

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MARIJA RANGUS

MAGISTRSKA NALOGA

**ŠTUDIJ VPLIVA HIDRODINAMSKIH POGOJEV
PRESKUSA RAZTAPLJANJA NA SPROŠČANJE
ZDRAVILNE UČINKOVINE IZ TABLET S PODALJŠANIM
SPROŠČANJEM**

LJUBLJANA, 2011

Magistrsko nalogo sem opravljala v Krki, d.d., Novo mesto, v Razvoju in raziskavah – Razvoj analitike, pod mentorstvom izr. prof. dr. Franca Vrečerja

Zahvala

Za strokovne nasvete ter pomoč pri izdelavi magistrske naloge se iskreno zahvaljujem mentorju izr. prof. dr. Francu Vrečerju.

Krki d.d. se zahvaljujem za možnost izvajanja magistrske naloge.

Hvala tudi sodelavcem. Dare, predvsem tebi.

Zahvaljujem se tudi staršem in moževim staršem, ki so mi nudili pomoč ter me potrpežljivo in z veliko podpore spremljali ter mi pomagali na poti do cilja.

Najlepše pa bi se rada zahvalila moji družini. Dejan, Neža, Lucija in Gašper,

HVALA VAM!

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo izdelala samostojno pod mentorstvom izr. prof. dr. Franca Vrečerja.

Marija Rangus

Predsednica komisije: izr. prof. dr. Marija Bogataj, mag. farm.

Član komisije: doc. dr. Marko Anderluh, mag.farm.

Ljubljana, 2011

Vsebina

POVZETEK.....	5
SEZNAM OKRAJŠAV	6
1 UVOD.....	7
1.1 Zdravila	7
1.2 Farmacevtske oblike z prirejenim sproščanjem.....	7
1.3 Preskus raztapljanja	11
1.4 Kinetika sproščanja	14
1.5 Naprave za sproščanje	17
1.5.1 Sestava naprave 1 (naprava s košaricami) in naprave 2 (naprava z vreteni)	18
1.5.2 Specifični elementi naprave 1 (naprave s košaricami).....	18
1.5.3 Specifični elementi naprave 2 (naprava z vreteni).....	19
1.5.4 Standardni pogoji sproščanja za napravi 1 in 2.....	20
1.5.5 Kalibracija naprav za raztapljanje.....	21
1.6 Gibanje tekočine v posodah za sproščanje zdravilnih učinkovin (hidrodinamika)	22
1.7 Način gibanja tekočine v posodah za sproščanje zdravilnih tekočin	24
1.7.1 Vpliv gibanja tekočine v posodah za sproščanje zdravilnih učinkovin na rezultate sproščanja	30
1.7.2 Vpliv hidrodinamskih pogojev na farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem	42
1.8 Modelna zdravilna učinkovina in tablete	44
2 NAMEN DELA.....	45
3 EKSPERIMENTALNI DEL	46
3.1 Naprave	46
3.2 Materiali	46
3.2.1 Reagenti	46
3.2.2 Ostali materiali	46
3.2.3 Priprava medijev za raztapljanje	47
3.3 Metode.....	47

3.3.1	Preskus raztapljanja	47
3.3.2	Diagram kvartilov	50
3.3.3	Kinetika sproščanja	51
3.3.4	Ugotavljanje podobnosti profilov sproščanja	51
3.3.5	Izvajanje vizualnega preskusa gibanja medija v posodah za raztapljanje.....	52
4	REZULTATI IN DISKUSIJA	54
4.1	Preskusi raztapljanja	54
4.2	Spreminjanje hidrodinamskih pogojev na sproščanje zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanje.....	61
4.2.1	Vpliv hitrosti mešanja mešalnih elementov na sproščanje zdravilne učinkovine.....	61
4.2.2	Vpliv naprave za raztapljanje na sproščanje zdravilne učinkovine	68
4.2.3	Vpliv hidrodinamskih pogojev na sproščanje učinkovine	75
4.2.4	Analiza kinetike sproščanja	80
5	ZAKLJUČEK.....	100
6	LITERATURA.....	103
7	PRILOGE.....	107

POVZETEK

Preskus raztapljanja je farmakopejsko in regulatorno predpisan *"in vitro"* test za dokazovanje ustreznosti raztapljanja oz. sproščanja zdravilnih učinkovin iz trdnih farmacevtskih oblik. Preskus raztapljanja mora biti preprost, zanesljiv, ponovljiv in hkrati diskriminatoren. Na sproščanje zdravilnih učinkovin iz peroralnih trdnih farmacevtskih oblik *"in vitro"* lahko vplivajo fizikalni parametri (npr. pH, površinsko aktivne snovi...) ter mehanske obremenitve (vpliv hidrodinamike). Vpliv spreminjanja hidrodinamskih pogojev na sproščanje zdravilne učinkovine so v literaturi preverjali z nastavitvijo višine in položaja mešalnih elementov, s spreminjanjem hitrosti mešanja mešalnih elementov in oblike posode za raztapljanje, s spreminjanjem položaja farmacevtske oblike v posodi za raztapljanje ter z uporabo različnih košaric (tip košarice ("O" košarice, košarice z vzmetnimi sponkami), gostota mreže na košaricah). Literaturni podatki v glavnem opisujejo vpliv hidrodinamskih pogojev na sproščanje zdravilne učinkovine iz farmacevtskih oblik s takojšnjim sproščanjem. V okviru magistrske naloge pa smo študirali vplive hidrodinamskih pogojev na sproščanje zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem. Kot vir različnih hidrodinamskih pogojev smo uporabili napravo za raztapljanje z vreteni (naprava 2) ter napravo za raztapljanje s košaricami (naprava 1). Pri uporabi naprave za raztapljanje 2, smo spreminjali hitrost vrtenja mešalnih elementov, geometrijsko obliko posode za raztapljanje (konusne posode) ter preverili vpliv uporabe japonskih košaric. Pri uporabi naprave za raztapljanje 1, pa smo poleg spreminjanja hitrosti vrtenja mešalnih elementov, spreminjali tudi uporabo košaric z različnimi odprtini na mrežici. Ugotavljali smo tudi kinetiko sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem. Dokazali smo, da sta najbolj značilna fizikalna parametra, ki vplivata na hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz farmacevtskih oblik hitrost vrtenja mešalnih elementov in oblika posode za raztapljanje. Ta parametra vplivata na hidrodinamiko znotraj posode za raztapljanje. Ugotovili smo tudi, da je večina poskusov sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem v skladu s kinetičnim modelom 1. reda.

SEZNAM OKRAJŠAV

f1	faktor različnosti
f2	faktor podobnosti
GIT	Gastrointestinalni trakt
HS	dobro topen (ang. High solubility)
JP	Japonska farmakopeja
LS	slabo topen (ang. Low solubility)
mesh	število odprtín na inch
pH	negativni dekadični logaritem koncentracije oksonijevih ionov
pKa	negativni desetiški logaritem disociacijske konstante
PQ	Performance Qualification (ustreznost opreme)
PVT	Periodic performance verification test (periodični test ustreznosti)
R ²	Pearsonov koefivient korelacije
sek	sekunda
USP	United States Pharmacopeia (Ameriška farmakopeja)
CFD	Computational Fluid Dynamics (računalniška dinamika tekočin)
MHPC	Metil hidroksipropil celuloza
MHEC	Metil hidroksietil celuloza

1 UVOD

1.1 Zdravila

Zdravila so proizvodi ki zdravijo, lajšajo, preprečujejo ali odkrivajo in dokazujejo bolezni pri človeku in živalih. Vsebujejo eno ali več zdravilnih učinkovin in pomožne snovi (1). Farmacevtske oblike lahko ločimo glede na agregatno stanje (tekoče, trdne, poltrdne), po načinu aplikacije (peroralne, oralne, dentalne, dermalne in transdermalne, za inhalacije, parenteralne, za implantacije, za dilazo) in glede na način sproščanja zdravilne učinkovine. Tako poznamo farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem (immediate-release dosage form) ter farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem (modified-release dosage form). Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem vključujejo farmacevtske oblike s podaljšanim, z zakasnelim in s pulzirajočim sproščanjem (2).

1.2 Farmacevtske oblike z prirejenim sproščanjem

Farmacevtske oblike z prirejenim sproščanjem so tiste, pri katerih se hitrost in mesto sproščanja zdravilne učinkovine oz. zdravilnih učinkovin razlikujeta od hitrosti ali mesta sproščanja pri farmacevtskih oblikah s takojšnjim sproščanjem, ki jih apliciramo po isti poti. Prirejeno sproščanje omogoča posebna sestava ali posebna farmacevtska oblika ali poseben postopek izdelave. Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem vključujejo oblike s podaljšanim sproščanjem, oblike z zakasnelim sproščanjem in oblike s pulzirajočim sproščanjem. **Farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem** so tiste, ki počasneje sproščajo zdravilno učinkovino oz. zdravilne učinkovine kot farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem, katere sicer apliciramo po isti poti. **Farmacevtske oblike z zakasnelim sproščanjem** imajo časovno zamaknjeno prirejeno sproščanje zdravilne učinkovine oz. zdravilnih učinkovin v primerjavi s farmacevtskimi oblikami s takojšnjim sproščanjem, ki jih apliciramo po isti poti. Farmacevtske oblike z zakasnelim sproščanjem vključujejo gastrozistentne farmacevtske oblike. **Farmacevtske oblike s pulzirajočim**

sproščanjem imajo prirejeno sproščanje zdravilne učinkovine oz. zdravilnih učinkovin v časovnih presledkih (2,3,4). Razvoj farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem, ki imajo sproščanje nadzorovano z mehanizmom raztapljanja, je v farmacevtski industriji v principu najbolj enostaven. Zdravilne učinkovine, ki so v vodi težko topne, imajo že zaradi svoje slabe topnosti lastnosti podaljšanega sproščanja, saj je hitrost njihovega raztapljanja pogosto počasnejša od hitrosti absorpcije skozi biološke membrane. Zdravilne učinkovine, ki so v vodi dobro topne, pa lahko pretvorimo v težje topne soli ali derivate. Lahko jih obdamo s slabo topno oblogo ali pa jih vgradimo v farmacevtske oblike, ki omogočajo prirejeno sproščanje (5).

Po načinu dostave zdravilne učinkovine, lahko farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem razdelimo v naslednje skupine (6):

- Monolitni ali ogrodni sistemi
- Rezervoarni ali membranski sistemi
- Osmotski sistemi.

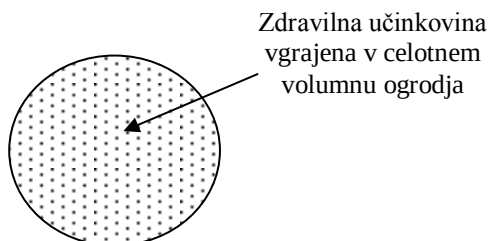
Monolitni ogrodni sistemi

Ti sistemi imajo zdravilno učinkovino vgrajeno v celotnem volumnu ogrodja. Ogrodne sisteme pripravimo s stiskanjem zdravilne učinkovine in počasi topnega polimernega nosilca, skupaj z ostalimi pomožnimi snovmi, v tablete. Hitrost sproščanja zdravilne učinkovine regulira hitrost raztapljanja polimera oz. erozija, ki pa je odvisna od hitrosti difuzije molekul topila v ogrodje. Ta proces lahko kontroliramo s poroznostjo tabletnega ogrodja, s prisotnostjo hidrofobnih pomožnih snovi. Tako ogrodne sisteme delimo v dve skupini.

Hidrofilno polimerno ogrodje - delci zdravilne učinkovine so dispergirani v topno ogrodje. Zdravilna učinkovina postane razpoložljiva, ko se ogrodje raztopi ali nabrekne in raztopi. Hitrost sproščanja zdravilne učinkovine regulira hitrost raztapljanja polimera.

Hidrofobno polimerno ogrodje - delci zdravilne učinkovine so dispergirani v netopno ogrodje. Zdravilna učinkovina postane razpoložljiva, ko topilo vstopi v ogrodje ter raztopi

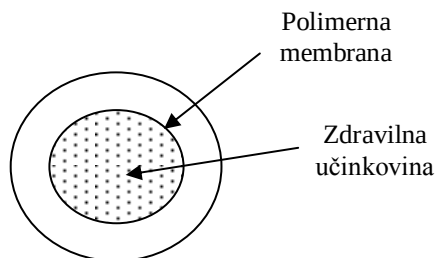
delce zdravilne učinkovine. Hitrost sproščanja zdravilne učinkovine je tako določena z raztapljanjem in difuzijo le-te skozi v vodi netopni polimer (5,6).



Slika 1: Ogrodni sistem (5).

Rezervoarni ali filmsko obloženi sistemi

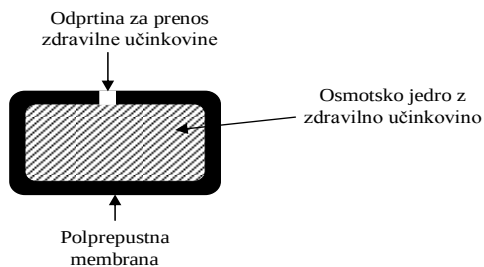
Pri teh sistemih je jedro z zdravilno učinkovino obdano s polimerno oblogo oz. filmom. Hitrost sproščanja učinkovine pa regulira debelina in hitrost raztapljanja polimerne obloge. Del sistema, ki nadzoruje sproščanje zdravilne učinkovine je obloga, skozi katero mora zdravilna učinkovina difundirati. Da zdravilna učinkovina lahko difundira, mora biti obloga permeabilna. Obložene sisteme z raztapljanjem kot omejujočo stopnjo lahko pripravimo z oblaganjem delcev ali zrnč zdravilne učinkovine s slabo topnimi polimeri, različne debeline. V rezervoarnih sistemih obdaja jedro z zdravilno učinkovino v vodi netopna polimerna obloga. Zato jih imenujemo tudi obloženi sistemi. Zdravilna učinkovina se sprošča tako, da se počasi porazdeli po oblogi iz netopnega polimera in nato prehaja v tekočino, ki obdaja delec ali tableto. Dodatna zdravilna učinkovina vstopa v oblogo, difundira na površje in potem preide v obdajajoči medij. Pomembno je, da je film oz. obloga prepustna za molekule vode, ki morajo vstopiti v jedro in raztopiti zdravilno učinkovino. Šele raztopljena zdravilna učinkovina je na razpolago za difuzijo. Komponente filmsko obloženih sistemov sestavljajo jedro in obloga (polimer, mehčalo, pigmenti, antiadhezivi...) (5,6).



Slika 2: Filmsko obložen sistem (jedro z zdravilno učinkovino je obdano s polimerno oblogo) (5).

Osmotski sistemi

Gonilna sila, ki omogoča konstantno sproščanje zdravilne učinkovine iz teh sistemov je osmotski tlak. Ti sistemi so izdelani tako, da je zdravilna učinkovina vgrajena v jedro, ki je v vodi topno. Jedro je nato obloženo s polprepustno oblogo. Le-ta omogoča vstop vode v jedro, ki se raztopi. Osmotski sistemi vsebujejo še osmotsko aktivno pomožno snov, ki zagotavlja konstantno difuzijo vode v notranjost tablete in ustvarjanje osmotskega tlaka, ki potisne raztopljeno zdravilno učinkovino skozi odprtino iz tablete. Osmotski tlak tako omogoča sproščanje zdravilne učinkovine skozi odprtino, ki jo oblikujejo s pomočjo laserja ali z visoko hitrostrnim svedrom. Sproščanje temelji na procesu difuzije, ki vodi do izenačevanja koncentracij v sistemu, kjer snov ni enakomerno porazdeljena (5,6).



Slika 3: Sistem prirejenega sproščanja, kontroliran z osmozo (5).

1.3 Preskus raztapljanja

Raztapljanje oziroma sproščanje zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike je ključnega pomena za vse klasične trdne farmacevtske oblike s takojšnjim ali nadzorovanim sproščanjem. Fizikalno-kemično je raztapljanje proces, pri katerem trdni topljenec vstopa v fazo topila, in tako skupaj tvorita raztopino. Zdravilna učinkovina se odstrani (nasičena raztopljena plast okoli farmacevtske oblike) in se nadomesti s svežim medijem, brez da se povzročijo kakršnekoli fizikalne spremembe na farmacevtski obliki. Gre za dinamičen proces, ki je močno odvisen od sestave medija ter od hidrodinamike. Pri tabletah s takojšnjim sproščanjem je raztapljanje zdravilne učinkovine odvisno predvsem od hitrosti in mehanizma razpada same tablete ter raztapljanja zdravilne učinkovine v delcih tablete. Razpadnost farmacevtske oblike običajno odraža vpliv formulacije in proizvodnega procesa, medtem ko je raztapljanje zdravilne učinkovine odvisno predvsem od topnosti in specifične površine delcev, nanjo pa lahko močno vpliva tudi proizvodni proces in farmacevtska oblika. Preskusi raztapljanja dokončno ne zagotavljajo, da bo se bo zdravilna učinkovina iz farmacevtske oblike *"in vivo"* sprostila na predviden način, vendar je korak bližje temu v smislu zagotavljanja, da bo zdravilna učinkovina na mestu absorpcije v obliki raztopine. Tako se preskus raztapljanja v industriji uporablja za določanje hitrosti raztapljanja zdravilnih učinkovin iz trdnih farmacevtskih oblik. Najpogosteje se uporablja za kontrolo kakovosti in kot *"in vitro"* merilo razpoložljivosti zdravilne učinkovine. Prvotno preskus raztapljanja uporabljajo za spremljanje sprememb, ki lahko vplivajo na raztapljanje med procesom izdelave farmacevtske oblike. V procesu validacije izdelave farmacevtske oblike, pa se preskus raztapljanja uporablja za določanjem minimalne oz. maksimalne trdnosti farmacevtskih oblik, ki dajejo še podoben profil raztapljanja. Še vedno pa se uporablja kot kritičen parameter za določevanje vpliva shranjevanja farmacevtskih oblik na stabilnost le-te. Skratka, sprememba trdnosti tablet, vlaga in spremembe v pomožnih snoveh, lahko vplivajo na hitrost in obseg raztapljanja. Glede na uporabnost preskusa raztapljanja, so na željo industrije in regulatornih oblasti z namenom zmanjšanja stroškov in časa razvoja novih farmacevtskih oblik, le-tega razširili (uporaba treh medijev, izvajanje

profilov raztapljanja namesto končne točke), tako da so lahko vpeljali IVIVC korelacije. Tako so se lahko ob majhni spremembi v procesu izdelave farmacevtskega izdelka izognili izvajanja "in vivo" študij. To je hkrati tudi osnova smernic za povečavo serij (scale-up) in sprememb po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravili (registracijo) (SUPAC). Bistven pogled preskusa raztapljanja je, da zagotavlja podobne pogoje kot jih ima človeško telo. Tako se preskus izvaja pri temperaturi 37° C. Glavnina preskusov raztapljanja se izvaja v običajnih medijih pri določenem pH-ju. Gastrointestinalni trakt pa se bistveno razlikuje v tem, da vsebuje biomolekule in soli v pH spreminjajočem se okolju. Tako razširjen preskus raztapljanja, katerega rezultati so profili raztapljanja v različnih medijih, lahko zadošča (brez uporabe "in vivo" testa) za dokaz varnosti in učinkovitosti izdelka pri majhni spremembi formulacije ali proizvodnega procesa. "In-vitro" profili raztapljanja v različnih medijih, lahko nadomestijo izvajanje "in vivo" testa samo pod določenimi pogoji (dobro topna zdravilna učinkovina, farmacevtska oblika s takojšnjim sproščanjem...) (7-14).

Raztapljanje zdravilne učinkovine iz trdne farmacevtske oblike poteka v več stopnjah:

- omočenje površine farmacevtske oblike (tablete);
- difuzija topila (medija) v farmacevtsko obliko (tableto);
- razpad farmacevtske oblike v granule in delce;
- deagregacija (cepitev skupka delcev);
- raztapljanje.

Raztapljanje je dinamičen proces, s katerim se molekule topljenca prenašajo v raztopino. Zato največkrat govorimo kar o hitrosti raztapljanja, ki je definirana kot količina trdnega topljenca, ki v časovni enoti preide v raztopino. Raztapljanje lahko obravnavamo kot proces, ki je nadzorovan z difuzijsko plastjo. Hitrost difuzije molekul s trdne površine v okoliško raztopino skozi nemešajočo tekočinsko plast predstavlja fazo, ki uravnava hitrost raztapljanja. Ta proces lahko opišemo z Noyes-Whitney-evo enačbo (15-17):

$$\frac{dc}{dt} = K(C_s - C) \quad (\text{enačba 1})$$

dc/ct hitrost raztapljanja

K	konstanta hitrosti raztapljanja
Cs	nasičena koncentracija zdravilne učinkovine v mediju (absolutna topnost)
C	dejanska koncentracija zdravilne učinkovine v mediju

Izvajanje preskusa raztapljanja je odvisno od dveh mehanizmov raztapljanja, konvekcije in difuzije. V primeru, da prevladuje le eden od mehanizmov, ali konvekcija ali difuzija, lahko to vpliva na občutljivost oz. variabilnost preskusa raztapljanja. Kadar prevladuje mehanizem konvekcije, lahko pride do izgube občutljivosti. Na primer, izgubo občutljivosti so demonstrirali z razlikovanjem med hitrostjo raztapljanja glede na večjo hitrost mešanja mešalnih elementov. Kadar prevladuje mehanizem difuzije, pa na hitrost raztapljanja vplivajo koncentracijski gradienti, ki se lahko bistveno razlikujejo. Hitrost raztapljanja določena z eno od dveh eksperimentalnih metod (rotirajoči ali statični-negibni diski) se določa za razumevanje oziroma povezavo mehanizmov difuzije in konvekcije. Hitrost raztapljanja določena omenjenima metodama se imenuje "intrinzična hitrost raztapljanja". Definirana je kot hitrost raztapljanja zdravilne učinkovine, ko so pogoji kot so površina, temperatura, hitrost mešanja, pH, ionska moč medija za raztapljanje konstantni. Intrinzični preskus raztapljanja ne sme temeljiti samo na konvekcijsko-difuzijskem modelu, temveč tudi na prejšnjih znanjih o dejanskem gibanju toka tekočine, pomembnega za delovanje naprave.

Navkljub stalnim izboljšavam na področju "*in vitro*" preskušanja raztapljanja v zadnjih desetletjih je boljše razumevanje osnovnih načel preskušanja raztapljanja pripeljalo do vrednotenja novih težav, ki so povezane z napravami za raztapljanje. Pregled literature kaže številne primere, ki opisujejo visoko variabilnost rezultatov preskusa raztapljanja, kljub temu, da so bile naprave za raztapljanje preskušane s kalibracijskimi tabletami (tablete, ki so proizvedene z namenom testiranja pravilnega delovanja oziroma ustrezne namestitve naprave za raztapljanje) (10,11).

Veliko pozornost pri izvajanju preskusa raztapljanja si zasluži tudi variabilnost le-tega. Vire variabilnosti, ki vplivajo na raztapljanje lahko delimo v štiri skupine (8,15). V *prvo* skupino spadajo **fizikalni ali mehanski viri**. Tipični fizikalno-kemijski faktorji so

temperatura, velikost delcev, topnost, struktura vzorca (pojavna oblika). Pod mehanske faktorje pa lahko uvrščamo mesto vzorčenja, vibracije, obliko mešalnega elementa, obliko posode za raztapljanje, nihanje košarice ali vretena (lopaticice), naklon vretena, centriranje mešalnega elementa, višina mešalnega elementa od dna posode za raztapljanje, sprememba v gostoti mrežice pri košaricah ter hitrost vrtenja mešalnega elementa. Farmakopeje opisujejo odstopanja mehanskih faktorjev, ki so dovoljenja pri delovanju naprave za raztapljanje. Kljub tem "dovoljenim" odstopanjem, lahko za isto farmacevtsko obliko dobimo različne profile raztapljanja. Hkrati v to skupino spadajo še okroglost/zaokroženost posode za raztapljanje, enotnost/homogenost površine posode za raztapljanje in drugi hidrodinamski učinki, ki lahko vplivajo na rezultata raztapljanja. V *drugo skupino spada operater oz. izvajalec preskusa*, kot vir različnih rezultatov raztapljanja. Sem prištevamo vibracije, ki jih lahko povzroči operater, odzračevanje medija, nepravilno nameščena tableta v posodi za raztapljanje ter nepravilna uporaba spiral z navoji (ang. "sinkerji") pri preskusu raztapljanja. V *tretjo skupino dejavnikov variabilnosti uvrščamo dejavnike, ki posredno vplivajo na raztapljanje farmacevtske oblike*, npr. razlike v kalibracijskih tabletah. Te razlike so lahko v tabletah samih, povzročene od operaterja ali odlaganja pomožnih snovi na tableto. Posredno vplivajo na natančnost kalibracije, saj lahko zaradi variabilnosti kalibracijskih tablet nepravilno ocenimo variabilnost naše naprave. Dodatno napako pri oceni variabilnosti s pomočjo kalibracijskih tablet doprinese tudi različnost mehanizma razpada med kalibracijskimi in testnimi tabletami. Četrty vir, ki vpliva na variabilnost preskusa raztapljanja *izhaja iz samega procesa izdelave* (ponovljivost med izdelanimi serijami in vpliv rokovanja z vzorcem). Vključuje porazdelitev velikosti delcev in spremembo polimorfizma med samim procesom izdelave farmacevtske oblike. Ta variabilnost je neodvisna od metode raztapljanja, vseeno pa se njene spremembe odražajo v rezultatih preskusa raztapljanja (8-15).

1.4 Kinetika sproščanja

Hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz trdne farmacevtske oblike lahko opišemo s pomočjo kinetičnega modela, v katerem je količina sproščene zdravilne učinkovine (Q)

funkcija časa trajanja preskusa raztapljanja (t): $Q = f(t)$ (17,18-22). Glavne matematične enačbe, ki so povezane s teorijami sproščanja so:

TEORIJA

Prvi Fickov zakon (uporabljamo ga, kadar difuzija poteka v stanju dinamičnega ravnovesja) (23).

Drugi Fickov zakon (uporabljamo ga, kadar se koncentracija zdravilne učinkovine s časom spreminja, ni pogojev dinamičnega ravnovesja) (23).

Noyes-Whitney teorija (opisuje raztapljanje zdravilne učinkovine na osnovi konstantne površine) (23).

Brunner-Tolloczko teorija (spremenjena Noyes-Whitney enačba, ki opisuje raztapljanje zdravilne učinkovine z upoštevanjem površine, S) (23).

Nernst-Brunner teorija (spremenjen Prvi Fickov zakon z vključitvijo difuzijskega koeficienta D , debeline difuzijske plasti h , in volumna medija za sproščanje) (23).

Kinetični modeli sproščanja so:

MODELI

Hixson-Crowel model (prvotno razvit za sisteme s posameznimi delci, pri katerih je omejujoča stopnja raztapljanje) (23).

Wagner-jev model (nanaša se na kinetiko sproščanja prvega reda pod "sink pogoji" - volumen medija za sproščanje je vsaj 3 do 10 krat večji od volumna tekočine potrebnega za tvorbo nasičene raztopine z uporabljenim odmerkom zdravilne učinkovine) (23).

Kitazawa model (predpostavlja konstantno površino, dokler so ohranjeni "sink pogoji") (23).

El-Yazigi model (razpadnost in raztapljanje sta zaporedje kinetike sproščanja prvega reda) (23).

Higuchi model (nanaša se na farmacevtske oblike is katerih je sproščanje zdravilne učinkovine kontrolirano z difuzijo (19).

Model kinetike sproščanja 0. reda; sproščanje zdravilne učinkovine iz farmacevtskih oblik, kjer deagregacija ne poteka, sproščanje pa je upočasnjeno (ob predpostavki, da se površina ne spreminja, ravnotežni pogoji pa niso doseženi), lahko opišemo z naslednjo enačbo (17-19-22):

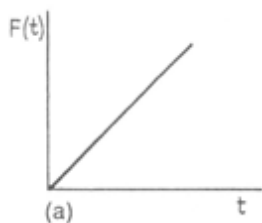
$$F = k_0 \times t \quad (\text{enačba 2})$$

F delež sproščene zdravilne učinkovine po času t

k_0 konstanta hitrosti sproščanja 0. reda

t čas sproščanja

V takšnem primeru je odvisnost sproščene zdravilne učinkovine od časa linearna funkcija. Farmacevtske oblike, za katere je značilna kinetika 0. reda, sproščajo enako količino zdravilne učinkovine na enoto časa in predstavljajo idealni model podaljšanega sproščanja (17-19-22).



Slika 4: Grafični prikaz profila raztapljanja – deleža sproščene zdravilne učinkovine kot funkcija časa ($F(t)$), kinetika 0. reda (povzeto po 17).

Model kinetike sproščanja 1. reda; kinetiko sproščanja 1. reda lahko opišemo z naslednjo enačbo:

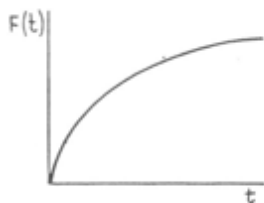
$$\ln(1 - F) = -k_1 x t \quad (\text{enačba 3})$$

F delež sproščen zdravilne učinkovine po času t

k_1 konstanta hitrosti sproščanja 1. reda

t čas sproščanja

Kinetiki sproščanja 1. reda ustreza večina farmacevtskih oblik z neprirejenim sproščanjem ter nekatere oblike s prirejenim sproščanjem (predvsem farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem) (17).



Slika 5: Grafični prikaz profila raztapljanja – deleža sproščene zdravilne učinkovine kot funkcija časa ($F(t)$), kinetika 1. reda (povzeto po 17).

1.5 Naprave za sproščanje

Napravo za sproščanje izberemo glede na fizikalno kemijske lastnosti farmacevtskih oblik. Deli naprave za sproščanje, ki so v stiku s farmacevtsko obliko oz. z medijem za sproščanje, morajo biti kemično inertni ter ne smejo adsorbirati ali reagirati s preiskovano učinkovino. Kovinski deli naprave, ki lahko pridejo v kontakt s preiskovano farmacevtsko obliko ali medijem za sproščanje, morajo biti izdelani iz nerjavečega jekla ali obloženi z ustreznim nereaktivnim materialom. Naprava za sproščanje, vključno s prostorom, v katerem se nahaja, ne sme biti podvržena znatnim premikom, tresljajem ali vibracijam, ki onemogočajo njeno pravilno delovanje.

1.5.1 Sestava naprave 1 (naprava s košaricami) in naprave 2 (naprava z vreteni)

Posoda je potopljena v ustrezno vodno kopel ali postavljena v ogrevalni plašč, ki omogoča, da je temperatura znotraj posode $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ in da je tok vode v kopeli stalen in umirjen. Posoda za sproščanje mora biti cilindrična s polkrožnim dnom, višine 160 mm do 210 mm, z notranjim premerom 98 mm do 106 mm in nominalnim volumnom 1000 ml. Gornji rob posode za sproščanje je uvit za kot 90° , tako da lahko posodo s posebnimi nastavki pritrdimo v vodno kopel. Pokrov posode preprečuje izparevanje analiznega medija, vendar pa vsebuje odprtine za pogonsko os, termometer in za odvzem vzorcev in medija. Pogonska os ne sme odstopati za več kot ± 2 mm od vertikalne osi posode za sproščanje, vrteti se mora gladko in brez signifikantnih nihanj. S pomočjo mehanizma za reguliranje hitrosti lahko izbiramo in vzdržujemo hitrost vrtenja mešalnega elementa v območju ± 4 % predpisane hitrosti.

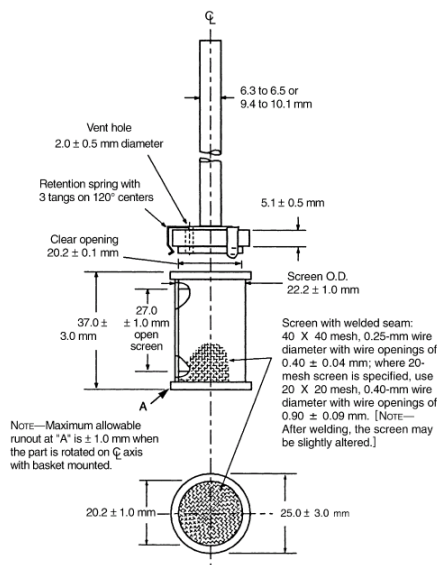
1.5.2 Specifični elementi naprave 1 (naprave s košaricami)

Naprava 1 se največkrat uporablja za določevanje profila sproščanja zdravilnih učinkovin iz kapsul, plavajočih tablet, pelet in v primeru lepljenja tablet na dnu posode za sproščanje.

Sestavni deli naprave 1 so:

- posoda s pokrovom, izdelana iz stekla ali drugega inertnega, prozornega materiala,
- motor, ki je povezan z mešalnim elementom, ki ga tvorita:
- kovinska pogonska os,
- cilindrična košarica.

Košarica je sestavljena iz dveh komponent: zgornjega dela z odprtino in tremi vzmetnimi sponkami, ki je pritrjen na pogonsko os in spodnjega dela, košarice, ki se pritrdi na vzmetne sponke zgornjega dela. Košarica je v obliki cilindra, s pločevinastim robom na spodnjem in zgornjem koncu cilindra. Izdelana je iz mrežnega materiala, gostote 40 mesh x 40 mesh, za kisle medije pa se lahko uporablja tudi košarice, prevlečene z $2,5\ \mu\text{m}$ debelo plastjo zlata. Preiskovano farmacevtsko obliko položimo v suho košarico na začetku analize. Razdalja med notranjim dnom posode za sproščanje in dnom košarice mora biti ves čas analize nastavljena in vzdrževana na $25\ \text{mm} \pm 2\ \text{mm}$.



Slika 6: Prikaz košarice, mešalnega elementa pri napravi 1 (3).

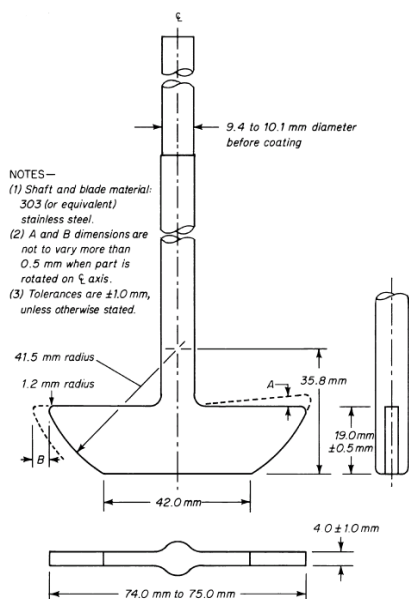
1.5.3 Specifični elementi naprave 2 (naprava z vreteni)

Naprava 2 se uporablja predvsem za določevanje profila sproščanja zdravilnih učinkovin iz tablet.

Sestavni deli naprave 2 so:

- posoda s pokrovom, izdelana iz stekla ali drugega inertnega, prozornega materiala,
- motor,
- vreteno, sestavljeno iz lopatice in kovinske pogonske osi (mešalni element).

Lopatica in pogonska os sta izdelani iz nerjavečega jekla. Preiskovano farmacevtsko obliko položimo v posodo za sproščanje (na dno posode) pred vklopom vrtenja mešalnega elementa. Uporabimo lahko tudi spirale z nekaj navoji (ang "sinkerji"), izdelane iz inertne žice ali stekla in sicer v primerih, ko farmacevtske oblike lebdiijo v mediju za sproščanje, namesto da bi se potopile na dno posode. Razdalja med notranjim dnom posode za sproščanje in spodnjim delom lopatice mora biti ves čas analize nastavljena in vzdrževana na $25 \text{ mm} \pm 2 \text{ mm}$ (3,4,17,24).



Slika 7: Prikaz vretena, mešalnega elementa pri napravi 2 (3).

1.5.4 Standardni pogoji sproščanja za napravi 1 in 2

Standardnim pogojem sproščanja za napravo I in II moramo slediti za preverjanje sproščanja zdravilne učinkovine iz izdelkov, ki jih tržimo. Pred razvojem metode za raztapljanje je potrebno pridobiti čim več informacij o sami zdravilni učinkovini, vključno z topnostjo zdravilne učinkovine v pufrskih raztopinah z različnim pH-jem, organskih topilih, pKa, koeficient porazdelitve med organsko in vodno fazo, permeabilnost, polimorfizem itn. Na podlagi teh podatkov, se odločimo za izbiro medija za raztapljanje (8). Za določevanje profila oz. deleža sproščenih zdravilnih učinkovin iz farmacevtskih oblik uporabljamo medije, predpisane v posameznih monografijah farmakopej, če pa učinkovina ni okarakterizirana v farmakopeji, izberemo ustrezen medij za sproščanje s preskušanjem. Fiziološki mediji imajo prednost pri uporabi pred mediji pripravljenimi iz vodnih/organskih topil oz. pred mediji, ki vsebujejo površinsko aktivne snovi (surfaktante). Če je medij za sproščanje pufrne raztopina, nastavimo pH raztopine v območju $\pm 0,05$ enot pH glede na predpisani pH. Pred uporabo je priporočljivo medij za sproščanje razpliniti (deaerirati), kajti plini raztopljeni v mediju lahko povzročijo nastanek mehurčkov na

farmacevtskih oblikah, ki lahko spremenijo rezultate preskusa. Temperatura medija za sproščanje mora biti ves čas analize $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Volumen medija za sproščanje je običajno 900 ml. Farmakopejski preskusi raztapljanja so izdelani po principu delovanja pod t.i. "sink" pogoji, kar pomeni, da zdravilna učinkovina, ki je že prešla v raztopino, ne vpliva na oz. ne omejuje sproščanja preostanka zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike. "Sink" pogoje dosežemo, če je volumen medija za sproščanje vsaj 3- do 10-krat večji od volumna tekočine, potrebnega za tvorbo nasičene raztopine z uporabljenim odmerkom zdravilne učinkovine (3,4,8,24).

Za napravo za raztapljanje z uporabo vreten, je običajno predpisana hitrost mešanja 50 obratov/minuto. V industriji se uporablja hitrost vrtenja mešalnih elementov od 50 do 100 obratov/minuto, včasih pa so uporabljene tudi hitrosti 25 in 150 obratov/minuto. To je odvisno od farmacevtske oblike, ki jo analiziramo. Pri uporabi košaric pa se običajno uporablja hitrost mešanja 100 obratov/minuto, če niso navedeni posebni predpisi v monografijah različnih farmakopej. Glavni cilj spremljanja preskusa za raztapljanje, z različno izbiro hitrosti mešalnih elementov je ohranjanje diskriminatornosti preskusa za raztapljanje ter zaznavanje farmacevtskih oblik s slabo "in vivo" razpoložljivostjo (12,24).

1.5.5 Kalibracija naprav za raztapljanje

Naprave za raztapljanje so izdelane tako, da imajo natančen nadzor nad fizikalnimi parametri ter pogoji testiranja. Glede na to, da je preskus raztapljanja lahko variabilen, je potrebno napravo za raztapljanje dobro vzdrževati in ustrezno prilagoditi, da dosledno proizvaja točne in natančne rezultate (25). Vibracije, ki se potencialno tudi lahko pojavijo v laboratoriju z napravami za raztapljanje, imajo signifikantni vpliv na raztapljanje in so tudi glavni razlog za uvedbo kalibracijskih tablet (8). Preko programa referenčnega standarda (RS) je USP konvencija (USPC) obdržala standardne tablete, ki se uporabljajo za izvedbo periodičnega preskusa za verifikacijo naprav za raztapljanje (PVT). Le-ta zagotavlja neoporečnost rezultatov raztapljanja. Za verifikacijo naprave za raztapljanje 1 in 2, se uporabljajo 10mg Prednizon tablete, ki pri preskusu razpadejo. PVT preskus vključuje preveritev izvedbe preskusa in analiznega postopka. PVT preskus temelji na dobro okarakteriziranem modelu farmacevtske oblike, katerega vrednost je verificiranje delovanja

naprave za raztapljanje (PQ test) (26). Skratka, kalibracijske tablete se uporabljajo za ocenjevanje/dokazovanje celotne natančnosti sistema. Glavni namen kalibracijskih tablet je standardizacija naprav za raztapljanje, s čimer zagotovimo, da so rezultati raztapljanja neodvisni od proizvajalca naprave za raztapljanje. Kljub temu, da so v farmakopejah podane zahteve za napravo za raztapljanje, so lahko naprave na trgu različne, kar lahko signifikantno vpliva na rezultate vrednotenja raztapljanja (8).

