

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NATAŠA HRIBERNIK

VPLIV SAHAROZE IN PEKTINA V MEDIJIH RAZLIČNIH pH VREDNOSTI NA
SPROŠČANJE PARACETAMOLA IZ TABLET S PRIREJENIM SPROŠČANJEM

THE INFLUENCE OF SUCROSE AND PECTIN IN MEDIA WITH VARIOUS pH
VALUES ON THE RELEASE OF PARACETAMOL FROM MODIFIED-RELEASE
TABLETS

Ljubljana, 2014

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

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorici, prof. dr. Mariji Bogataj, mag. farm. in delovni mentorici Ani Krese, mag. farm. za strokovno pomoč, praktične nasvete in usmeritve pri laboratorijskem delu. Zahvaljujem se tudi Greti Cof, Nevenki Lilik ter ostalim sodelavkam v laboratoriju za vso pomoč in nasvete. Največja zahvala pa gre moji družini, ki mi je omogočila študij in me ves čas spodbujala. Hvala za vso potrpežljivost in podporo.

Izjava

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

Nataša Hribernik

Ljubljana, november 2014

Predsednik diplomske komisije: prof. dr. Borut Štrukelj

Član diplomske komisije: asist. dr. Stane Pajk, mag. farm

Kazalo vsebine:

1. POVZETEK	5
2. SEZNAM OKRAJŠAV	6
3. UVOD	7
3.1 Lastnosti HPMC	7
3.1.1 Proces nabrekanja HPMC	7
3.1.2 Proces sproščanja iz tablet s HPMC	8
3.2 Vpliv saharoze in ostalih sladkorjev na sproščanje	10
3.3 Lastnosti pektina in njegov vpliv na sproščanje	12
3.4 Pektin kot del hidrofilnega ogrodnega sistema	14
3.4.1 Analiza strukture gela	15
3.5 Kombinacija pektina in HPMC kot del hidrofilnega ogrodnega sistema	16
4. NAMEN DELA	17
5. MATERIALI IN METODE	18
5.1 Snovi, uporabljene pri delu	18
5.2 Uporabljene aparature	18
5.3 Lastnosti učinkovine	19
5.4 Izdelava tablet	19
5.5 Priprava medijev za sproščanje	20
5.6 Testi sproščanja	21
5.7 Analiziranje vzorcev	22
5.8 Umeritvene premice	22
5.9 Izračuni sproščanja paracetamola	23
6. REZULTATI	24
6.1 Enačbe umeritvenih premic	24
6.2 Profili sproščanja	25
7. RAZPRAVA	44

7.1 Ponovljivost med paralelkami	45
7.2 Vpliv koncentracije saharoze na sproščanje paracetamola	45
7.2.1 Poskusi sproščanja iz TBL1	45
7.2.2 Poskusi sproščanja iz TBL2	46
7.2.3 Sladkorji v pijači	47
7.3 Vpliv pH na sproščanje paracetamola iz HPMC tablet	48
7.3.1 Poskusi sproščanja iz TBL1	48
7.3.2 Poskusi sproščanja iz TBL2	49
7.3.3 Poskusi sproščanja iz TBL3	51
7.3.4 Poskusi sproščanja iz TBL4	51
7.4 Vpliv vrste HPMC na sproščanje paracetamola	51
7.4.1 Primeri sproščanja v medijih brez saharoze	52
7.4.2 Primeri sproščanja v medijih s saharozo	52
7.5 Vpliv različnega deleža HPMC na sproščanje	53
7.6 Vpliv pektina na sproščanje paracetamola	54
7.6.1 Sproščanje v mediju s pektinom	55
7.6.2 Sproščanje v mediju s pektinom in saharozo	55
7.6.3 Vpliv koncentracije saharoze in pektina kot del ogrodja na sproščanje paracetamola....	58
7.6.4 Pektin v hrani in pijači	60
7.7 Možnosti nadaljnjih poskusov	60
8. SKLEP	61
9. LITERATURA	63

1. POVZETEK

V diplomski nalogi smo preučevali ogrodne tablete s prirejenim sproščanjem, narejene iz hidrofilnega polimera hidroksipropil metil celuloze različnih substitucijskih tipov in viskoznostnih stopenj. Pomembna lastnost tega polimera je, da pri stiku z vodo nabreka in tvori gelski sloj, ki ščiti jedro tablete. Posledica geliranja je, da je sproščanje učinkovine kontrolirano z difuzijo in erozijskimi mehanizmi. Naredili smo tudi ogrodne tablete, ki smo jim dodali pektin. Njuna kombinacija je lahko osnova za doseg dobrega nabrekanja in geliranja formulacije.

