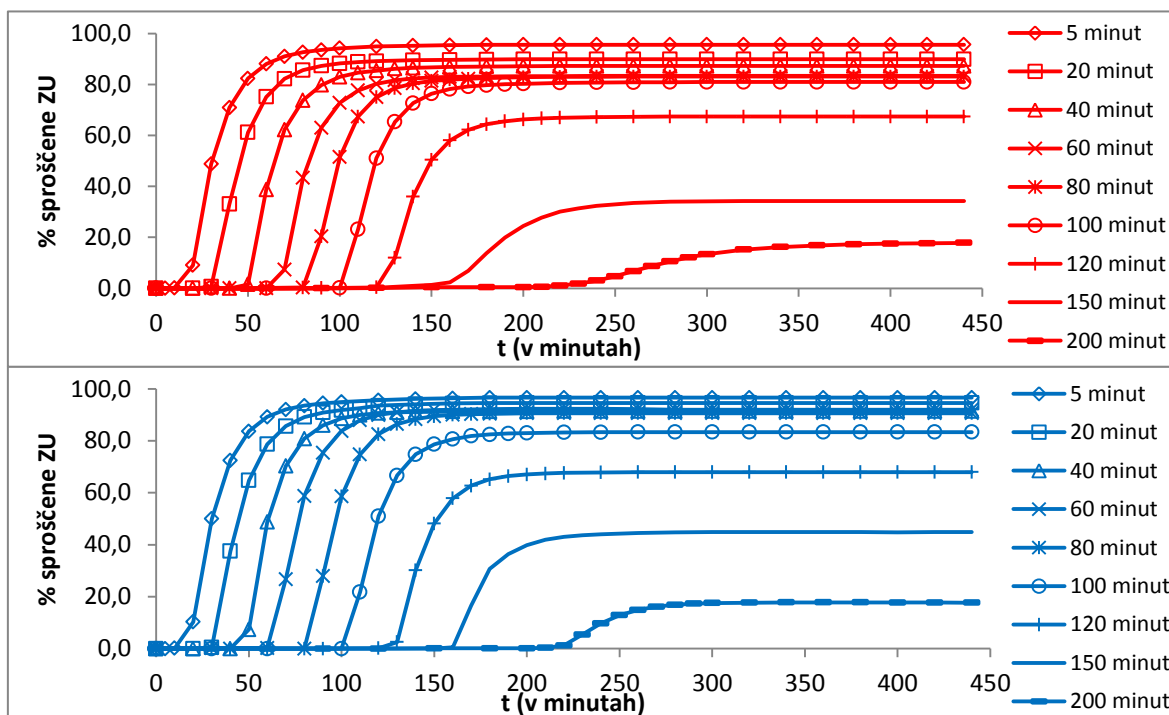
postal moten in rjavo-oranžne barve (kar je znak kemijskega razpada ZU), pelete so se počasi odlepile od skupka in krožile ves čas do razpada/raztapljanja v črevesnem mediju in nastanka bistre brezbarvne raztopine. Ob uporabi kovinske mrežice na zunanji silikonski cevki je pelete po menjavi medijev potegnili skozi, o čemer smo že pisali (pri poskusih 100 minut zadrževanja v kislem in več).

Pri obliki B se je v kislem mediju na začetku dogajalo zelo podobno. Tableta je v mediju razpadla na pelete in pomožne snovi, pelete so počasi padale na dno čaše, potem so začele krožiti po mediju, ki se je prav tako oranžno obarval (intenzivnost barve je naraščala z daljšo izpostavljenostjo kislemu mediju in je nakazovala kemijski razpad ZU). Pelete so vidno nabrekli, potemnele, se zbirale v skupke in lepile na mrežico le pri poskusu 200 minut zadrževanja v kislem ob času 180 minut. Po menjavi medijev je medij v čaši postal moten in oranžne barve, pelete so ves čas krožile, dokler niso razpadle v črevesnem mediju in je nastala bistra brezbarvna raztopina.