Pregled literature kaže številne navedbe, ki opisujejo visoko variabilnost preskusa raztapljanja, kljub temu, da so bile naprave za raztapljanje testirane s kalibracijskimi tabletami. Enaka literatura navaja, da je glavni razlog za slabo ponovljivost in nekonsistentne rezultate pri izvajanju preskusa raztapljanja v napravi 2 neponovljiva hidrodinamika (9,15).

1.6 Gibanje tekočine v posodah za sproščanje zdravilnih učinkovin (hidrodinamika)

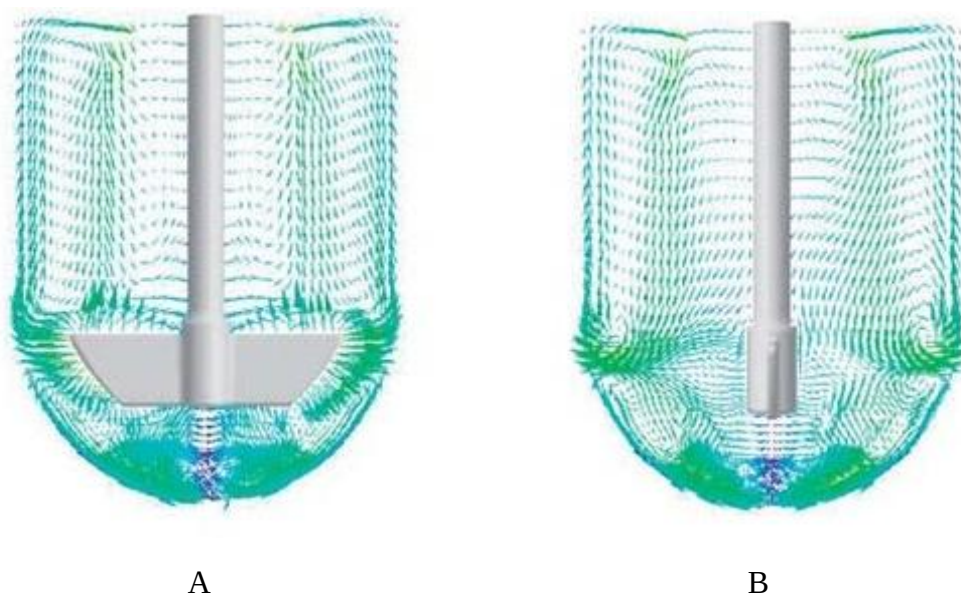
Na raztapljanje zdravilnih učinkovin iz peroralnih trdnih farmacevtskih oblik vplivajo tako *"in vivo"* kot *"in vitro"* spremembe (npr. pH, površinsko aktivne snovi...) ter fizikalne spremenljivke kot so hidrodinamski pretok in mehanske obremenitve. O vplivu fizikalnih spremenljivk ni objavljenih veliko raziskav, kar vpliva na težjo izbiro najprimernejše vrste naprave za raztapljanje in hitrosti mešanja. Študije so pokazale, da na raztapljanje erodirajočih tablet *"in vivo"* vplivajo mehanske obremenitve ter da je hidrodinamski pretok v človeškem gastrointestinalnem traktu zelo počasen. Te značilnosti so podobne pogojem, ki jih dobimo z napravo za raztapljanje z uporabo vreten in hitrostjo teh mešalnih elementov 10 obratov/minuto (22). Posledično, hitrosti vrtenja mešalnih elementov lahko v veliki meri vplivajo na meritve raztapljanja. V študijah so uporabili te mehanske obremenitve z namenom, da bi ovrednotili hidrodinamiko pri uporabi naprave 2 za raztapljanje. Študije so pokazale, da v normalnih pogojih delovanja predstavlja tok v napravi 2 za raztapljanje veliko valovanje oz. fluktuacijo v *"hitrostnem"* polju. To valovanje je dovolj močno, da premika tableto po dnu posode. Poleg tega so študije pokazale, da so

hitrosti vrtenja (strižne hitrosti ob dnu posode - vendar ne v najnižji točki) 2- do 3-krat višje kot na sredini posode. Baxter s sodelavci (27) je dokazal, da se zdravilna učinkovina iz tablet, kadar se le-te med analizo nahajajo na lokalnem maksimumu (v posodi za raztapljanje), raztopi 70% do 140% hitreje kot pa takrat ko se jih postavi v središče posode. Ker izvajalci analiz nimajo nadzora nad gibanjem tablet in ker se tablete tako lahko »zataknejo« na različnih mestih (tudi za nekaj minut), nam taki rezultati kažejo, da ima naprava 2 za raztapljanje v obstoječi obliki veliko možnost dajanja variabilnih rezultatov (27). Kar nekaj raziskovalcev (Bai s sodelavci (11)) je že izpostavilo, da ima vpliv hidrodinamike pri napravi za raztapljanje 2 velik delež pri neskladnosti rezultatov. Računalniške in eksperimentalne študije so potrdile, da je področje pretoka medija v napravi za raztapljanje 2 zelo neenakomerno, predvsem na dnu posode za raztapljanje, kjer se nahajajo tablete med preskusom raztapljanja. Zaradi neenakomernosti toka v posodi za raztapljanje je razmerje obremenitve na farmacevtsko obliko in raztapljanje zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike neenakomerno distribuirani ob dnu posode za raztapljanje. Vse to ima dramatičen vpliv na rezultate raztapljanja. Na začetku preskusa za raztapljanje, naj bi se farmacevtska oblika običajno potopila do najnižje točke na dnu posode za raztapljanje (na sredini posode za raztapljanje), kjer se prične samo raztapljanje. Zaradi fizikalnih in kemičnih lastnosti farmacevtske oblike ni nujno da le-ta vedno doseže ali ostane na sredini dna posode za raztapljanje. Farmacevtska oblika se lahko adherira na dno posode za raztapljanje na mestu, ki je izven najnižjega mesta posode za raztapljanje ali pa se med preskusom raztapljanja premika (giba) po dnu posode za raztapljanje. Glede na predhodne študije vpliva hidrodinamike, so nekateri avtorji (Bai s sodelavci (11)) dokazali, da v odvisnosti od mesta farmacevtske oblike na dnu posode za raztapljanje, je lahko le ta izpostavljena različnim razmerjem obremenitve. Posledično to vpliva na različno hitrost oz. profile raztapljanja in povzroči neveljavne oziroma neskladne rezultate raztapljanja (11). Najbolj signifikantni fizikalni parameter, ki vpliva na hitrost raztapljanja in ponovljivost je hitrost vrtenja mešalnih elementov. Ta parameter vpliva na hidrodinamiko znotraj posode za raztapljanje. Na hitrost raztapljanja lahko vpliva tudi sama kakovost naprave za raztapljanje, ki vključuje vertikalno (navpično) nameščanje in centriranje mešalnih elementov. Če uporabljamo napravo za raztapljanje, ki takšnih nastavitev sama po sebi ne

omogoča, se lahko zgodi, da dobimo bistveno hitrejši profil raztapljanja, kot če uporabljamo napravo za raztapljanje, ki nam to omogoča. Ostali parametri, ki lahko še vplivajo na hidrodinamiko raztapljanja in posledično na hitrost raztapljanja so višina in nihanje/opletanje mešalnih elementov, sama oblika in gladkost posode za raztapljanje, gostota mreže pri košaricah in prisotnost ali odsotnost zatičev pri košaricah. S staranjem naprave za raztapljanje pa se lahko spremeni tudi kakovost teh parametrov. Trije glavni faktorji, ki vplivajo na hidrodinamiko raztapljanja so oblika posode, operativne značilnosti in vzorec razpršenosti zdravilne učinkovine ter mesto farmacevtske oblike v posodi za raztapljanje (8).

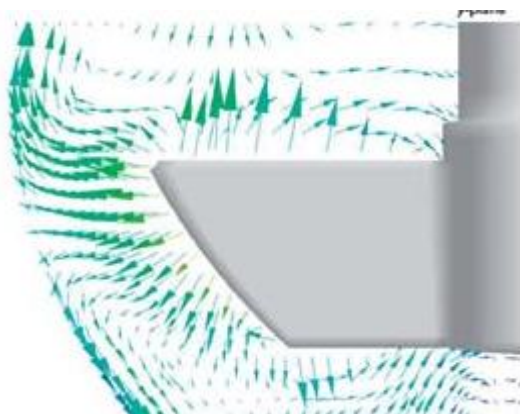
1.7 Način gibanja tekočine v posodah za sproščanje zdravilnih tekočin

Kar nekaj raziskovalcev je raziskovalo vplive hidrodinamike na rezultate raztapljanja z merjenjem polja toka medija z Dopplerjevo lasersko anemometrijo (ang. Laser Doppler Anemometry). To je prva eksperimentalna meritev take vrste v posodah za raztapljanje. Eksperimentalni vzorec toka medija so pridobili s slikanjem hitrosti delcev (ang. Particle Image Velocimetry), lasersko inducirano fluorescenco (ang. Laser-induced Fluorescence) in z ocenitvijo hitrosti toka medija z uporabo računanja dinamike pretoka (ang. Computational Fluid Dynamics; CFD) (9). Raziskave so pokazale da je v okviru standardnih pogojev delovanja naprave za raztapljanje 2 in geometrije predpisane v farmakopejah (tj. mešalni element nameščen na sredini posode za raztapljanje ter na višini 25mm od dna posode za raztapljanje, hitrost mešanja 50 obratov/minuto, volumen medija 900 ml) tok medija na dnu posode za raztapljanje, kjer je nameščena tableta šibek, vendar zelo zapleten. Tik pod mešalnim elementom je hitrost mešanja izjemno nizka, hitrost toka tekočine pa se spreminja tako v smeri kot v jakosti toka na kratkih razdaljah (28). Slika 8 prikazuje vektor hitrosti v navpični (vertikalni) smeri mešalnega elementa.

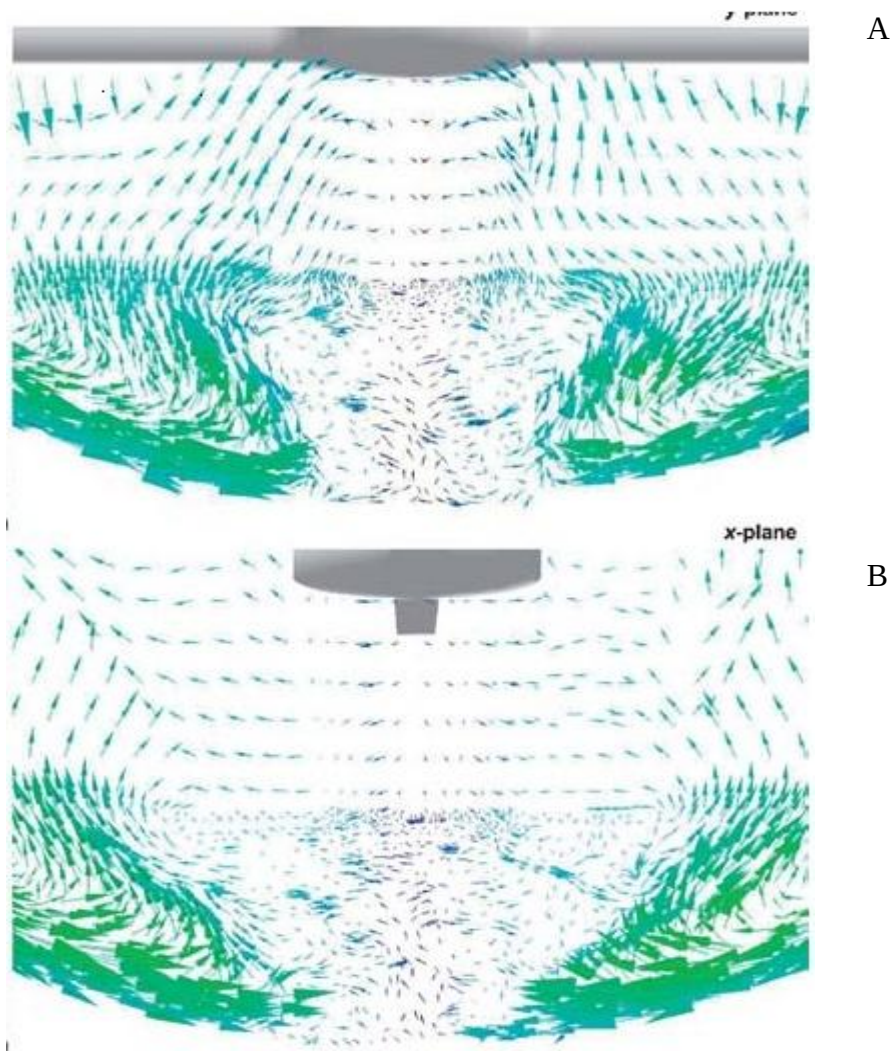


Slika 8: Prikaz vektorja hitrosti toka s CFD simulacijo: A-y ravnilina, B-x ravnilina (9).

Povečavo vektorja hitrosti toka v področju mešalnega elementa prikazuje slika 9, v področju dna posode za raztapljanje pa slika 10.



Slika 9: Prikaz povečave vektorja hitrosti toka v področju mešalnega elementa (m/s) s CFD simulacijo (y ravnilina) (9).

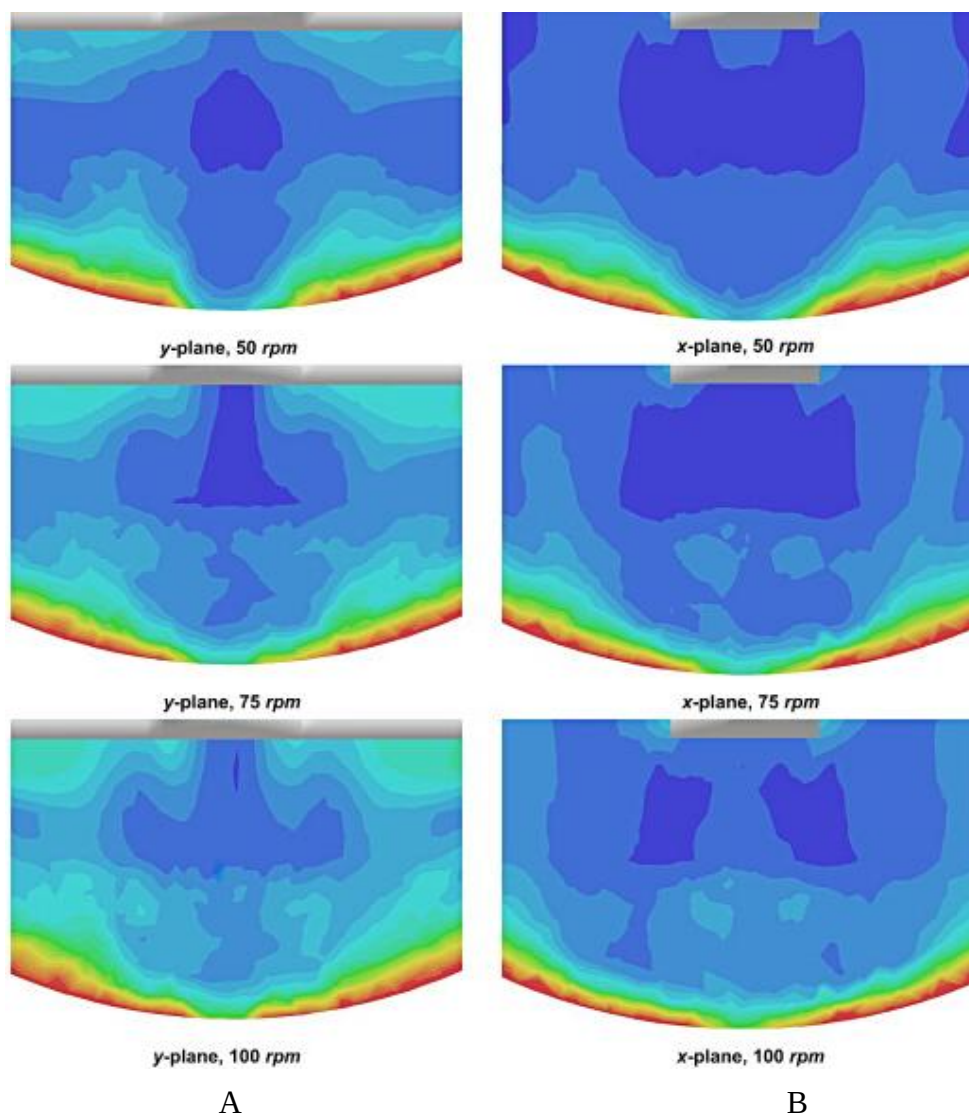


Slika 10: Prikaz povečave vektorja hitrosti toka v področju dna posode za raztapljanje (m/s) z CFD simulacijo (A-y ravnina, B-x ravnina) (9).

Na nekaterih slikah je večji vektor gostote v spodnjem delu posode za raztapljanje povzročen "umetno", zaradi večje koncentracije "računalniških" celic v tem področju. V zgornjem delu posode za raztapljanje prevladuje močan tangencialen tok. Vertikalna krožna zanka v tem delu pa je šibka. Okoli vrtečega se mešalnega elementa pa nastane radialen izliv (vrtinec), ki se zadeva na steno posode za raztapljanje. Posledično se ob steni posode

navzgor tvori aksialen tok. Slika 10 prikazuje tudi, da so majhne spremembe v poziciji blizu dna posode za raztapljanje povezane z velikimi spremembami v obsegu hitrosti toka medija. Na primer, zaradi premika mešalnega elementa v razdalji 2-5 mm, lahko začetna hitrost medija v ravnini mešalnega elementa variira do $1/3$ končne hitrosti. Tako je očitno, da ima taka sprememba v hitrosti medija bistven vpliv na prenos mase na površini tablete in s tem tudi na hitrost raztapljanja. Še bolj pomembna pa je začetna pozicija tablete v posodi za raztapljanje. Le-ta je lahko locirana znotraj napol mirnega območja (pod mešalnim elementom) ali zunaj tega, kar lahko pride do vidnih razlik v rezultatu raztapljanja. Pri hidrodinamiki naprave za raztapljanje 2 prevladujeta dve značilnosti. Prva je, da je povsod v sistemu glavni tok močno tangencialen z omejenimi aksialnimi in radialnimi komponentami. Prisoten je tudi sekundarni tok, ki tvori dve krožni zanki nad in pod lopatico mešalnega elementa. Ta je ključen za aksialno homogenost medija za raztapljanje v posodi. Druga pomembna značilnost pa je sredinsko področje (jedro) med spodnjim delom mešalnega elementa in dnom posode za raztapljanje (9). Vzorec toka tekočine pod mešalnim elementom je bolj zapleten in si ga lahko natančneje ogledamo na sliki 10, ki prikazuje razširjen/povečan pogled na vektor hitrosti blizu dna posode za raztapljanje. Glede na vzorec toka tekočine, lahko pod mešalnim elementom opazimo dve področji. Prvo, zunanje področje tvori krožna zanka, ki jo ustvari horizontalen žarkast ozek tok tekočine, katerega povzroči mešalni element in je usmerjen navzdol. Ko ta tok tekočine zadane steno posode za raztapljanje, se pod lopatico mešalnega elementa ustvari krožna zanka. Drugo, notranje področje, se nahaja na sredini tik pod mešalnim elementom. Glede na to, da je farmacevtska oblika med preskusom raztapljanja nameščena na tem mestu, predstavlja to najpomembnejše področje v posodi za raztapljanje pri preskusu raztapljanja. V to področje ne prodre krožna zanka toka, tako da je tu tok medija zelo šibek, variabilen in nestabilen. To področje predstavlja poseben vzorec toka medija, ki je neodvisen od hitrosti vrtenja mešalnega elementa. To notranje področje se z vrtenjem mešalnega elementa oža (ko je mešalni element v y ravnini) in širi (ko je mešalni element v x ravnini) (Slika 11). Širjenje tega področja pa obvladujeta krožni zanki pod vretenom mešalnega elementa. Zanimivo je, da se notranje področje (jedro) širi z večanjem hitrosti mešalnega elementa, kar je na nek način nasprotujoče. Magnituda hitrosti signifikantno narašča z večanjem

hitrosti mešalnega elementa nad mešalnim elementom. Glede na to, da je farmacevtska oblika med preskusom raztapljanja locirana v notranjem področju (jedru) na sredini pod mešalnim elementom, težko na prvi pogled trdimo, da se z večanjem hitrosti mešalnih elementov povečuje hitrost raztapljanja. Pozorni pa moramo biti še na druge dejavnike, na primer, da z večanjem hitrosti mešalnih elementov, linearno narašča tudi tangencialna komponenta hitrosti v žarkasti smeri po celotni posodi za raztapljanje, vključno z notranjim področjem (jedrom) na dnu posode pod mešalnim elementom. To se pokaže tudi v zmanjšanju mejne plasti, ki obkroža nerazpadajočo farmacevtsko obliko. Rezultat tega pa je povečanje hitrosti prenosa mase in posledično hitrejše raztapljanje. Slika 11 nam tako prikazuje, da se sredinsko področje pod mešalnim elementom krči z večanjem hitrosti mešalnih elementov (12).



Slika 11: Prikaz krčenja sredinskega področja pod mešalnim elementom z naraščajočo hitrostjo vrtenja mešalnih elementov (50, 75 in 100 obratov/minuto) z CFD simulacijo: A-y ravnina, B-x ravnina (12).

Ta razčlemba razjasni efekt stožca ("conus shape") na sredinskem področju (jedru) med spodnjim delom mešalnega elementa in dnem posode za raztapljanje. Stožec se pogosto pojavi, kadar tableta med preskusom raztapljanja hitro razpade in stožec prosto nakopičenih delcev rotira v tem "jedru" pod mešalnim elementom. Hidrodinamika v bližini dna posode za raztapljanje, kjer je nameščena farmacevtska oblika (tableta), lahko prispeva k visoki

variabilnosti preskusa raztapljanja (9). Točno določeno mesto v posodi za raztapljanje, kjer se nahaja tableta in možnost manjših sprememb v položaju mešalnega elementa glede na tableto in/ali posodo za raztapljanje (pomik mešalnega elementa izven centra njegove osi ali pa pomik mešalnega elementa višje oz. nižje nad dnom posode za raztapljanje), lahko privede do precejšnje razlike v toku in mehanski obremenitvi na tableto, kar lahko vpliva na proces in rezultate raztapljanja (28).

1.7.1 Vpliv gibanja tekočine v posodah za sproščanje zdravilnih učinkovin na rezultate sproščanja

Vpliv višine in položaja mešalnih elementov

Baxter in Gai s sodelavci sta raziskovala vpliv položaja mešalnega elementa (glede na posodo za raztapljanje) na hitrost raztapljanja in samo porazdelitev hitrosti medija ob dnu posode za raztapljanje. Položaj mešalnega elementa se lahko razlikuje od standardnih namestitev predpisanih v farmakopejah zaradi napake operaterja (nepravilna namestitev višine mešalnega elementa od dna posode, nepravilno centriranje posode za raztapljanje) in težav z napravo (upognjen mešalni element). Cilj študije je bil ovrednotiti spremembe v hitrosti profila raztapljanja, porazdelitve energije, in razmerje obremenitve v napravi 2, če je mešalni element postavljen na naslednjih štirih lokacijah:

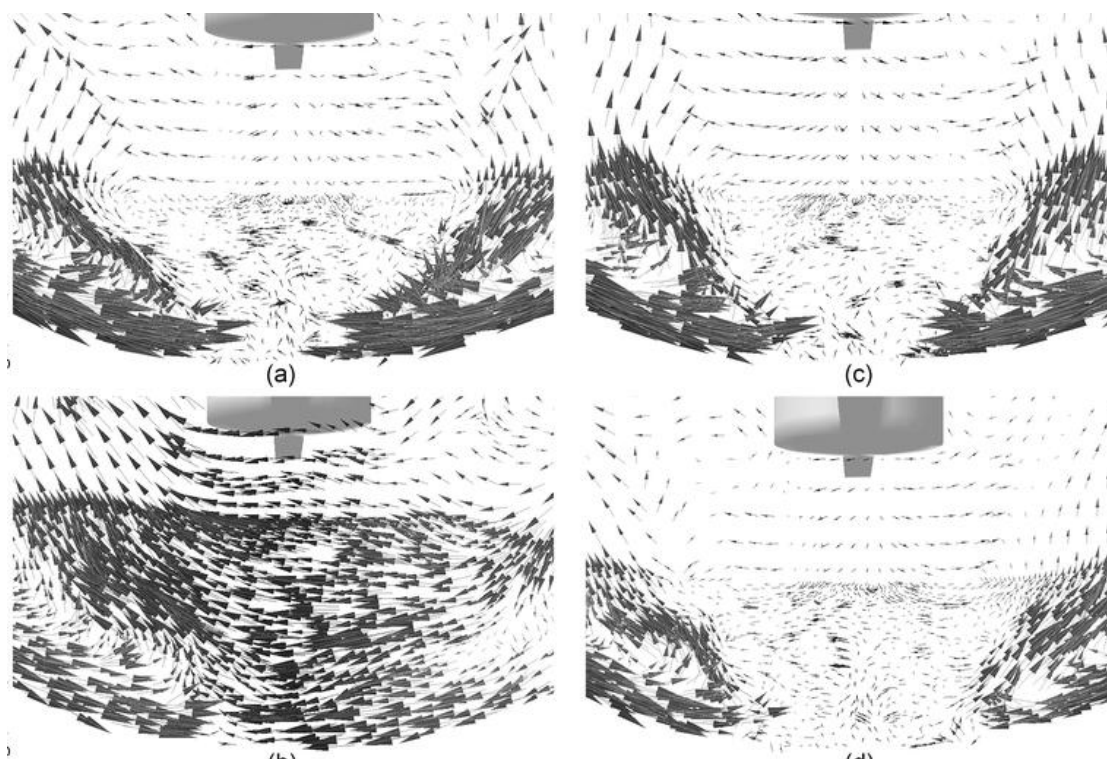
- standardna lokacija mešalnega elementa (sredina, 25 mm nad dnom posode za raztapljanje),
- lokacija mešalnega elementa izven centra (2 mm izven sredine, 25 mm nad dnom posode za raztapljanje),
- mešalni element nad standardno višino od dna posode za raztapljanje (sredina, 27 mm nad dnom posode za raztapljanje),
- mešalni element pod standardno višino od dna posode za raztapljanje (sredina, 23 mm nad dnom posode za raztapljanje).

Ugotovili so:

- a) Pretok medija v posodah za raztapljanje je simetričen, ko je mešalni element na standardni lokaciji (Slika 12). Vretena usmerijo tok radialno proti steni posode za raztapljanje. Po "posegu" v posodo za raztapljanje, se radialni tok večinoma pretvori v aksialni (navzgor in navzdol). Vendar pa je tok usmerjen navzgor samo na vrhu roba lopatice mešalnega elementa. Povsod drugje (med mešalnim elementom in steno posode za raztapljanje) je tok usmerjen navzdol (Slika 9). V navpičnem preseku je tako opaziti dve krožni zanki, ena nad lopatico mešalnega elementa in druga pod lopatico mešalnega elementa. Krožni zanki v navpičnem preseku pod in nad lopatico mešalnega elementa ne moreta prodreti na notranji/sredinski del, ki se nahaja med vretenom in dnom posode za raztapljanje.
- b) Ko je lokacija mešalnega elementa izven sredine posode za raztapljanje, prevladuje obodna/tangencialna komponenta hitrosti nad drugimi komponenti hitrosti, čeprav je v primerjavi s standardno lokacijo mešalnega elementa obodna/tangencialna hitrost šibkejša, zlasti v področju, kjer je mešalni element na največji razdalji od posode za raztapljanje. Hkrati pride tudi do proizvajanja višjih aksialnih in radialnih hitrosti v večini področji posode za raztapljanje, še posebej na strani, kjer je razdalja med mešalnim elementom in steno posode za raztapljanje manjša, ter pod in nad lopatico mešalnega elementa. Še vedno pa je v navpičnem preseku opaziti dve krožni zanki, ki pa niso več simetrični (Slika 12).
- c) Razlike v hitrosti mešanja med mešalnimi elementi nastavljenimi nad standardno višino in ustreznimi podatki za standardno lokacijo mešalnega elementa so relativno majhne. Področje med mešalnim elementom in dnom posode za raztapljanje je večje preprosto zato, ker je mešalni element nameščen višje nad dnom posode za raztapljanje. Rahlo povečanje hitrosti lahko zaznamo tudi na sredini posode za raztapljanje. Avtorji (Baxter (27) in Bai (28) s sodelavci) menijo, da dvig mešalnega elementa nad standardno višino od dna posode za raztapljanje ne vplival občutno na obodne/tangencialne komponente hitrosti v primerjavi s standardnim primerom, kar pomeni, da ohranitev simetrije, in s tem posledično močan tangencialni pretok medija, prevladujejo pred vsemi drugimi učinki.

- d) Na splošno je hitrost pod standardno višino mešalnih elementov od dna posode za raztapljanje podobna tistim za standardno višino mešalnih elementov. Skratka simetrija prevladuje nad ostalimi manjšimi spremembami.

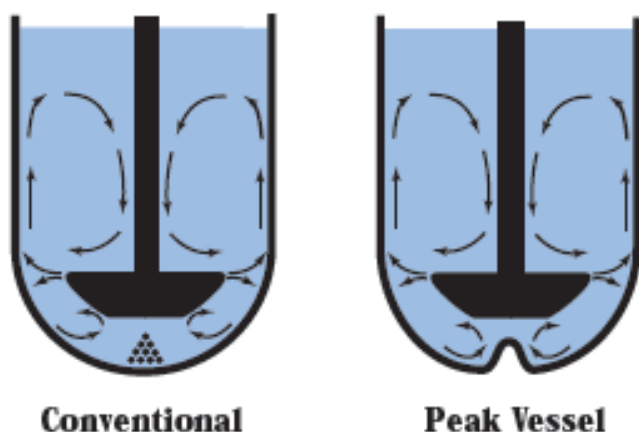
Na osnovi literaturnih podatkov lahko zaključimo, da različna višina mešalnih elementov od dna posode za raztapljanje glede na specifikacije določene v farmakopejah (25 ± 2 mm), le malo vpliva na tok in porazdelitev obremenitve blizu dna posode za raztapljanje. Namestitev mešalnega elementa izven centra glede na posodo za raztapljanje, vendar znotraj zahtev, ki jih definira farmakopeja (2mm) , lahko pomembno vpliva na tokovno polje, hitrost, obseg in stopnjo deformacije v bližini dna posode za raztapljanje (27,28).



Slika 12: Prikaz vektorja hitrosti pod mešalnim elementom z spreminjanjem višine in centriranja mešalnih elementov (a-standardna nastavitev mešalnega elementa, b-standardna nastavitev mešalnega elementa izven centra, c-višja nastavitev mešalnega elementa, d-nižja nastavitev mešalnega elementa) z CFD simulacijo: y ravnina (28).

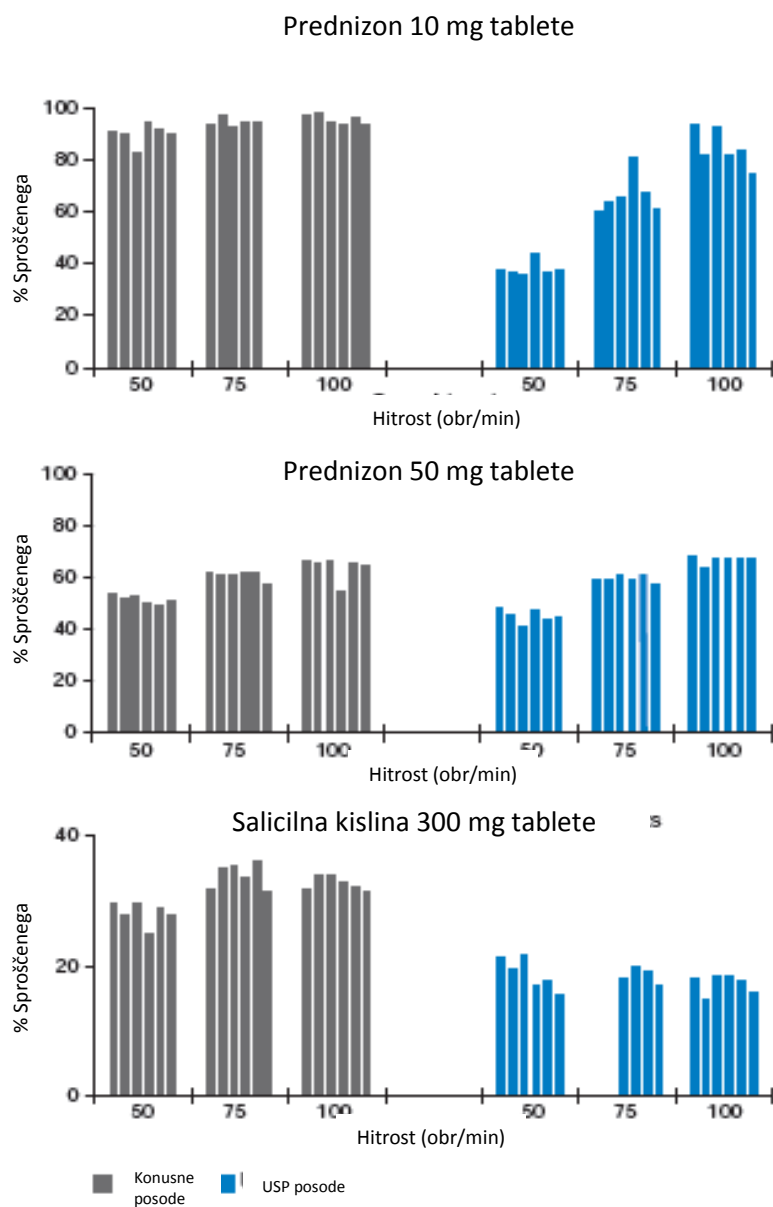
Vpliv hitrosti mešanja mešalnih elementov in oblike posode za raztapljanje

Hitrost mešalnega elementa (vretena) je ključna spremenljivka pri preskusu raztapljanja, saj vpliva na hitrost mešanja medija v bližini farmacevtske oblike (tablete). Posledično vpliva na hitrost prenosa mase, na hitrost sproščanja zdravilne učinkovine in s tem tudi na obliko krivulje sproščanja. V primeru uporabe tablet, ki razpadejo, hitrost mešanja mešalnega elementa še dodatno vpliva na to, ali se fragmenti tablete zbirajo pod mešalnim elementom (efekt stožca), ali se suspendirajo v mediju. Majhne hitrosti mešanja v spodnjem območju pod vreteni na sredini posode za raztapljanje pogosto povzročijo pri raztapljanju zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike nastanek stožca, predvsem pri farmacevtskih oblikah z netopnimi pomožnimi snovmi z visoko gostoto. Ta efekt "koninga" se pojavi tako pri slabo topnih, kot pri dobro topnih zdravilnih učinkovinah in je vzrok počasnejšega raztapljanja zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike. Za razliko od naprave z vreteni, pri uporabi naprave s košaricami ne pride do tega "koning" efekta. Da bi odpravili to težavo, so razvili konusne posode za raztapljanje, tako imenovane "peak" posode, ki imajo v dno vtisnjen obrnjen stožec, s čimer se odpravi možnost za nastanek stožca iz razpadle farmacevtske oblike pod mešalnim elementom (Slika 13). Po drugi strani pa navajajo, da konusne posode ne odpravljajo samo efekt "stožca" temveč tudi vplivajo na višjo hitrost raztapljanja in manjšo variabilnost rezultatov raztapljanja. Primerjalni poskusi raztapljanja zdravilnih učinkovin z uporabo konusnih in standardnih posod so pri uporabi konusnih posod pokazali boljšo ponovljivost raztapljanja ter pospešeno hitrost raztapljanja zdravilnih učinkovin. Nizko strižno kroženje v spodnjem območju na sredini posode pod vretenom, ki so ga opazili pri standardnih pogojih raztapljanja, je sedaj nadomestil obrnjen stožec. Pri vsem tem je potrebno paziti nato, da imamo v ravnotežju hitrost raztapljanja, variabilnost in moč diskriminatornosti preskusa raztapljanja (8,12,27).



Slika 13: Prikaz običajne in konusne (ang. peak) posode za raztapljanje (29).

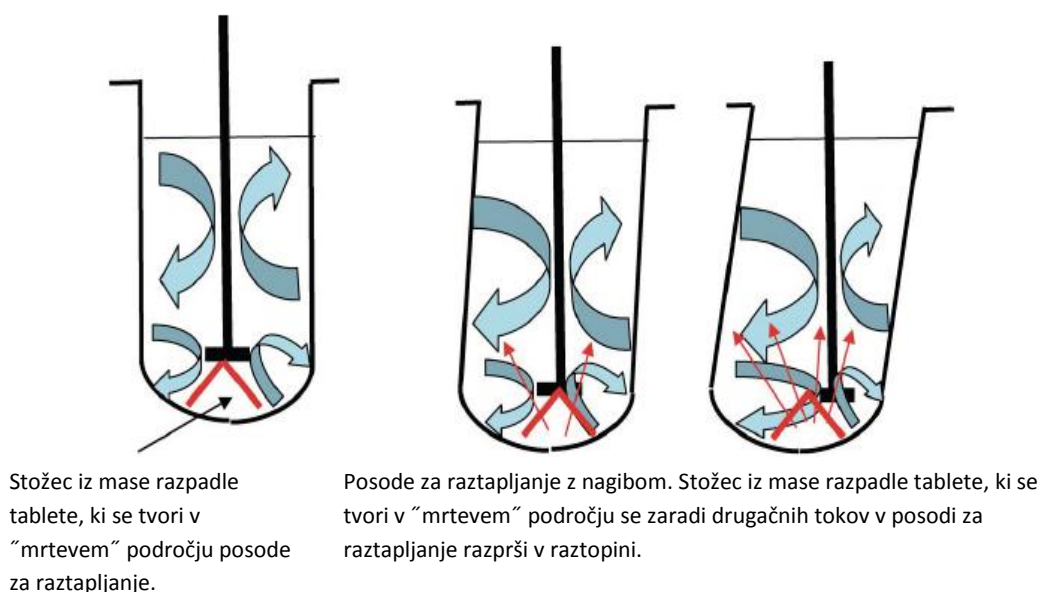
V primerjalni študiji, sta bili uporabljeni obe posodi za raztapljanje ("Peak" in običajna). Vrednotili so nekatere pomembne parametre, vključno s hitrostjo vrtenja mešalnih elementov in odzračevanjem medija. Pri vrednotenju so uporabili tablete z 10 in 50 mg prednizona in 300 mg salicilne kisline. Pri poskusih, ki preučujejo vplive sprememb hitrosti vrtenja mešalnih elementov so uporabili hitrosti 50, 75 in 100 obratov/minuto. Slika 14 prikazuje, da je hitrost raztapljanja pridobljena v konusnih posodah dvakrat višja kot pri običajnih posodah. Rezultati so bolj ponovljivi in se le malo razlikujejo glede na spremembo v hitrosti vrtenja mešalnih elementov. V nasprotju s tem, pa je hitrost raztapljanja v običajnih posodah zelo občutljiva na spremembo v hitrosti vrtenja mešalnih elementov (29).



Slika 14: Prikaz hitrosti raztapljanja prednizona iz Prednizon 10 mg tablet in 50 mg tablet ter salicilne kisline iz 300 mg tablet Salicilne kisline v običajnih (USP) in konusnih (peak) posodah za raztapljanje pri različnih hitrostih mešalnih elementov (29).

Konusne posode odpravijo hidrodinamične težave povezane z običajnimi posodami za raztapljanje tako, da spremenijo področje mešanja pod mešalnim elementom. Vendar pa to ni farmakopejska metoda zaradi oblike posod. Uporablja se predvsem kot raziskovalno

orodje v razvojnih laboratorijih in ne v laboratorijih za spremljanje kakovosti, kjer potekajo rutinska testiranja za sproščanje serij. Efekt stožca na dnu posode za raztapljanje so potrdili tudi z izvajanjem preskusa raztapljanja v posodah z nagibom. Za študijo so uporabili prednizon tablete, in dve formulaciji tablet, ki vsebujejo slabo in dobro topno zdravilno učinkovino. Raziskovali so vpliv hidrodinamike z uporabo konusnih in običajnih posod z različnim nagibom. Spremenjena hidrodinamika povzroči večje mešanje v področju pod mešalnim elementom nagnjene posode za raztapljanje. Posledično se poveča hitrost raztapljanja. Slikovna sprememba hidrodinamike v posodi za raztapljanje, ki jo povzročajo motnje (nagib posode za raztapljanje) je prikazana na sliki 15 (14,29).