V sklopu diplomske naloge smo preučili vpliv dveh sestavin hrane, saharoze in pektina, s katerima se srečujemo v vsakdanjem življenju in lahko vplivata na sproščanje učinkovine iz farmacevtskih oblik s prirejenim sproščanjem, na sproščanje paracetamola iz ogrodnih tablet s HPMC dveh različnih substitucijskih tipov in viskoznostnih stopenj. Koncentracijo saharoze smo v mediju povečevali v intervalu od 150 g/l do 300 g/l, za pektin pa smo v vseh medijih uporabili isto koncentracijo, 10 g/l.

Pri testih sproščanja smo uporabili aparat USP 2, napravo z vesli. Medije z enako sestavo smo pripravili pri treh različnih pH vrednostih, ki so ponazarjali različno kisle pogoje v želodcu. Volumen medija za sproščanje je bil 900 ml in smo ga pripravili iz 0,001 M HCl, različnih koncentracij saharoze, pektina in prečiščene vode. pH smo uravnavali z 1 M NaOH.

Ugotovili smo, da pH v medijih s saharozo in v medijih s pektinom ni imel bistvenega vpliva na sproščanje paracetamola iz ogrodnih tablet s HPMC. Prisotna saharoza pri nižji koncentraciji v mediju najprej upočasni sproščanje učinkovine pri HPMC višje viskoznostne stopnje, nad kritično mejno koncentracijo saharoze pa se sproščanje pospeši. Pri HPMC nižje viskoznostne stopnje, ki je manj odporna na prisotno saharozo, se hitro sproščanje prične pri nižji koncentraciji saharoze v mediju kot pri prejšnji vrsti HPMC. Dodan pektin v mediju prepreči hitro sproščanje, ki ga povzroči saharoza in pri nizkih koncentracijah saharoze v mediju zmanjša sproščanje na prvotno vrednost. Pri povečanem deležu HPMC v ogrodnih tabletah je prišlo do hitrega sproščanja pri višji koncentraciji saharoze v mediju kot pri ogrodnih tabletah z nižjim deležem HPMC. S tabletami, ki vsebujejo tudi pektin, pa smo preprečili hitro sproščanje v medijih z uporabljeno koncentracijo saharoze, ki ga v tabletah brez pektina povzroči saharoza v mediju.

2. SEZNAM OKRAJŠAV

BCS – biofarmacevtska klasifikacija

cPs - centiPoise

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

GRAS - splošno priznan kot varen (*ang. generally recognised as safe*)

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

HPMC – hidroksipropil metil celuloza

INS – mednarodni sistem oštevilčenja (*ang. international numbering system*)

KV – koeficient variacije

LM pektini – nizko metiliran pektin (*ang. low methylated*)

logP – logaritem porazdelitvenega koeficienta

MCC – mikrokristalna celuloza

Mg – magnezij

Ph. Eur. – Evropska farmakopeja

® – registrirana blagovna znamka

R² – kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije

SD – standardna deviacija

S_{krit} – kritična mejna koncentracija

USP – farmakopeja Združenih držav Amerike

WHO oz. SZO – Svetovna zdravstvena organizacija (*ang. World health organization*)

% w/w – masno-masni delež

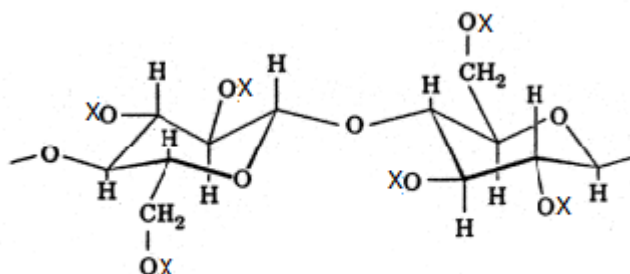
Ključne besede: HPMC, saharoza, pektin, pH, geliranje, paracetamol, tablete, sproščanje.