Primerjava povprečnih profilov. Pregled povprečnih profilov sproščanja za obliko A in obliko B pri posameznem času zadrževanja v kislem je predstavljen na Sliki 16. Z daljšim časom zadrževanja pelet v kislem mediju se zmanjšuje delež sproščene ZU pri obeh oblikah. To pomeni, da ZU ali izgubljamo ali pa razpada. Prva možnost je malo verjetna, ker vzorec lovimo direktno iz delovne čaše, kjer poteka sproščanje. Drugo možnost lahko razložimo z zmanjševanjem učinkovitosti gastrozistentne obloge pelet s podaljševanjem časa zadrževanja v kislem mediju. Obloga lahko pri daljši izpostavljenosti kislemu okolju hidratira, pri mehanski obremenitvi pa lahko pride do poškodb le-te. Kisli medij tako lahko prodre v jedro pelet, kjer povzroči kemijski razpad ZU zaradi nestabilnosti pri nizkih pH, lahko pa se ZU sprosti iz pelet v kisli medij, kjer ZU prav tako razpade. Opazimo lahko, da že pri času 5 minut zadrževanja v kislem sproščanje ZU ne doseže 100 %, kar lahko pomeni, da tudi kratka izpostavljenost kislemu okolju v manjši meri vpliva na gastrozistentno oblogo. Stik silikonske cevke, v kateri je magnet, in pelet med poskusom ima lahko negativni vpliv na gastrozistentne lastnosti obloge in tako je lahko razpad ZU povečan zaradi mehanskih poškodb obloge. V vzorcih zbranih na začetku (pred menjavo medijev) ZU ni bila prisotna, kar se na profilu vidi kot zamik v začetku sproščanja. Sproščanje ZU iz pelet v kislem je preprečila gastrozistentna obloga, lahko pa se je ZU sprostila iz pelet zaradi zgoraj omenjenih razlogov in takoj zatem razpadla.

Večje razlike v deležih sproščene ZU na platoju krivulj smo opazili med obema oblikama (v prid oblike A) pri času 80 minut zadrževanja v kislem 7,6 %, pri času 60 minut

zadrževanja v kislem 8,8 % in pri času 150 minut zadrževanja v kislem 10,6 %. Pri ostalih časih so razlike v deležih sproščene ZU med 0,1 % do 4,7 %. Pri vseh časih zadrževanja v kislem je torej več ZU razpadlo pri obliki B. Razlogi za razlike v sproščanju ZU med obema oblikama se lahko skrivajo v tehnologiji izdelave ter sestavi in lastnostih FO. Učinkovitost gastrozistentne obloge se očitno razlikuje med oblikama, saj pri obliki A dosegamo večje deleže sproščene ZU.



Slika 16: Primerjava povprečnih profilov sproščanja oblike A (modre krivulje) in oblike B (rdeče krivulje) pri različnih časih zadrževanja v kislem mediju.

Ponovljivost poskusov. Slika 17 prikazuje povprečne profile sproščanja in SD oblike A in oblike B za posamezni čas zadrževanja v kislem mediju. Ponovljivost poskusov smo ovrednotili glede na vrednosti KV posameznih profilov. Velja splošen trend naraščanja in padanja vrednosti KV tako pri obliki A kot pri obliki B, in sicer:

- V začetnem delu krivulje variabilnosti ni, saj so vrednosti enake 0 (ZU se ni sprostila ali je razpadla).
- V strmem delu krivulje se vrednosti KV povečajo (povprečje za obliko A je 36,8 %, za obliko B 25,8 %).
- V končnem delu krivulje se vrednosti KV zmanjšajo (povprečje za obliko A je 3,1 %, za obliko B 6,9 %).