Slika 15: Prikaz hidrodinamike v običajni posodi za raztapljanje in v nagnjenih posodah za raztapljanje (14).

Pri uporabi normalne (brez nagiba posode za raztapljanje) naprave, se je sprostil le $30,0 \pm 3,1\%$ prednizona. Ko so bile posode za raztapljanje nagnjene za $3,0^\circ$ in $4,5^\circ$, se je delež raztopljenega prednizona povečal na $40,0 \pm 2,2\%$ in $44,7 \pm 3,9\%$. Postopno povečevanje hitrosti raztapljanja pomeni, da se tok na dnu posode za raztapljanje povečuje, kar dosežemo z nagibom posode za raztapljanje. Ta nagib posode »moti«
stožec oz. se le-ta ne nahaja več v "mrtvi" coni. Na ta način je več zdravilne učinkovine izpostavljena mediju

za raztapljanje, kar omogoča večje prehajanje zdravilne učinkovine v raztopino. Učinek stožca je v glavnem omejen na farmacevtsko obliko, izdelano z visokim deležem netopnih pomožnih snovi, ki tvorijo razpadlo maso na dnu posode. Lahko predpostavljamo, da bi bil učinek bolj izrazit pri zdravilnih učinkovinah z nizko topnostjo. Za testiranje te hipoteze sta bili uporabljeni dve vrsti tablet. Ene, ki vsebuje nizko topno zdravilno učinkovino (LS) in druge, ki vsebujejo visoko topno zdravilno učinkovino (HS). Sproščanje zdravilnih učinkovin iz farmacevtske oblike so izvedli (Mirza in sodelavci (14)) pri normalnih pogojih, z nagnjenimi posodami za raztapljanje in pri različnih hitrostih vrtenja mešalnih elementov 60 in 75 obratov/minuto. Podatki so predstavljeni v Tabeli 2.

Tabela 2: Rezultati raztapljanja slabo topne in dobro topne zdravilne učinkovine v običajnih posodah za raztapljanje in posodah za raztapljanje z nagibom ter pri različnih hitrostih mešalnih elementov (povzeto po 17).

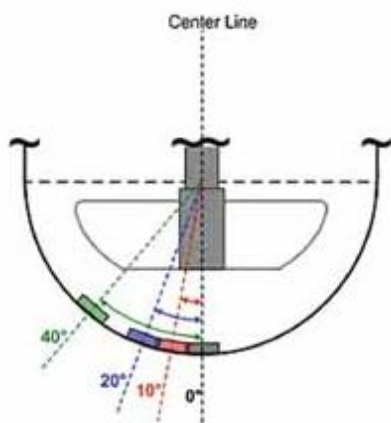
	% sproščene nizko topne zdravilne učinkovine v 45 minutah				% sproščene visoko topne zdravilne učinkovine v 30 minutah			
	50 obr/min				50 obr/min			
	normalne posode	posode z nagibom	60 obr/min	75 obr/min	normalne posode	posode z nagibom	60 obr/min	75 obr/min
1	83,9	97,3	94,2	97,7	92	94,8	94,0	98,9
2	79,8	97,0	91,7	98,0	93,7	97,0	96,0	98,5
3	90,4	97,3	96,0	100,6	84,5	92,6	92,9	99,3
4	85,7	98,1	91,7	97,7	92,3	97,5	92,4	99,7
5	93,4	98,6	95,7	97,4	90,5	96,8	95,7	98,8
6	87,8	98,8	88,6	96,1	89,2	93,9	96,8	99,6
Povp.	86,8	97,8	93	97,9	90,4	95,4	94,6	99,1
SD	4,8	0,7	2,9	1,5	3,3	2,0	1,8	0,5

Statistični ANOVA test je pokazal, da je sproščanje slabo in dobro topne zdravilne učinkovine pri običajnih pogojih 50 obratov/min bistveno drugačno pri 95% stopnji zaupanja od sproščanja pri 60 obratih/min oz. 75 obratih/min. Pomembna razlika je tudi med sproščanjem slabo in dobro topne zdravilne učinkovine v normalnih posodah za raztapljanje in v nagnjenih posodah za raztapljanje. Medtem ko razlika med raztapljanjem slabo topne zdravilne učinkovine iz običajnih posod za raztapljanje pri 75 obratih/minuto in nagnjenih posod za raztapljanje pri 50 obratih/minuto ni signifikantno različno, razlika med sproščanjem dobro topne zdravilne učinkovine iz običajnih posod za raztapljanje pri 75

obratih/minuto in nagnjenih posod za raztapljanje pri 50 obratih/minuto pa je signifikantna. To lahko pripišemo dejstvu, da tablete z dobro topno zdravilno učinkovino oblikujejo manjši stožec z večjo gostoto delcev ter manjšo velikostjo delcev pomožnih snovi v primerjavi z stožcem, ki ga tvorijo tablete z nizko topno zdravilno učinkovino. Hitrost mešalnih elementov 50 obratov/minuto verjetno ne zadostuje za "razbitje" stožca, ki je nastal iz tablet z visoko topno zdravilno učinkovino. Razlika med sproščanjem slabo topne zdravilne učinkovine v normalnih in nagnjenih posodah za raztapljanje je bila 11%. V primeru dobro topne zdravilne učinkovine pa je bila razlika samo 5%. Podobno je razlika med sproščanjem slabo topne zdravilne učinkovine pri 50 obratih/minuto in 75 obratih/minuto znašala 11,1%, medtem ko je za dobro topno zdravilno učinkovino razlika znašala 8,6%. Rezultati so pri sproščanju zdravilne učinkovine iz tablet manj variirali v nagnjenih posodah za raztapljanje in pri hitrosti vrtenja mešalnih elementov 75 obratov/minuto v primerjavi z rezultati sproščanja pri običajnih pogojih (običajne posode za raztapljanje, 50 obratov/minuto) (14).

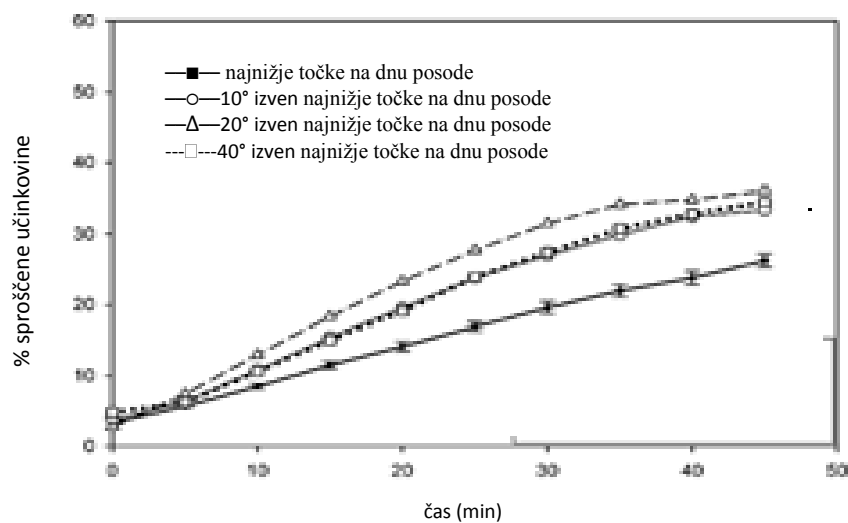
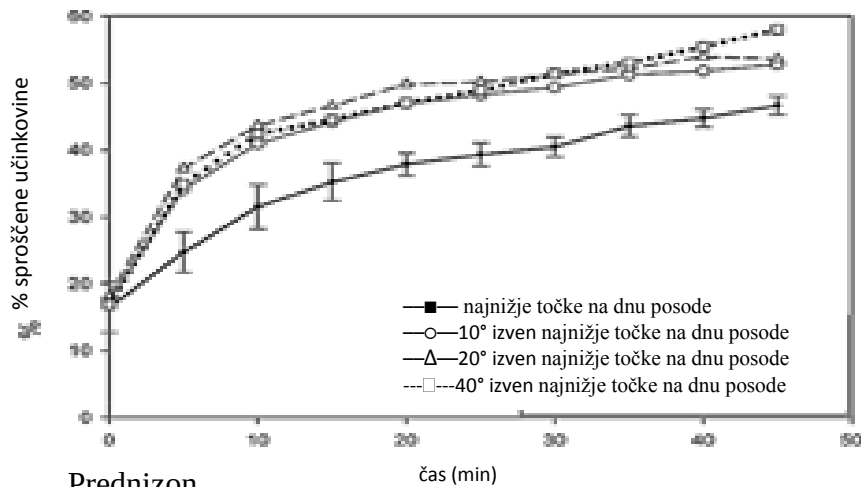
Vpliv položaja farmacevtske oblike v posodi za raztapljanje

Najbolj kritičen korak za zmanjšanje variabilnosti pri napravah za raztapljanje je mehanska kalibracija. Dodaten vir napake oziroma variabilnosti lahko privede do nezmožnosti ponovljive pozicije tablete v posodah za raztapljanje. To je seveda neodvisno od kakršne koli kalibracije, ki jo lahko izvedemo na napravi za raztapljanje. Glede na predhodne raziskave so dokazali, da pozicija tablete v posodi za raztapljanje vodi do največje variabilnosti pri rezultatih raztapljanja. Zaradi neenakomerne porazdelitve hidrodinamskega pretoka v posodi za raztapljanje je tableta na različnih pozicijah izpostavljena različnim hidrodinamskim silam, ki spremenijo hitrost raztapljanja. Za statistično ovrednotenje razlik med preskusoma raztapljanja z motnjami in običajnim preskusom raztapljanja so uporabili izračun faktorjev f_1 in f_2 (16). Z namenom potrditve teh ugotovitev so Bai s sodelavci (11) izvedli študijo, v kateri so proučevali vpliv namestitve farmacevtske oblike za raztapljanje zdravilne učinkovine. Raziskovali so vpliv raztapljanja farmacevtske oblike iz štirih različnih mest v posodi za raztapljanje. V najnižji točki dna posode za raztapljanje ter 10° , 20° in 40° iz najnižje točke posode za raztapljanje (Slika 16).



Slika 16: Prikaz različne namestitve tablete v posodi za raztapljanje (11).

Kot testne tablete so uporabili kalibracijske tablete, 10mg Prednizon tablete (razpadnostni tip) in 300mg tablete Salicilne kisline (nerazpadnostni tip). Prednizon tablete, ki so bile nameščene v najnižji točki na dnu posode za raztapljanje, so v osmih minutah od začetka preskusa raztapljanja popolnoma razpadle v majhne granule. Granule so nato oblikovale "rotirajoči" stožec v najnižji točki na dnu posode za raztapljanje. Prednizon tablete, ki so bile nameščene izven najnižje točke na dnu (10° , 20° in 40°) posode za raztapljanje, so v petih minutah od začetka preskusa raztapljanja popolnoma razpadle v majhne granule, kar je bistveno hitreje od tablet, ki so bile nameščene v najnižji točki na dnu posode za raztapljanje. Granule so se nato premaknile v najnižjo točko na dnu posode za raztapljanje, kjer so oblikovale "rotirajoči" stožec. Tablete salicilne kisline ne razpadejo, zato je preskus raztapljanja potekal z erozijo. Vsi poskusi tablet nameščenih v najnižji točki na dnu posode za raztapljanje imajo med seboj podobne profile raztapljanja.



Slika 17: Prikaz profilov sproščanja prednizona in salicilne kisline iz različnih mest posode za raztapljanje (povzeto po11).

V vseh primerih sta bili vrednosti $f_1 < 15$ in $f_2 \geq 70$ (za Prednizon tablete) in $f_1 < 15$ in $f_2 > 91$ (za tablete Salicilne kisline), kar nakazuje, da tablete nameščene na različnih mestih posode za raztapljanje ustvarijo statistično enake profile raztapljanja. Tudi vrednosti raztopljenega prednizona (28%-44% v 30 minuti) in salicilne kisline (17%-25% v 30

minuti) so ustrezala zahtevam, ne glede nato, na katerem mestu posode za raztapljanje je bila tableta nameščena (11).

Vpliv različnih košaric

Opravili so študije, pri katerih so ocenjevali vpliv sprememb košaric. Pri tem so uporabljali USP oz. Ph.Eur košarice z vzmetnimi sponkami, O-košarice ter košarice gostote 36, ki so skladne z japonsko farmakopejo (JP). Študije so bile opravljene s kalibracijskimi tabletami. Rezultati preskusa v tabeli 3, prikazuje vpliv modificiranih košaric (košarice z vzmetnimi sponkami in O – košarice) in vpliv košaric z različno gostoto na raztapljanje zdravilne učinkovine.

Tabela 3: Vpliv različnih tipov košaric na sproščanje prednizona z uporabo naprave 1, 50 obr/min (Prednoson tablete, Lot: O0C056, zahteve 51% - 81%) (25).

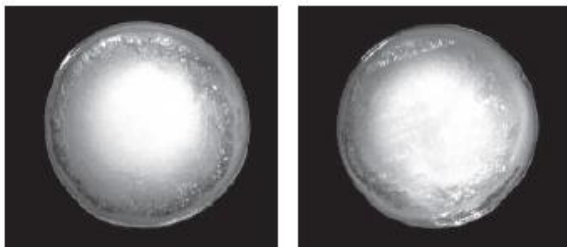
	% sproščenega prednizona v posodah za raztapljanje						
	1	2	3	4	5	6	Povp.
USP/Ph.Eur košarice z vzmetnimi sponkami gostote 40	66	78	78	70	68	75	73
"O-" košarice gostote 40	61	69	55	69	56	58	61
JP košarice z vzmetnimi sponkami gostote 36	73	77	71	58	71	71	70

Študija primerjave raztapljanja z uporabo košaric z vzmetnimi sponkami in "O-" košaric je pokazala 12 % razliko med obema napravama. Z uporabo košaric gostote 36, so bili rezultati nekoliko nižji od rezultatov pridobljenih z uporabo košaric gostote 40. Mikroskopska primerjavo pod enako povečavo kaže, da imajo v košaricah gostote 36 debelejša žice in manjše odprtine. To povzroči, da se delci zadržijo v košarici dalj časa, kar privede do nižjih rezultatov raztapljanja (8,25).

1.7.2 Vpliv hidrodinamskih pogojev na farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem

Zuleger s sodelavci (30), je raziskoval vpliv hidrodinamskih pogojev na robustnost nabrekanja ogrodnih tablet, katerih ogrodje temelji na hidrofilnih polimerih (celuloznih etrih, ki se razlikujejo po molekulski masi in vrsti substitucije) in iz katerih sproščanje zdravilne učinkovine poteka z mehanizmi difuzije in/ali erozije. Pri teh raziskavah so uporabili tri vrste polimerov (hidroksipropil metil celulozo-HPMC 100.000 (število pomeni viskoznost polimernih vodnih raztopin), metil hidroksietil celuloza MHEC 10.000 in Pharmacoat 606 (HPMC, 6 mPas). Avtor navaja, da je sproščanje zdravilne učinkovine pri ogrodnem sistemu, ki vsebuje visoko viskozni HPMC 100.000 kontrolirano z difuzijo. Zdravilna učinkovina je dispergirana v topno ogrodje. Z nabrekanjem ogrodka, pride do difuzije zdravilne učinkovine iz sistema. Z uporabo polimera MHEC 10.000 poteka sproščanje zdravilne učinkovine z erozijo delno nabreklih posameznih polimernih molekul iz ogrodnega sistema. Erozija posameznih polimernih molekul iz ogrodnega sistema naj bi bila povezana s prisotnostjo netopnih komponent (acetofenetidin) v ogrodnem sistemu z MHEC 10.000. Netopne komponente verjetno motijo nabrekanje in tvorbo gelske plasti v ogrodnem sistemu. Posledično pride do erozije posameznih molekul polimera oz. erozije polimernih delcev. Pri ogrodnem sistemu z nizkoviskoznim HPMC (Pharmacoat 606, katerega viskoznost 2% vodne raztopine je 6 mPas) poteka sproščanje zdravilne učinkovine z erozijo. Pharmacoat 606 tvori ob prisotnosti vode le tanko plast gela v ogrodnem sistemu. Ob nadaljnji hidrataciji se molekule polimera odcepijo od nabreklih gela, pride do erozije posameznih verig oz. molekul polimera. Vpliv hidrodinamike na nabrekanje farmacevtske oblike so spremljali v napravi 2 (vretena) brez mešanja vreten in pri hitrosti mešanja vreten 100 obratov/minuto. Rezultate po 2 urah nabrekanja pri obeh pogojih (brez mešanja in z mešanjem) prikazuje slika 18 (30).

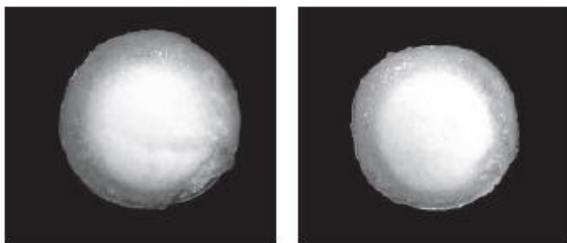
c) Ogrodne tablete z HPMC 10000 (Hidroksipropil metil celuloza)



brez mešanja mešalnih elementov

hitrost mešanja 100/obr/min

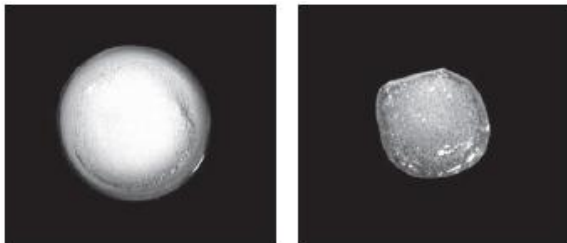
b) Ogrodne tablete z MHEC 10000 (Metil hidroksietil celuloza)



brez mešanja mešalnih elementov

hitrost mešanja 100/obr/min

a) Ogrodne tablete z Pharmacoat 606 (Nizko viskozna HPMC)



brez mešanja mešalnih elementov

hitrost mešanja 100/obr/min

Slika 18: Prikaz vpliva hidrodinamike na robustnost nabrekanja ogrodnih tablet z različnimi vrstami polimerov; a) hidroksipropil metil celulozo-(HPMC 100000), b) metil hidroksietil celuloza (MHEC 10000) in c) Pharmacoat 606. Tablete so bile izpostavljene 2 uri v mediju brez mešanja in z hitrostjo mešanja 100 obr/min (povzeto po 11).

Iz literature (30) je razvidno, da različni hidrodinamski pogoji v "in vitro" preskusu ne vplivajo na nabrekanje ogrodnih tablet, ki vsebujejo polimer HPMC 100.000, kar je verjetno posledica koherentnosti oz. čvrstost gelske strukture (slika 18A). Ravno tako niso pričakovali večjega vpliva hidrodinamike na nabrekanje ogrodnih tablet, ki vsebujejo polimer MHEC 10000 (slika 18B). Pri farmacevtski obliki, z uporabo nizkoviskoznega tipa HPMC, ki je vodotopen (Pharmacoat 606), pa so dokazali velik vpliv hidrodinamike,

mnogo večji kot pri tabletah, ki vsebujejo polimer MHEC 10.000. Farmacevtska oblika se v mediju za raztapljanje (brez vrtenja mešalnih elementov) ni bistveno spremenila oz. ni nabrekala. Pri vrtenju mešalnih elementov s hitrostjo 100 obratov/minuto, pa se je farmacevtska oblika v enakem časovnem obdobju skoraj popolnoma raztopila (slika 18C).

Pharmacoat 606 se običajno uporablja kot vezivo pri granulaciji ter kot tvorilec filmske obloge pri filmskem oblaganju. Polimer praktično nima sposobnosti nabrekanja, ker je zelo dobro topen v vodi. Uporaba le tega polimera se mi tako zdi nesmiselna za preverjanje vplivov hidrodinamike na nabrekanje ogrodnih tablet. Ker je Pharmacoat 606 nizko viskozen, kar je posledica nizke molekulske mase, pride do slabe vezave polimera v ogrodje tablet oz. interpolimernih vezi, ki so bistvene za koherentnost gelske strukture, zato le-ta erodira iz ogródja.

1.8 Modelna zdravilna učinkovina in tablete

Zdravilna učinkovina

Zdravilna učinkovina je sol šibke kisline s pK_a 3,8 (v vodi) in porazdelitvenim koeficientom $\log P$ (n-oktanol/vodni pufer) 4,4 (31). Absolutna topnost v fosfatnem pufru pH 6,8 je 0,682mg/ml. Odmerek zdravilne učinkovine (mg)/900 ml medija je enak 0,111mg/ml.

Tablete

Modelne tablete sodijo med sisteme s prirejenim sproščanjem in temeljijo na lipofilnem ogrodnem sistemu. Sestavljene so iz jedra (saharoza, cetilni alkohol, magnezijev stearat, silikagel, povidon) in obloge. Ključni ekscipient je cetilni alkohol (20%).

2 NAMEN DELA

V okviru naloge bomo študirali vplive različnih hidrodinamskih pogojev preskusa raztapljanja na sproščanje zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem. Kot vir različnih hidrodinamskih pogojev bomo uporabili napravo za raztapljanje z vreteni ter napravo za raztapljanje s košaricami.

Pri uporabi naprave za raztapljanje 2, bomo spreminjali hitrost vrtenja mešalnih elementov, geometrijsko obliko posode za raztapljanje ("peak vessel") ter preverili vpliv uporabe japonskih košaric ("sinkerjev"). Pri uporabi naprave za raztapljanje 1, pa bomo poleg spreminjanja hitrosti vrtenja mešalnih elementov, spreminjali tudi uporabo košaric z različnimi odprtinami na mrežici. Hkrati bomo tudi ugotavljali, po kateri kinetiki se zdravilna učinkovina sprošča iz tablet s podaljšanim sproščanjem.

Literaturni podatki v glavnem opisujejo vpliv hidrodinamskih pogojev na sproščanje zdravilne učinkovine iz farmacevtskih oblik s takojšnjim sproščanjem. V okviru magistrske naloge pa bomo študirali vplive hidrodinamskih pogojev na sproščanje zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem.

Z rezultati naloge želimo pokazati pomembnost vpliva hidrodinamskih pogojev na proces in hitrost raztapljanja zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem.

3 EKSPERIMENTALNI DEL

3.1 Naprave

Za preskuse raztapljanja smo uporabili napravo za raztapljanje Van Kel VK 7010 s košaricami ali vreteni kot mešalnimi elementi (VanKel, Cary, NC, ZDA), ki je bila »on-line« povezana z UV-VIS spektrofotometrom Cary 50 Bio (Van Kel, Cary, NC, ZDA). Pri izvajanju eksperimentalnega dela smo uporabili tudi analitsko tehtnico (Mettler-Toledo AT261 Delta Range; Greifensee, Švica), ultrazvočno kopel (Donau-lab-sonic, DLS 700-T; Zurich, Švica in analitske tehtnice (Mettler-Toledo AT261 DeltaRange; Greifensee, Švica). Vse naprave so bile ustrezno kalibrirane.

3.2 Materiali

3.2.1 Reagenti

- prečiščena voda (Krka, d.d., Novo mesto)
- natrijev hidroksid, NaOH, p.a.; (Merck, Darmstadt, Nemčija);
- kalijev dihidrogen fosfat, KH_2PO_4 , p.a.; (Merck, Darmstadt, Nemčija);
- koncentrirana fosforjeva kislina, H_3PO_4 , p.a.; (Riedel-de Haën, Seelze, Nemčija);
- metanol, CH_3OH , p.a. (Merck, Darmstadt, Nemčija);

3.2.2 Ostali materiali

- injekcijske brizge 10 ml in 20 ml (Sartorius GmbH, Goettingen, Nemčija);
- 10 μm "full flow" filtri Van Kel za preskus raztapljanja pri avtomatskem vzorčenju (Cary, NC, ZDA)
- pipete (Hirshman, Nemčija);
- čaše: 400 ml, 500 ml, 1000 ml, 2000 ml in 5000 ml (Duran, Mainz, Nemčija);
- graduirani merilni valji: 100 ml in 1000 ml (Duran, Mainz, Nemčija);
- merilne bučke: 20 ml, 25 ml, 50 ml, 100 ml in 1000 ml (Duran, Mainz, Nemčija);
- standardi (Krka, d.d., Novo mesto, Slovenija);

- tablete s podaljšanim sproščanjem z zdravilno učinkovino (Krka, d.d., Novo mesto).

3.2.3 Priprava medijev za raztapljanje

0,2 M NaOH (I=0,2M)

V 1000 ml merilno bučko kvantitativno prenesemo 8,0 g NaOH, dopolnimo s prečiščeno vodo do oznake volumna ter dobro premešamo, da se vse raztopi.

Fosfatna pufrska raztopina pH 6,8 (I=0,083M)

V 1000 ml merilno bučko prenesemo 27,22 g KH_2PO_4 in 112 ml 0,2 M NaOH ter s prečiščeno vodo dopolnimo do oznake volumna. Premešamo, da se vse raztopi.

3.3 Metode

3.3.1 Preskus raztapljanja

Pri preskusu raztapljanja smo uporabili napravo za raztapljanje z uporabo košaric (naprava 1), napravo za raztapljanje z uporabo vreten (naprava 2), košaric z različnimi odprtini na mrežici, japonske košarice ("sinkerji") in konusne posode ("peak vessel") za raztapljanje.

Tabela 4: Pogoji izvajanja analiz raztapljanja (naprave USP 1 in 2)

PRESKUS RAZTAPLJANJA	POGOJI
Število analiziranih enot (paralelk)	6 enot (paralelk) / analizo
Temperatura medija za raztapljanje	37 °C ± 0,5 °C
Mešalni elementi	košarice (naprava I) in vretena (naprava II)
Hitrost vrtenja mešalnih elementov	50, 75, 100 in 150 obratov/minuto
Košarice z različnimi odprtinami na mrežici *	10 mesh, 40 mesh in 100 mesh
Volumen medija za raztapljanje	900 ml
Priprava raztopin vzorcev	1 enota / 900 ml medija za raztapljanje
Medij za raztapljanje	fosfatna pufrska raztopina pH 6,8
Časi vzorčenja	Raztopine vzorcev so bile odvzete po 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 in 10 uri
Filtracija	10 µm filtri za avtomatsko vzorčenje
Vzorčenje	koncentracijo raztopljenih učinkovin smo določili UV spektrofotometrijo ("on-line" vezan spektrofotometer)
Metoda merjenja	UV-VIS spektrofotometrija
Standardne raztopine za umeritveno krivuljo	0,0204 mg/ml (18%), 0,0408 mg/ml (37%), 0,0612 mg/ml (55%), 0,0817 mg/ml (74%), 0,102 mg/ml (92%), 0,128 mg/ml (115%)
Umeritvena premica	$y = 3,21 x - 0,0213$ $R^2 = 0,999$

Tabela 5: Podatki o odprtinah košarice

Mesh [odprin na inč]	10	40	100
Premer žice [mm]	0,635	0,25	0,11
Odprtina [mm]	1,905	0,385	0,144
Odprta površina [%]	56,3	36,8	32,1

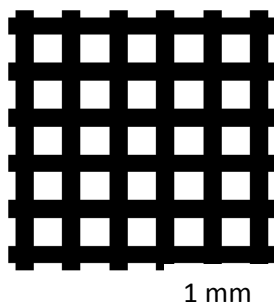


Slika 19: Košarice 10 mesh (A), košarice 40 mesh (B), košarice 100 mesh (C)

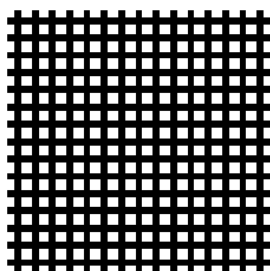
Spodnje slike prikazujejo velikost odprtin na košaricah:



Slika 20: Velikost odprtine na košarici 10 mesh



Slika 21: Velikost odprtin na košarici 40 mesh



1 mm

Slika 22: Velikost odprtine na košarici 100 mesh



Slika 23: Japonske košarice

3.3.2 Diagram kvartilov

Diagram kvartilov je način prikazovanja podatkov, ki ga je izumil J. Tukey. Je vizualna metoda, ki se uporablja v statistiki. Na pogled kaže nekaj zelo pomembnih elementov, ki opisujejo podatke oz. vzorec (najmanjšo vrednost, spodnji kvartili (25%), srednji kvartili (50%), višji kvartili (75%) ter največjo vrednost. Obstaja več različnih načinov, kako grafikoni kvartilov opisujejo podatke vzorca. Diagrami (pravokotniki na grafih) opisujejo drugo in tretjo (notranjo) kvartil podatkov, z podajanjem intervalov za napako pa kažejo prvo in četrto (zunanjo) kvartil. S pomočjo programske opreme Microsoft Office XP Professional (Excel) smo izrisali grafikone kvartilov. Najprej smo razvrstili podatke v vrstnem redu od najmanjšega do največjega. Nato smo izmed danih podatkov določili mediano, spodnjo mediano (to je sredinsko število od spodnje polovice mediane), zgornjo mediano (to je sredinsko število od zgornje polovice mediane) ter označili še najmanjše in največje število. S pomočjo teh podatkov, smo izdelali grafikone kvartilov. Številsko os

vključuje vsa števila (rezultate sproščanja zdravilne učinkovine iz vseh šestih posod) v vsaki časovni točki. Tako iz diagrama kvartilov lahko vidimo srednjo vrednost, minimalno in maksimalno vrednost, interval napak oz. celotni obseg distribucije (33).

3.3.3 Kinetika sproščanja

Pri sproščanju zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem smo ugotavljali ustreznost kinetike sproščanja z modelom 0. reda in 1. reda. Nato smo s pomočjo programske opreme Microsoft Office XP Professional (Excel) izračunali koeficient korelacije (R^2).

3.3.4 Ugotavljanje podobnosti profilov sproščanja

Matematična primerjava profilov sproščanja se že v zgodnjih fazah razvoja in pri optimizaciji formulacije uporablja kot pomembno orodje za ugotavljanje podobnosti sproščanja zdravilne učinkovine z originatorjevo formulacijo (19). Matematična primerjava preskusa raztapljanja z uporabo faktorjev f_1 in f_2 temelji na razliki med povprečjem referenčnega in testnega profila sproščanja v vsaki točki vzorčenja, iz česar izračunamo številčno vrednost, s katero ovrednotimo podobnost oziroma različnost profilov testne in referenčne enote. Ta način temelji na številu točk vzorčenja, dokler se ne doseže plato, ne poda pa nam variabilnost med posameznimi posodami za raztapljanje (8). Za primerjavo profilov sproščanja se uporablja enačbo za izračun faktorjev razlik (f_1) in podobnosti (f_2), ki sta jo predlagala Moore in Flanner (16). Faktor f_1 predstavlja odstotek napake med profilom sproščanja referenčnega in testnega vzorca. Kadar sta profila referenčnega in testnega vzorca identična, je f_1 enak nič. Le ta proporcionalno narašča z različnostjo med profiloma sproščanja referenčnega in testnega vzorca. Faktor f_2 je logaritmična transformacija vsote kvadratov napak. Kadar sta profila referenčnega in testnega vzorca identična, je f_2 enak sto, kadar pa narašča različnost med tema profiloma sproščanja, pa se f_2 približuje ničli (16).

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100 \quad (\text{enačba 4})$$

$$f_2 = 50 \log_{10} \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \right\} \times 100 \quad (\text{enačba 5})$$

Kjer je R_t količina referenčne enote ob času t . T_t je količina testne enote ob enakem času t in n je število točk vzorčenja. Večji je faktor različnosti (f_1) (vrednost je lahko med 0-100), večja je razlika med povprečji testne in referenčne krivulje. Večji je faktor podobnosti (f_2) (vrednost je lahko med $-\infty$ -100), manjša je razlika med povprečji testne in referenčne krivulje (11).

Zahteva za statistično podobnost med krivuljama je, da obe vrednosti ustrezata $0 < f_1 < 15$ in $50 < f_2 < 100$. Pomembno je tudi, da analiziramo 12 enot farmacevtske oblike, kot rezultat za nadaljnje izračunavanje pa uporabimo povprečno vrednost 12 meritev. Relativni standardni odmik (RSD) dvanajstih meritev v prvi časovni točki profila sproščanja ne sme presegati 20 %, v ostalih časovnih točkah pa ne sme presegati 10 %. Analiza testnega in referenčnega vzorca mora biti izvedena pri enakih pogojih sproščanja in pri istih časovnih točkah. Samo ena meritev v eni časovni točki profila sproščanja lahko presega 85 % sproščene zdravilne učinkovine (11,32).

3.3.5 Izvajanje vizualnega preskusa gibanja medija v posodah za raztapljanje

Tablete za vizualni preskus sproščanja oz. gibanja medija v posodah za raztapljanje smo naredili sami po navedbi iz literature (18). 300 mg salicilne kisline smo dodali 3% (m/m) indikatorja fenolftaleina. Nato smo na stiskalnici stisnili natehto zmesi (salicilne kisline in fenolftaleina, cca 150mg) s silo 0,5 tone (30 sekund). Sproščanje oz. gibanje medija smo spremljali pri vseh napravah (1 in 2) in hitrostih mešanja mešalnih elementov (50, 75, 100 in 150 obratov/minuto) v 900 ml 0,025M raztopini natrijevega hidroksida. Fenolftalein se

je ob sproščanju iz tablet v alkalni raztopini obarval roza. Tako smo lahko spremljali gibanje medija v posodah za raztapljanje.

4 REZULTATI IN DISKUSIJA

4.1 Preskusi raztapljanja

Odločili smo se, da proučujemo hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem pri uporabi naprave 1 in 2 v fosfatni puferski raztopini pH 6,8, kjer so doseženi "sink" pogoji, hkrati pa je to tudi medij, ki se uporablja v kontroli kakovosti za vrednotenje sproščanja zdravilne učinkovine iz modelnih tablet. Hitrost vrtenja mešalnih elementov pri napravah 1 in 2 je bila 50, 75, 100 in 150 obratov/minuto. Pri napravi 2 smo uporabili še japonske košarice, v katere smo dali modelne tablete in konusne posode za raztapljanje, pri uporabi naprave 1 pa smo uporabili košarice različne gostote mrež, 10, 40 in 100 mesh. Rezultati sproščanja so prikazani v tabelah (glej prilogo, tabele od 1-24) in diagramih 1-24.

Rezultate sproščanja posameznih analiz, ki so prikazani v diagramih od 1-24, smo prikazali z diagramom kvartilov (ang. "Box-and-Whisker plot"). Ti diagrami prikazujejo srednjo vrednost (stičišče med pravokotnikoma modre in sive barve), najmanjšo vrednost (podaljšana črta navzdol), največjo vrednost (podaljšana črta navzgor) ter povprečno vrednost (črta ki prikazuje profil sproščanja) rezultatov sproščanja v posamezni časovni točki. Obarvani pravokotniki (modri in sivi) prikazujejo kako so porazdeljeni ostali rezultati sproščanja zdravilne učinkovine. Numerične vrednosti (posamezni odstotki sproščanja zdravilne učinkovine, povprečja sproščene zdravilne učinkovine, standardne deviacije, relativne standardne deviacije....) so prikazane v tabelah 1-24 (priloga).

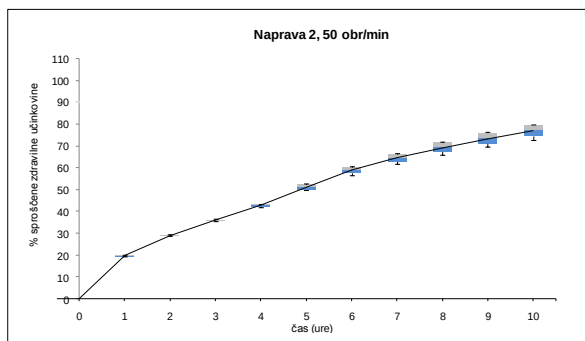


Diagram 1

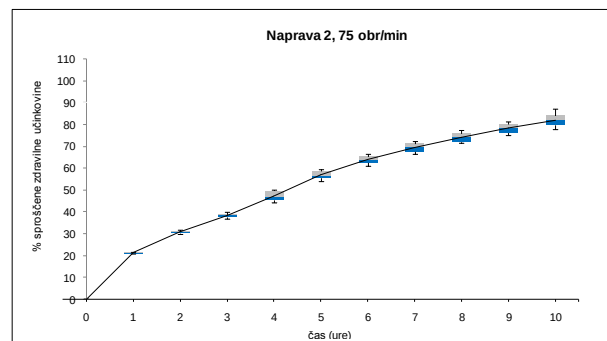


Diagram 2

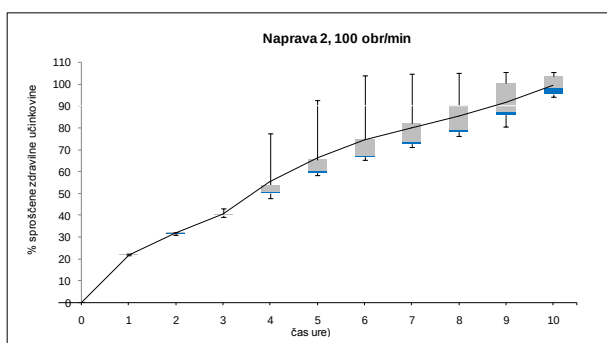


Diagram 3

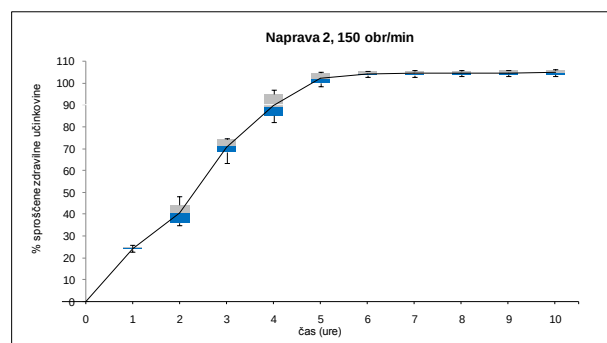


Diagram 4

Diagrami 1-4: Profili sproščanja zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 2 s hitrostjo mešalnih elementov 50 (Diagram 1), 75 (Diagram 2), 100 (Diagram 3) in 150 obratov/minuto (Diagram 4).

Pri profilih sproščanja s hitrostjo vrtenja vreten pri 50 in 75 obratih/minuto so rezultati sproščanja zdravilne učinkovine homogeni. To homogenost potrdi tudi majhna relativna standardna deviacija (RSD je od 1,0% do 5,5%). Pri hitrosti vrtenja vreten 100 obratov/minuto je ena tableta po štirih urah že razpadla, kar se kaže tudi na homogenosti rezultatov (velik standardni odklon navzgor, RSD = 20,1%). Po devetih urah razpadejo vse tablete. Pri hitrosti vrtenja vreten 150 obratov/minuto so med 4. in 5. uro tablete razpadle. Tako je bila za sproščanje na razpolago večja površina delcev in posledično se je hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet povečala. Temu primerno se je spremenila tudi oblika krivulje sproščanja.