3. UVOD

3.1 Lastnosti HPMC

Hidroksipropilmetil celuloza (HPMC) je ena od najpomembnejših hidrofilnih substanc, ki se uporabljajo za pripravo sistemov za peroralno aplikacijo zdravila. Pogosto se uporablja za izdelavo hidrofilnih ogrodnih tablet. Njena pomembna lastnost je nabrekanje, ki močno vpliva na kinetiko sproščanja učinkovine. Z njo lahko nadzorujemo in podaljšujemo sproščanje učinkovine, kar je velika prednost za bolnike, ki lahko posledično zdravila jemljejo manj pogosto (1).

HPMC je propilenglikolni eter metilceluloze. Njena struktura je prikazana na sliki 1 (1).



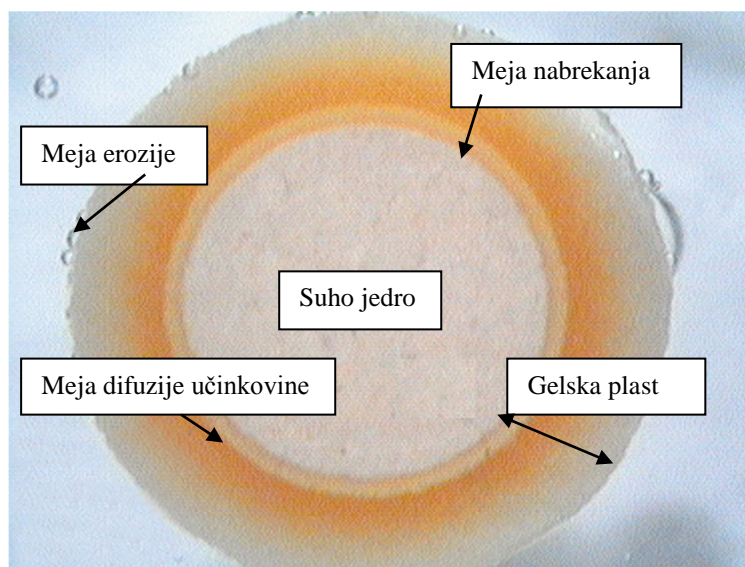
Slika 1: Kemijska struktura HPMC. Substituenta –X lahko predstavlja –CH₃, –CH₂CH(CH₃)OH skupino ali vodikov atom. Prirejeno po (1).

Obe, USP in Ph. Eur., ločita štiri različne tipe HPMC glede na vsebnost metoksi in hidroksipropoksi skupin, ki se določa po sušenju pri 105 °C po 2 h. To so: HPMC 1828, HPMC 2208, HPMC 2906 in HPMC 2910. Prvi dve številki kažeta na vsebnost metoksi skupin v odstotkih, drugi dve številki pa na vsebnost hidroksipropoksi skupin v odstotkih. V USP je opisana tudi metoda za določanje viskoznosti. Merilo za viskoznost je dolžina verige polimera (1).

3.1.1 Proces nabrekanja HPMC

Pri stiku HPMC in vodnega medija, le-ta prodira v ogrodje s HPMC in povzroči nabrekanje makromolekularnih verig. Pojavi se meja nabrekanja, ki ločuje suho jedro in gelsko plast. Poleg nabrekanja je pomemben tudi proces erozije, ki se dogaja na meji med zunanjim robom gelske plasti in medijem, kjer nastane meja erozije. Zaradi širjenja

polimernih verig se tvori gelska plast, katere struktura in sestava se spreminjata skupaj s procesom nabrekanja. Ta gelska plast naj bi bila glavni element kontrole kinetike sproščanja. Širina gelske plasti kot funkcija časa se določa z relativnim položajem meje nabrekanja in meje erozije. Meja difuzije učinkovine se nahaja med mejo nabrekanja in mejo erozije ter predstavlja mejo med neraztopljeno in raztopljeno učinkovino. Kje se ta difuzijska meja nahaja v gelski fazi med sproščanjem učinkovine, je odvisno od topnosti in vsebnosti učinkovine (2).