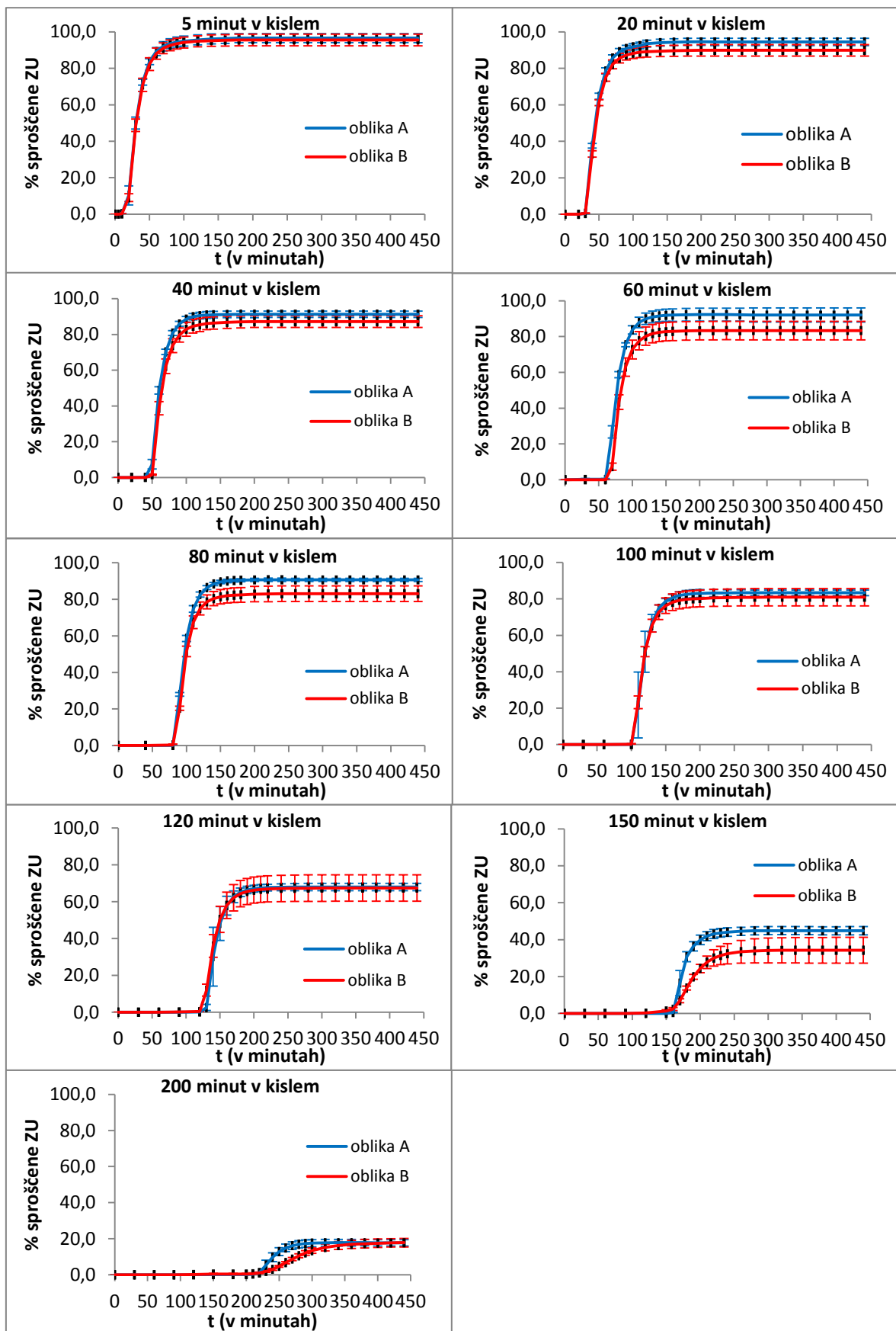
Pri zadnjem(ih) vzorcu(ih) v kislem mediju pri testih sproščanja z obliko B s časom zadrževanja v kislem 80 minut in več smo določili 0,1–1,9 % sproščene ZU. Pri obliki A se je to zgodilo pri dveh časih zadrževanja v kislem (120 minut in 200 minut; do 0,5 %

sproščene ZU). Ker smo v tem delu poskusa dobili tudi negativne vrednosti zaradi prenizkih odzivov, za katere smo predpostavili, da so enake 0 (glej poglavje 3.3.5.1), lahko zaključimo le, da ZU v kislem ni bila prisotna, ali pa, da je bil njen delež zanemarljivo majhen.