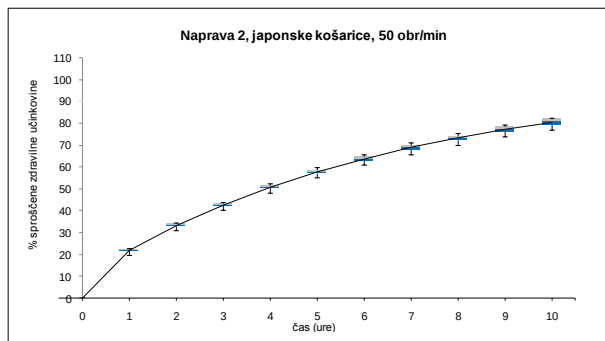


Diagram 5

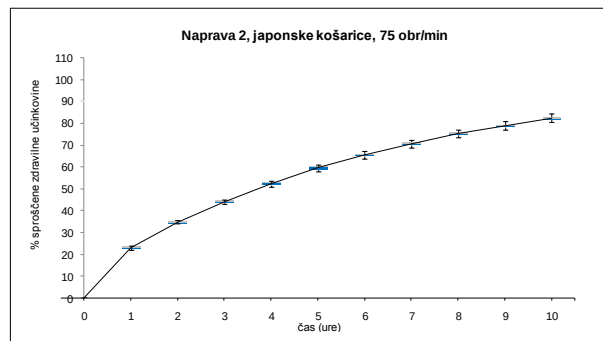


Diagram 6

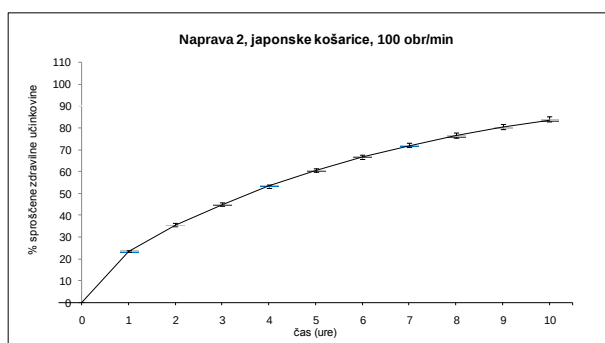


Diagram 7

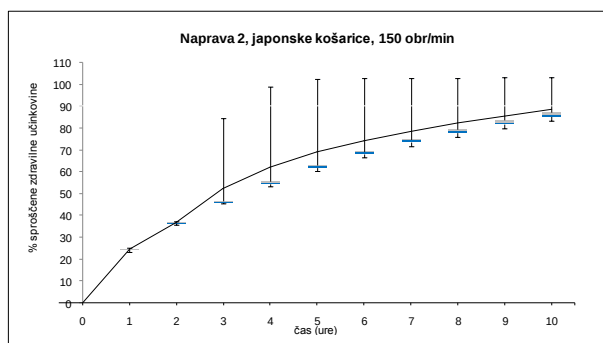


Diagram 8

Diagrami 5-8: Profili sproščanja zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 2 z japonskimi košaricami s hitrostjo mešalnih elementov 50 (Diagram 5), 75 (Diagram 6), 100 (Diagram 7) in 150 obratov/minuto (Diagram 8).

Pri profilih sproščanja s hitrostjo vrtenja vreten pri 50, 75 in 100 obratih/minuto ter uporabo japonskih košaric so rezultati sproščanja zdravilne učinkovine homogeni. To homogenost potrdi tudi majhna standardna deviacija (RSD je od 1,6% do 4,9%). Pri hitrosti vrtenja vreten 150 obratov/minuto je ena tableta po drugi uri že razpadla, kar se kaže tudi na homogenosti rezultatov (velik standardni odklon navzgor, RSD = 29,9%). Ker je razpadla ena sama tableta, se v povprečju rezultati sproščanja niso veliko spremenili, da bi vplivali na obliko krivulje sproščanja kot se je to zgodilo pri uporabi aparature z vreteni brez japonskih košar pri hitrosti vrtenja 150 obratov/minuto.

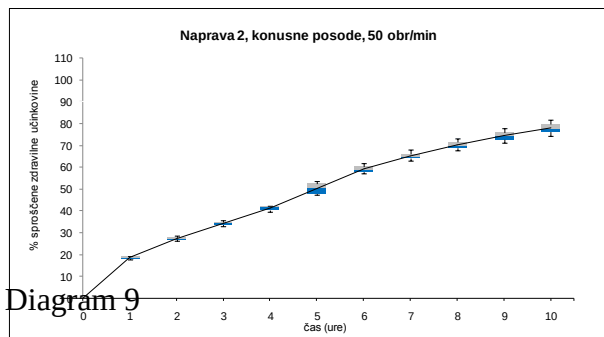


Diagram 9

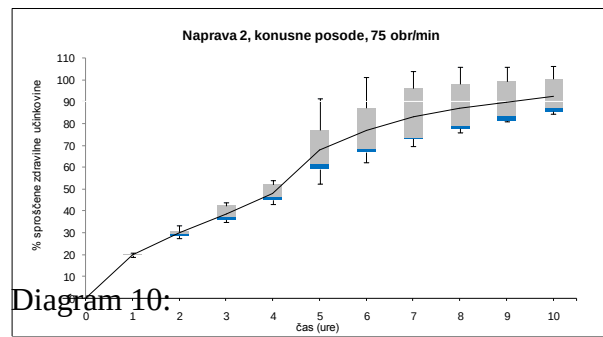


Diagram 10:

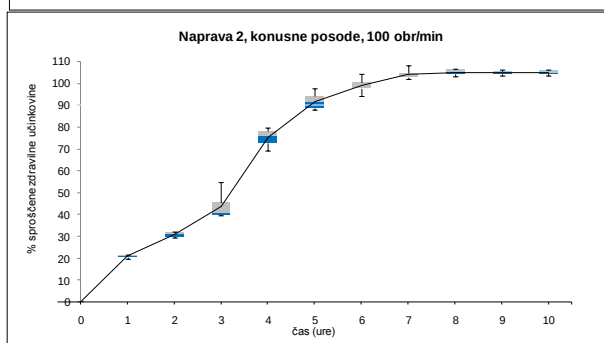


Diagram 11

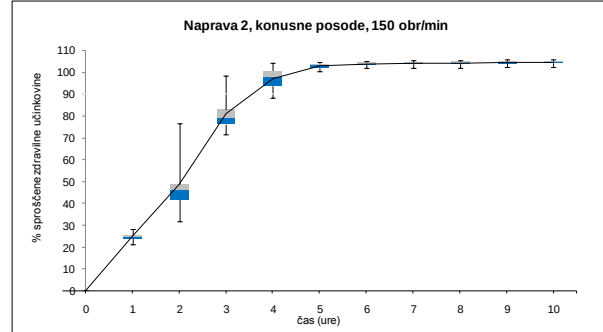


Diagram 12

Diagrami 9-11: Profili sproščanja zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 2 s konusnimi posodami s hitrostjo mešalnih elementov 50 (Diagram 9), 75 (Diagram 10), 100 (Diagram 11) in 150 obratov/minuto (Diagram 12).

Pri profilih sproščanja s hitrostjo vrtenja vreten pri 50 obratov/minuto ter uporabo konusnih posod so rezultati sproščanja zdravilne učinkovine homogeni. To homogenost potrdi tudi majhna standardna deviacija (RSD je od 2,8% do 5,4%), ki je podobna kot pri uporabi naprave z vreteni brez konusnih posod. Pri hitrosti vrtenja vreten 75 obratov/minuto sta dve tableti po četrti uri že razpadli, kar se kaže tudi na homogenosti rezultatov (velik standardni odklon navzgor, RSD=22,3%). Pri hitrosti vrtenja vreten 100 obratov/minuto so vse tablete razpadle po peti uri, pri hitrosti vrtenja vreten 150 obratov/minuto pa že po tretji uri. Tako je bila za sproščanje na razpolago večja površina delcev in posledično se je hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet povečala. Temu primerno se je spremenila tudi oblika krivulje sproščanja, RSD pa se je zmanjšal, ker je bila na razpolago za raztapljanje podobna površina.

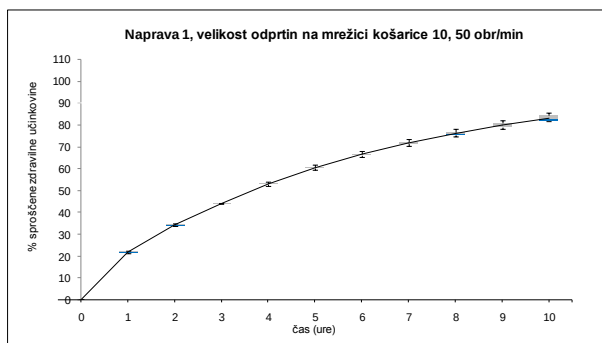


Diagram 13

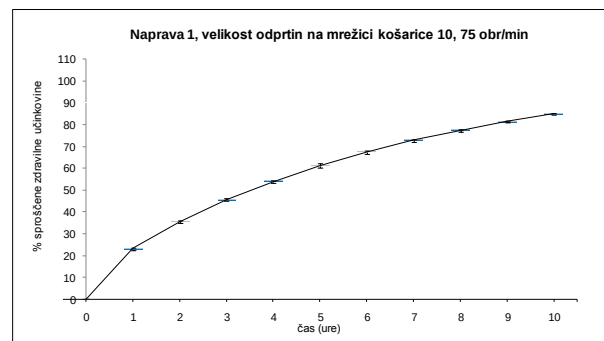


Diagram 14

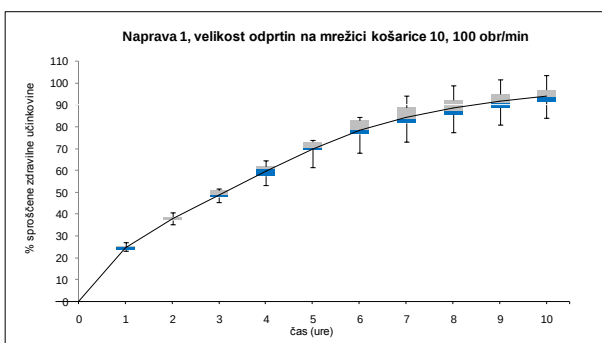


Diagram 15

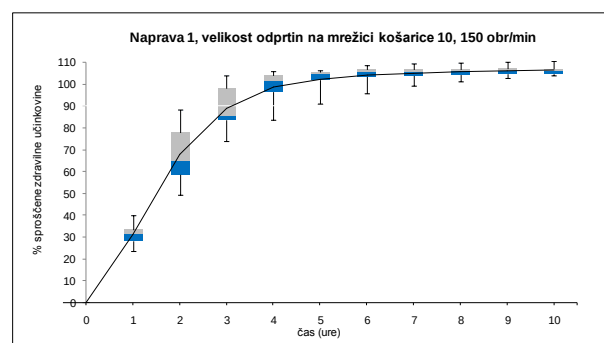


Diagram 16

Diagrami 13-16: Profili sproščanja zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 1 (velikost odprtín na mrežici košarice 10) s hitrostjo mešalnih elementov 50 (Diagram 13), 75 (Diagram 14), 100 (Diagram 15) in 150 obratov/minuto (Diagram 16).

Pri profilih sproščanja s hitrostjo vrtenja košaric gostote 10 mesh pri 50 in 75 obratih/minuto so rezultati sproščanja zdravilne učinkovine homogeni (RSD je od 0,4% do 2,4%). Pri hitrosti vrtenja košaric (gostote 10 mesh) 100 obratov/minuto nimamo več tako homogenega sproščanja zdravilne učinkovine (večji standardni odklon, RSD je od 4,7% do 8,7%). Pri hitrosti vrtenja košaric (gostote 10 mesh) 150 obratov/minuto so v večji meri vse tablete že po drugi uri razpadle. Tako je bila za sproščanje na razpolago večja površina delcev in posledično se je hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet povečala.

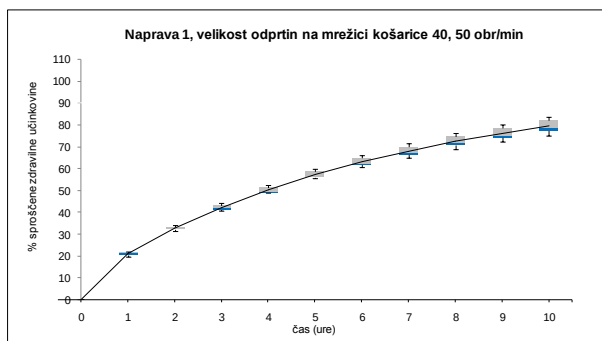


Diagram 17

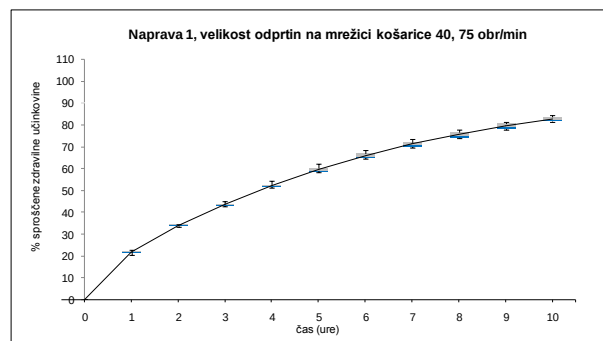


Diagram 18

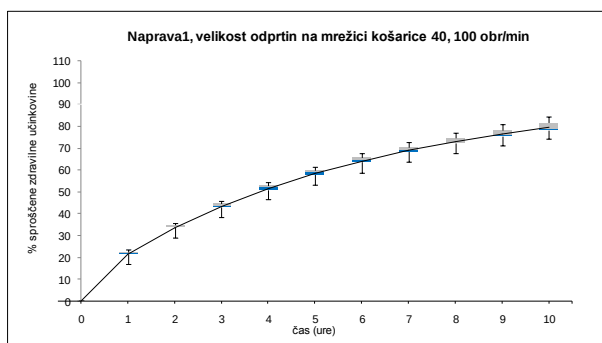


Diagram 19

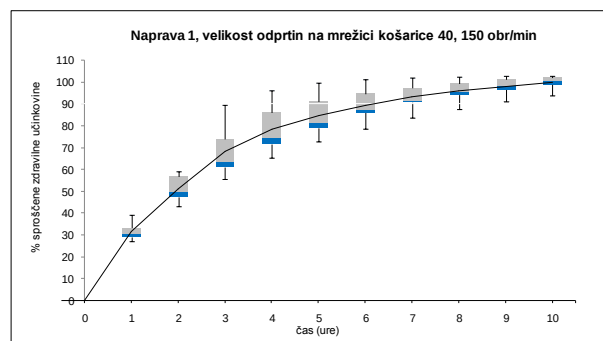


Diagram 20

Diagrami 17-20: Profili sproščanja zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 1 (velikost odprtín na mrežici košarice 40) s hitrostjo mešalnih elementov 50 (Diagram 17), 75 (Diagram 18), 100 (Diagram 19) in 150 obratov/minuto (Diagram 20).

Pri profilih sproščanja z hitrostjo vrtenja košaric gostote 40 mesh pri 50, 75 in 100 obratih/minuto so rezultati sproščanja zdravilne učinkovine homogeni. To homogenost potrdi tudi majhna standardna deviacija (RSD je od 1,7% do 4,3%). Pri hitrosti vrtenja košaric (gostote 40 mesh) 150 obratov/minuto nimamo več tako homogenega sproščanja zdravilne učinkovine (večji standardni odklon, RSD je od 3,4% do 18,6%). Pri hitrosti vrtenja košaric (gostote 40 mesh) 150 obratov/minuto so začele posamezne tablete razpadati od druge ure naprej. Tako je bila za sproščanje na razpolago večja površina delcev in posledično se je hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet povečala.

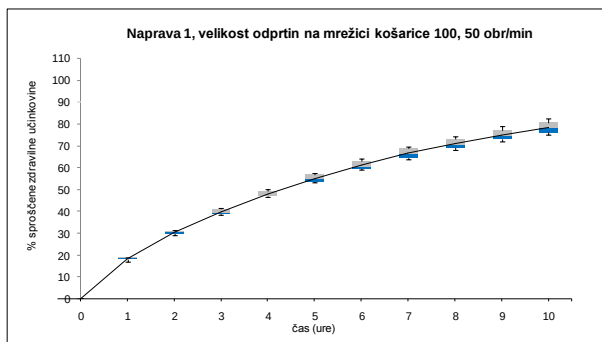


Diagram 21

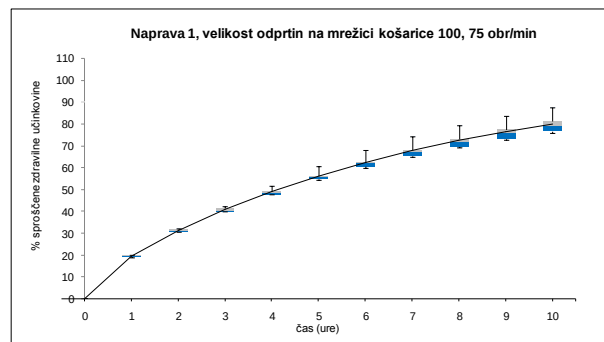


Diagram 22

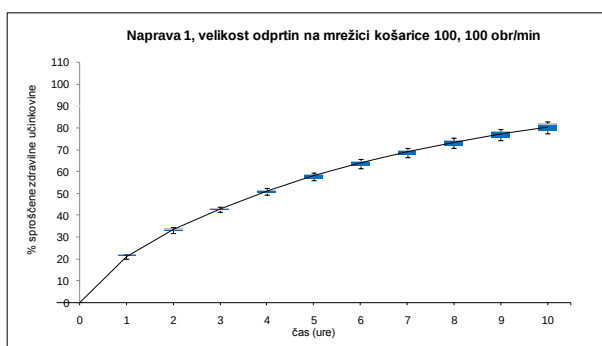


Diagram 23

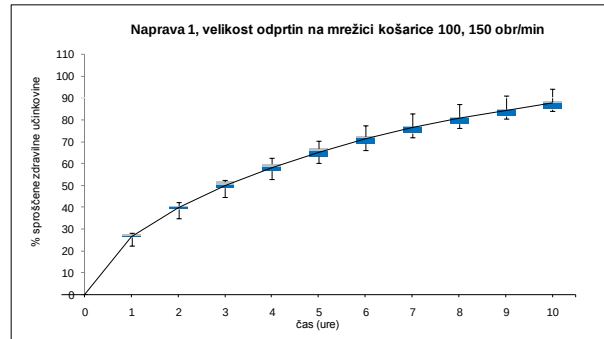


Diagram 24

Diagrami 21-24: Profili sproščanja zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 1 (velikost odprtín na mrežici košarice 100) s hitrostjo mešalnih elementov 50 (Diagram 21), 75 (Diagram 22), 100 (Diagram 23) in 150 obratov/minuto (Diagram 24).

Pri profilih sproščanja z hitrostjo vrtenja košaric gostote 100 mesh pri 50, 75, 100 in 150 obratih/minuto so rezultati sproščanja zdravilne učinkovine homogeni. To homogenost potrdi tudi majhna standardna deviacija (RSD je od 1,7% do 8,1%). Pri vseh omenjenih hitrosti vrtenja košaric gostote 100 mesh tablete med analizo niso razpadle.

4.2 Spreminjane hidrodinamskih pogojev na sproščanje zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanje

4.2.1 Vpliv hitrosti mešanja mešalnih elementov na sproščanje zdravilne učinkovine

Najprej smo primerjali vpliv hidrodinamskih pogojev s spreminjanjem hitrosti mešalnih elementov na sproščanje zdravilne učinkovine iz tablet. Vpliv smo preverjali ločeno na napravi 1 in napravi 2. Pri obeh vrstah naprav pa smo uporabili hitrost mešanja mešalnih elementov 50, 75, 100 in 150 obratov/minuto. Dodatno smo pri napravi 2 preverjali še vpliv hitrosti mešanja mešalnih elementov z uporabo konusnih posod in japonskih košaric, pri uporabi naprave 1, pa smo preverjali vpliv hitrosti mešanja mešalnih elementov z uporabo košaric različne gostote, 10, 40 in 100 mesh. Rezultati so prikazni v diagramih 25-30 in tabeli 6.

Za izračun podobnosti profilov sproščanja smo uporabili enačbo za izračun faktorjev razlik (f_1) in podobnosti (f_2).

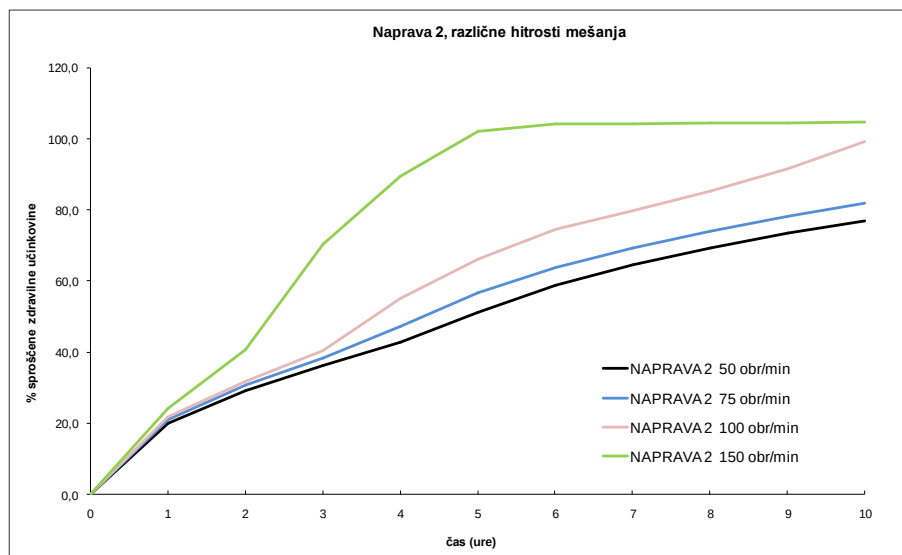


Diagram 25: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 2 in različni hitrosti mešalnih elementov.

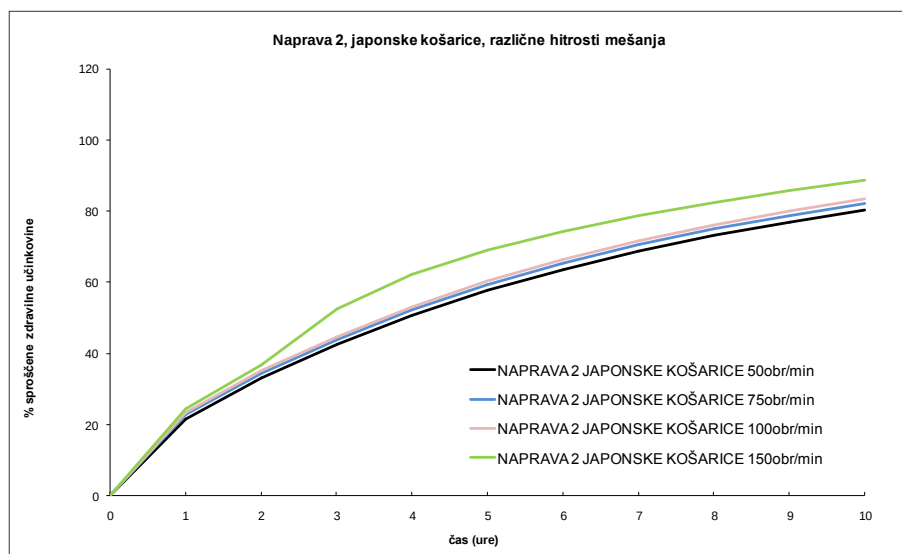


Diagram 26: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 2 z japonskimi košaricami pri različni hitrosti mešalnih elementov.

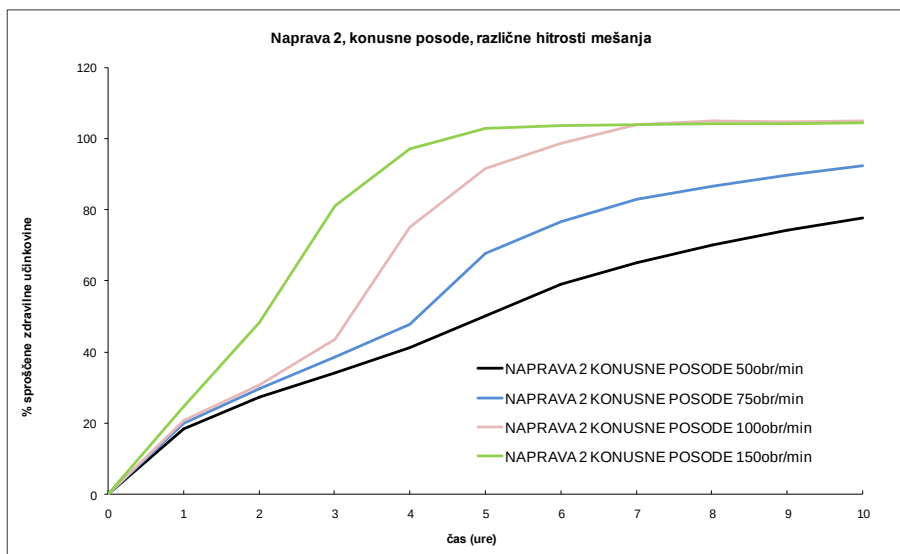


Diagram 27: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 2 s konusnimi posodami pri različni hitrosti mešalnih elementov.

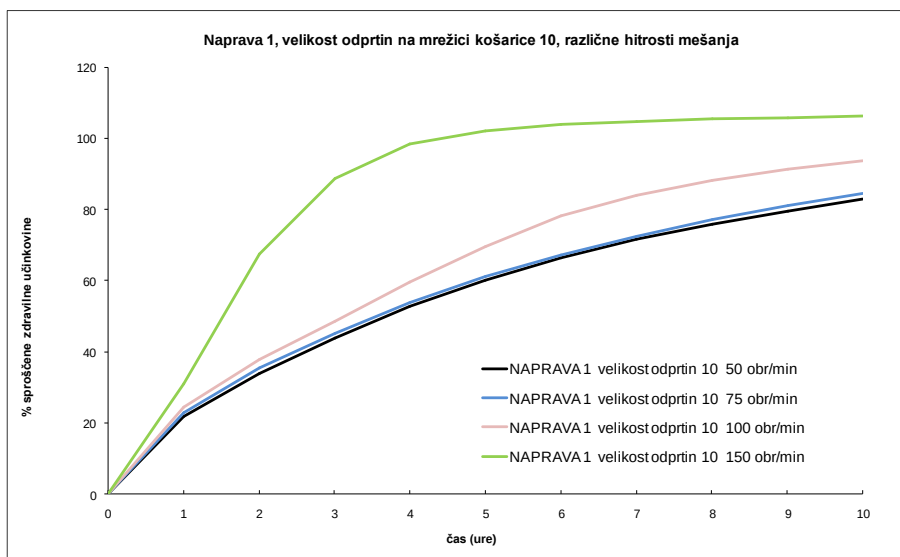


Diagram 28: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 1 z velikostjo odprtin na mrežici košarice 10 pri različni hitrosti mešalnih elementov.

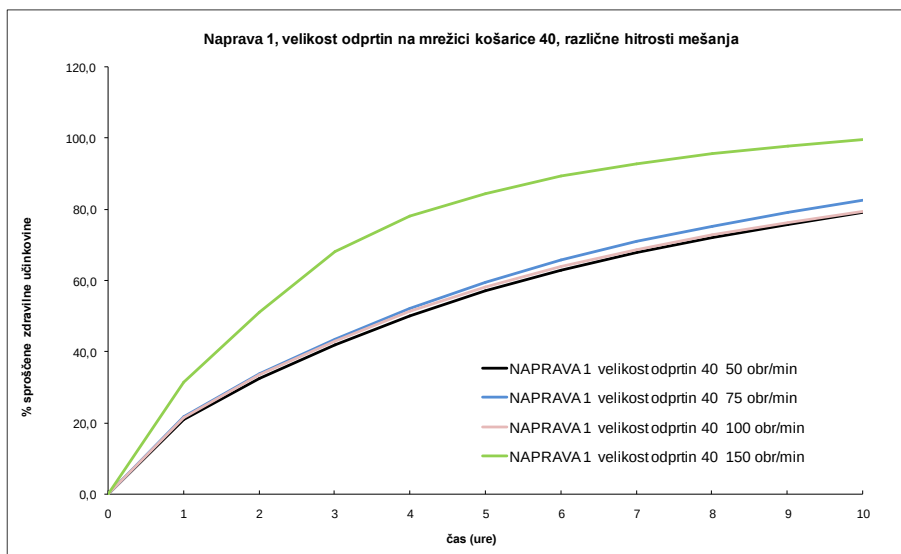


Diagram 29: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 1 z velikostjo odprtín na mrežici košarice 40 pri različni hitrosti mešalnih elementov.

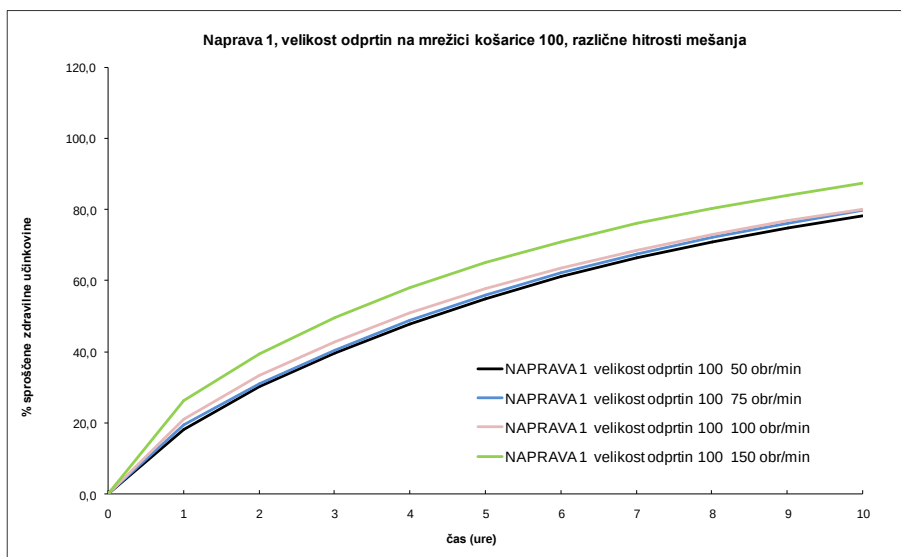


Diagram 30: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 1 z velikostjo odprtín na mrežici košarice 100 pri različni hitrosti mešalnih elementov.

Tabela 6: Izračun faktorjev podobnosti (f2) in različnosti (f1) z uporabo enake vrste naprave za sproščanje pri različnih hitrostih mešalnih elementov.

	Naprava 2, 50 obr/min	
Naprava 2, 75 obr/min	f2 = 68	f1 = 7
Naprava 2, 100 obr/min	f2 = 46	f1 = 22
Naprava 2, 150 obr/min	f2 = 26	f1 = 76
	Naprava 2, 50 obr/min, JK	
Naprava 2, 75 obr/min, JK	f2 = 86	f1 = 3
Naprava 2, 100 obr/min, JK	f2 = 77	f1 = 5
Naprava 2, 150 obr/min, JK	f2 = 52	f1 = 16
	Naprava 2, 50 obr/min, KP	
Naprava 2, 75 obr/min, KP	f2 = 45	f1 = 23
Naprava 2, 100 obr/min, KP	f2 = 31	f1 = 53
Naprava 2, 150 obr/min, KP	f2 = 21	f1 = 108
	Naprava 1, 50 obr/min, 10 MESH	
Naprava 1, 75 obr/min, 10 MESH	f2 = 90	f1 = 2
Naprava 1, 100 obr/min, 10 MESH	f2 = 53	f1 = 15
Naprava 1, 150 obr/min, 10 MESH	f2 = 24	f1 = 88
	Naprava 1, 50 obr/min, 40 MESH	
Naprava 1, 75 obr/min, 40 MESH	f2 = 78	f1 = 4
Naprava 1, 100 obr/min, 40 MESH	f2 = 94	f1 = 1
Naprava 1, 150 obr/min, 40 MESH	f2 = 31	f1 = 52
	Naprava 1, 50 obr/min, 100 MESH	
Naprava 1, 75 obr/min, 100 MESH	f2 = 90	f1 = 2
Naprava 1, 100 obr/min, 100 MESH	f2 = 78	f1 = 5
Naprava 1, 150 obr/min, 100 MESH	f2 = 51	f1 = 18

Vrednosti, ki so obarvane rdeče pomenijo, da so profili sproščanja različni oz. niso podobni profilu sproščanja na katerega primerjamo podobnost.

Iz izračunov faktorja podobnosti profilov sproščanja (f2) lahko ugotovimo, da se vpliv spremenjenih hidrodinamskih pogojev (**različne/višje hitrosti mešalnih elementov glede na najnižjo hitrost mešalnih elementov (50 obr/min)**) znatno izraža pri uporabi vreten in pri uporabi vreten s konusnimi posodami.

Pri uporabi vreten (diagram 25) je sproščanje zdravilne učinkovine pri hitrosti vrtenja 50 in 75 obratov/minuto podobno (f2=68). Profil sproščanja pa ni več podoben, ko povečamo hitrost vrtenja mešalnih elementov iz 50 obratov/minuto na 100 obratov/minuto (f2=46). Pri tej hitrosti mešalnih elementov je ena tableta po štirih urah razpadla. Pri hitrosti vrtenja

vreten 150 obratov/minuto pa so vse tablete razpadle med 4. in 5. uro. Tako je bila za sproščanje na razpolago večja površina delcev in posledično se je hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet povečala. Temu primerno, se je spremenila tudi oblika krivulje sproščanja. Posledično se je pri povečanju hitrosti mešalnih elementov na 150 obratov/minuto, zmanjšala tudi podobnost profilov sproščanja glede na hitrost vrtenja vreten 50 obratov/minuto ($f_2=26$).

Vpliva spremenjenih hidrodinamskih pogojev (s spreminjanjem hitrosti mešalnih elementov) pa ne opazimo pri uporabi vreten z japonskimi košaricami (diagram 26). Tako so profili sproščanja podobni med hitrostjo vrtenja vreten 50 in 75 obratov/minuto ($f_2=86$), 50 in 100 obratih/minuto ($f_2=77$) ter med 50 in 150 obratih/minuto ($f_2=52$). Naloga japonskih košaric je, da preprečijo plavanje farmacevtskih oblik v mediju za raztapljanje. V našem primeru so japonske košarice omogočile, da je bila tableta ves čas analize na določenem mestu kljub povečanju hitrosti mešalnih elementov. Tako so se tablete zadrževale v spodnjem območju pod vreteni na sredini posode za raztapljanje, kjer je gibanje tokov majhno. Zato povečanje hitrosti mešalnih elementov ni imelo signifikantnega vpliva na hitrost raztapljanja zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem. Pri hitrosti vrtenja vreten 150 obratov/minuto pa je ena tableta po drugi uri že razpadla. Ker je razpadla ena sama tableta, se v povprečju rezultati sproščanja niso tako spremenili, da bi bili različni oz. da bi vplivali na obliko krivulje sproščanja kot se je to zgodilo pri uporabi aparature z vreten brez japonskih košari pri hitrosti vrtenja 150 obratov/minuto. Zagotovo pa je to vpliv, ki je doprinesel skupaj z višjo hitrostjo vrtenja vreten k malo hitrejšemu sproščanju zdravilne učinkovine iz tablet.

Pri uporabi vreten s konusnimi posodami (diagram 27), profil sproščanja že ni več podoben, ko povečamo hitrost vrtenja vreten iz 50 obratov/minuto na 75 obratov/minuto. Pri tej hitrosti vrtenja vreten sta dve tableti po četrti uri razpadli. Pri hitrosti vrtenja vreten 100 obratov/minuto so vse tablete razpadle po peti uri, pri hitrosti vrtenja vreten 150 obratov/minuto pa že po tretji uri. Tako je bila za sproščanje na razpolago večja površina delcev in posledično se je hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet povečala. Temu primerno se je spremenila tudi oblika krivulje sproščanja in posledično se je spremenila

(zmanjšala) podobnost profilov sproščanja med hitrostjo vrtenja mešalnih elementov 50 in 75 obratov/minuto ($f_2=45$), 50 in 100 obratov/minuto ($f_2=31$) ter 50 in 150 obratov/minuto ($f_2=21$). Skratka, v navedenih primerih podobnosti med profili sproščanja ni. Taka sprememba med hitrostjo sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem pri različnih hitrostih vrtenja mešalnih elementov v konusnih posodah je posledica drugačne hidrodinamike za razliko od običajnih posod za raztapljanje. Zaradi obrnjenega stožca, ki je vtisnjen v dno posode za raztapljanje, pride v teh posodah do drugačnega (hitrejšega) prenosa mase v medij za raztapljanje. Posledično to vpliva na višjo hitrost sproščanja zdravilne učinkovine in s tem tudi na obliko krivulje sproščanja.

Manjšo razliko v podobnosti profilov sproščanja zdravilne učinkovine pa opazimo pri uporabi naprave 1 s košaricami gostote 10 mesh (diagram 28). Pri profilih sproščanja s košaricami gostote 10 mesh ni razlik med hitrostjo vrtenja pri 50 in 75 obratih/minuto ($f_2=90$) ter 50 in 100 obratih/minuto ($f_2=53$). Pri hitrosti vrtenja 150 obratov/minuto pa je razlika med profilom sproščanja glede na hitrost vrtenja 50 obratov/minuto ($f_2=24$). Pri hitrosti vrtenja 150 obratov/minuto so vse tablete razpadle po drugi uri. Tako je bila za sproščanje na razpolago večja površina delcev in posledično se je hitrost sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet povečala. Temu primerno se je spremenila tudi oblika krivulje sproščanja, kar posledično vpliva na manjšo podobnost profilov sproščanja glede na hitrost vrtenja mešalnih elementov 50 obratov/minuto.

Podobne profile sproščanja vidimo tudi pri uporabi naprave 1 s košaricami gostote 40 mesh (diagram 29). Ravno tako ni razlik pri profilih sproščanja s košaricami gostote 40 mesh med hitrostjo vrtenja pri 50 in 75 obratih/minuto ($f_2=78$) ter 50 in 100 obratih/minuto ($f_2=94$). Pri hitrosti vrtenja 150 obratov/minuto pa je razlika med profilom sproščanja glede na hitrost vrtenja 50 obratov/minuto ($f_2=31$). Pri hitrosti vrtenja 150 obratov/minuto so po drugi uri začele posamezne tablete razpadati. Različno kinetiko sproščanja pri visokih hitrostih vrtenja pripisujemo razpadu tablet in s tem povečanju površine, ki je na razpolago za raztapljanje. Zaradi spremenjenih hidrodinamskih pogojev (s spreminjanjem hitrosti mešalnih elementov), tudi pri uporabi naprave 1 s košaricami gostote 100 mesh ne opazimo razlik (diagram 30) (podobno kot pri vretenih z japonskimi košaricami). Tako so profili

sproščanja podobni med hitrostjo vrtenja vreten 50 in 75 obratov/minuto ($f_2=90$), 50 in 100 obratih/minuto ($f_2=78$) ter med 50 in 150 obratih/minuto ($f_2=51$). Spremenjeni pogoji hidrodinamike ne vplivajo na sproščanje zdravilne učinkovine pri uporabi naprave 1 s košaricami gostote 100. To lahko razložimo s tem, da so odprtine na košaricah skozi katere prehaja medij tako majhne, da kljub hitrejšemu vrtenju mešalnih elementov ne pride do pretoka medija skozi odprtine košaric v tolikšni meri, da bi bil vpliv na hitrejšo sproščanje zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem različen.

4.2.2 Vpliv naprave za raztapljanje na sproščanje zdravilne učinkovine

V nadaljevanju smo primerjali vpliv hidrodinamskih pogojev s spreminjanjem vrste naprav na sproščanje zdravilne učinkovine iz tablet pri enaki hitrosti vrtenja mešalnih elementov. Tako smo vpliv preverjali ločeno pri 50, 75, 100 in 150 obratih/minuto. Kot vrsto naprave pa smo uporabili napravo 2, napravo 2 z japonskimi košaricami, napravo 2 s konusnimi posodami ter napravo 1 s košaricami gostote 10, 40 in 100 mesh. Rezultati so prikazni v diagramih 31-34 in tabeli 7. Posamezni rezultati sproščanja in RSD so prikazani v tabelah od 1 do 24 (priloga). Za izračun primerjave profilov sproščanja smo uporabili enačbo za izračun faktorjev razlik (f_1) in podobnosti (f_2).

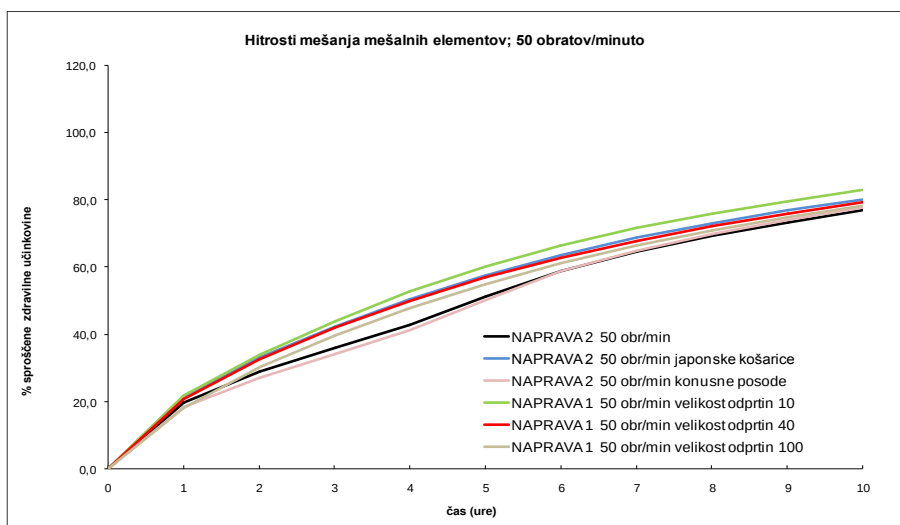


Diagram 31: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine pri uporabi različnih naprav za sproščanje (naprava 2, naprava 2 z japonskimi košaricami, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh) in z enako hitrostjo mešanja – 50 obratov/minuto.