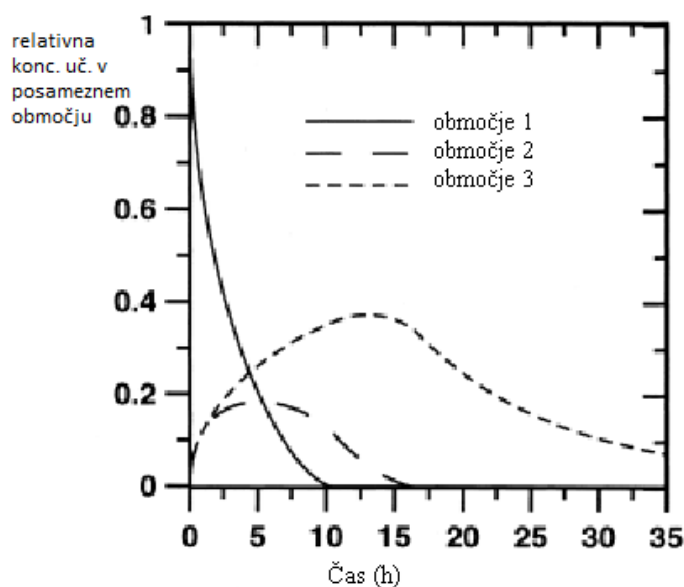
Slika 2: Meje v nabrekajoči ogrodni tableti. Prirejeno po (3).

3.1.2 Proces sproščanja iz tablet s HPMC

HPMC, prisotna v suhem jedru, je v trdnem, neraztopljenem stanju, saj voda še ni prodrla do nje. Mobilnost makromolekul je tukaj zelo nizka. Nabrekanje ogrodja s HPMC naj bi bilo posledica prekinitve vodikovih vezi znotraj polimernih verig. Vedno več prisotne vode izniči sile med verigami. Verige pridobijo svobodo rotacije in posledično zavzamejo vedno več prostora, kar se kaže kot nabrekanje polimera. Voda, ki prodira, napolni prostore med verigami in prodira v gostejše regije polimera. S tem sili polimerne verige k še večjemu razmikavanju in medsebojnemu oddaljevanju (4).

Sama učinkovina se na meji difuzije raztaplja in raztopljena radialno difundira proti meji erozije. Ogrodje s HPMC je lahko podvrženo eroziji, kar se kaže kot raztapljanje ogrodja po dolgi izpostavitvi vodi in je odvisno od topnosti ogrodja v vodi in njegove sestave. Za določeno ogrodje s HPMC v specifičnem mediju za raztapljanje, je gibanje teh treh mej odvisno od sestave ogrodja in fizikalnih lastnosti učinkovine (4).

Na sliki 3 je prikazana porazdelitev učinkovine v vseh treh območjih ogrodja kot funkcija časa. Na začetku je vsa učinkovina prisotna v suhem ogrodju, ki je predstavljen z območjem 1 in sega do meje nabrekanja. S časom se na račun območja 1 širita območji 2 in 3, saj s prodiranjem vode učinkovina difundira od meje difuzije, proti meji erozije in se prenaša v ti dve območji. Območje 2 sega od meje nabrekanja do meje difuzije, območje 3 pa od meje difuzije do meje erozije. Ko meja difuzije doseže suho jedro, je prisotna le še raztopljena učinkovina, ki počasi difundira iz ogrodja (4).



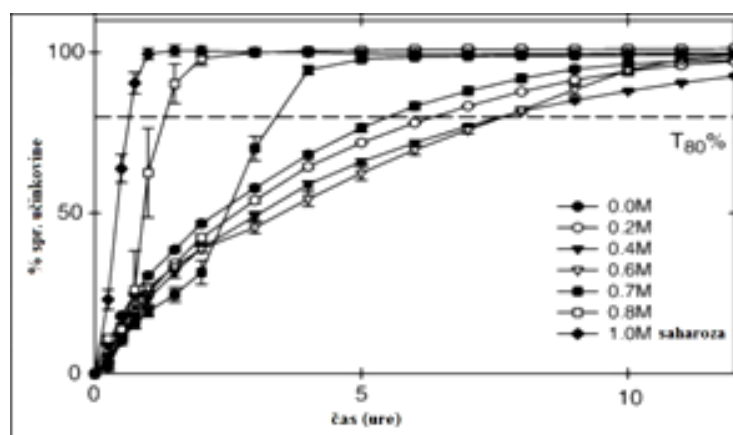
Slika 3: Porazdelitev učinkovine v ogrodju skozi čas. Območje 1 predstavlja suho ogrodje, območje 2 sega od meje nabrekanja do meje difuzije, območje 3 pa od meje difuzije do meje erozije. Prirejeno po (4).