Slabšo ponovljivost rezultatov v strmem delu krivulje opazimo pri obeh oblikah. Večje vrednosti KV pri obliki A pri časih večjih od 100 minut zadrževanja v kislem so lahko posledica prehoda pelet skozi kovinsko mrežico po menjavi medijev, ki vpliva na obliko profila. Pri teh časih zadrževanja v kislem je bila cevka napolnjena s peletami 5–15 minut po menjavi medijev in dvigu pH; to je potekalo 2–10 minut, potem pa v cevki pelet ni bilo videti. Izjema je bil čas zadrževanja v kislem 200 minut, kjer je bila v cevki manjša količina pelet, jih je pa vleklo dlje, vse dokler so bile pelete prisotne v mediju delovne čaše. Čas zadrževanja v kislem 200 minut je bil tako pri obliki A kot pri obliki B slabše ponovljiv. Tudi pri obliki B so bile velike vrednosti KV v tem delu krivulje. Delni vpliv na ta del krivulje pri obeh oblikah ima verjetno tudi eksperimentalna napaka pri menjavi medijev. Vzrok za variabilnost je tudi v samih lastnostih gastrorezistentnih oblik. Namreč za te oblike je značilno, da začnejo sproščati ZU ob stiku s črevesnim medijem. Manjši zamik v sproščanju, npr. 1 ali 2 minuti, se lahko že močno odrazi, saj je v tem delu sproščanje najhitrejše, posledično je potem večja tudi variabilnost med posameznimi paralelkami.

Končni del krivulj je boljše ponovljiv v primerjavi z variabilnostjo v strmem delu. Tu gre za ponovljivost v celokupni sproščeni ZU. Višja povprečna vrednost KV je pri obliki B, zato je tu opaziti slabšo ponovljivost rezultatov kot pri obliki A. Najslabša ponovljivost je pri času 150 minut zadrževanja v kislem za obliko B (KV~20 %) in času 200 minut zadrževanja v kislem za obliko A (KV~10 %).

Med obliko A in obliko B je **naklon** strmega dela profilov sproščanja po menjavi medijev pri posameznem času zelo podoben, kar nakazuje podobno hitrost sproščanja. Pri časih od 5 do 120 minut zadrževanja v kislem se krivulji v strmem delu ujemata. Izjema je čas zadrževanja v kislem 60 minut, kjer je sicer naklon enak pri obeh oblikah, vendar pa se pri obliki B sproščanje kasneje začne, zato krivulji v tem delu potekata vzporedno. Pri daljših časih zadrževanja v kislem (150 in 200 minut) opazimo očitno nižje in različne naklone pri obeh oblikah. Pri obliki B je na profilu sproščanja pri 150 in 200 minut zadrževanja v kislem manjši naklon v strmem delu krivulje v primerjavi z obliko A, kar pomeni, da se je ZU iz oblike B počasneje sproščala po menjavi medijev.