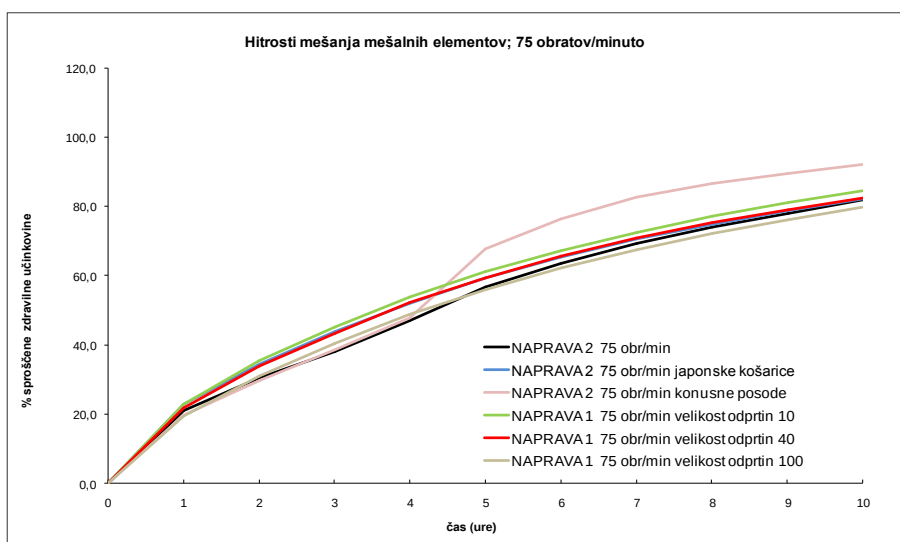


Diagram 32: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine pri uporabi različnih naprav za sproščanje (naprava 2, naprava 2 z japonskimi košaricami, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh) in z enako hitrostjo mešanja – 75 obratov/minuto.

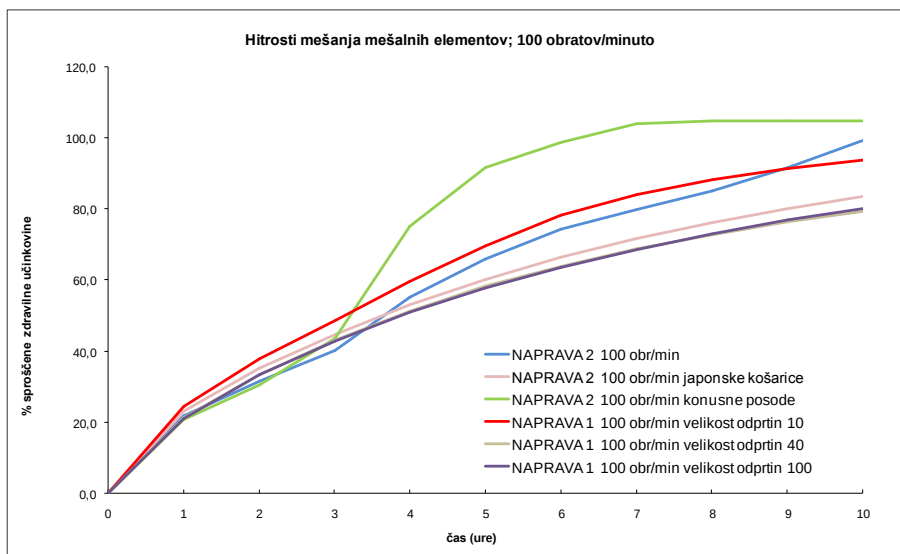


Diagram 33: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine pri uporabi različnih naprav za sproščanje (naprava 2, naprava 2 z japonskimi košaricami, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh) in z enako hitrostjo mešanja – 100 obratov/minuto.

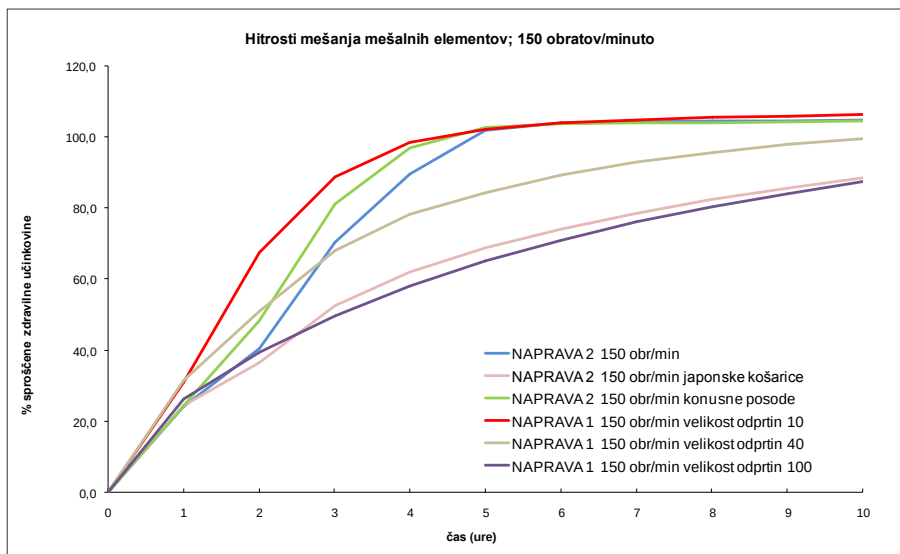


Diagram 34: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine pri uporabi različnih naprav za sproščanje (naprava 2, naprava 2 z japonskimi košaricami, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh) in z enako hitrostjo mešanja – 150 obratov/minuto.

Tabela 7: Izračun faktorjev podobnosti (f2) in različnosti (f1) profilov sproščanja z uporabo različnih vrst naprav za sproščanje (naprava 2, naprava 2 z japonskimi košaricami, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh) pri enakih hitrostih mešanja.

	Naprava 2 50 obr/min	Naprava 2 50 obr/min JK	Naprava 2 50 obr/min KP	Naprava 1 50 obr/min 10 MESH	Naprava 1 50 obr/min 40 MESH
Naprava 2, 50 obr/min	/	/	/	/	/
Naprava 2, 50 obr/min, JK	f2 = 65, f1 = 9	/	/	/	/
Naprava 2, 50 obr/min, KP	f2 = 90, f1 = 2	f2 = 62, f1 = 9	/	/	/
Naprava 1, 50 obr/min, 10 MESH	f2 = 57, f1 = 13	f2 = 80, f1 = 4	f2 = 56, f1 = 14	/	/
Naprava 1, 50 obr/min, 40 MESH	f2 = 68, f1 = 7	f2 = 95, f1 = 1	f2 = 64, f1 = 8	f2 = 75, f1 = 5	/
Naprava 1, 50 obr/min, 100 MESH	f2 = 77, f1 = 5	f2 = 78, f1 = 4	f2 = 73, f1 = 5	f2 = 66, f1 = 8	f2 = 83, f1 = 3
	Naprava 2 75 obr/min	Naprava 2 75 obr/min JK	Naprava 2 75 obr/min KP	Naprava 1 75 obr/min 10 MESH	Naprava 1 75 obr/min 40 MESH
Naprava 2, 75 obr/min	/	/	/	/	/
Naprava 2, 75 obr/min, JK	f2 = 75, f1 = 4	/	/	/	/
Naprava 2, 75 obr/min, KP	f2 = 52, f1 = 13	f2 = 54, f1 = 14	/	/	/
Naprava 1, 75 obr/min, 10 MESH	f2 = 67, f1 = 7	f2 = 84, f1 = 3	f2 = 56, f1 = 13	/	/
Naprava 1, 75 obr/min, 40 MESH	f2 = 76, f1 = 4	f2 = 98, f1 = 1	f2 = 55, f1 = 13	f2 = 85, f1 = 3	/
Naprava 1, 75 obr/min, 100 MESH	f2 = 86, f1 = 3	f2 = 75, f1 = 5	f2 = 50, f1 = 13	f2 = 66, f1 = 8	f2 = 75, f1 = 5
	Naprava 2 100 obr/min	Naprava 2 100 obr/min JK	Naprava 2 100 obr/min KP	Naprava 1 100 obr/min 10 MESH	Naprava 1 100 obr/min 40 MESH
Naprava 2, 100 obr/min	/	/	/	/	/
Naprava 2, 100 obr/min, JK	f2 = 54, f1 = 11	/	/	/	/
Naprava 2, 100 obr/min, KP	f2 = 42, f1 = 24	f2 = 38, f1 = 28	/	/	/
Naprava 1, 100 obr/min, 10 MESH	f2 = 65, f1 = 8	f2 = 53, f1 = 14	f2 = 45, f1 = 20	/	/
Naprava 1, 100 obr/min, 40 MESH	f2 = 56, f1 = 11	f2 = 77, f1 = 4	f2 = 37, f1 = 23	f2 = 46, f1 = 16	/
Naprava 1, 100 obr/min, 100 MESH	f2 = 55, f1 = 1	f2 = 77, f1 = 4	f2 = 36, f1 = 24	f2 = 47, f1 = 16	f2 = 98, f1 = 1
	Naprava 2 150 obr/min	Naprava 2 150 obr/min JK	Naprava 2 150 obr/min KP	Naprava 1 150 obr/min 10 MESH	Naprava 1 150 obr/min 40 MESH
Naprava 2, 150 obr/min	/	/	/	/	/
Naprava 2, 150 obr/min, JK	f2 = 39, f1 = 22	/	/	/	/
Naprava 2, 150 obr/min, KP	f2 = 56, f1 = 12	f2 = 32, f1 = 43	/	/	/
Naprava 1, 150 obr/min, 10 MESH	f2 = 36, f1 = 39	f2 = 28, f1 = 65	f2 = 45, f1 = 22	/	/
Naprava 1, 150 obr/min, 40 MESH	f2 = 53, f1 = 14	f2 = 42, f1 = 21	f2 = 37, f1 = 23	f2 = 46, f1 = 16	/
Naprava 1, 150 obr/min, 100 MESH	f2 = 36, f1 = 25	f2 = 76, f1 = 4	f2 = 36, f1 = 24	f2 = 47, f1 = 16	f2 = 39, f1 = 23

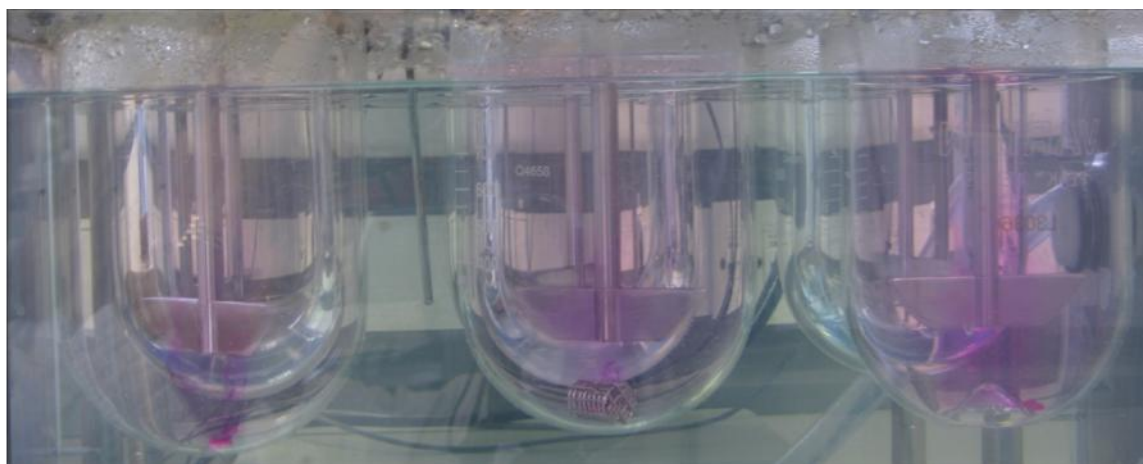
Vrednosti, ki so obarvane rdeče pomenijo, da so profili sproščanja različni oz. niso podobni profilu sproščanja na katerega primerjamo podobnost profilov.

Iz izračunov faktorja podobnosti profilov sproščanja (f_2) lahko ugotovimo, da se vpliv spremenjenih hidrodinamskih pogojev (uporaba različne vrste naprave za raztapljanje in enaka hitrost vrtenja mešalnih elementov) ne izraža pri hitrosti vrtenja mešalnih elementov 50 in 75 obratov/minuto. Pri povečanju hitrosti mešalnih elementov na 100 obratov/minuto, dobimo prve razlike med profili sproščanja pridobljenih z napravo 2 z uporabo konusnih posod in profili sproščanja pridobljenimi z ostalimi napravami (naprava 2, naprava 2 z japonskimi košaricami, naprava 1 s košaricami gostote 10, 40 in 100 mesh). Razlika pa se pojavi tudi med profili sproščanja z uporabo naprave 1 s košaricami gostote 10 mesh primerjalno na napravo 1 s košaricami gostote 40 in 100 mesh. Pri hitrosti mešalnih elementov 150 obratov/minuto dobimo podobno sproščanje zdravilne učinkovine iz tablet med napravo 2 in napravo 2 z uporabo konusnih posod, med napravo 2 in napravo 1 s košaricami gostote 40 mesh ter med napravo 2 z uporabo japonskih košaric in napravo 1 s košaricami gostote 100. Dobro primerljivost med napravo 2 z uporabo japonskih košaric in uporabo naprave 1 s košaricami gostote 100 verjetno dobimo zaradi podobne hidrodinamike oz. podobnega gibanja medija v posodi za raztapljanje. Kot smo že v uvodu omenjali, je pomembno mesto tablete v posodi za raztapljanje oz. da le-ta ostane na enakem mestu. Japonske košarice omogočajo ravno to. Tableta je "ujeta" na točno določenem mestu v posodi za raztapljanje – to je v centru dna posode pod mešalnim elementom. Tako se tableta nahaja v tako imenovani "mrtvi coni", kjer je tok medija zelo šibek. Pri uporabi košarice gostote 100 je tableta ravno tako locirana ves čas analize na enem mestu. Pri tej napravi se tableta nahaja 25mm višje od dna posode za raztapljanje. Vendar manjše odprtine na košaricah očitno ne dopuščajo hitrega pretoka medija skozi košarico. Tako sta tableti pri obeh napravah izpostavljeni približno enakim pogojem hidrodinamike, kar se odraža tudi v podobnosti profilov sproščanja. Ravno tako dobimo podobna profila sproščanja zdravilne učinkovine med uporabo naprave 2 in naprave 2 s konusnimi posodami. Konusne posode imajo v sredini dna posode vtisnjen obrnjen stožec, s čimer preprečijo nastanek stožca pri razpadu farmacevtske oblike pod vretenom. Pri napravi 2 z 150 obrati/minuto, pa se zaradi močne hidrodinamike (gibanja toka medija), "mrtva cona" pod vretenom zoži in tako je tudi tu nastanek stožca preprečen. Posledično imata obe napravi, pri vrtenju mešalnih elementov s hitrostjo 150 obratov/minuto, podobno

sproščanje zdravilne učinkovine iz tablet. Na podoben način si lahko razložimo tudi podobnost med sproščanjem zdravilne učinkovine z uporabo naprave 2 in naprave 1 s košaricami gostote 40 mesh. Kot smo že omenili se pri napravi 2 z 150 obrati/minuto, zaradi močne hidrodinamike (gibanja toka medija), "mrtva cona" pod mešalnim elementom zoži in tako prepreči nastanek stožca oz. omogoča sproščanje zdravilne učinkovine iz tablet. Naprava 1 s košaricami gostote 40 mesh ima tablete nameščene 25mm višje od dna posode za raztapljanje. Vendar so odprtine na košarici ravni dovolj velike, da dopuščajo hitrost pretoka medija skozi košarice v tolikšni meri, da so pogoji sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet pri obeh napravah podobni, kar se odraža tudi v podobnosti profilov sproščanja. V našem primeru ne moremo govoriti o nastanku stožca, ker sestava in osnovna struktura naših tablet le-tega ne omogočajo. Lahko pa rečemo, da zaradi efekta hidrodinamike (uporaba konusnih posod in zoženja "mrtve cone" pod mešalnimi elementi zaradi zvišanja hitrosti vrtenja le teh) kljub temu pride do podobnega vpliva na rezultate sproščanja zdravilne učinkovine (hitrejše/različno sproščanje), kot če bi naša farmacevtska oblika razpadla v stožec.

Za lažje razumevanje, na kakšen način se sprošča zdravilna učinkovina iz tablet s podaljšanim sproščanjem pri uporabi različnih naprav smo na osnovi literaturnih podatkov (18) izvedli še vizualni preskus sproščanja s tabletami salicilne kisline, ki so vsebovale 3% (m/m) fenolftaleina. Preskus sproščanja smo izvajali v 0,025M raztopini NaOH, s čimer smo dosegli obarvanost fenolftaleina v bazičnem mediju.

Na sliki 24 in 25 je prikazan način gibanja medija v posodah za raztapljanje pri vseh vrstah naprav. Gibanje obarvane tekočine, ki se sprošča iz testnih tablet, nam pokaže, da najhitrejše gibanje medija pri napravi 2 poteka z uporabo konusnih posod (Slika 24C), sledijo ji običajne posode (Slika 24A) in nato še uporaba japonskih košaric (Slika 24B). Pri uporabi naprave 1 pa je najhitrejše gibanje medija doseženo z uporabo košaric gostote 10 mesh (Slika 25A), sledijo košarice gostote 40 mesh (Slika 25B) in košarice gostote 100 mesh (Slika 25C). Gibanje obarvane tekočine v posodah za raztapljanje z različnimi napravami nam potrdi način gibanja medija (hidrodinamike) v posodah za raztapljanje, ki smo ga opisovali v uvodu in diskusiji zgoraj.



A

B

C

Slika 25: Prikaz procesa gibanja medija pri uporabi naprave za raztapljanje 2: A-vretena, B-vretena z japonsko košarico, C-vretena s konusno posodo.



A

B

C

Slika 26: Prikaz procesa gibanja medija pri uporabi naprave za raztapljanje 1: A-velikost odprtín na košarici 10, B- velikost odprtín na košarici 40, C- velikost odprtín na košarici 100.

4.2.3 Vpliv hidrodinamskih pogojev na sproščanje učinkovine

Izvedli smo tudi primerjavo vpliva hidrodinamskih pogojev (različne vrste naprav za raztapljanje in različne hitrosti vrtenja mešalnih elementov) na podobnost profilov sproščanja z metodo, ki se uporablja v kontroli kakovosti modelnih tablet s podaljšanim sproščanjem. Metodo izvajamo pod naslednjimi pogoji;

- naprava 2/vretena z uporabo japonskih košaric
- hitrost vrtenja mešalnih elementov: 100 obratov/minuto.

Pri ostalih metodah smo spreminjali samo vrsto naprave za sproščanje in hitrost mešanja. Ostali parametri (volumen medija in sestava ter pH medija) so ostali nespremenjeni.

Rezultati so prikazni v diagramih 35-38 in tabeli 8. Posamezni rezultati sproščanja in RSD so prikazani v tabelah od 1 do 24 (priloga). Za izračun primerjave profilov sproščanja smo uporabili enačbo za izračun faktorjev razlik (f_1) in podobnosti (f_2).

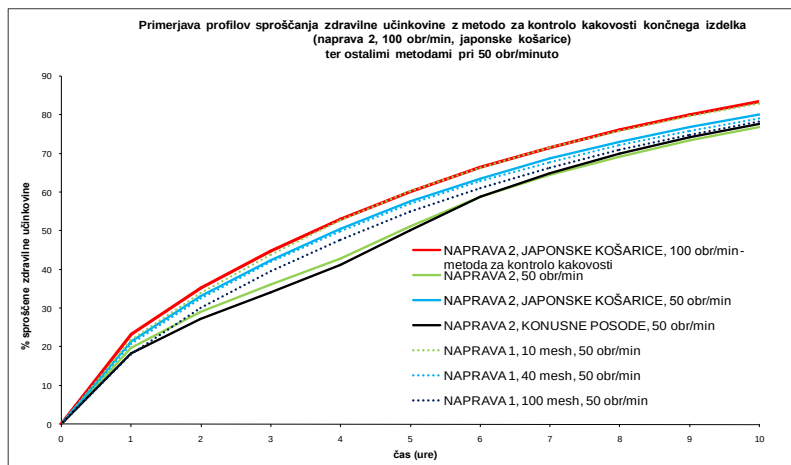


Diagram 35: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine z metodo za sproščanje zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s podaljšanim sproščanjem v kontroli kakovosti (naprava 2 z japonskimi košaricami, 100 obr/min) in ostalimi metodami (naprava 2, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh pri 50 obr/min).

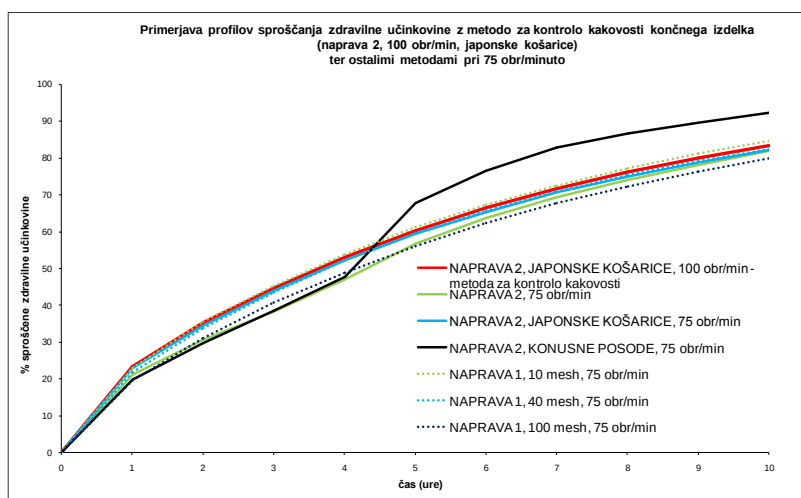


Diagram 36: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine z metodo za sproščanje zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s podaljšanim sproščanjem v kontroli kakovosti (naprava 2 z japonskimi košaricami, 100 obr/min) in ostalimi metodami (naprava 2, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh pri 75 obr/min).

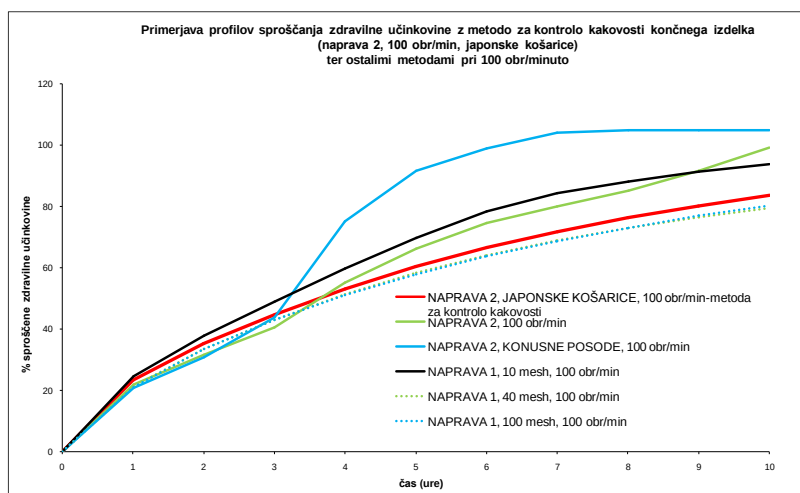


Diagram 37: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine z metodo za sproščanje zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s podaljšanim sproščanjem v kontroli kakovosti (naprava 2 z japonskimi košaricami, 100 obr/min) in ostalimi metodami (naprava 2, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh pri 100 obr/min)

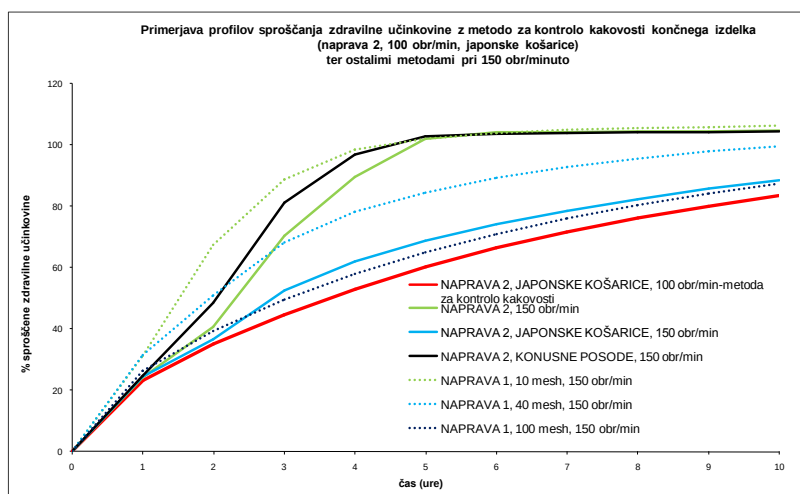


Diagram 38: Primerjava profilov sproščanja (% povprečnega sproščanja v časovni enoti) zdravilne učinkovine z metodo za sproščanje zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s podaljšanim sproščanjem v kontroli kakovosti (naprava 2 z japonskimi košaricami, 150 obr/min) in ostalimi metodami (naprava 2, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh pri 150 obr/min)

Tabela 8: Izračun faktorjev podobnosti (f_2) in različnosti (f_1) med metodo za sproščanje zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s podaljšanim sproščanjem v kontroli kakovosti končnega izdelka (naprava 2 z japonskimi košaricami, 100 obr/min) in različnimi vrstami metod za sproščanje (naprava 2, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh pri različnih hitrostih mešanja).

	Metoda za kontrolo kakovosti Naprava 2, JK, 100 obr/min	
Naprava 2, 50 obr/min	$f_2 = 56$	$f_1 = 12$
Naprava 2, 75 obr/min	$f_2 = 71$	$f_1 = 6$
Naprava 2, 100 obr/min	$f_2 = 61$	$f_1 = 10$
Naprava 2, 150 obr/min	$f_2 = 32$	$f_1 = 44$
Naprava 2, JK, 50 obr/min	$f_2 = 77$	$f_1 = 4$
Naprava 2, JK, 75 obr/min	$f_2 = 92$	$f_1 = 2$
Naprava 2, JK, 100 obr/min	/	/
Naprava 2, JK, 150 obr/min	$f_2 = 59$	$f_1 = 11$
Naprava 2, KP, 50 obr/min	$f_2 = 55$	$f_1 = 13$
Naprava 2, KP, 75 obr/min	$f_2 = 55$	$f_1 = 14$
Naprava 2, KP, 100 obr/min	$f_2 = 38$	$f_1 = 28$
Naprava 2, KP, 150 obr/min	$f_2 = 27$	$f_1 = 61$
Naprava 1, 10 mesh, 50 obr/min	$f_2 = 96$	$f_1 = 1$
Naprava 1, 10 mesh, 75 obr/min	$f_2 = 94$	$f_1 = 1$
Naprava 1, 10 mesh, 100 obr/min	$f_2 = 53$	$f_1 = 14$
Naprava 1, 10 mesh, 150 obr/min	$f_2 = 25$	$f_1 = 82$
Naprava 1, 40 mesh, 50 obr/min	$f_2 = 72$	$f_1 = 6$
Naprava 1, 40 mesh, 75 obr/min	$f_2 = 92$	$f_1 = 2$
Naprava 1, 40 mesh, 100 obr/min	$f_2 = 77$	$f_1 = 4$
Naprava 1, 40 mesh, 150 obr/min	$f_2 = 34$	$f_1 = 42$
Naprava 1, 100 mesh, 50 obr/min	$f_2 = 64$	$f_1 = 9$
Naprava 1, 100 mesh, 75 obr/min	$f_2 = 69$	$f_1 = 7$
Naprava 1, 100 mesh, 100 obr/min	$f_2 = 77$	$f_1 = 4$
Naprava 1, 100 mesh, 150 obr/min	$f_2 = 67$	$f_1 = 7$

Vrednosti, ki so obarvane rdeče pomenijo, da so profili sproščanja različni oz. niso podobni profilu sproščanja na katerega primerjamo podobnost profilov.

Pri ugotavljanju vplivov različnih hidrodinamskih pogojev na podobnost sproščanja zdravilne učinkovine z metodo za kontrolo kakovosti končnega izdelka, smo kot "referenčno metodo" izbrali profil sproščanja zdravilne učinkovine, analiziran z metodo za kontrolo kakovosti modelnih tablet, ter ga primerjali s profili sproščanja zdravilne učinkovine, analizirani z ostalimi metodami (kot testnimi metodami). Vrednosti faktorja f_2 nam pokažejo, da zaradi spremenjenih pogojev hidrodinamike ne dobimo podobnosti med profili sproščanja z metodo za kontrolo kakovosti končnega izdelka (**naprava 2, 100 obratov/minuto, japonske košarice**) ter z naslednjimi metodami:

- naprava 2, 150 obratov/minuto ($f_2=32$)
- naprava 2, 100 obratov/minuto, konusne posode ($f_2=38$)
- naprava 2, 150 obratov/minuto, konusne posode ($f_2=27$)
- naprava 1, 150 obratov/minuto, košarice gostote 10 ($f_2=25$)
- naprava 1, 150 obratov/minuto, košarice gostote 40 ($f_2=34$)

Pri uporabi zgoraj navedenih naprav in hitrosti vrtenja mešalnih elementov, se profili sproščanja zdravilne učinkovine (zaradi različnih hidrodinamskih pogojev v posodi za sproščanje) razlikujejo od profila sproščanja zdravilne učinkovine pridobljenega z metodo za kontrolo kakovosti končnega izdelka.

Iz rezultatov vidimo, da bi vse ostale metode:

- naprava 2 - 50, 75 in 100 obratov/minuto;
- naprava 2 - japonske košarice, 50, 75 in 150 obratov/minuto,
- naprava 2 - konusne posode, 50 in 75 obratov/minuto,
- naprava 1 - 10 mesh, 50, 75 in 100 obratov/minuto,
- naprava 1 - 40 mesh, 50, 75 in 100 obratov/minuto,
- naprava 1 - 100 mesh, 50, 75, 100 in 150 obratov/minuto

teoretično lahko uporabili kot alternativne metode za sproščanje zdravilne učinkovine v kontroli kakovosti končnega izdelka. Upoštevati moramo tudi dejstvo, da sama podobnost profilov sproščanja, ki jih dobimo z različnimi metodami še ne zadostuje za možnost uporabe ostalih metod kot alternativne. Pomembno je tudi to, da morajo te metode biti tudi dovolj diskriminatorne, hkrati pa morajo zagotavljati tudi dovolj natančne in točne

rezultate. Poudarimo lahko tudi napravo 2 s konusnimi posodami. Te posode niso uradni farmakopejski standard, zaradi česar niso pridobile na uveljavitvi v laboratorijih za kontrolo kakovosti. Uporabljajo se namreč le v laboratorijih za raziskovalne namene. Vendar nam rezultati sproščanja kažejo, da bi jih z določenimi omejitvami (predvsem hitrost mešalnih elementov) teoretično lahko uporabili kot alternativo klasičnim posodam.

4.2.4 Analiza kinetike sproščanja

Za spremljanje kinetike sproščanja zdravilne učinkovine smo izbrali model 0. in 1. reda. Za omenjeni kinetiki sproščanja smo se odločili, ker ena od njiju (0. red) predstavlja "idealni model" podaljšanega sproščanja, drugi (1. red), pa sledijo farmacevtske oblike z vgrajenimi vodotopnimi zdravilnimi učinkovinami v poroznem ogrodju. Ustreznost sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem modeloma 0. in 1. reda smo analizirali s pomočjo linearne regresije. Pri kinetiki 1. reda je bila potrebna še logaritemska transformacija podatkov. Pri določenih primerih, ko so vse tablete po določenem času "razpadle", smo za izračun ustreznosti modela kinetike sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet upoštevali skrajšano časovno območje. Kljub ogrodni strukturi tablet začetno raztapljanje učinkovine včasih poteka hitreje, ker je pot difuzije učinkovine iz tablete na začetku krajša. Posledično dobimo začetni "skok" v profilu raztapljanja, ki se na regresijskih premicah odraža kot pozitiven odsek na ordinatni osi. Prav tako je časovno območje, ki ga upoštevamo za izračun kinetike sproščanja odvisno od časa, v katerem poteka sproščanje zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike s podaljšanim sproščanjem. V primerih, ko so posamezne farmacevtske oblike med analizo sproščanja "razpadle", le-teh nismo upoštevali za izračun kinetike. V primerih, ko so vse farmacevtske oblike med analizo sproščanja pri določenem času "razpadle" nismo upoštevali celotnega časovnega območja za izračun.

Poleg krivulj, ki ponazarjajo profile sproščanja (rdeča krivulja), so na diagramih od 39-62 podane tudi izračunane linearne regresijske premice ($y=k \cdot x + n$), ki nakazujejo profile sproščanja, ki ustrezajo kinetiki enemu od dveh modelov sproščanja (0. red in 1. red).

Izračunali smo tudi kvadrate Pearsonovih korelacijskih koeficientov (R^2), s katerimi smo ugotavljali prilagajanje eksperimentalnih podatkov poskusom sproščanja kinetikam 0. in 1. reda (za posamezne poskuse so podani na diagramih od 39-62). Višji R^2 predstavlja boljšo primerljivost kinetike sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet z enim od preučevanih kinetičnih modelov (0. red oz. 1. red). Korelacijski koeficienti so tudi zbrani v tabeli 9. Računali smo tudi konstante hitrosti sproščanja, ki so zbrane v tabeli 10.

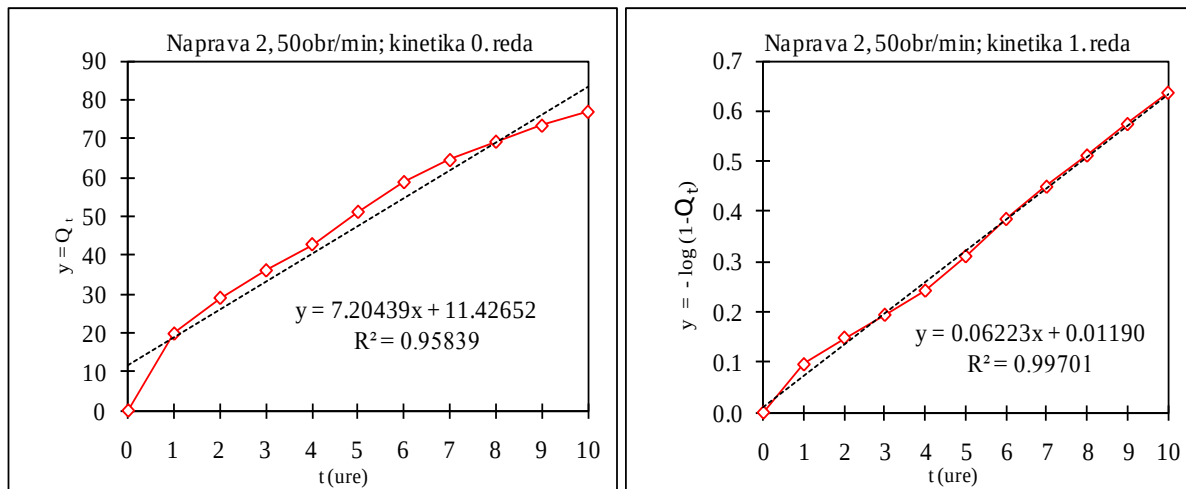


Diagram 39: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2, 50 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

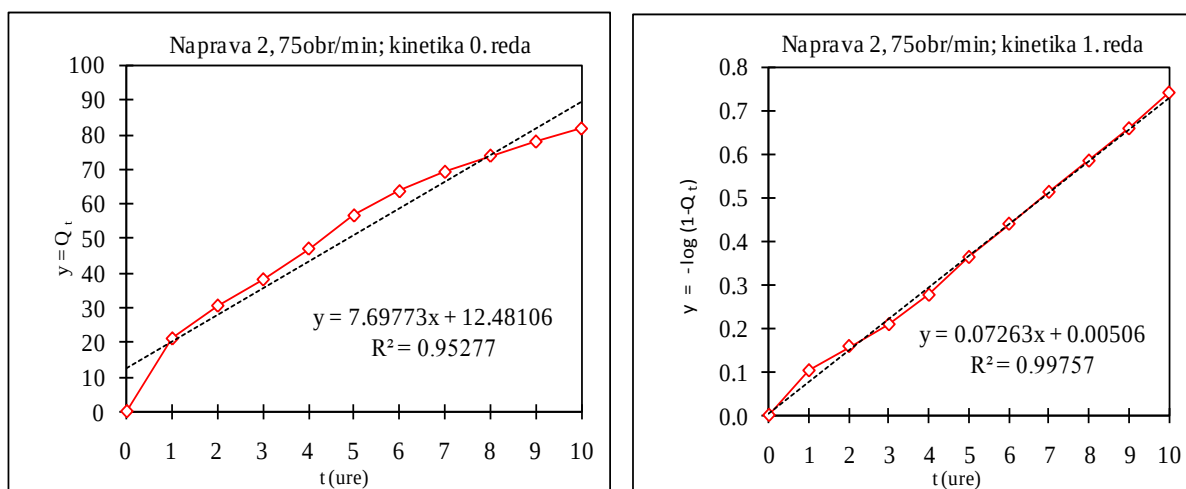


Diagram 40: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2, 75 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

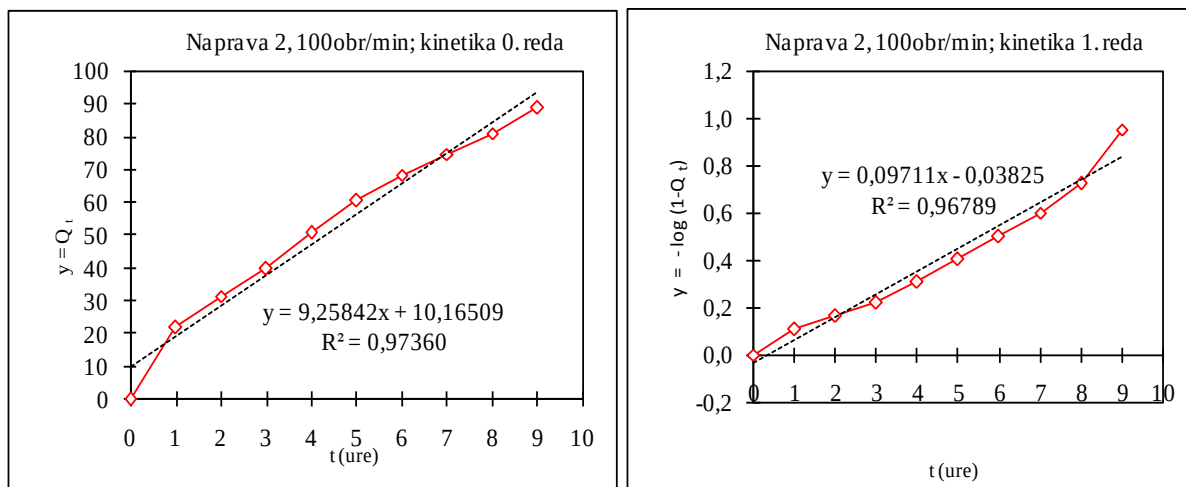


Diagram 41: Primerjava profilov sproščanja (povprečje petih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2, 100 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