3.2 Vpliv saharoze in ostalih sladkorjev na sproščanje

HPMC omogoča podaljšano sproščanje farmacevtskih oblik tako, da hitro tvori viskozno plast oziroma gelsko plast hidratiranega polimera na površini ogrodja pri stiku z vodnimi tekočinami. Ta deluje kot fizična in difuzijska ovira za prodiranje vode ter za difuzijsko/erozijsko sproščanje učinkovine (5).

Raztopljeni anioni, še posebej večvalentne oblike, kot so fosfatni in citratni ioni ter z vodo mešajoča topila, kot je etanol, lahko direktno vplivajo na ogrodje s HPMC in pri visokih koncentracijah pospešijo sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet (5).

Dokazano je, da sladkorji, raztopljeni v mediju za sproščanje, lahko vplivajo na sproščanje iz ogrodja s HPMC. Saharoza v odvisnosti od koncentracije poveča širino gelske plasti in pri nižjih koncentracijah upočasni sproščanje učinkovine. Pri višjih koncentracijah, ki so nad kritično (S_{krit}), pa pride do motnje v tvorbi gelske plasti in posledično do pospešenega sproščanja učinkovine (6).



Slika 4: Odstotek sproščene učinkovine v odvisnosti od časa pri različnih koncentracijah saharoze. Prirejeno po (5).

Na sliki 4 so prikazani rezultati poskusa, ki so ga izvedli Williams in sodelavci (5) in ponazarja vpliv naraščajoče koncentracije saharoze na sproščanje učinkovine iz HPMC ogrodnih tablet. Če saharoza ni prisotna, se lahko učinkovina iz ogrodne tablete sprošča tudi do 12 ur z upočasnjem sproščanjem. Sklepali so, da gre za mehanizem, ki temelji na difuzijskem sproščanju. Povečanje koncentracije saharoze do 0.6 M povzroči upočasnjeno sproščanje učinkovine. Pri 0.7 M koncentraciji saharoze pa pride do sprememb, saj je najprej prisotno upočasnjeno sproščanje, ki preide v hitro sproščanje. Najprej je prišlo do nabrekanja ogrodja in potem do hitrega razpada ogrodne tablete. Pri tem poskusu in pri

določeni sestavi tablet in vrsti HPMC, ki so jih uporabili Williams in sodelavci (5), koncentracija 0.7 M predstavlja kritično mejno koncentracijo za saharozo (S_{krit}) (5).

Vpliv saharoze lahko razložimo z njenim vplivom na tvorbo gelske plasti. Hidratacija ogrodja se začne z nabrekanjem lokaliziranih območij na robovih tablet. Gre za nabrekanje posameznih HPMC delcev ali njenih aglomeratov na površini ogrodja. V vodi brez dodatkov ta območja, ki nabreknejo, hitro koalescirajo in tvorijo gelsko plast v nekaj minutah. Rast gelske plasti prepreči vstop vode. Pri dodani nizki koncentraciji saharoze se je tvorila debelejša gelska plast. Pri visokih koncentracijah saharoze pa je prišlo do zavrtja hidratacije HPMC in posledično do manjšega nabrekanja HPMC delcev (5).

Sladkorji pri višjih koncentracijah torej povzročijo zavrtje nabrekanja in raztapljanja HPMC delcev. Pri višjih koncentracijah sladkorjev je preprečeno nabrekanje delcev in koalescenca. Koherentna difuzijska bariera se ne tvori in voda prodira v notranjost ogrodja. Mejna koncentracija sladkorja, ki to povzroči, pa je posledica molekularne sposobnosti sladkorja, da prekine sloj vode in destabilizira hidratacijski ovoj polimera (6).