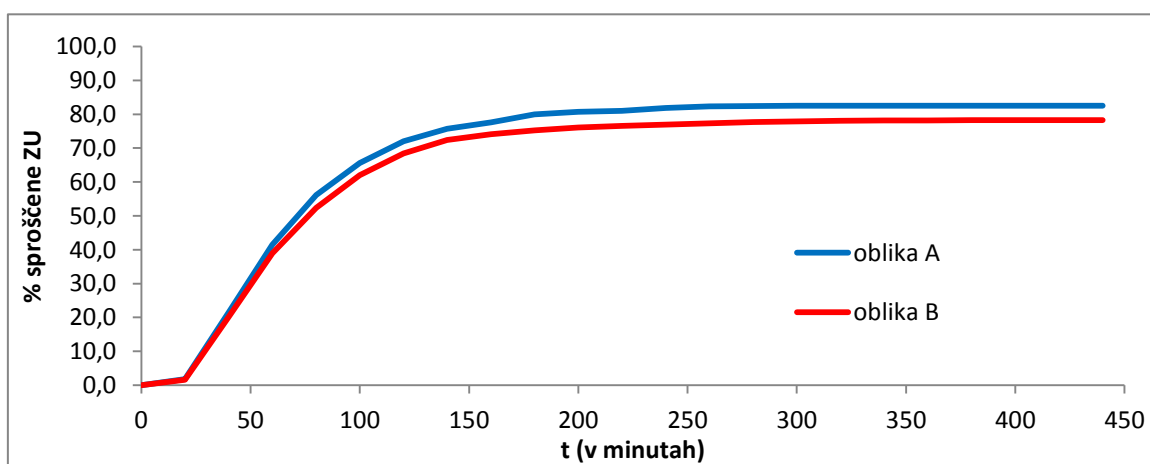


Slika 17: Povprečni profili sproščanja in SD pri posameznih časih zadrževanja v kislem mediju za obliko A (modre krivulje) in obliko B (rdeče krivulje).

5.2.2 POVPREČNI OTEŽENI PROFIL SPROŠČANJA

Na podlagi pridobljenih eksperimentalnih podatkov smo izračunali povprečna otežena profila sproščanja za obliko A in obliko B (Slika 18). Povprečne profile sproščanja pri določenem času smo pomnožili z deležem pelet, ki v določenih časovnih intervalih zapustijo želodec, kar smo izračunali po matematičnem modelu [4]. Otežene % sproščene ZU iz povprečnih profilov sproščanja za vse čase zadrževanja v kislem smo v istih časovnih točkah sešteli in tako dobili povprečni oteženi profil sproščanja za vsako obliko posebej. Izračunani profili sproščanja ZU oblike A in oblike B so si zelo podobni. Kot so že eksperimentalni povprečni profili nakazovali, opazimo, da je končni delež sproščene ZU oblike B nižji od oblike A (za 4,2 %). Naklona strmega dela obeh krivulj se skoraj prekrivata, kar nakazuje podobno hitrost sproščanja ZU iz posamezne oblike. Povprečne profile sproščanja do 60 minut zadrževanja v kislem smo otežili z večjim odstotkom (nad 10 %), zato imajo večji prispevek na končni rezultat (npr. 23,0 % pri času 20 minut zadrževanja v kislem, 4,4 % pri času 120 minut zadrževanja v kislem). Ti odstotki so povprečne vrednosti odstotkov pelet glede na čas zapuščenja pelet iz želodca, ki veljajo za populacijo. V krajših časih večja količina pelet zapusti želodec. Posledica tega je, da imajo profili sproščanja pri 150 in 200 minut zadrževanja v kislem, ki so izkazovali velike razlike med oblikama, zelo majhen vpliv na potek krivulj.

S povprečnimi oteženimi profili sproščanja smo želeli napovedati *in vivo* sproščanje ZU. Ali je bila naša napoved pravilna, bi pokazala primerjava s plazemskimi profili preko *in vitro/in vivo* korelacije.



Slika 18: Povprečna otežena profila sproščanja za obliki A in B.