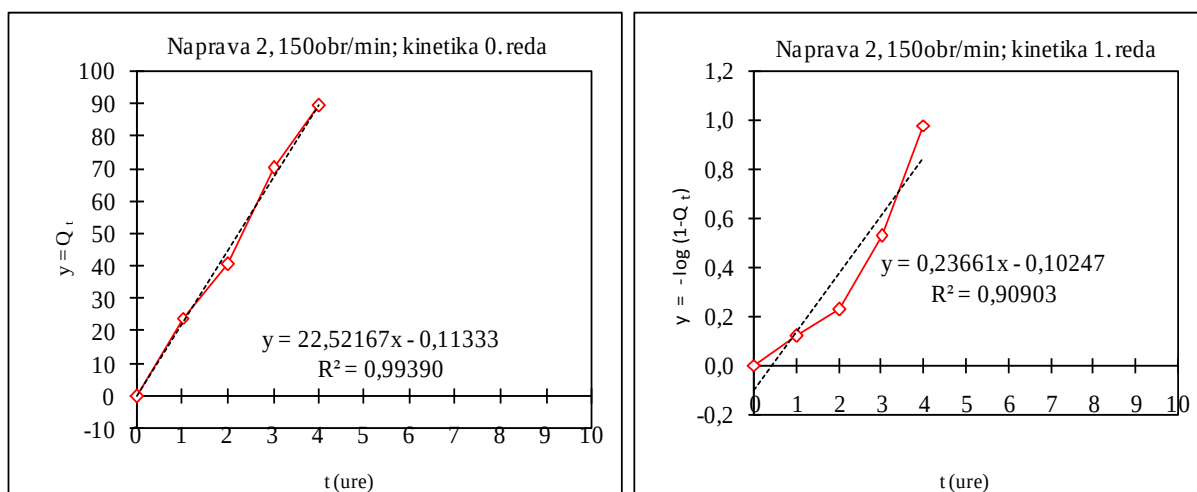


Diagram 42: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2, 150 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

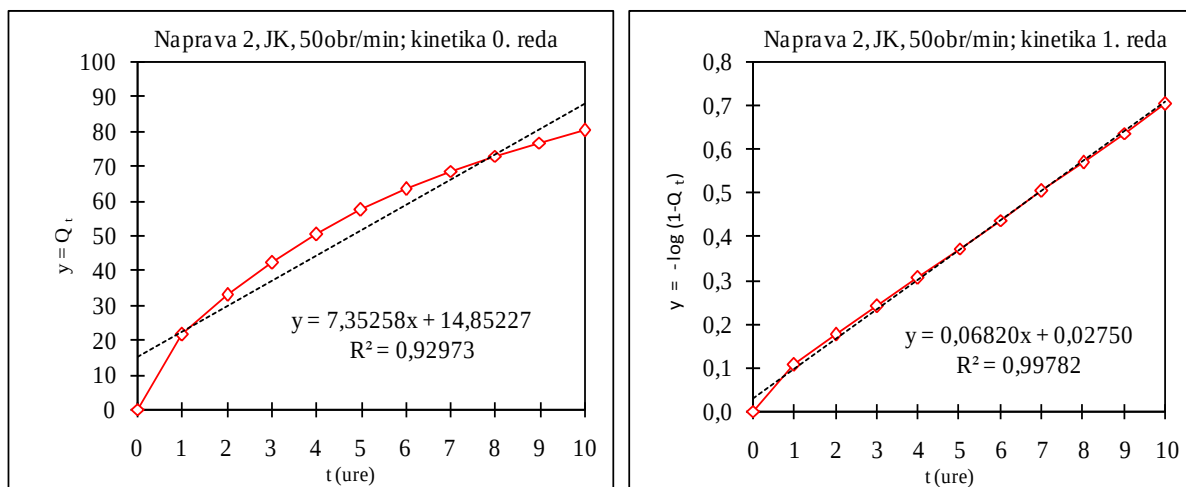


Diagram 43: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2 z japonskimi košaricami, 50 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

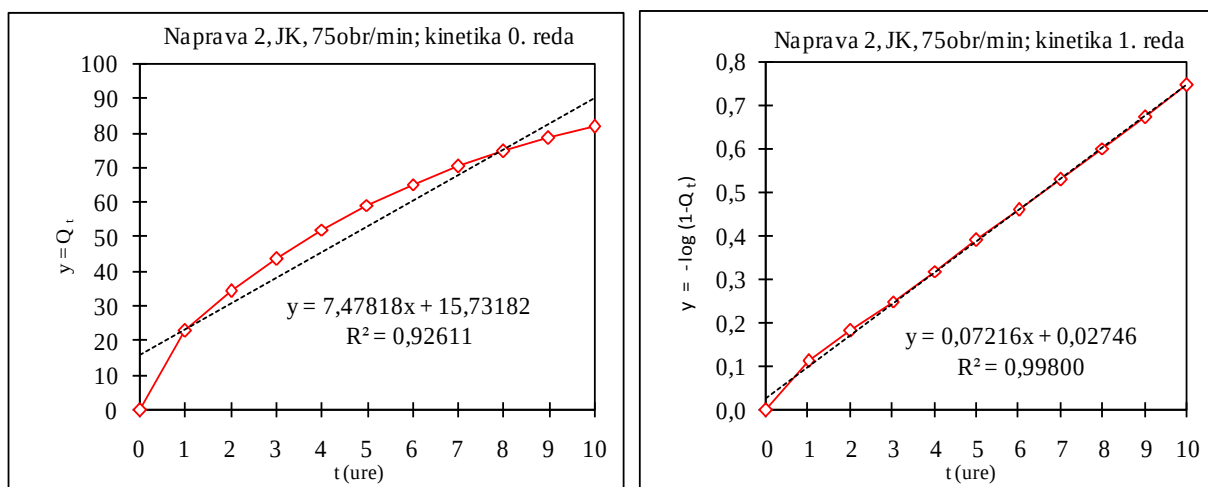


Diagram 44: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2 z japonskimi košaricami, 75 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

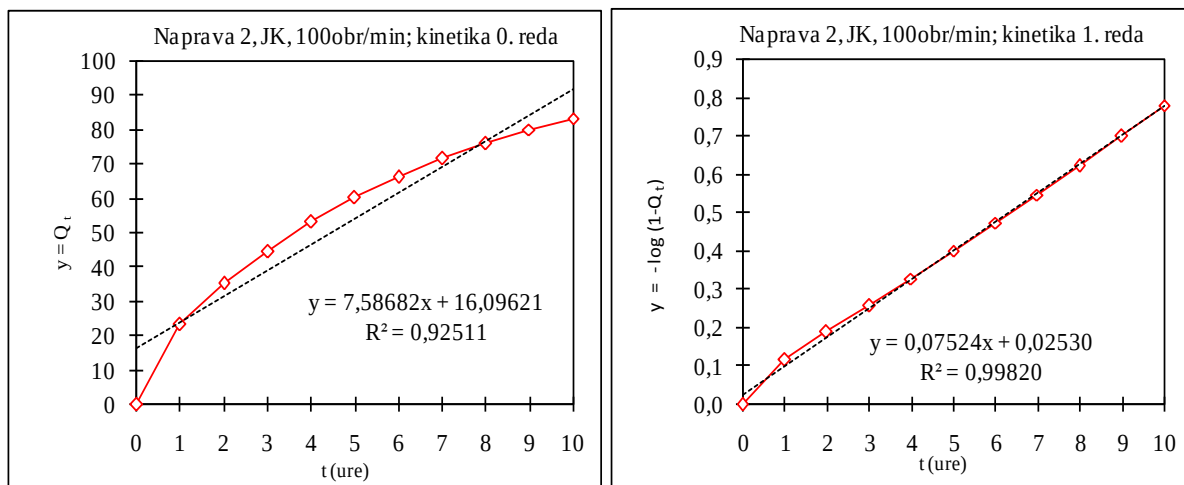


Diagram 45: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2 z japonskimi košaricami, 100 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

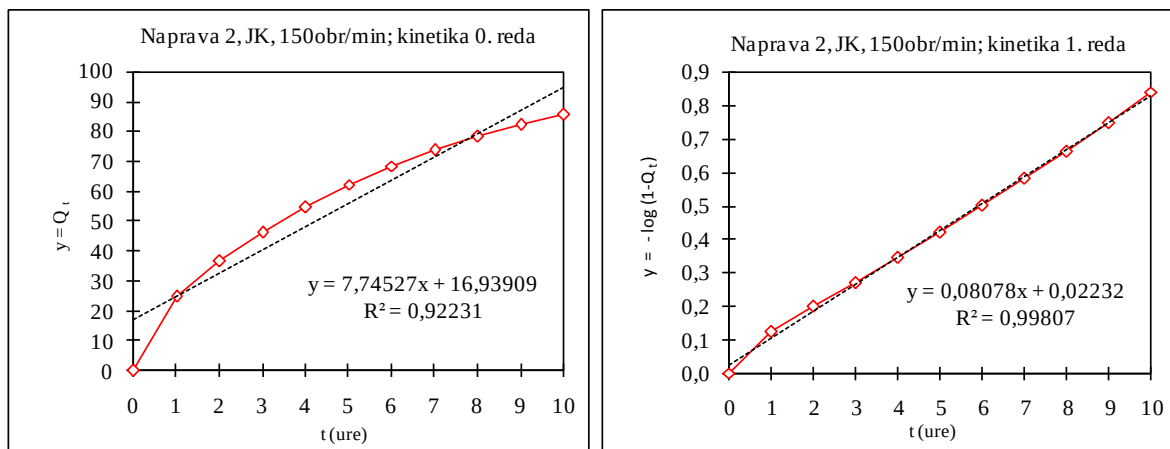


Diagram 46: Primerjava profilov sproščanja (povprečje petih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2 z japonskimi košaricami, 150 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

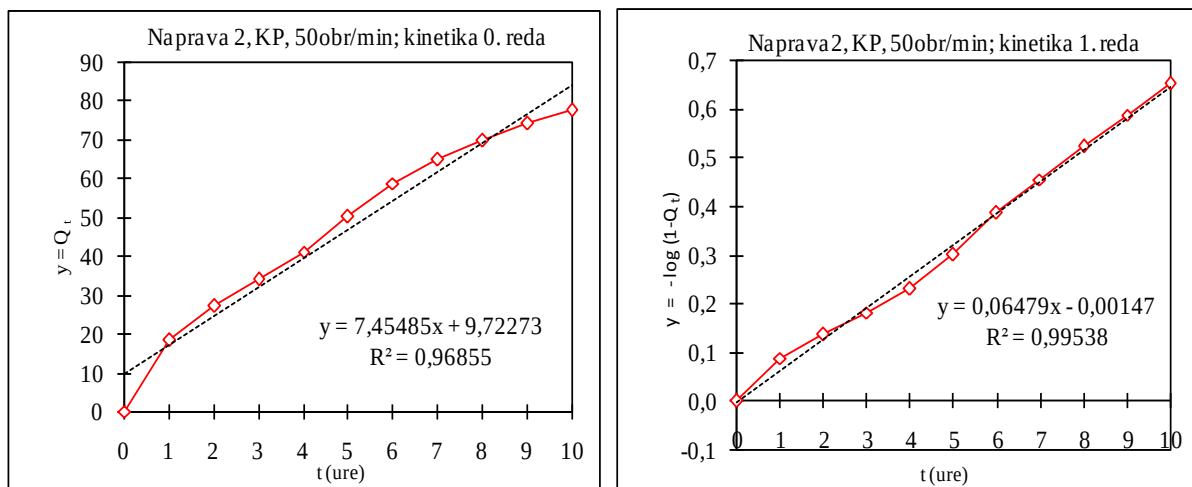


Diagram 47: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2 s konusnimi posodami, 50 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

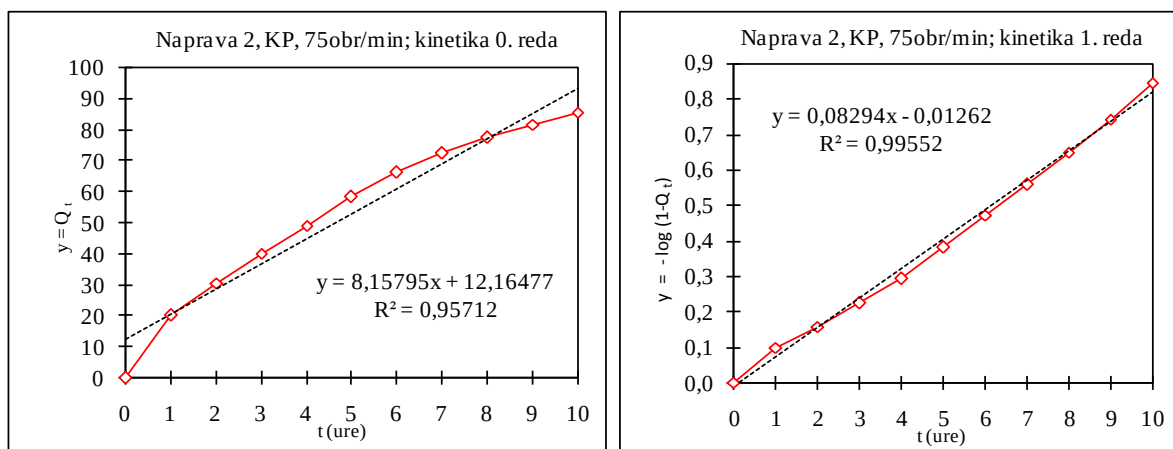


Diagram 48: Primerjava profilov sproščanja (povprečje štirih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2 s konusnimi posodami, 75 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

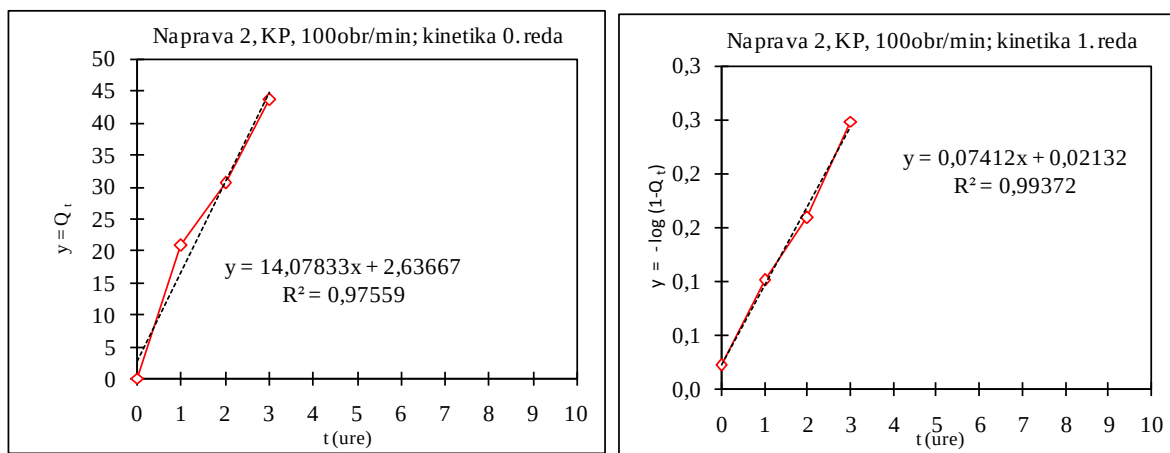


Diagram 49: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2 s konusnimi posodami, 100 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

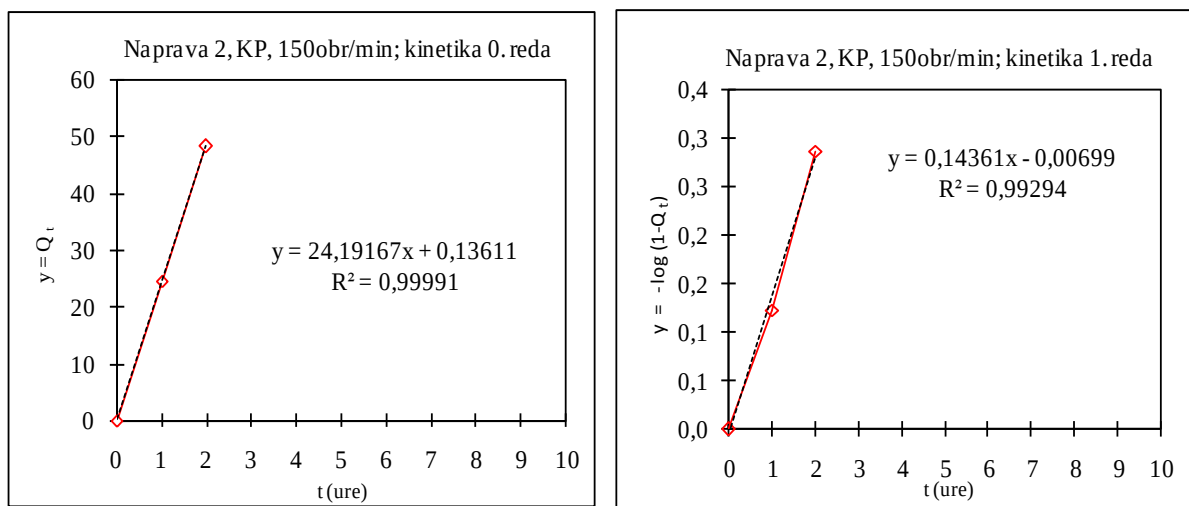


Diagram 50: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 2 s konusnimi posodami, 150 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

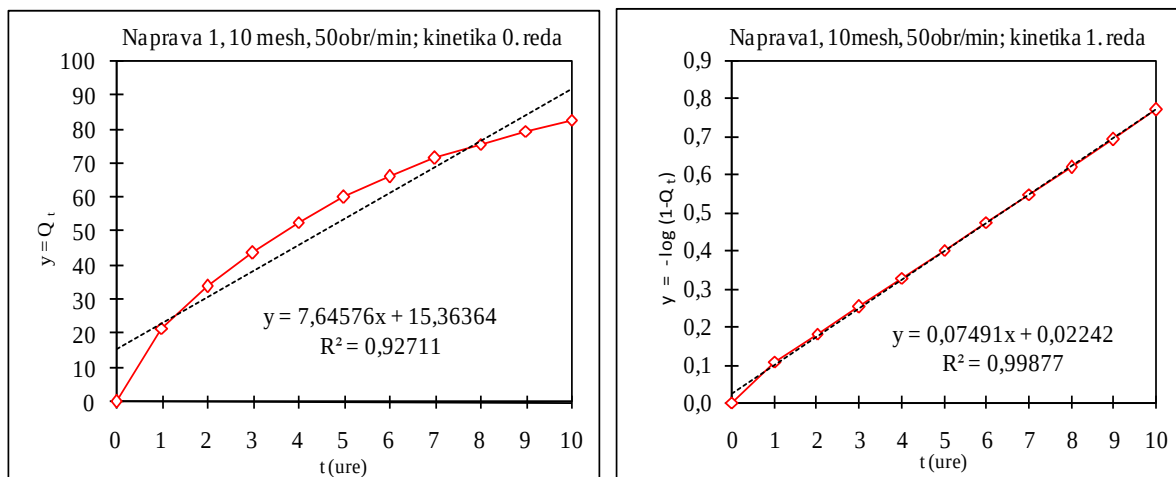


Diagram 51: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 10 mesh, 50 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

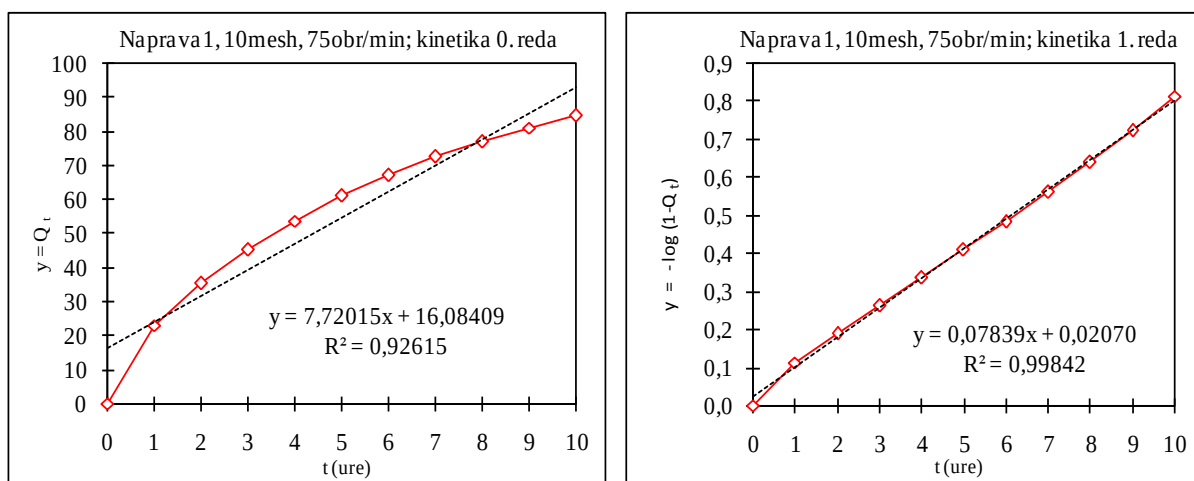


Diagram 52: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 10 mesh, 75 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

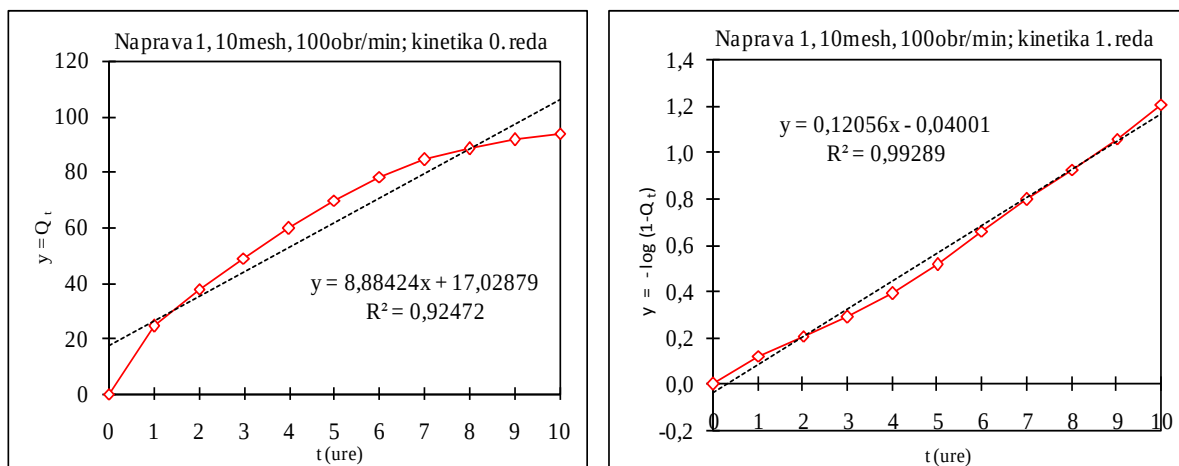


Diagram 53: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 10 mesh, 100 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

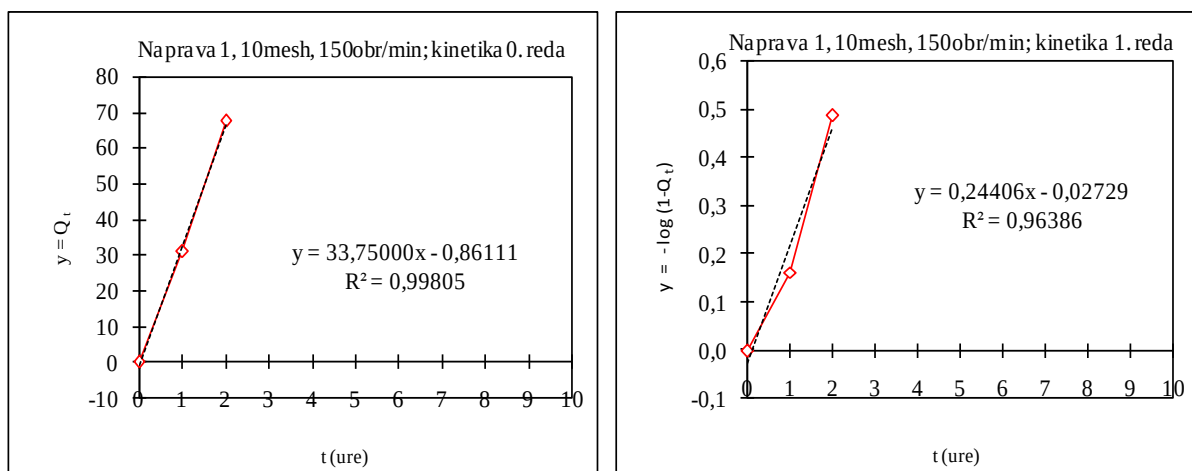


Diagram 54: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 10 mesh, 150 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

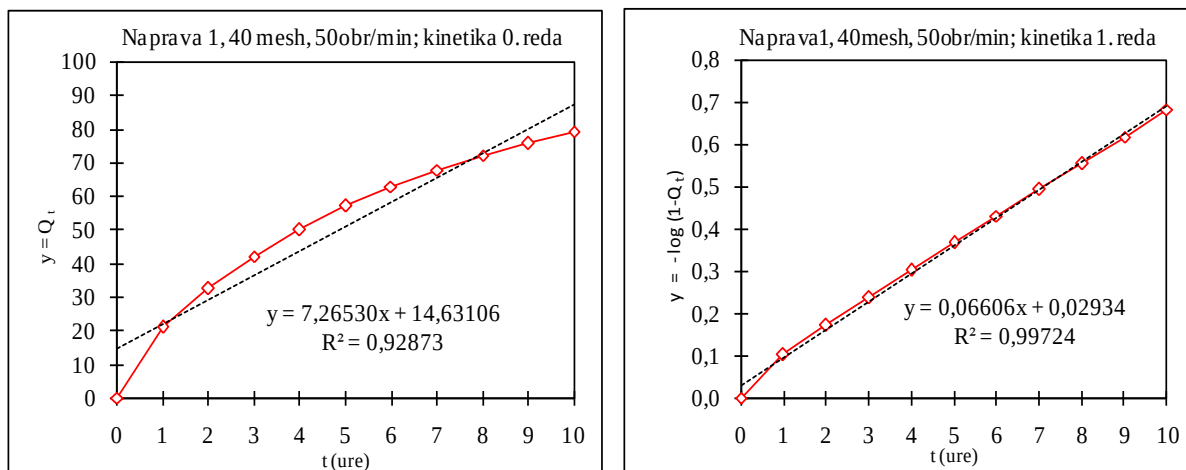


Diagram 55: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 40 mesh, 50 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

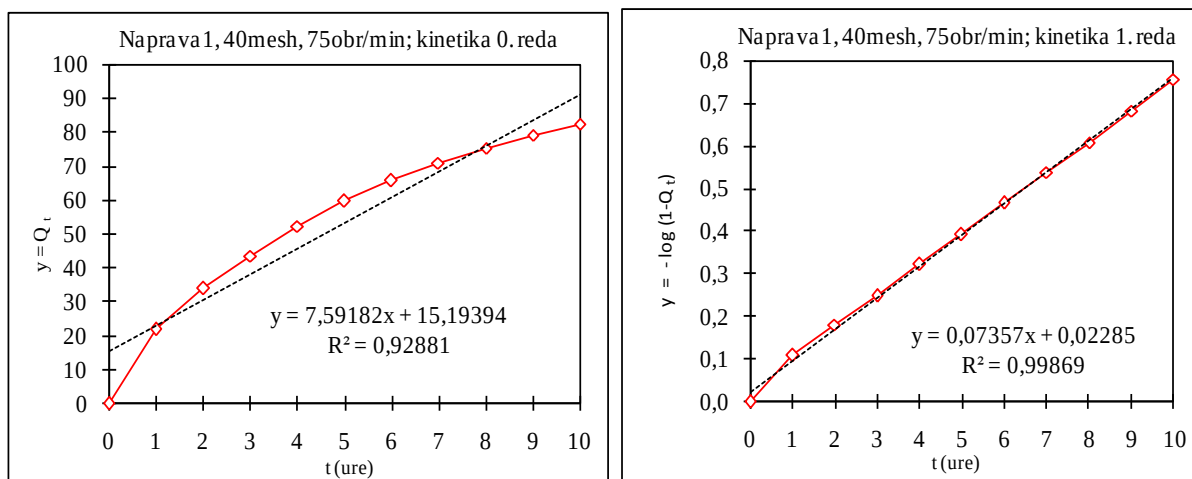


Diagram 56: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 40 mesh, 75 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

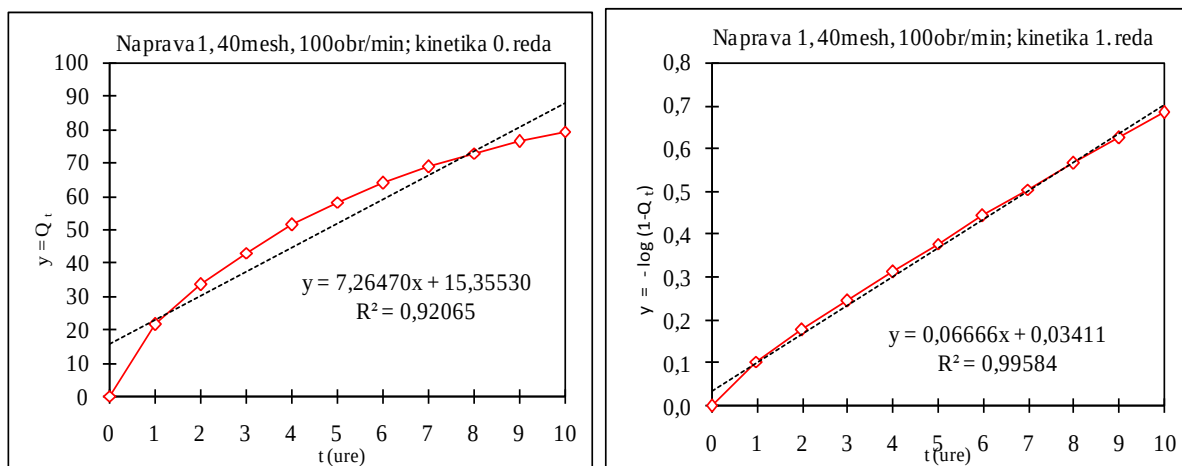


Diagram 57: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 40 mesh, 100 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

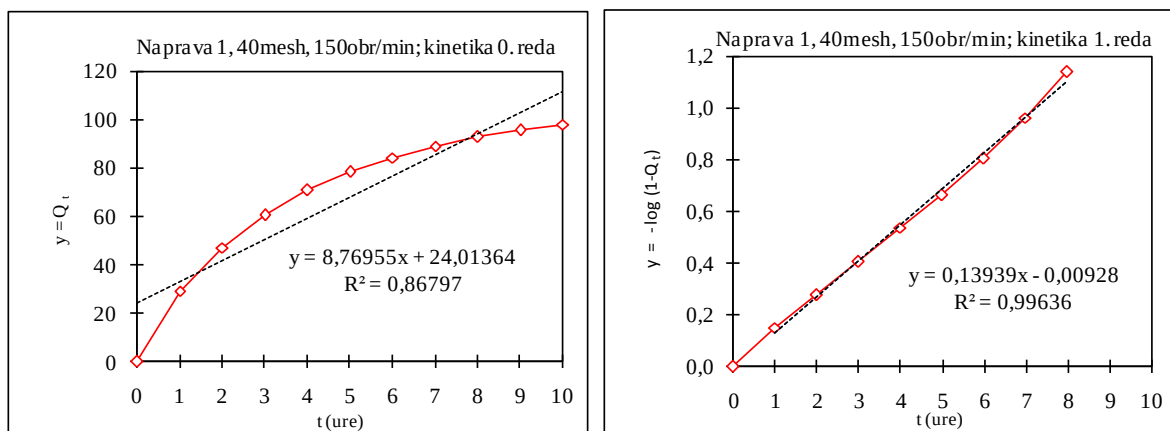


Diagram 58: Primerjava profilov sproščanja (povprečje treh tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 40 mesh, 150 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

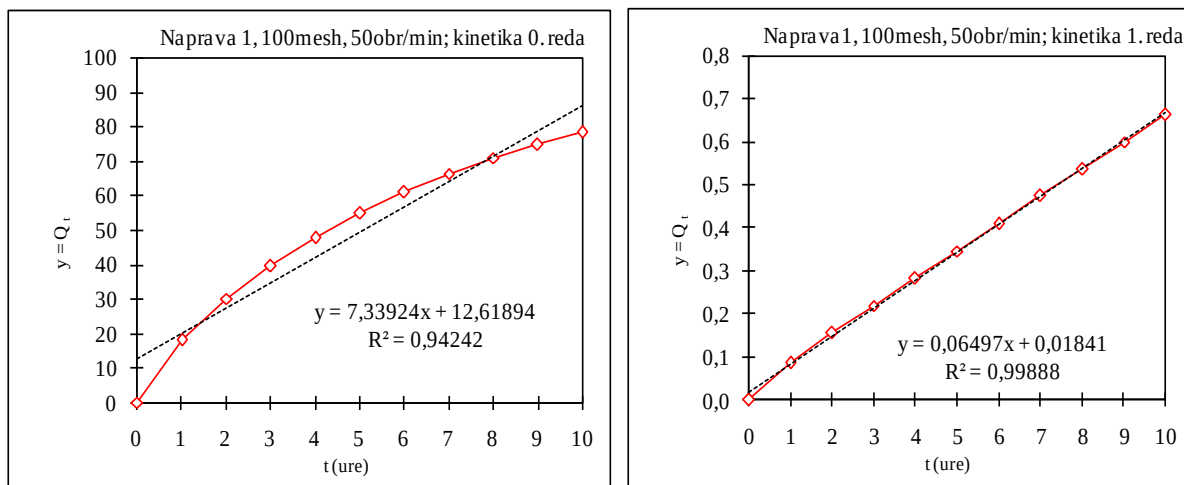


Diagram 59: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 100 mesh, 50 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

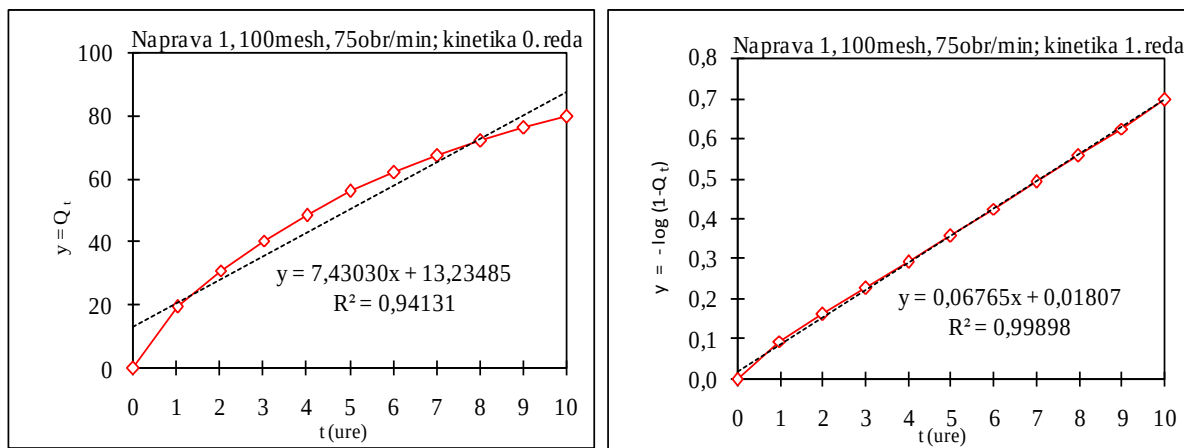


Diagram 60: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 100 mesh, 75 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

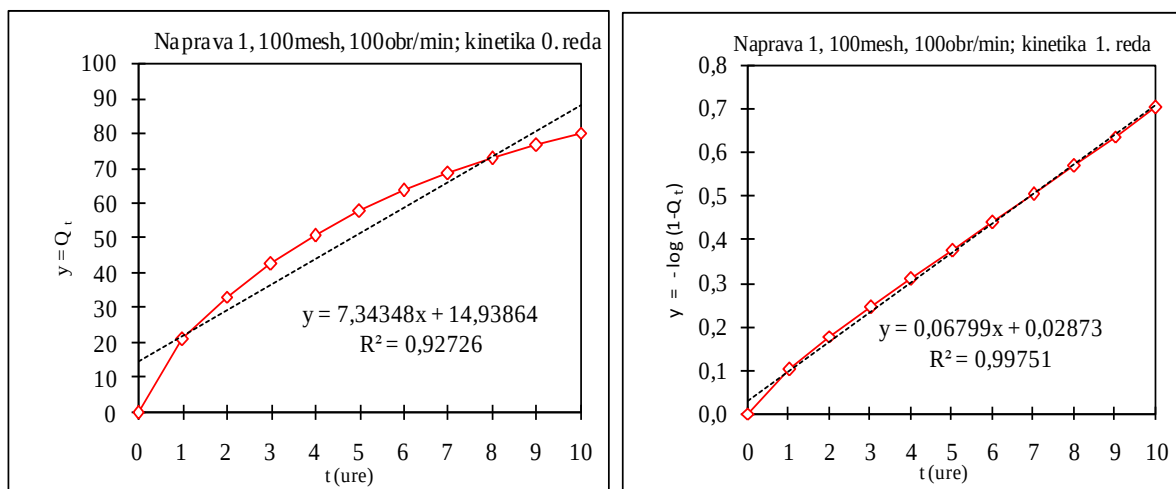


Diagram 61: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 100 mesh, 100 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

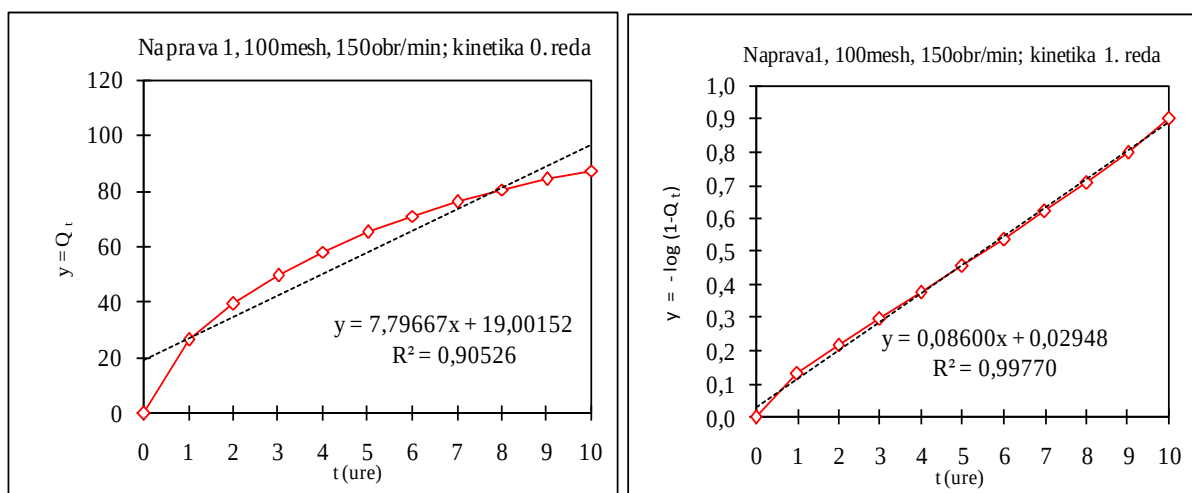


Diagram 62: Primerjava profilov sproščanja (povprečje šestih tablet) zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda (rdeča črta) pri uporabi naprave 1, košarice 100 mesh, 150 obr/min. Prikazane so tudi izračunane linearne regresijske premice (črna črtkana črta).

Tabela 9: Koeficienti korelacije (R^2) poskusov sproščanja zdravilne učinkovine z uporabo različnih vrst naprav za sproščanje (naprava 2, naprava 2 z japonskimi košaricami, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh) pri različnih hitrostih mešanja (50, 75, 100, 150 obr/min) glede na različna modela kinetike sproščanja (0. red in 1. red).