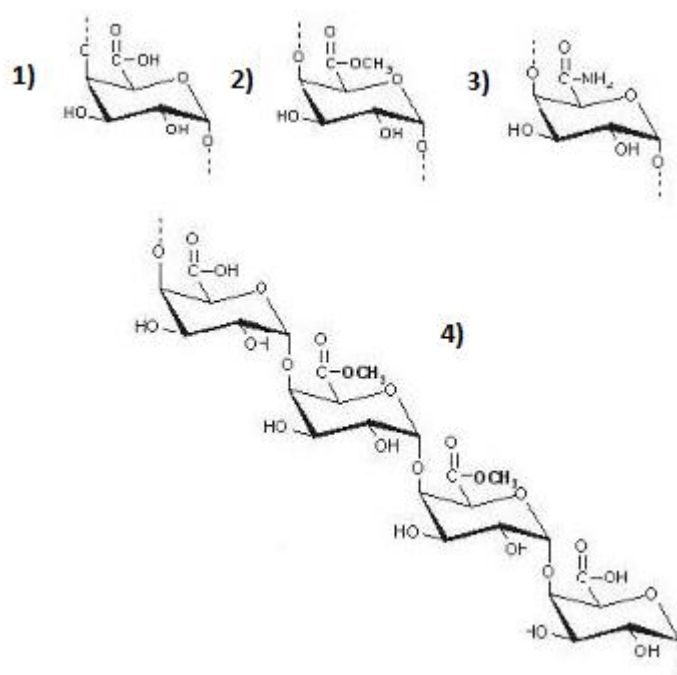
Pospešeno sproščanje ponavadi sledi obdobju upočasnjene sproščanja, v katerem ogrodje nabrekne in potem razpade. To kaže na to, da difuzijska bariera ni bila sposobna omejiti prodiranja vode zaradi notranjega nabrekanja polimera in raztapljanja topnih sestavin, kar vodi do končnega razpada strukture ogrodja (6).

Tudi ostali sladkorji (glukoza, fruktoza, laktoza in galaktoza) so pokazali enake učinke kot saharoza. Williams in sodelavci (5) so ugotovili, da je sladkor z najnižjo S_{krit} laktoza, sledijo pa saharoza, galaktoza, glukoza, najvišjo S_{krit} pa ima fruktoza (5).

Hidratacijo polimera lahko določimo tudi na podlagi temperature točke zamotnitve (CPT = ang. *cloud point temperature*). CPT predstavlja temperaturo, pri kateri pride do 50 % zamotnitve 1 % w/w raztopine HPMC v vodnem mediju pri prehodu svetlobe skozi vzorec. Meri se s turbidimetrijo. CPT se spreminja v odvisnosti od koncentracije saharoze. S povečevanjem koncentracije saharoze se CPT znižuje. Negativni gradient kaže na to, da saharoza zmanjša interakcijo vode s polimerno verigo HPMC, kar potrjuje spoznanje o zmanjšani hidrataciji polimera in nabrekanju delcev (5).

3.3 Lastnosti pektina in njegov vpliv na sproščanje

Pektin je naravni polisaharid. Je metiliran ester poligalakturonske kisline, ki se pridobiva iz lupin citrusov in jabolčne mezge pri blago kislih pogojih. Uporablja se kot zgoščevalec, gelirno sredstvo in kot stabilizator. Verige poligalakturonske kisline so delno metilirane, delež pa izražamo kot stopnjo esterifikacije. To je razmerje med številom esterificiranih karboksilnih skupin galakturonske kisline in celokupnim številom karboksilnih skupin galakturonske kisline. Glede na stopnjo esterifikacije ločimo nizko zaestrene pektine (LM pektini – *ang. low methylated*) in visoko zaestrene pektine (HM pektini – *ang. high methylated*). HM pektini imajo zaestrenih 60–75 % skupin, LM pektini pa 20–40 %. Pektin je topen v vodi. Če pektinu v praškasti obliki dodamo vodo, pride do hitre hidracije in tvorbe grudic. Te so sestavljene iz napol suhega pektina, obdanega z visoko hidratiranim ovojem. Nadaljno raztapljanje teh grudic je zelo počasno (7).



Slika 5: Funkcionalne skupine: 1) prosta karboksilna, 2) ester, 3) amidna v pektinski verigi in 4) ponavljajoči se segment pektina. Prirejeno po (10).

Pektin je linearni polisaharid. Njegova struktura se težko določa, saj se lahko spremeni med samo izolacijo, shranjevanjem ter pri obdelavi rastlinskih materialov. Sestavljajo ga enote D-galakturonske kisline, povezane z α (1-4) glikozidnimi vezmi. Uronske kisline imajo karboksilne skupine. Nekatere so prisotne kot metilni estri, z dodatkom amoniaka pa tvorijo karboksamidne skupine (7).

Pektin vsebuje od nekaj sto do tisoč saharidnih enot v konfiguraciji verige. Povprečna molekulska masa je 50.000 - 150.000 daltonov. V strukturi so prisotni tudi drugi sladkorji, v glavni verigi je prisotna ramnoza, v stranskih verigah pa arabinoza, galaktoza in ksiloza (7).