6 SKLEP

V diplomskem delu smo dokazali vpliv časa zadrževanja gastrozistentnih pelet v kislem mediju na sproščanje ZU ob povečanem pretoku tako za obliko A kot za obliko B. Iz eksperimentalnih podatkov in izračunanih rezultatov smo prišli do naslednjih ugotovitev:

- Z uporabo 0,01 M HCl kot kislega medija, sveže pripravljene fosfatne pufrne kot črevesnega medija in dodatka bazične raztopine 0,055 M Na₃PO₄ za hitri dvig pH smo zagotovili enake pogoje pri vseh poskusih ter dobro simulirali spreminjanje pH, ki se zgodi ob prehodu pelet iz želodca v dvanajstnik.
- Določanje časa polnjenja cevki in pretoka je bila osnova za izvedbo menjave medijev, da smo v delovni čaši dosegli pH 6,8 takoj po predpisanem času zadrževanja v kislem. Tako smo zagotovili enake pogoje pri vseh poskusih.
- Pregrevanje medija smo odpravili z 10-minutnim črpanjem medija pred začetkom poskusa in oddaljitvijo delovne čaše od dna vodne kopeli za 1 mm.
- Prehod pelet skozi kovinsko mrežico, v katerih je še prisotna ZU, smo rešili z zamenjavo s polipropilensko mrežico z manjšo velikostjo por, ki je izkazovala primerljive profile sproščanja.
- V času, ko sta bili obliki A in B izpostavljeni kislemu mediju, v vzorčnih raztopinah nismo določili ZU oz. smo določili zelo majhno količino, zato je na profilu viden časovni zamik, kar je posledica učinkovitosti gastrozistentne obloge in/ali razpada ZU.
- Z daljšim časom izpostavljenosti pelet kislemu mediju se zmanjšuje delež sproščene ZU, oblika A dosega večje deleže kot oblika B pri posameznih časih izpostavljenosti. Učinkovitost gastrozistentne obloge na peletah se torej zmanjšuje z daljšo izpostavljenostjo kislemu mediju in se razlikuje med obliko A in obliko B.
- V začetnem delu krivulje na splošno ni bilo variabilnosti med poskusi. Najslabša ponovljivost je bila v strmih delih krivulje pri obeh oblikah. Slaba ponovljivost pri obliki A je lahko posledica prehoda pelet skozi kovinsko mrežico pri časih 100, 120 in 150 minut zadrževanja v kislem. V končnem delu krivulje je bila najslabša ponovljivost pri času 200 minut zadrževanja v kislem pri obliki A in pri času zadrževanja v kislem 150 minut pri obliki B.

- Naklon v strmem delu profilov sproščanja oblike A in oblike B je bil podoben pri časih zadrževanja do 120 minut v kislem, kar nakazuje primerljivo hitrost sproščanja. Zatem (150 in 200 minut zadrževanja v kislem) se je naklon zmanjšal pri obeh oblikah, a je bil večji pri obliki A kot pri obliki B.
- Povprečna otežena profila sproščanja oblike A in oblike B sta zelo podobna in se v začetnem delu krivulje prekrivata. Razlikujeta se v platoju obeh krivulj, kjer oblika A izkazuje večje deleže sproščene ZU v primerjavi z obliko B.

Glede nadaljnjega raziskovanja na tem področju bi bila smiselna uporaba medijev, ki se bolj približajo fiziološkim (encimi, površinska napetost, ipd.). Smiselno bi bilo ogrevanje svežih medijev v vodni kopeli, tako bi se izognili začetnemu padcu temperature medija v delovni čaši.