	0. red	1. red
Naprava 2, 50 obr/min	0,958	0,997
Naprava 2, 75 obr/min	0,953	0,998
Naprava 2, 100 obr/min	0,974	0,968
Naprava 2, 150 obr/min	0,994	0,909
Naprava 2, 50 obr/min, JK	0,930	0,998
Naprava 2, 75 obr/min, JK	0,926	0,998
Naprava 2, 100 obr/min, JK	0,925	0,982
Naprava 2, 150 obr/min, JK	0,922	0,998
Naprava 2, 50 obr/min, KP	0,968	0,995
Naprava 2, 75 obr/min, KP	0,957	0,995
Naprava 2, 100 obr/min, KP	0,975	0,994
Naprava 2, 150 obr/min, KP	0,994	0,993
Naprava 1, 50 obr/min, 10 MESH	0,927	0,999
Naprava 1, 75 obr/min, 10 MESH	0,926	0,998
Naprava 1, 100 obr/min, 10 MESH	0,925	0,993
Naprava 1, 150 obr/min, 10 MESH	0,998	0,964
Naprava 1, 50 obr/min, 40 MESH	0,929	0,997
Naprava 1, 75 obr/min, 40 MESH	0,929	0,999
Naprava 1, 100 obr/min, 40 MESH	0,921	0,996
Naprava 1, 150 obr/min, 40 MESH	0,818	0,998
Naprava 1, 50 obr/min, 100 MESH	0,942	0,999
Naprava 1, 75 obr/min, 100 MESH	0,941	0,999
Naprava 1, 100 obr/min, 100 MESH	0,927	0,997
Naprava 1, 150 obr/min, 100 MESH	0,905	0,998

Vrednosti (R^2), ki so odebeljene pomenijo, kateri kinetiki sproščanja ustrezajo profili sproščanja.

Tabela 10: Konstante hitrosti sproščanja za poskuse sproščanja zdravilne učinkovine z uporabo različnih vrst naprav za sproščanje (naprava 2, naprava 2 z japonskimi košaricami, naprava 2 s konusnimi posodami, naprava 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh) pri različnih hitrostih mešanja (50, 75, 100, 150 obr/min) glede na različna modela kinetike sproščanja (0. red in 1. red).

	0. red (%/h)	1. red (1/h)
Naprava 2, 50 obr/min	7,204	0,06223
Naprava 2, 75 obr/min	7,698	0,07263
Naprava 2, 100 obr/min	9,039	0,08733
Naprava 2, 150 obr/min	22,524	0,2366
Naprava 2, 50 obr/min, JK	7,352	0,06820
Naprava 2, 75 obr/min, JK	7,478	0,07216
Naprava 2, 100 obr/min, JK	7,587	0,07524
Naprava 2, 150 obr/min, JK	7,745	0,08078
Naprava 2, 50 obr/min, KP	7,455	0,06479
Naprava 2, 75 obr/min, KP	8,158	0,08294
Naprava 2, 100 obr/min, KP	14,078	0,07412
Naprava 2, 150 obr/min, KP	24,191	0,1432
Naprava 1, 50 obr/min, 10 MESH	7,646	0,07491
Naprava 1, 75 obr/min, 10 MESH	7,720	0,07839
Naprava 1, 100 obr/min, 10 MESH	8,884	0,1206
Naprava 1, 150 obr/min, 10 MESH	33,75	0,2441
Naprava 1, 50 obr/min, 40 MESH	7,265	0,06606
Naprava 1, 75 obr/min, 40 MESH	7,592	0,07357
Naprava 1, 100 obr/min, 40 MESH	7,265	0,06666
Naprava 1, 150 obr/min, 40 MESH	8,700	0,1394
Naprava 1, 50 obr/min, 100 MESH	7,339	0,06497
Naprava 1, 75 obr/min, 100 MESH	7,430	0,06765
Naprava 1, 100 obr/min, 100 MESH	7,343	0,06799
Naprava 1, 150 obr/min, 100 MESH	7,797	0,08600

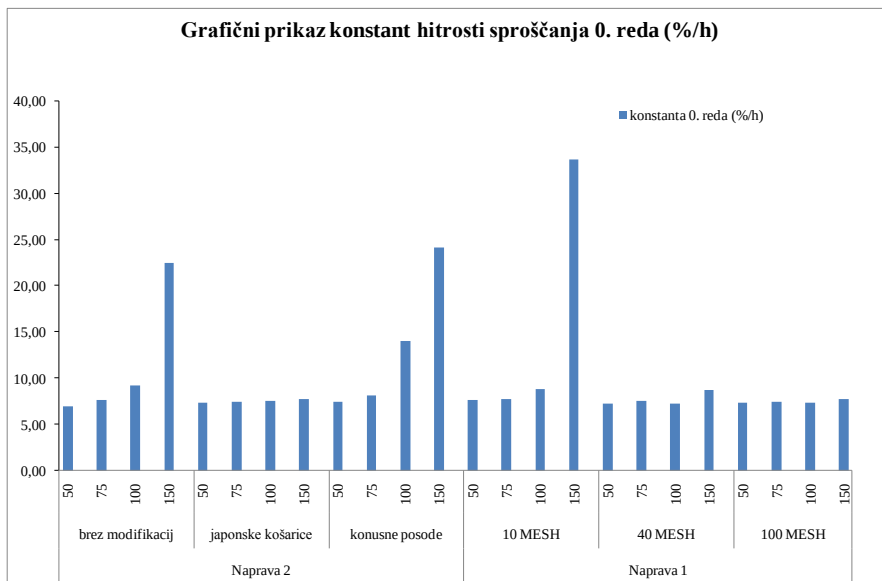


Diagram 63: Grafični prikaz konstant hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. reda pri uporabi naprave 2, naprave 2 z japonskimi košaricami, naprave 2 s konusnimi posodami, naprave 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh pri 50, 75, 100 in 150 obr/min.

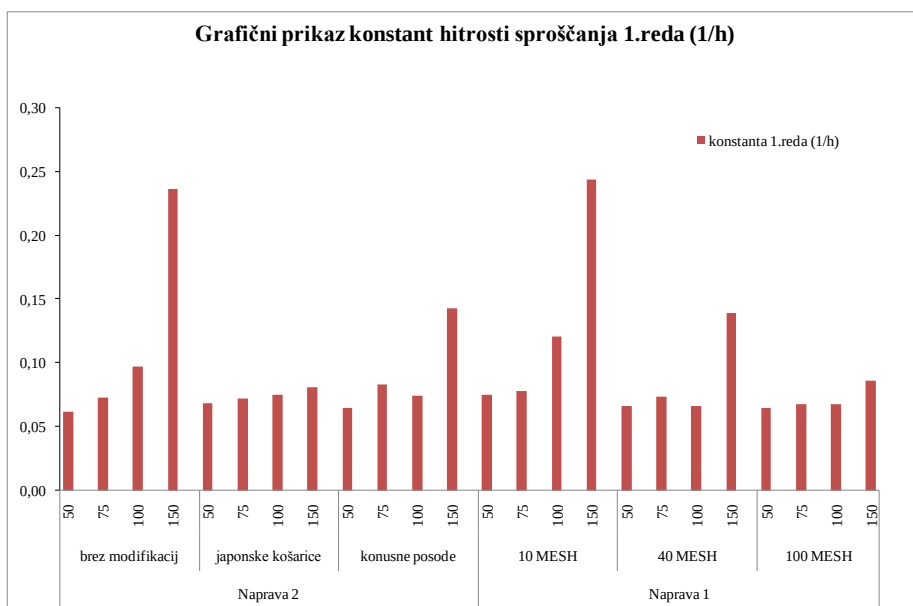


Diagram 64: Grafični prikaz konstant hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 1. reda pri uporabi naprave 2, naprave 2 z japonskimi košaricami, naprave 2 s konusnimi posodami, naprave 1 s košaricami gostote 10 mesh, 40 mesh ter 100 mesh pri 50, 75, 100 in 150 obr/min.

Rezultati v tabeli 9 kažejo, da sproščanje iz modelnih tablet bolje opisuje kinetika 1. reda. V določenih primerih so posamezne tablete delno razpadle, zato le-teh nismo upoštevali za izračun konstante hitrosti sproščanja in koeficienta korelacije. V primerih, ko so vse farmacevtske oblike med analizo sproščanja pri določenem času "razpadle" nismo upoštevali celotnega časovnega območja za izračun konstante hitrosti sproščanja in koeficienta korelacije. Konstante hitrosti sproščanja so na napravi 2 z modifikacijami (konusne posode, japonske košarice) ali brez njih večje pri višjih obratih mešanja, saj le-ti pomenijo večje hidrodinamske obremenitve (diagram 63 in 64). Pri napravi 1 se povečanje hitrosti sproščanja postopno povečuje s hitrostjo vrtenja le pri 10 mesh košaricah in 100 mesh, pri 40 mesh pa ne. Do delnega razpada tablet je prišlo pri napravi 2, 100 obratov/minuto (razpadla ena tableta po četrti uri), pri napravi 2 z modifikacijo – konusne posode, 75 obratov/minuto (razpadli dve tableti po četrti uri), pri napravi 2 z modifikacijo – japonske košarice, 150 obratov/minuto (razpadla ena tableta po drugi uri) in pri napravi 1-40 mesh košarice, 150 obratov/minuto (razpadli dve tableti po tretji uri). Do razpada vseh tablet pa je prišlo pri napravi 2, 100 obratov/minuto (tablete razpadle po deveti uri), pri napravi 2, 150 obratov/minuto (tablete razpadle po četrti uri), pri napravi 2 z modifikacijo – konusne posode, 100 obratov/minuto (tablete razpadle po četrti uri) in 150 obratov/minuto (tablete razpadle po tretji uri) ter pri napravi 1-10 mesh košarice, 150 obratov/minuto (tablete razpadle po drugi uri). V primerih ko so razpadle vse tablete, se je konstanta hitrosti sproščanja povečala. Za primer navajamo napravo za sproščanje 2 s konusnimi posodami pri 150 obe/min (diagram 66: $k_{1-1.\text{reda}} \text{ pred "razpadom"} = 0,992$, $k_{2-1.\text{reda}} \text{ po "razpadu"} = 1,00$). Hkrati pa v teh primerih sproščanje iz modelnih tablet bolje opisuje kinetika 0. reda (diagram 65: $R^2_{1.\text{reda}} = 0,658$, $R^2_{0.\text{reda}} = 0,721$). Glede na vrednosti izračunanih kvadratov Pearsonovih korelacijskih koeficientov (R^2), s katerimi smo ugotavljali prilagajanje eksperimentalnih podatkov poskusom sproščanja kinetikam 0. in 1. reda ne moremo govoriti o dobri korelaciji. Zato smo se v primerih, ko so modelne tablete v določenem času "razpadle" odločili, da za izračun R^2 in k upoštevamo samo časovno območje do razpada modelnih tablet. Kljub temu pa menim, da lahko te razlike (povečanje konstante hitrosti sproščanja in "razpad" modelnih tablet) pripisujemo večji hidrodinamski obremenitvi.

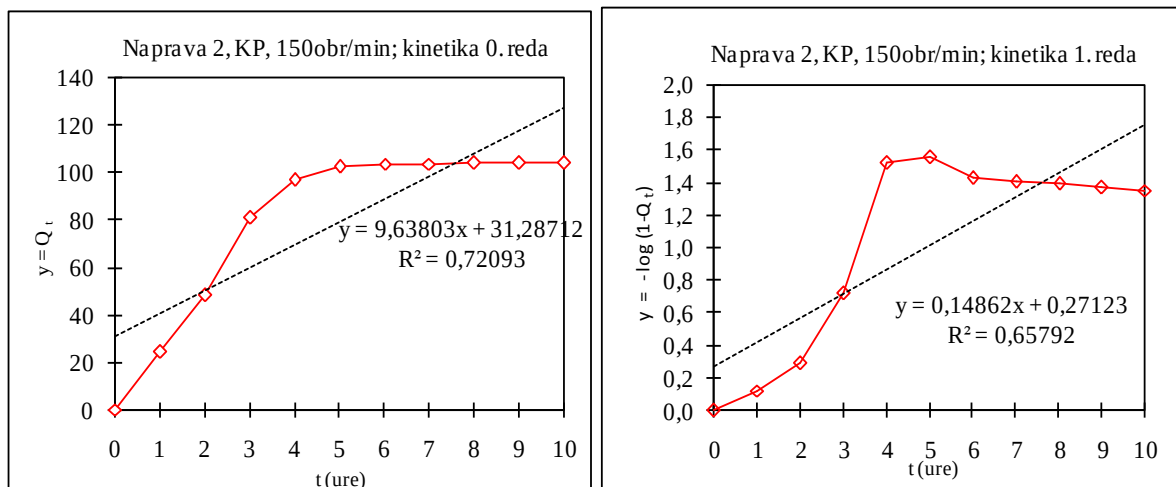


Diagram 65: Grafični prikaz konstant hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 0. in 1. reda pri uporabi naprave 2 s konusnimi posodami pri 150 obr/min. Upoštevano je celotno časovno območje, kljub temu, da so modelne tablete "razpadle".

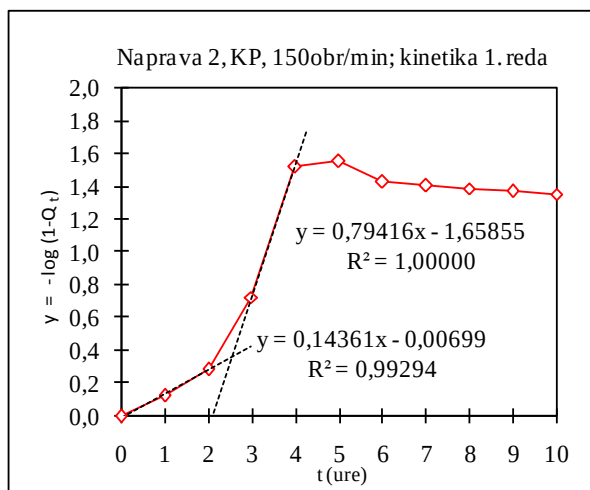


Diagram 66: Grafični prikaz konstant hitrosti sproščanja zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s kinetiko 1. reda pri uporabi naprave 2 s konusnimi posodami pri 150 obr/min. Upoštevana sta dva časovna območja – do "razpada" modelnih tablet (k_1) in po "razpadu" (k_2).

V glavnem je prišlo do delnega razpada tablet in razpada posameznih tablet pri napravi 2, kjer so hidrodinamske obremenitve močnejše kot pri napravi 1. Te razlike (med napravo 2

in napravo 1) pripisujemo manjšemu pretoku medija skozi odprtine košaric na napravi 1 in posledično manjšim spremembam hidrodinamskih obremenitev znotraj košarice. Manjši pretok medija skozi košarice potrdimo tudi s tem, da konstanta hitrosti sproščanja ne narašča bistveno pri povečevanju hitrosti obratov. Pri 150 obratih so očitno tokovi okrog košarice (10 mesh) dovolj močni, da v večji meri prodrejo v košarico, zato se konstanta hitrosti sproščanja močno poveča, hkrati pa pride tudi do razpada tablet. V primerih, ko pride na sistemu (naprava 2 brez modifikacij in z modifikacijami-konusne posode ter naprava 1-10 mesh košarice) do razpada tablete pri najvišjih obratih mešanja, je povečanje hitrosti sproščanja veliko. Do razpada ene tablete pri 150 obratih/minuto je prišlo tudi pri uporabi naprave 2 z modifikacijami-japonske košarice. Tega nismo pričakovali, kajti japonske košarice med drugim preprečujejo prosto premikanje tablete po posodi za raztapljanje. Tableta se zadržuje na sredini dna posode za raztapljanje, kjer so tokovi medija zelo šibki. Z večanjem hitrosti mešanja mešalnih elementov kljub močnejšim tokovom, ne pride do prostega gibanja tablete po posodi za raztapljanje, ker je le-ta "ujeta" v japonsko košarico. Vendar kljub temu, je prišlo do "razpada" ene tablete po drugi uri. Vpliv hidrodinamike pa se vseeno ne odrazi v tolikšni meri kot pri uporabi ostalih naprav za sproščanje pri 150 obratih/minuto (razen naprave 1, 100 mesh).

5 ZAKLJUČEK

Za ugotavljanje vpliva različnih hidrodinamskih pogojev preskusa raztapljanja na sproščanje zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem, smo kot vir različnih hidrodinamskih pogojev uporabili napravo za raztapljanje z vreteni (2) ter napravo za raztapljanje s košaricami (1). Pri uporabi naprave za raztapljanje 2 smo spreminjali hitrost vrtenja mešalnih elementov, geometrijsko obliko posode za raztapljanje (konusne posode) ter preverili vpliv uporabe japonskih košaric. Pri uporabi naprave za raztapljanje 1, pa smo poleg spreminjanja hitrosti vrtenja mešalnih elementov, spreminjali tudi uporabo košaric z različnimi odprtini na mrežici.

Vpliv spremenjenih hidrodinamskih pogojev se je znatno izražal pri uporabi vreten in pri uporabi vreten s konusnimi posodami. Z večanjem hitrosti vrtenja mešalnih elementov (predvsem je tu mišljena hitrost vrtenja mešalnih elementov 100 in 150 obratov/minuto), se je podobnost profilov manjšala glede na profile sproščanja, ki smo jih dobili z nižjimi hitrosti vrtenja mešalnih elementov (50 in 75 obratov/minuto).

Najizrazitejši vpliv hidrodinamike smo dokazali z uporabo konusnih posod za raztapljanje, kar smo tudi pričakovali, glede na pregledano literaturo. Vpliv hidrodinamike smo dokazali že pri nižjih hitrostih vrtenja mešalnih elementov. Manjši vpliv hidrodinamike na sproščanje zdravilne učinkovine smo opazili pri uporabi naprave za raztapljanje 1. Z uporabo košaric gostote 10 in košaric gostote 40 se hidrodinamski pogoji ne spremenijo toliko, da bi dali različne profile sproščanja zdravilne učinkovine. To smo pripisali dejstvu, da imajo košarice gostote 10 mesh 56% odprte površine skozi katero lahko prehaja medij, košarice gostote 40 mesh pa le 37%. Temu primerno so kljub spremenjenim pogojem hidrodinamike (večje hitrosti mešalnih elementov), vplivi na sproščanje zdravilne učinkovine manjši. Te manjše razlike v profilih sproščanja opazimo šele pri hitrosti vrtenja mešalnih elementov 150 obratov/minuto.

Večjega vpliva spremenjenih hidrodinamskih pogojev (z spreminjanjem hitrosti mešalnih elementov), pa ne opazimo pri uporabi vreten z japonskimi košaricami in pri uporabi košaric gostote 100 mesh. Košarice gostote 100 mesh, imajo v primerjavi s košaricami

gostote 10 in 40 mesh le 32% odprte površine, skozi katero lahko prehaja medij za raztapljanje. Japonske košarice pa preprečujejo prosto premikanje tablete po posodi za raztapljanje. Tableta se zadržuje na sredini dna posode za raztapljanje, kjer so tokovi medija zelo šibki. Z večanjem hitrosti mešanja mešalnih elementov, kljub močnejšim tokovom, ne pride do prostega gibanja tablete po posodi za raztapljanje, ker je le-ta "ujeta" v japonsko košarico. Posledično ne pride do večjega vpliva hidrodinamskih obremenitev.

Pri obstoječi metodi kontrole kakovosti končnega izdelka za sproščanje zdravilne učinkovine iz modelnih tablet s podaljšanim sproščanjem uporabljamo napravo za raztapljanje 2 z japonskimi košaricami in hitrostjo vrtenja mešalnih elementov 100 obratov/minuto. Kot alternativne metode za sproščanje zdravilne učinkovine k tej metodi, bi glede na rezultate teoretično lahko izbrali nekaj metod. Študije primernosti posod s konusom, kot regulatorno sprejemljive alternative klasičnim posodam, so pokazale, da bi le te teoretično lahko nadomestile klasične posode, vendar z določenimi omejitvami (predvsem hitrost mešalnih elementov). Hkrati pa bi morali preveriti še vsaj diskriminatornost, ponovljivost in natančnost metode. Pri višjih hitrosti mešanja mešalnih elementov (100 in 150 obratov/minuto-diagram 37 in 38), je vpliv hidrodinamskih pogojev tako močan, da pride do "razpada" tablet s podaljšanim sproščanjem. Do podobnega preskoka ("razpada" tablet) pride tudi že pri hitrosti vrtenja mešalnih elementov 75 obratov/minuto (diagram 36), vendar v manjšem obsegu. Izračun faktorjev podobnosti profilov sproščanja (f_2) je pri teh pogojih še vedno ustrezen ($f_2=55$). Pri nižjih hitrostih mešalnih elementov (50 obratov/minuto) pa očitno vpliv hidrodinamskih pogojev ni tako močan, da bi dobili različne profile sproščanja zdravilne učinkovine iz tablet s podaljšanim sproščanjem ($f_2=55$). Kljub temu, da v našem primeru ne moremo govoriti o nastanku stožca, ker sestava in osnovna struktura naših tablete le-tega ne omogočajo (saj gre za ogrodne tablete, ki ne nabrekajo), bi teoretično lahko glede na rezultate podobnosti sproščanja zdravilne učinkovine uporabili konusne posode s hitrostjo vrtenja mešalnih elementov 50 in 75 obratov/minuto kot sprejemljivo alternativo klasičnim posodam pri hitrosti vrtenja mešalnih elementov 100 obratov/minuto z japonskimi košaricami.

Ugotovili smo tudi, da sproščanje iz modelnih tablet večinoma ustreza kinetiki 1. reda, razen v primerih, kjer so vplivi hidrodinamskih pogojev tako močni (pri 150 obratih/minuto), da so tablete razpadle že v začetnih časih (od druge do četrte ure). V tem primeru ustreza sproščanje iz modelnih tablet v večini primerov kinetiki 0. reda.

V primerih, ko so razpadle vse tablete (naprava 2, 100 obratov/minuto-po 9 uri, naprava 2, 150 obratov/minuto-po 8 uri, naprava 2-konusne posode, 100 obratov/minuto-po 3 uri, naprava 2-konusne posode, 150 obratov/minuto-po 2 uri, naprava 1-10 mesh, 150 obratov/minuto-po 2 urah, naprava 1-40 mesh, 150 obratov/minuto-po 8 urah) se je konstanta hitrosti sproščanja močno povečala, kar je skladno z teorijo, saj se površina, ki je na voljo za sproščanje poveča. V primeru, ko pride na enakem sistemu (naprava 2 s konusnimi posodami) do razpada tablete pri hitrosti mešanja 100 in 150 obratov/minuto, je povečanje hitrosti sproščanja večje pri hitrosti mešanja 150 obratov/minuto (diagrami 11, 12, 63 in 64). To neproporcionalno povečanje ni posledica samo povečanja površine, ampak tudi dodatnih hidrodinamskih vplivov, saj po razpadu tablete manjši delčki prosto plavajo po mediju. S tem predpostavljamo, da se bistveno zmanjša debelina nasičene plasti okoli delcev (difuzijska plast), s tem pa se hitrost sproščanja poveča.

V nalogi smo dokazali, da sta najbolj značilna fizikalna parametra, ki vplivata na hitrost raztapljanja in ponovljivost, hitrost vrtenja vreten in oblika posode za raztapljanje (konusne posode). Ta parametra vplivata na hidrodinamiko znotraj posode za raztapljanje.

Pri uporabi košaric pride do vpliva hidrodinamskih pogojev le pri košaricah gostote 10, 150 obr/min. Pri ostalih pogojih naprave za raztapljanje 1 (različne hitrosti mešanja in različna gostota košaric) nismo dokazali vpliva hidrodinamskih pogojev na sproščanje zdravilne učinkovine iz modelnih tablet.

6 LITERATURA

1. Kristl J, Šmid-Korbar J, Srčič S. Farmacevtska tehnologija. 1. del. Slovensko farmacevtsko društvo, Ljubljana, 1992.
2. Farmacevtske oblike Ph.Eur. In: Formularium Slovenicum, slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 2.2, deugo dopolnilo k drugi izdaji. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Javna Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, 2007:628-630.
3. European Pharmacopoeia, 7.0th Ed, Council of Europe, Strasbourg, 2011.
4. The United States Pharmacopeia, 34th Ed, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, 2005.
5. Kincl M. (2003). Hitrost sproščanja diklofenak natrijeve soli iz tablet z lipofilnim ogrodnim sistemom. Doktorsko delo. Ljubljana:Univerza v Ljubljani, Fakulteta za kemijo in kejsko tehnologijo.
6. Aulton ME. Pharmaceutics.The design and manufacture of medicines. Churcill Livingstone, 3th Ed, Edinburgh;.2007; 483-499.
7. Kraemer J, Grady LT, Gajendran J. Historical Development of Dissolution testing. In: Pharmaceutical Dissolution Testing, Taylor & Francis, 2005, 1-37.
8. Gray V,Kelly G, Xia M, Butler C, Thomas S, Mayock S. The Science of USP 1 and 2 Dissolution: Present Challenges and Future Relevance. Pharm Res 2009; 26(6): 1289-1302.
9. Bai G, Armenante P. M, Plank R. V, Gentzler, Ford K, Harmon P. Hydrodynamic Investigation of USP Dissolution Test Apparatus II. J Pharm Sci 2007; 96 (9): 2327-2349.
10. Gao Z, Moore T, Smoth A. P, Doub W, Westenberger B, Bushe L. Gauge Repeatability and Reproducibility for Accessing Variability During Dissolution Testing: Technical Note. Pharm Sci Tech 2007; 8 (4); Article 82: E1-E5
11. Bai G, Armenante P. M. Hydrodinamic, Mass Transfer, and Dissolution Effects Induced by Tablet Locaton during Disolution Testing. J Pharm Sci 2009; 98 (4):

- 1511-1531.
12. Bai G, Wang Y, Armenante P. M. Velocity profiles and shear strain rate variability in the USP Dissolution Testing Appartus 2 at diferent impeller agitation speeds. *Int J Pharm*; 2010;doi_10.1016/j.ijpharm.2010.09.022
 13. Qureshi S. A, Shabnam J. Cause of high variability in drug dissolution testing and its impact on setting tolerances. *Eur J Pharm Sci* 2001; 12: 271-276.
 14. Mirza T, Joshi Y, Liu Q. J, Vivilecchia R. Evaluation of Dissolution Hydrodynamics in the USP. PeakTM and Flat-Bottom Vessels Usong Different Solubility Drugs. *Diss Tech* 2005: 11-16.
 15. Röst M, Quist P. O. Dissolution of USP prednosone calibrator tablets Effects of stirring conditions and particle size distribution. *J Pharm Biomed Anal* 2003; 31: 1129-1143.
 16. Gao Z, Moore T. W, Smith A. P, Doub W. H, Westenberger B. J. Studies of Variability in Disslotuin Testing with USP Appartus 2. *J Pharm Sci* 2007; 96 (7): 1794-1801.
 17. Banakar UV. Pharmaceutical dissolution testing. *Drug and the pharmaceutical sciences*. Marcel Dekker, Inc. New York and Basel. 1992; 49: 133-189, 302-312, 320-322.
 18. Mauger J, Ballard J, Brockson R, De S, Gray V, Robinson D. Intrinsic Dissolution Performance Testing of the USP Dissolution Apparatus 2 (Rotating Paddle) Using Modified Salicylic Acid Calibrator Tablets: Proof of Principle: *Diss Tech*; August 2003: 6-15.
 19. Sood A, Panchagnula R. Role of dissolution studies in controlled release drug delivery systems. *STP Pharma Sci* 1999; 19(2):157-168.
 20. Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci* 2001; 13: 123-133.
 21. Cobby J. Mayersohn M. Walker G. C. Influence of Shape Factors on Kinetics of Drug Release from Matrix TabletsI: Theoretical. *J Pharm Sci* 1974; 63(5):725-732.
 22. Morihara M, Aoyagi N, Kaniwa N, Katori N, Kojim S. Hydrodynamic Flows

- Around Tablets in Different Pharmacopeial Dissolution Tests. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2002; 25(6):655-662.
23. Pillay V, Fassihi R. Unconventional Dissolution Methodologies. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1999; 88 (9):843-851.
24. Hanson WA. Handbook of dissolution testing. 2nd Edition, Revised. Aster Publishing Corporation. Evgenene, Oregon, USA 1990.
25. Crist B, Spisak D. Evaluation of Induced Variance of Physical Parameters on the Calibrated USP Dissolution Apparatus 1 and 2. *Diss Tech* 2005: 28-31.
26. DeStefano A. J, Hauck W. W, Stippler E. S, Brown W. E, Li C, Huang G. G, Jones B. J, O'Hool K, Koch W. F, Williams R. L. Establishing New Acceptance Limits for Dissolution Performance Verification of USPC Apparatus I and 2 Using USPC Prednisone Tablets Reference Standard. *Pharm Res*. DOI 10.1007/s11095-010-0295-3.
27. Baxter J. L, Kukura J, Muzzio F. J. Shear-induced Variability in the United States Pharmacopeia Apparatus 2: Modifications to the Existing System. *AAPS Journal* 2006; 7(4): Article 83: E857-E864.
28. Bai G, Armenante P. M. Velocity Distribution and Shear Rate Variability Resulting from Changes in the Impeller Location in the USP Dissolution Testing Apparatus II. *Pharm Res* 2008; 25(2): 320-336.
29. A Quarterly Publication of The VanKel Technology Group: Practical solutions: Perspectives in Dissolution. New Peak™ Vessel Provides Significant Improvements Over Conventional USP Design. Volume 1.
30. Zuleger S, Fassihi R, Lippold B.C. Polymer particle erosion controlling drug release. II. Swelling investigations to clarify the release mechanism. *International Journal of Pharmaceutics* 2002; 247: 23-27.
31. Chuasuwan B, Binjesoh V, Polli JE, Zhang H, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Dressman JB, Barends DM. Biowaiver Monographs for Immediate Release solid Oral Dosage Forms. Diclofenac Sodium and Diclofenac Potassium. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 98 (4):1206-1219.

32. Committee for medicinal products for human use (CHMP): GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE; London, 20 January 2010; Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **.
33. Tukey J.W. Exploratory Data Analysis. Addison-Wesley Publishing Company. 1977:39-43.

7 PRILOGE

Tabela 1: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2, 50 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	20,0	29,4	36,6	43,4	52,4	60,4	66,7	71,8	76,2	79,9
2	0	19,8	29,1	36,3	43,1	52,0	58,6	63,7	68,1	72,0	75,4
3	0	19,6	28,8	36,1	43,4	52,9	60,7	66,8	71,9	76,2	79,9
4	0	20,1	29,3	36,3	42,9	50,4	59,4	65,7	70,9	75,5	79,5
5	0	19,5	28,7	35,6	42,2	49,7	57,4	62,6	67,0	70,9	74,2
6	0	19,9	28,9	35,8	42,0	49,7	56,6	61,6	65,8	69,5	72,8
POVPREČJE	0	19,8	29,0	36,1	42,8	51,2	58,9	64,5	69,3	73,4	77,0
SD	0	0,2	0,3	0,4	0,6	1,4	1,6	2,2	2,6	2,9	3,2
RSD (%)	0	1,2	1,0	1,0	1,4	2,8	2,8	3,4	3,8	4,0	4,2
M	0	19,9	29,0	36,2	43,0	51,2	59,0	64,7	69,5	73,8	77,5
Q1	0	19,7	28,8	35,9	42,4	49,9	57,7	62,9	67,3	71,2	74,5
Q3	0	20,0	29,3	36,3	43,3	52,3	60,2	66,5	71,6	76,0	79,8
MINIMUM	0	19,5	28,7	35,6	42,0	49,7	56,6	61,6	65,8	69,5	72,8
MAXIMUM	0	20,1	29,4	36,6	43,4	52,9	60,7	66,8	71,9	76,2	79,9
25%	0	19,7	28,8	35,9	42,4	49,9	57,7	62,9	67,3	71,2	74,5
50%	0	0,2	0,2	0,3	0,6	1,3	1,3	1,8	2,2	2,6	3,0
75%	0	0,1	0,3	0,1	0,3	1,1	1,2	1,8	2,1	2,3	2,4
MIN	0	0,2	0,1	0,3	0,4	0,2	1,1	1,3	1,5	1,7	1,7
MAX	0	0,1	0,1	0,3	0,1	0,6	0,6	0,3	0,3	0,2	0,1

Tabela 2: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2, 75 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	20,8	30,1	37,3	45,0	55,2	62,6	68,4	73,2	77,4	80,8
2	0	21,6	31,5	39,6	50,1	58,6	65,5	71,2	76,1	80,3	84,0
3	0	20,7	29,8	36,8	44,0	53,7	60,7	66,5	71,4	75,5	79,0
4	0	21,3	30,9	38,6	48,0	57,6	64,8	70,5	75,1	79,3	82,8
5	0	21,2	30,7	38,0	45,7	55,8	62,1	67,2	71,2	74,8	77,8
6	0	20,8	30,5	38,8	49,8	59,3	66,5	72,2	77,1	81,3	86,9
POVPREČJE	0	21,1	30,6	38,2	47,1	56,7	63,7	69,3	74,0	78,1	81,9
SD	0	0,4	0,6	1,0	2,6	2,2	2,2	2,3	2,5	2,6	3,4
RSD (%)	0	1,7	2,0	2,7	5,5	3,8	3,5	3,3	3,3	3,4	4,1
M	0	21,0	30,6	38,3	46,9	56,7	63,7	69,5	74,2	78,4	81,8
Q1	0	20,8	30,2	37,5	45,2	55,4	62,2	67,5	71,9	76,0	79,5
Q3	0	21,3	30,9	38,8	49,4	58,4	65,3	71,0	75,9	80,1	83,7
MINIMUM	0	20,7	29,8	36,8	44,0	53,7	60,7	66,5	71,2	74,8	77,8
MAXIMUM	0	21,6	31,5	39,6	50,1	59,3	66,5	72,2	77,1	81,3	86,9
25%	0	20,8	30,2	37,5	45,2	55,4	62,2	67,5	71,9	76,0	79,5
50%	0	0,2	0,4	0,8	1,7	1,4	1,5	2,0	2,3	2,4	2,3
75%	0	0,3	0,2	0,5	2,5	1,7	1,6	1,6	1,7	1,7	1,9
MIN	0	0,1	0,4	0,7	1,2	1,7	1,5	1,0	0,7	1,2	1,7
MAX	0	0,3	0,7	0,9	0,8	0,9	1,2	1,2	1,3	1,3	3,2

Tabela 3: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2, 100 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	22,2	32,1	40,2	50,7	60,6	67,8	74,0	79,1	86,5	98,0
2	0	22,2	31,8	40,0	50,9	59,5	66,6	72,6	78,7	87,8	98,2
3	0	21,4	31,0	38,9	47,6	58,1	65,2	70,9	76,0	80,4	94,1
4	0	21,6	31,9	42,9	77,3	92,3	103,9	104,7	105,0	105,2	105,5
5	0	22,0	31,6	39,5	49,9	59,2	66,5	72,5	78,0	85,4	94,2
6	0	21,4	31,4	40,6	54,7	66,7	76,6	84,4	94,0	104,2	105,1
POVPREČJE	0	21,8	31,6	40,4	55,2	66,1	74,4	79,9	85,1	91,6	99,2
SD	0	0,4	0,4	1,4	11,1	13,2	15,0	13,1	11,7	10,5	5,1
RSD (%)	0	1,7	1,2	3,4	20,1	20,0	20,2	16,4	13,8	11,4	5,1
M	0	21,8	31,7	40,1	50,8	60,1	67,2	73,3	78,9	87,2	98,1
Q1	0	21,5	31,5	39,6	50,1	59,3	66,5	72,5	78,2	85,7	95,2
Q3	0	22,2	31,9	40,5	53,8	65,2	74,4	81,8	90,3	100,1	103,4
MINIMUM	0	21,4	31,0	38,9	47,6	58,1	65,2	70,9	76,0	80,4	94,1
MAXIMUM	0	22,2	32,1	42,9	77,3	92,3	103,9	104,7	105,0	105,2	105,5
25%	0	21,5	31,5	39,6	50,1	59,3	66,5	72,5	78,2	85,7	95,2
50%	0	0,4	0,3	0,5	0,7	0,8	0,7	0,8	0,7	1,5	2,9
75%	0	0,3	0,2	0,4	3,0	5,1	7,2	8,5	11,4	13,0	5,3
MIN	0	0,1	0,4	0,7	2,5	1,2	1,3	1,6	2,2	5,3	1,1
MAX	0	0,1	0,2	2,4	23,6	27,1	29,5	22,9	14,7	5,1	2,1

Tabela 4: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2, 150 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	24,6	44,4	72,2	92,4	103,8	104,4	104,4	104,6	104,7	104,9
2	0	22,7	34,9	63,2	85,0	100,2	103,7	103,9	104,2	104,2	104,4
3	0	24,6	42,6	74,6	95,6	105,1	105,4	105,6	105,8	105,9	106,1
4	0	23,9	38,8	74,6	96,8	104,9	105,5	105,7	105,9	105,9	106,2
5	0	25,8	48,0	70,0	82,0	99,6	103,0	103,3	103,4	103,4	103,6
6	0	23,5	34,7	67,8	85,2	98,2	102,4	102,6	102,8	102,9	103,1
POVPREČJE	0	24,2	40,6	70,4	89,5	102,0	104,1	104,3	104,5	104,5	104,7
SD	0	1,1	5,4	4,4	6,2	3,0	1,3	1,2	1,3	1,3	1,3
RSD (%)	0	4,4	13,2	6,3	7,0	2,9	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
M	0	24,3	40,7	71,1	88,8	102,0	104,1	104,2	104,4	104,5	104,7
Q1	0	23,6	35,9	68,4	85,1	99,8	103,2	103,5	103,6	103,6	103,8
Q3	0	24,6	44,0	74,0	94,8	104,6	105,2	105,3	105,5	105,6	105,8
MINIMUM	0	22,7	34,7	63,2	82,0	98,2	102,4	102,6	102,8	102,9	103,1
MAXIMUM	0	25,8	48,0	74,6	96,8	105,1	105,5	105,7	105,9	105,9	106,2
25%	0	23,6	35,9	68,4	85,1	99,8	103,2	103,5	103,6	103,6	103,8
50%	0	0,6	4,8	2,8	3,8	2,3	0,9	0,7	0,8	0,8	0,9
75%	0	0,4	3,3	2,9	6,0	2,6	1,1	1,1	1,1	1,2	1,1
MIN	0	0,9	1,2	5,1	3,1	1,6	0,8	0,9	0,8	0,7	0,7
MAX	0	1,2	4,1	0,6	2,0	0,5	0,3	0,4	0,4	0,3	0,4

Tabela 5: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2 in japonskimi košaricami, 50 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	22,5	34,3	43,5	51,8	58,8	64,8	69,9	74,3	78,2	81,6
2	0	21,4	33,1	42,2	50,2	57,1	63,0	68,2	72,6	76,5	79,8
3	0	19,5	31,0	40,2	48,1	54,9	60,7	65,7	69,9	73,7	76,9
4	0	22,0	33,4	42,7	51,0	58,2	64,3	69,7	74,3	78,4	81,9
5	0	22,1	33,9	43,8	52,3	59,6	65,7	70,9	75,3	79,3	82,5
6	0	21,4	32,9	42,0	50,1	57,0	62,9	68,0	72,1	75,7	78,8
POVPREČJE	0	21,5	33,1	42,4	50,6	57,6	63,6	68,7	73,1	77,0	80,3
SD	0	1,1	1,2	1,3	1,5	1,7	1,8	1,8	2,0	2,1	2,2
RSD (%)	0	4,9	3,5	3,0	3,0	2,9	2,8	2,7	2,7	2,7	2,7
M	0	21,7	33,3	42,5	50,6	57,7	63,7	69,0	73,5	77,4	80,7
Q1	0	21,4	33,0	42,1	50,1	57,0	62,9	68,1	72,2	75,9	79,1
Q3	0	22,1	33,8	43,3	51,6	58,7	64,7	69,9	74,3	78,4	81,8
MINIMUM	0	19,5	31,0	40,2	48,1	54,9	60,7	65,7	69,9	73,7	76,9
MAXIMUM	0	22,5	34,3	43,8	52,3	59,6	65,7	70,9	75,3	79,3	82,5
25%	0	21,4	33,0	42,1	50,1	57,0	62,9	68,1	72,2	75,9	79,1
50%	0	0,3	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,9	1,2	1,4	1,6
75%	0	0,4	0,5	0,8	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9	1,0	1,1
MIN	0	1,9	2,0	1,8	2,0	2,1	2,2	2,3	2,3	2,2	2,1
MAX	0	0,4	0,5	0,5	0,7	1,0	1,0	1,1	1,0	0,9	0,7

Tabela 6: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2 in japonskimi košaricami, 75 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	22,5	33,8	42,8	50,6	57,6	63,5	68,7	73,2	77,0	80,4
2	0	23,6	35,2	44,5	52,8	60,0	66,1	71,3	75,7	79,5	82,8
3	0	22,8	34,2	43,6	51,9	59,0	65,0	70,1	74,6	78,3	81,6
4	0	23,7	35,4	44,9	53,3	60,8	66,9	72,3	76,8	80,8	84,3
5	0	22,8	34,1	43,1	51,2	58,2	64,5	69,8	74,3	78,1	81,5
6	0	22,0	33,9	43,9	52,8	60,2	66,1	71,2	75,4	79,0	82,1
POVPREČJE	0	22,9	34,4	43,8	52,1	59,3	65,4	70,6	75,0	78,8	82,1
SD	0	0,7	0,7	0,8	1,1	1,2	1,2	1,3	1,2	1,3	1,3
RSD (%)	0	2,8	2,0	1,8	2,0	2,1	1,9	1,8	1,7	1,7	1,6
M	0	22,8	34,2	43,8	52,4	59,5	65,6	70,7	75,0	78,7	81,9
Q1	0	22,6	34,0	43,2	51,4	58,4	64,6	69,9	74,4	78,2	81,5
Q3	0	23,4	35,0	44,4	52,8	60,2	66,1	71,3	75,6	79,4	82,6
MINIMUM	0	22,0	33,8	42,8	50,6	57,6	63,5	68,7	73,2	77,0	80,4
MAXIMUM	0	23,7	35,4	44,9	53,3	60,8	66,9	72,3	76,8	80,8	84,3
25%	0	22,6	34,0	43,2	51,4	58,4	64,6	69,9	74,4	78,2	81,5
50%	0	0,2	0,2	0,5	1,0	1,1	0,9	0,8	0,6	0,5	0,3
75%	0	0,6	0,8	0,6	0,5	0,7	0,5	0,6	0,6	0,7	0,8
MIN	0	0,6	0,2	0,4	0,8	0,8	1,1	1,2	1,2	1,1	1,1
MAX	0	0,3	0,4	0,5	0,5	0,6	0,8	1,0	1,2	1,4	1,7

Tabela 7: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2 in japonskimi košaricami, 100 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	23,8	35,6	45,0	53,4	60,7	66,8	72,1	76,7	80,7	84,1
2	0	23,9	36,1	45,5	53,9	61,3	67,6	73,0	77,6	81,5	85,0
3	0	23,3	35,0	44,4	52,8	59,9	66,0	71,2	75,7	79,5	82,8
4	0	22,9	34,7	44,2	52,4	59,5	65,6	70,8	75,4	79,3	82,8
5	0	22,9	35,2	45,0	53,3	60,4	66,5	71,5	75,9	79,7	82,9
6	0	22,9	34,7	44,1	52,6	59,9	66,1	71,3	75,8	79,7	83,1
POVPREČJE	0	23,3	35,2	44,7	53,1	60,3	66,4	71,7	76,2	80,1	83,5
SD	0	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9
RSD (%)	0	2,0	1,6	1,2	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
M	0	23,1	35,1	44,7	53,1	60,2	66,3	71,4	75,9	79,7	83,0
Q1	0	22,9	34,8	44,3	52,7	59,9	66,0	71,2	75,7	79,6	82,8
Q3	0	23,7	35,5	45,0	53,4	60,6	66,7	72,0	76,5	80,5	83,9
MINIMUM	0	22,9	34,7	44,1	52,4	59,5	65,6	70,8	75,4	79,3	82,8
MAXIMUM	0	23,9	36,1	45,5	53,9	61,3	67,6	73,0	77,6	81,5	85,0
25%	0	22,9	34,8	44,3	52,7	59,9	66,0	71,2	75,7	79,6	82,8
50%	0	0,2	0,3	0,5	0,4	0,3	0,3	0,2	0,1	0,2	0,2
75%	0	0,6	0,4	0,3	0,3	0,5	0,4	0,5	0,7	0,8	0,8
MIN	0	0,0	0,1	0,1	0,3	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	0,0
MAX	0	0,2	0,6	0,5	0,5	0,7	0,9	1,1	1,1	1,1	1,2

Tabela 8: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2 in japonskimi košaricami, 150 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	24,5	36,7	46,6	55,6	63,1	69,2	74,3	78,5	82,1	85,3
2	0	23,3	37,3	48,5	59,0	69,6	75,8	80,9	85,0	88,3	91,4
3	0	24,8	36,5	46,2	55,3	63,0	69,4	75,0	79,6	83,7	87,3
4	0	24,9	36,7	46,3	54,7	61,9	68,0	73,3	77,8	81,7	85,2
5	0	25,3	36,9	45,7	53,5	60,5	66,6	71,7	76,1	80,0	83,3
6	0	24,2	35,8	45,4	54,3	62,4	68,9	74,4	79,2	83,3	86,9
POVPREČJE	0	24,5	36,7	46,2	55,6	63,1	69,2	74,3	78,5	82,1	85,3
SD	0	0,7	0,5	15,7	18,1	16,5	14,1	12,0	10,2	8,7	7,4
RSD (%)	0	2,8	1,4	29,9	29,2	24,0	19,0	15,2	12,4	10,2	8,4
M	0	24,7	36,7	46,3	55,0	62,7	69,1	74,4	78,9	82,7	86,1
Q1	0	24,3	36,6	45,8	54,4	62,0	68,2	73,6	78,0	81,8	85,2
Q3	0	24,9	36,9	46,5	55,5	63,1	69,4	74,9	79,5	83,6	87,2
MINIMUM	0	23,3	35,8	45,4	53,5	60,5	66,6	71,7	76,1	80,0	83,3
MAXIMUM	0	25,3	37,3	48,5	59,0	69,6	75,8	80,9	85,0	88,3	91,4
25%	0	24,3	36,6	45,8	54,4	62,0	68,2	73,6	78,0	81,8	85,2
50%	0	0,4	0,2	0,4	0,6	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9
75%	0	0,2	0,1	0,3	0,5	0,4	0,3	0,5	0,7	0,9	1,1
MIN	0	1,0	0,8	0,4	0,9	1,5	1,6	1,8	1,9	1,8	1,9
MAX	0	0,4	0,4	38,0	43,5	39,5	33,5	28,1	23,5	19,7	16,2

Tabela 9: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2 in konusnimi posodami, 50 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	18,4	27,0	34,1	42,0	53,6	61,7	67,8	73,1	77,7	81,6
2	0	17,7	26,0	32,6	39,4	47,3	57,8	65,1	70,9	75,6	79,8
3	0	17,9	27,0	34,4	42,2	52,5	60,4	66,3	71,3	75,4	78,9
4	0	18,2	26,7	33,4	39,9	47,2	56,8	62,8	67,3	71,1	74,3
5	0	19,2	28,3	35,4	42,3	51,2	58,9	64,3	68,8	72,6	75,8
6	0	19,1	28,0	34,8	41,4	49,1	57,9	63,8	68,7	72,8	76,2
POVPREČJE	0	18,4	27,2	34,1	41,2	50,2	58,9	65,0	70,0	74,2	77,8
SD	0	0,6	0,9	1,0	1,3	2,7	1,8	1,8	2,1	2,4	2,8
RSD (%)	0	3,4	3,1	2,9	3,0	5,4	3,1	2,8	3,0	3,3	3,6
M	0	18,3	27,0	34,3	41,7	50,2	58,4	64,7	69,9	74,1	77,6
Q1	0	18,0	26,8	33,6	40,3	47,8	57,8	63,9	68,7	72,7	75,9
Q3	0	18,9	27,8	34,7	42,2	52,2	60,0	66,0	71,2	75,6	79,6
MINIMUM	0	17,7	26,0	32,6	39,4	47,2	56,8	62,8	67,3	71,1	74,3
MAXIMUM	0	19,2	28,3	35,4	42,3	53,6	61,7	67,8	73,1	77,7	81,6
25%	0	18,0	26,8	33,6	40,3	47,8	57,8	63,9	68,7	72,7	75,9
50%	0	0,3	0,2	0,7	1,4	2,4	0,6	0,8	1,1	1,5	1,7
75%	0	0,6	0,8	0,4	0,5	2,0	1,6	1,3	1,4	1,5	2,0
MIN	0	0,3	0,8	1,0	0,9	0,5	1,0	1,1	1,4	1,6	1,6
MAX	0	0,3	0,6	0,7	0,1	1,4	1,7	1,8	1,9	2,2	2,0

Tabela 10: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2 in konusnimi posodami, 75 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	19,7	29,9	43,2	53,7	61,8	68,0	73,1	77,3	80,8	84,3
2	0	18,6	27,2	34,7	44,8	91,1	100,9	103,7	104,2	104,4	104,5
3	0	19,5	28,3	35,7	45,0	81,6	93,1	103,4	105,6	105,9	106,1
4	0	20,8	30,4	38,2	46,9	58,1	66,5	73,2	78,8	83,4	87,4
5	0	20,6	33,3	43,8	53,3	61,4	68,2	73,8	78,6	82,7	86,2
6	0	20,0	28,8	35,7	42,9	52,3	62,2	69,5	75,5	80,6	85,1
POVPREČJE	0	19,9	29,7	38,6	47,8	67,7	76,5	82,8	86,7	89,6	92,3
SD	0	0,8	2,1	4,0	4,6	15,1	16,2	16,2	14,2	12,1	10,2
RSD (%)	0	4,0	7,2	10,4	9,7	22,3	21,2	19,5	16,4	13,5	11,0
M	0	19,9	29,4	37,0	46,0	61,6	68,1	73,5	78,7	83,1	86,8
Q1	0	19,6	28,4	35,7	44,9	58,9	66,9	73,1	77,6	81,3	85,4
Q3	0	20,5	30,3	42,0	51,7	76,7	86,9	96,0	97,9	99,2	100,2
MINIMUM	0	18,6	27,2	34,7	42,9	52,3	62,2	69,5	75,5	80,6	84,3
MAXIMUM	0	20,8	33,3	43,8	53,7	91,1	100,9	103,7	105,6	105,9	106,1
25%	0	19,6	28,4	35,7	44,9	58,9	66,9	73,1	77,6	81,3	85,4
50%	0	0,3	0,9	1,3	1,1	2,7	1,2	0,4	1,1	1,8	1,4
75%	0	0,6	0,9	5,0	5,7	15,1	18,8	22,5	19,2	16,1	13,4
MIN	0	0,9	1,2	1,0	2,0	6,6	4,7	3,6	2,1	0,7	1,1
MAX	0	0,3	3,0	1,8	2,0	14,5	14,0	7,7	7,8	6,8	5,9

Tabela 11: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2 in konusnimi posodami, 100 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	21,4	31,6	54,6	78,2	92,7	97,5	103,3	106,3	104,9	104,5
2	0	19,5	29,3	39,6	68,9	89,7	100,9	105,1	105,5	105,7	105,8
3	0	21,0	30,6	40,2	77,9	94,2	98,4	102,4	103,1	103,3	103,5
4	0	21,3	32,0	46,9	74,2	88,0	94,2	101,7	104,0	104,2	104,3
5	0	20,0	29,3	39,5	79,6	97,5	104,3	108,0	106,3	106,2	106,1
6	0	21,3	31,0	41,0	72,0	87,8	97,3	102,9	104,0	104,5	104,7
POVPREČJE	0	20,8	30,6	43,6	75,1	91,7	98,8	103,9	104,9	104,8	104,8
SD	0	0,8	1,1	6,1	4,2	3,8	3,5	2,3	1,4	1,0	1,0
RSD (%)	0	3,9	3,7	13,9	5,5	4,2	3,5	2,2	1,3	1,0	0,9
M	0	21,2	30,8	40,6	76,1	91,2	98,0	103,1	104,8	104,7	104,6
Q1	0	20,3	29,6	39,8	72,6	88,4	97,4	102,5	104,0	104,3	104,4
Q3	0	21,3	31,5	45,4	78,1	93,8	100,3	104,7	106,1	105,5	105,5
MINIMUM	0	19,5	29,3	39,5	68,9	87,8	94,2	101,7	103,1	103,3	103,5
MAXIMUM	0	21,4	32,0	54,6	79,6	97,5	104,3	108,0	106,3	106,2	106,1
25%	0	20,3	29,6	39,8	72,6	88,4	97,4	102,5	104,0	104,3	104,4
50%	0	0,9	1,2	0,9	3,5	2,8	0,6	0,6	0,8	0,4	0,3
75%	0	0,2	0,7	4,8	2,1	2,6	2,3	1,6	1,3	0,8	0,9
MIN	0	0,8	0,3	0,3	3,6	0,6	3,1	0,8	0,9	1,0	0,8
MAX	0	0,1	0,5	9,2	1,5	3,7	4,0	3,4	0,2	0,7	0,6

Tabela 12: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 2 in konusnimi posodami, 150 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	21,1	31,7	75,7	92,6	100,3	101,7	101,8	101,9	102,1	102,2
2	0	23,3	76,4	98,3	104,1	104,5	104,7	104,9	105,0	105,1	105,3
3	0	25,0	45,9	76,9	99,1	103,1	103,4	103,6	103,8	104,1	104,3
4	0	25,6	46,0	83,6	96,8	103,6	103,8	104,0	104,1	104,2	104,4
5	0	28,1	49,9	80,7	101,2	103,6	103,7	104,0	104,1	104,4	104,5
6	0	24,5	40,4	71,5	88,0	101,6	105,0	105,3	105,5	105,7	105,8
POVPREČJE	0	24,6	48,4	81,1	97,0	102,8	103,7	103,9	104,1	104,3	104,4
SD	0	2,3	15,1	9,4	5,9	1,5	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
RSD (%)	0	9,5	31,2	11,6	6,1	1,5	1,1	1,2	1,2	1,2	1,2
M	0	24,8	46,0	78,8	98,0	103,4	103,8	104,0	104,1	104,3	104,5
Q1	0	23,6	41,8	76,0	93,7	102,0	103,5	103,7	103,9	104,1	104,3
Q3	0	25,5	48,9	82,9	100,7	103,6	104,5	104,7	104,8	104,9	105,1
MINIMUM	0	21,1	31,7	71,5	88,0	100,3	101,7	101,8	101,9	102,1	102,2
MAXIMUM	0	28,1	76,4	98,3	104,1	104,5	105,0	105,3	105,5	105,7	105,8
25%	0	23,6	41,8	76,0	93,7	102,0	103,5	103,7	103,9	104,1	104,3
50%	0	1,2	4,2	2,8	4,3	1,4	0,3	0,3	0,2	0,2	0,1
75%	0	0,7	3,0	4,1	2,7	0,3	0,7	0,7	0,7	0,6	0,6
MIN	0	2,5	10,1	4,5	5,6	1,7	1,8	1,9	2,0	2,0	2,1
MAX	0	2,7	27,5	15,4	3,4	0,9	0,5	0,6	0,7	0,8	0,7

Tabela 13: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 10 mesh, 50 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	21,9	34,0	43,6	52,5	60,4	66,8	72,2	76,9	81,0	84,6
2	0	20,9	33,4	44,1	53,1	60,4	66,1	71,4	75,1	78,5	81,5
3	0	21,4	33,9	44,2	53,7	61,5	68,0	73,4	77,9	81,9	85,3
4	0	22,2	34,6	44,1	52,8	60,1	66,1	71,2	75,7	79,6	83,0
5	0	22,1	34,2	44,2	53,0	60,2	66,3	71,3	75,4	78,9	82,2
6	0	22,2	34,2	43,6	52,0	59,1	65,0	70,1	74,4	78,2	81,5
POVPREČJE	0	21,8	34,1	44,0	52,9	60,3	66,4	71,6	75,9	79,7	83,0
SD	0	0,5	0,4	0,3	0,6	0,8	1,0	1,1	1,3	1,5	1,6
RSD (%)	0	2,4	1,2	0,7	1,1	1,3	1,5	1,5	1,7	1,9	1,9
M	0	22,0	34,1	44,1	52,9	60,3	66,2	71,4	75,6	79,3	82,6
Q1	0	21,5	33,9	43,7	52,6	60,1	66,1	71,2	75,2	78,6	81,7
Q3	0	22,2	34,2	44,2	53,1	60,4	66,7	72,0	76,6	80,7	84,2
MINIMUM	0	20,9	33,4	43,6	52,0	59,1	65,0	70,1	74,4	78,2	81,5
MAXIMUM	0	22,2	34,6	44,2	53,7	61,5	68,0	73,4	77,9	81,9	85,3
25%	0	21,5	33,9	43,7	52,6	60,1	66,1	71,2	75,2	78,6	81,7
50%	0	0,5	0,2	0,4	0,3	0,2	0,1	0,1	0,4	0,7	0,9
75%	0	0,2	0,1	0,1	0,2	0,1	0,5	0,7	1,1	1,4	1,6
MIN	0	0,6	0,5	0,1	0,6	1,0	1,1	1,1	0,8	0,4	0,2
MAX	0	0,0	0,4	0,0	0,6	1,1	1,3	1,4	1,3	1,3	1,1

Tabela 14: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 10 mesh, 75 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	22,7	35,4	45,5	54,1	61,3	67,5	72,9	77,5	81,5	85,0
2	0	23,3	35,6	45,3	53,8	61,2	67,6	73,0	77,5	81,3	84,5
3	0	23,4	36,0	45,9	54,3	61,4	67,4	72,7	77,2	81,3	84,9
4	0	23,1	35,4	44,8	52,9	60,1	66,2	71,6	76,5	80,7	84,3
5	0	23,4	35,7	45,3	53,5	60,8	67,2	72,5	77,3	81,4	85,0
6	0	22,2	34,7	44,8	54,2	61,9	67,7	72,7	77,1	80,9	84,3
POVPREČJE	0	23,0	35,5	45,3	53,8	61,1	67,3	72,6	77,2	81,2	84,7
SD	0	0,5	0,4	0,4	0,5	0,6	0,6	0,5	0,4	0,3	0,3
RSD (%)	0	2,1	1,2	0,9	1,0	1,0	0,8	0,7	0,5	0,4	0,4
M	0	23,2	35,5	45,3	54,0	61,3	67,5	72,7	77,3	81,3	84,7
Q1	0	22,8	35,4	44,9	53,6	60,9	67,3	72,6	77,1	81,0	84,4
Q3	0	23,4	35,7	45,5	54,2	61,4	67,6	72,9	77,5	81,4	85,0
MINIMUM	0	22,2	34,7	44,8	52,9	60,1	66,2	71,6	76,5	80,7	84,3
MAXIMUM	0	23,4	36,0	45,9	54,3	61,9	67,7	73,0	77,5	81,5	85,0
25%	0	22,8	35,4	44,9	53,6	60,9	67,3	72,6	77,1	81,0	84,4
50%	0	0,4	0,1	0,4	0,4	0,4	0,2	0,2	0,1	0,3	0,4
75%	0	0,2	0,2	0,2	0,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,3
MIN	0	0,6	0,7	0,1	0,7	0,8	1,1	1,0	0,6	0,3	0,0
MAX	0	0,0	0,3	0,4	0,1	0,5	0,1	0,1	0,0	0,1	0,0

Tabela 15: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 10 mesh, 100 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	24,5	38,8	51,4	64,5	73,5	80,0	85,2	89,3	92,7	95,3
2	0	24,9	38,1	48,3	59,7	73,6	83,8	89,6	93,1	95,6	97,4
3	0	23,0	37,1	49,1	61,9	70,5	76,9	81,6	85,3	88,5	91,2
4	0	24,3	37,0	47,3	56,8	69,4	84,4	94,1	98,6	101,4	103,2
5	0	26,8	40,5	51,3	61,5	69,8	76,4	81,6	85,6	89,1	92,2
6	0	23,2	35,3	45,1	53,1	61,1	67,8	72,9	77,1	80,7	83,7
POVPREČJE	0	24,5	37,8	48,8	59,6	69,7	78,2	84,2	88,2	91,3	93,8
SD	0	1,4	1,8	2,4	4,1	4,6	6,1	7,3	7,4	7,0	6,6
RSD (%)	0	5,6	4,7	5,0	6,8	6,6	7,8	8,7	8,4	7,7	7,0
M	0	24,4	37,6	48,7	60,6	70,2	78,5	83,4	87,5	90,9	93,8
Q1	0	23,5	37,0	47,6	57,5	69,5	76,5	81,6	85,4	88,7	91,5
Q3	0	24,8	38,6	50,8	61,8	72,8	82,9	88,5	92,2	94,9	96,9
MINIMUM	0	23,0	35,3	45,1	53,1	61,1	67,8	72,9	77,1	80,7	83,7
MAXIMUM	0	26,8	40,5	51,4	64,5	73,6	84,4	94,1	98,6	101,4	103,2
25%	0	23,5	37,0	47,6	57,5	69,5	76,5	81,6	85,4	88,7	91,5
50%	0	0,9	0,6	1,2	3,1	0,7	1,9	1,8	2,1	2,3	2,3
75%	0	0,4	1,0	2,1	1,2	2,6	4,4	5,1	4,7	4,0	3,1
MIN	0	0,5	1,7	2,5	4,4	8,4	8,7	8,7	8,3	8,0	7,8
MAX	0	2,0	1,9	0,6	2,7	0,8	1,6	5,6	6,5	6,5	6,3

Tabela 16: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 10 mesh, 150 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	33,9	62,5	83,4	95,5	100,9	102,8	103,5	104,0	104,2	104,4
2	0	27,5	57,0	73,9	83,3	90,7	95,7	98,9	101,2	102,6	103,6
3	0	30,6	66,9	87,3	99,0	104,6	108,6	109,4	109,8	110,1	110,4
4	0	39,8	88,3	103,8	104,2	104,4	104,7	104,8	104,9	105,1	105,3
5	0	31,7	81,0	101,5	105,9	106,2	106,4	106,5	106,7	106,9	107,1
6	0	23,5	49,3	83,5	103,2	105,6	106,0	106,2	106,4	106,6	106,8
POVPREČJE	0	31,2	67,5	88,9	98,5	102,1	104,0	104,9	105,5	105,9	106,3
SD	0	5,6	14,7	11,6	8,4	5,9	4,5	3,5	2,9	2,6	2,4
RSD (%)	0	17,9	21,8	13,0	8,5	5,7	4,3	3,4	2,7	2,4	2,3
M	0	31,2	64,7	85,4	101,1	104,5	105,4	105,5	105,7	105,9	106,1
Q1	0	28,3	58,4	83,4	96,4	101,8	103,3	103,8	104,2	104,4	104,6
Q3	0	33,4	77,5	98,0	104,0	105,4	106,3	106,4	106,6	106,8	107,0
MINIMUM	0	23,5	49,3	73,9	83,3	90,7	95,7	98,9	101,2	102,6	103,6
MAXIMUM	0	39,8	88,3	103,8	105,9	106,2	108,6	109,4	109,8	110,1	110,4
25%	0	28,3	58,4	83,4	96,4	101,8	103,3	103,8	104,2	104,4	104,6
50%	0	2,9	6,3	2,0	4,7	2,7	2,1	1,7	1,4	1,4	1,4
75%	0	2,2	12,8	12,6	2,9	0,8	1,0	0,9	1,0	1,0	1,0
MIN	0	4,8	9,1	9,5	13,1	11,1	7,6	4,9	3,0	1,8	1,0
MAX	0	6,5	10,8	5,8	2,0	0,9	2,3	3,0	3,2	3,3	3,4

Tabela 17: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 40 mesh, 50 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	21,8	34,1	43,9	52,4	59,8	66,0	71,4	75,9	79,8	83,3
2	0	19,6	31,2	40,7	48,7	55,6	61,3	66,0	70,2	73,7	77,0
3	0	20,5	32,0	41,0	48,9	56,0	61,9	66,9	71,3	75,1	78,6
4	0	21,5	32,7	41,5	49,0	55,3	60,4	64,9	68,7	72,0	74,9
5	0	21,4	33,2	43,3	51,8	59,3	65,6	70,8	75,7	79,7	83,2
6	0	20,4	32,4	41,7	49,6	56,3	62,0	66,9	71,2	74,9	78,3
POVPREČJE	0	20,9	32,6	42,0	50,1	57,1	62,9	67,8	72,2	75,9	79,2
SD	0	0,8	1,0	1,3	1,6	2,0	2,3	2,7	3,0	3,2	3,4
RSD (%)	0	4,0	3,1	3,1	3,2	3,5	3,7	3,9	4,1	4,2	4,3
M	0	21,0	32,6	41,6	49,3	56,2	62,0	66,9	71,3	75,0	78,5
Q1	0	20,4	32,1	41,1	48,9	55,7	61,5	66,2	70,5	74,0	77,3
Q3	0	21,5	33,1	42,9	51,3	58,6	64,7	69,8	74,6	78,6	82,1
MINIMUM	0	19,6	31,2	40,7	48,7	55,3	60,4	64,9	68,7	72,0	74,9
MAXIMUM	0	21,8	34,1	43,9	52,4	59,8	66,0	71,4	75,9	79,8	83,3
25%	0	20,4	32,1	41,1	48,9	55,7	61,5	66,2	70,5	74,0	77,3
50%	0	0,5	0,4	0,5	0,4	0,4	0,5	0,7	0,8	1,0	1,1
75%	0	0,5	0,5	1,3	2,0	2,4	2,7	2,9	3,3	3,6	3,6
MIN	0	0,8	0,9	0,4	0,2	0,4	1,1	1,3	1,8	2,0	2,4
MAX	0	0,3	1,0	1,0	1,2	1,3	1,3	1,6	1,3	1,3	1,3

Tabela 18: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 40 mesh, 75 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	22,3	34,5	44,8	54,4	61,9	68,3	73,5	77,6	81,2	84,3
2	0	22,5	34,4	43,8	51,9	58,8	64,7	69,7	74,0	77,8	81,0
3	0	21,9	33,4	42,6	51,0	58,1	64,2	69,5	73,9	77,8	81,1
4	0	21,8	34,0	43,8	52,1	59,3	65,4	70,6	75,1	79,0	82,3
5	0	20,4	33,1	42,9	52,5	60,2	67,1	72,4	76,8	80,7	84,0
6	0	21,8	33,5	43,2	51,6	58,8	65,0	70,3	74,7	78,7	82,1
POVPREČJE	0	21,8	33,8	43,5	52,3	59,5	65,8	71,0	75,4	79,2	82,5
SD	0	0,7	0,6	0,8	1,2	1,4	1,6	1,6	1,5	1,4	1,4
RSD (%)	0	3,4	1,7	1,8	2,2	2,3	2,4	2,3	2,0	1,8	1,7
M	0	21,9	33,8	43,5	52,0	59,1	65,2	70,5	74,9	78,9	82,2
Q1	0	21,8	33,4	43,0	51,7	58,8	64,8	69,9	74,2	78,0	81,4
Q3	0	22,2	34,3	43,8	52,4	60,0	66,7	72,0	76,4	80,3	83,6
MINIMUM	0	20,4	33,1	42,6	51,0	58,1	64,2	69,5	73,9	77,8	81,0
MAXIMUM	0	22,5	34,5	44,8	54,4	61,9	68,3	73,5	77,6	81,2	84,3
25%	0	21,8	33,4	43,0	51,7	58,8	64,8	69,9	74,2	78,0	81,4
50%	0	0,1	0,3	0,5	0,3	0,3	0,4	0,6	0,7	0,8	0,8
75%	0	0,3	0,5	0,3	0,4	0,9	1,5	1,5	1,5	1,4	1,4
MIN	0	1,4	0,3	0,4	0,7	0,7	0,6	0,3	0,3	0,2	0,3
MAX	0	0,3	0,2	1,0	2,0	1,9	1,6	1,6	1,2	0,9	0,7

Tabela 19: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 40 mesh, 100 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	16,9	28,8	38,4	46,4	53,1	58,6	63,4	67,5	71,1	74,3
2	0	23,4	35,6	45,6	54,1	61,4	67,4	72,5	77,0	80,8	84,3
3	0	22,3	35,0	44,6	52,8	59,6	65,0	69,4	72,9	76,0	78,8
4	0	21,7	33,9	43,6	52,2	59,5	65,6	70,6	75,0	78,9	82,3
5	0	21,5	33,6	43,3	51,3	58,0	63,6	68,2	71,9	75,1	77,6
6	0	22,2	33,6	42,7	50,6	57,8	63,6	68,5	72,5	76,0	78,9
POVPREČJE	0	21,3	33,4	43,0	51,2	58,2	64,0	68,8	72,8	76,3	79,4
SD	0	2,3	2,4	2,5	2,7	2,8	3,0	3,1	3,2	3,3	3,5
RSD (%)	0	10,6	7,2	5,8	5,2	4,9	4,7	4,5	4,4	4,4	4,4
M	0	22,0	33,8	43,5	51,8	58,8	64,3	69,0	72,7	76,0	78,9
Q1	0	21,6	33,6	42,9	50,8	57,9	63,6	68,3	72,1	75,3	77,9
Q3	0	22,3	34,7	44,4	52,7	59,6	65,5	70,3	74,5	78,2	81,5
MINIMUM	0	16,9	28,8	38,4	46,4	53,1	58,6	63,4	67,5	71,1	74,3
MAXIMUM	0	23,4	35,6	45,6	54,1	61,4	67,4	72,5	77,0	80,8	84,3
25%	0	21,6	33,6	42,9	50,8	57,9	63,6	68,3	72,1	75,3	77,9
50%	0	0,4	0,1	0,6	1,0	0,9	0,7	0,7	0,6	0,7	1,0
75%	0	0,3	1,0	0,9	0,9	0,8	1,1	1,3	1,8	2,2	2,6
MIN	0	4,7	4,8	4,5	4,4	4,7	5,0	4,9	4,6	4,2	3,6
MAX	0	1,1	0,9	1,3	1,5	1,8	2,0	2,2	2,5	2,6	2,8

Tabela 20: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 40 mesh, 150 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	33,4	58,8	89,4	96,0	99,3	101,2	101,9	102,3	102,6	102,7
2	0	28,7	48,5	63,5	74,3	81,2	86,5	90,6	93,7	96,2	98,2
3	0	28,8	47,0	60,2	70,8	78,1	85,5	90,9	94,6	97,4	99,4
4	0	32,3	50,2	63,5	73,8	81,4	87,1	91,6	95,5	98,8	101,4
5	0	39,0	58,8	77,1	89,5	94,1	97,0	99,2	100,5	101,6	102,2
6	0	26,9	43,0	55,2	65,0	72,5	78,4	83,3	87,4	90,8	93,7
POVPREČJE	0	31,5	51,1	68,2	78,2	84,4	89,3	92,9	95,7	97,9	99,6
SD	0	4,4	6,5	12,7	11,9	10,2	8,3	6,7	5,3	4,2	3,4
RSD (%)	0	14,0	12,7	18,6	15,2	12,0	9,3	7,2	5,5	4,3	3,4
M	0	30,6	49,4	63,5	74,1	81,3	86,8	91,3	95,1	98,1	100,4
Q1	0	28,7	47,4	61,0	71,6	78,9	85,8	90,7	93,9	96,5	98,5
Q3	0	33,1	56,7	73,7	85,7	90,9	94,5	97,3	99,3	100,9	102,0
MINIMUM	0	26,9	43,0	55,2	65,0	72,5	78,4	83,3	87,4	90,8	93,7
MAXIMUM	0	39,0	58,8	89,4	96,0	99,3	101,2	101,9	102,3	102,6	102,7
25%	0	28,7	47,4	61,0	71,6	78,9	85,8	90,7	93,9	96,5	98,5
50%	0	1,8	2,0	2,5	2,5	2,4	1,1	0,6	1,1	1,6	1,9
75%	0	2,6	7,3	10,2	11,7	9,6	7,7	6,1	4,2	2,8	1,6
MIN	0	1,8	4,4	5,8	6,6	6,4	7,3	7,4	6,5	5,7	4,8
MAX	0	5,9	2,2	15,7	10,3	8,4	6,7	4,6	3,1	1,7	0,7

Tabela 21: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 100 mesh, 50 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	17,6	29,3	38,4	46,3	53,1	58,9	64,1	68,7	72,4	75,7
2	0	18,8	30,3	39,2	46,6	53,1	58,9	63,7	68,0	71,7	75,0
3	0	16,8	28,7	38,2	46,8	54,3	60,6	66,2	70,9	74,9	78,4
4	0	18,6	30,9	41,1	49,7	57,1	63,6	69,3	73,7	77,4	81,0
5	0	18,6	31,2	41,2	49,9	57,4	64,0	69,6	74,3	78,6	82,2
6	0	18,8	30,6	39,8	47,7	54,7	60,7	65,8	70,2	74,0	77,5
POVPREČJE	0	18,2	30,2	39,7	47,8	55,0	61,1	66,5	71,0	74,8	78,3
SD	0	0,8	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,5	2,6	2,7	2,9
RSD (%)	0	4,5	3,2	3,3	3,3	3,4	3,6	3,8	3,6	3,6	3,6
M	0	18,6	30,5	39,5	47,3	54,5	60,7	66,0	70,6	74,5	78,0
Q1	0	17,9	29,6	38,6	46,7	53,4	59,3	64,5	69,1	72,8	76,2
Q3	0	18,8	30,8	40,8	49,2	56,5	62,9	68,5	73,0	76,8	80,4
MINIMUM	0	16,8	28,7	38,2	46,3	53,1	58,9	63,7	68,0	71,7	75,0
MAXIMUM	0	18,8	31,2	41,2	49,9	57,4	64,0	69,6	74,3	78,6	82,2
25%	0	17,9	29,6	38,6	46,7	53,4	59,3	64,5	69,1	72,8	76,2
50%	0	0,8	0,9	0,9	0,6	1,1	1,3	1,5	1,5	1,6	1,8
75%	0	0,1	0,4	1,3	2,0	2,0	2,2	2,5	2,4	2,3	2,4
MIN	0	1,1	0,9	0,4	0,4	0,3	0,4	0,8	1,1	1,1	1,2
MAX	0	0,1	0,4	0,4	0,7	0,9	1,1	1,1	1,3	1,8	1,9

Tabela 22: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 100 mesh, 75 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	19,7	31,6	42,3	51,4	60,5	68,0	74,1	79,2	83,5	87,3
2	0	19,2	30,6	39,7	47,4	54,1	59,8	64,7	68,9	72,5	75,8
3	0	20,0	31,2	40,9	48,8	56,1	62,4	68,0	73,1	77,5	81,5
4	0	19,2	30,6	39,7	47,4	54,1	59,8	64,7	68,9	72,5	75,8
5	0	18,8	30,3	39,8	48,3	55,7	62,0	67,4	72,2	76,4	80,2
6	0	19,8	32,1	41,3	49,3	56,1	61,9	66,9	71,3	74,9	78,3
POVPREČJE	0	19,5	31,1	40,6	48,8	56,1	62,3	67,6	72,3	76,2	79,8
SD	0	0,5	0,7	1,1	1,5	2,3	3,0	3,5	3,8	4,1	4,3
RSD (%)	0	2,3	2,2	2,6	3,1	4,2	4,8	5,1	5,3	5,4	5,4
M	0	19,5	30,9	40,4	48,6	55,9	62,0	67,2	71,8	75,7	79,3
Q1	0	19,2	30,6	39,7	47,6	54,5	60,3	65,3	69,5	73,1	76,4
Q3	0	19,8	31,5	41,2	49,2	56,1	62,3	67,9	72,9	77,2	81,2
MINIMUM	0	18,8	30,3	39,7	47,4	54,1	59,8	64,7	68,9	72,5	75,8
MAXIMUM	0	20,0	32,1	42,3	51,4	60,5	68,0	74,1	79,2	83,5	87,3
25%	0	19,2	30,6	39,7	47,6	54,5	60,3	65,3	69,5	73,1	76,4
50%	0	0,3	0,3	0,6	0,9	1,4	1,6	1,9	2,3	2,6	2,8
75%	0	0,3	0,6	0,9	0,6	0,2	0,3	0,7	1,1	1,6	1,9
MIN	0	0,4	0,3	0,0	0,2	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6
MAX	0	0,2	0,6	1,1	2,2	4,4	5,7	6,3	6,3	6,3	6,1

Tabela 23: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 100 mesh, 100 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	21,7	33,4	42,1	49,6	55,9	61,3	65,9	70,0	73,5	76,5
2	0	21,8	34,3	43,7	51,7	58,6	64,6	69,8	74,3	78,3	81,8
3	0	21,2	32,4	42,0	49,7	56,2	61,8	66,7	70,9	74,4	77,6
4	0	18,7	32,4	42,6	51,1	58,3	64,5	69,7	74,2	78,2	81,7
5	0	21,8	34,3	43,6	52,1	59,3	65,4	70,7	75,1	79,2	82,7
6	0	20,9	33,2	43,0	51,2	58,2	64,2	69,3	73,7	77,5	80,8
POVPREČJE	0	21,0	33,3	42,8	50,9	57,8	63,6	68,7	73,0	76,9	80,2
SD	0	1,2	0,9	0,7	1,0	1,4	1,7	1,9	2,1	2,3	2,5
RSD (%)	0	5,7	2,6	1,7	2,0	2,4	2,6	2,8	2,8	3,0	3,1
M	0	21,5	33,3	42,8	51,2	58,3	64,4	69,5	74,0	77,9	81,3
Q1	0	21,0	32,6	42,2	50,1	56,7	62,4	67,4	71,6	75,2	78,4
Q3	0	21,8	34,1	43,5	51,6	58,5	64,6	69,8	74,3	78,3	81,8
MINIMUM	0	18,7	32,4	42,0	49,6	55,9	61,3	65,9	70,0	73,5	76,5
MAXIMUM	0	21,8	34,3	43,7	52,1	59,3	65,4	70,7	75,1	79,2	82,7
25%	0	21,0	32,6	42,2	50,1	56,7	62,4	67,4	71,6	75,2	78,4
50%	0	0,5	0,7	0,6	1,1	1,6	2,0	2,2	2,3	2,7	2,9
75%	0	0,3	0,8	0,7	0,4	0,3	0,2	0,3	0,3	0,4	0,5
MIN	0	2,3	0,2	0,2	0,5	0,8	1,1	1,4	1,6	1,7	1,9
MAX	0	0,0	0,2	0,3	0,5	0,8	0,8	0,9	0,8	0,9	0,9

Tabela 24: Prikaz posameznih in povprečnih odstotkov sproščene zdravilne učinkovine iz modelnih tablet za posamezno paralelko v vsaki časovni enoti, z uporabo naprave 1 in košaricami 100 mesh, 150 obratov/minuto. Tabela prikazuje tudi ostale količine (standardno deviacijo, relativno standardno deviacijo (%), mediano (M), minimalno ter maksimalno vrednost...)

ČAS (h)/TBL	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	0	28,0	42,0	52,1	60,2	66,8	72,4	77,0	81,0	84,4	87,5
2	0	26,2	38,8	48,3	56,1	62,7	68,3	73,2	77,3	80,9	84,0
3	0	26,6	40,0	49,9	58,1	65,0	70,8	75,9	80,2	83,8	86,9
4	0	27,8	40,4	50,2	58,6	65,7	71,6	76,8	81,2	84,9	88,3
5	0	22,3	34,6	44,5	52,8	60,0	66,1	71,6	76,2	80,2	83,9
6	0	27,5	40,7	52,4	62,4	70,4	77,2	82,6	87,0	90,7	94,0
POVPREČJE	0	26,4	39,4	49,6	58,0	65,1	71,1	76,2	80,5	84,2	87,4
SD	0	2,1	2,6	2,9	3,3	3,6	3,8	3,8	3,8	3,7	3,7
RSD (%)	0	8,1	6,5	5,9	5,7	5,5	5,3	5,0	4,7	4,4	4,2
M	0	27,1	40,2	50,1	58,4	65,4	71,2	76,4	80,6	84,1	87,2
Q1	0	26,3	39,1	48,7	56,6	63,3	68,9	73,9	78,0	81,6	84,7
Q3	0	27,7	40,6	51,6	59,8	66,5	72,2	77,0	81,2	84,8	88,1
MINIMUM	0	22,3	34,6	44,5	52,8	60,0	66,1	71,6	76,2	80,2	83,9
MAXIMUM	0	28,0	42,0	52,4	62,4	70,4	77,2	82,6	87,0	90,7	94,0
25%	0	26,3	39,1	48,7	56,6	63,3	68,9	73,9	78,0	81,6	84,7
50%	0	0,8	1,1	1,4	1,8	2,1	2,3	2,5	2,6	2,5	2,5
75%	0	0,7	0,4	1,6	1,5	1,2	1,0	0,6	0,6	0,7	0,9
MIN	0	4,0	4,5	4,2	3,8	3,3	2,8	2,3	1,8	1,4	0,8
MAX	0	0,3	1,4	0,8	2,6	3,9	5,0	5,6	5,8	5,9	5,9