7 VIRI IN LITERATURA

1. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, et al.: Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Immediate release dosage forms. *Pharm Res* 1998; 15 (1): 11-22.
2. Cao X, Yu LX, Sun D. Drug absorption principles. In: Krishna R, Yu L, editors, *Biopharmaceutics Applications in Drug Development*. Springer Science+Business Media, LLC, New York, 2008: 84.
3. Gupta G, Singh A: A short review on stomach specific drug delivery sistem. *Int J Pharm Tech Res* 2012; 4 (4): 1527-45.
4. Locatelli I, Mrhar A, Bogataj M: Gastric emptying of pellets under fasting conditions: a mathematical model. *Pharm Res* 2009; 26 (7): 1607-17.
5. Higaki K, Choe SY, Lobenberg R, et al.: Mechanistic understanding of time-dependent oral absorption based on gastric motor activity in humans. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 70 (1): 313-25.
6. Camilleri M: Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology* 2006; 131 (2): 640-58.
7. Mishima Y, Amano Y, Takahashi Y: Gastric emptying of liquid and solid meals at various temperatures. *J gastroenterol* 2009; 44: 412-8.
8. Rhie JK, Hayashi Y, Welage LS, et al.: Drug marker absorption in relation to pellet size, gastric motility and viscous meals in humans. *Pharm Res* 1998; 15 (2): 233-8.
9. Choe SY, Neudeck BL, Welage LS, et al.: Novel method to assess gastric emptying in humans: the Pellet Gastric Emptying Test. *Eur J Pharm Sci* 2001; 14 (4): 347-53.
10. Klein S, Garbacz G, Pislak M, et al.: The role of individual gastric emptying of pellets in the prediction of diclofenac in vivo dissolution. *J Control Release* 2013; 166 (3): 286-93.
11. Shargel L, Wu-Pong S, Yu A. *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. 6th ed, McGraw-Hill Medical, New York (etc.), 2012: 341.
12. Yuen KH: The transit of Dosage Forms Through The Small Intestine. *Int J Pharm* 2010; 385: 9-16.

13. Miranda JR, Cora LA, Americo MF, et al.: AC biosusceptometry technique to evaluate the gastrointestinal transit of pellets under influence of prandial state. *J Pharm Sci* 2010; 99 (1): 317-24.
14. Locatelli I, Nagelj Kovacic N, Mrhar A, et al.: Gastric emptying of non-disintegrating solid drug delivery systems in fasted state: relevance to drug dissolution. *Expert Opin Drug Deliv* 2010; 7 (8): 967-76.
15. Watanalumlerd P, Christensen JM, Ayres JW: Pharmacokinetic Modeling and Simulation of Gastrointestinal Transit Effects on Plasma Concentrations of Drugs from Mixed Immediate-Release and Enteric-Coated Pellet Formulations. *Pharm Dev Technol* 2007; 12: 193-202.
16. Corá LA, Fonseca PR, Stelzer M, et al.: Magnetic Multiparticulate colonic delivery systems evaluated by AC Biosusceptometry. *Int Congr Ser* 2007; 1300: 303-6.
17. Gorjan P. Optimizacija in vplivi pH vrednosti ter pretokov medijev na sproščanje iz gastrozistentnih pelet [Diplomska naloga v izdelavi]. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za Farmacijo, Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko Ljubljana,
18. Žvar S: Proučevanje vpliva časa zadrževanja gastrozistentnih pelet v biorelevantnem želodčnem mediju na sproščanje učinkovine [Diplomska naloga]. Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2012.
19. Schindlbeck NE, Heinrich C, Muller-Lissner SA: Relation between fasting antroduodenal motility and transpyloric fluid movements. *Am J Physiol* 1989; 257: 198-201.
20. Kerlin P, Zinsmeister A, Philips S: Relationship of motility to flow of contents in the human small intestine. *Gastroenterology* 1982; 82: 701-6.
21. Mudie DM, Amidon GL, Amidon GE: Physiological parameters for oral delivery and in vitro testing. *Mol Pharm* 2010; 7 (5): 1388-405.
22. Europe Co: European Pharmacopoeia. 7th ed. EDQM, Strasbourg, 2011: 259.
23. Myers R. *The Basics of Chemistry*, Greenwood Press, Westport, Conn, 2003: 130, 61-63.
24. Zorec R. Hipotermija in hipertermija. In: Ribarič S, editor, *Temelji patološke fiziologije*. Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, Ljubljana, 2009: 64.