Pri nižjem pH je zmanjšana ionizacija karboksilnih skupin in njihova hidratacija. Posledica tega je, da se polisaharidne molekule ne odbijajo več po celotni dolžini verig in lahko tvorijo gel. Pektini z višjo stopnjo metilacije bodo gelirali pri višjih pH zaradi manjšega števila karboksiliranih anionov. Srivastava in sodelavci (8) navajajo, da se raztopljeni pektini spontano razgradijo z deesterifikacijo in depolimerizacijo. V kolikšni meri pa pride do te razgradnje, je odvisno od pH, aktivnosti vode in temperature. Navajajo tudi, da je maksimalna stabilnost, da ne pride do razgradnje pektinov z deesterifikacijo ali depolimerizacijo, pri $\text{pH} = 4$. Prisotnost sladkorjev v raztopini pektinov ima zaščitni učinek, medtem ko povišana temperatura poveča stopnjo razgradnje pektina. Pri nizkih pH vrednostih in povišani temperaturi pride do razgradnje pektina s hidrolizo glikozidnih povezav. Pri nizkih pH pride tudi do deesterifikacije. (8).

LM pektini tvorijo gel v prisotnosti divalentnih kationov (kalcijevih ionov). Sposobnost geliranja izboljša in poveča amidiranje, saj amidirani pektini potrebujejo manj kalcija za tvorbo gela in imajo manjšo nagnjenost k obarjanju pri visokih koncentracijah kalcija (7).

HM pektini pa tvorijo termično reverzibilne gele v prisotnosti zadostne količine sladkorjev, kot je saharoza in pri nizkem pH, kar se kaže kot delna dehidracija pektinske molekule. Gre za stanje med popolnoma raztopljenim in oborjenim pektinom. Gel se tvori zaradi vodikovih vezi med prostimi karboksilnimi skupinami pektina in tudi med hidroksilnimi skupinami sosednjih pektinskih molekul. V nevtralni ali rahlo kisli disperziji pektinskih molekul je večina nezaestrenih karboksilnih skupin v obliki ioniziranih soli. Tiste, ki so ionizirane, tvorijo negativen naboj na molekuli in ta skupaj s hidroksilnimi skupinami privlači plasti vode. Odbojne sile med temi skupinami so lahko zaradi negativnega naboja

dovolj močne, da preprečijo tvorbo pektinske mreže. Z dodatkom kisline se tvorijo neionizirane karboksilne skupine. Manjši negativni naboj zmanjša privlačnost med pektinom in vodnimi molekulami ter tudi odbojne sile med pektinskimi molekulami. Sladkorji še dodatno zmanjšajo hidratacijo pektina, saj tekmujejo za vodne molekule. Ti pogoji zmanjšajo zmožnost pektina, da ostane v raztopljenem stanju (7).

3.4 Pektin kot del hidrofilnega ogrodnega sistema

Hidrofilna ogrodja se pogosto uporabljajo za peroralne farmacevtske oblike in za sisteme s kontroliranim sproščanjem. Njihova proizvodnja je ponavadi enostavna in ekonomična. Samo sproščanje učinkovine iz hidrofilnega ogrodja se kontrolira s tvorbo hidratirane viskozne plasti okoli tablete, ki deluje kot pregrada za sproščanje učinkovine, saj preprečuje prodiranje vode v tableto in raztopljenih topljencev iz ogrodja tablete. Na samo sproščanje učinkovine torej vplivajo zmožnost hidratacije polimera in tudi fizikalne lastnosti hidratirane gelske plasti (9).

Razvijajo se številne oblike za nadzorovano sproščanje, ki temeljijo na hidrofilnem ogrodju. Ena od uspešnih izbir za ta namen je pektin, predvsem zaradi svoje netoksičnosti in nizkih stroškov proizvodnje. Izkorišča se sposobnost pektina, da hitro tvori viskozno raztopino in gelira pri stiku z vodnim medijem. Ogrodja, ki vsebujejo pektin, uspešno podaljšajo sproščanje številnih učinkovin. Na samo sproščanje učinkovine iz tablet s pektinom v ogrodju pa vplivajo tip pektina, sila stiskanja, prisotnost kalcijevih ionov in medij za sproščanje (9).

Pri poskusu z ogrodnimi tabletami z različnimi tipi pektinov, ki so ga opravili Sriamornsak in sodelavci (9), so ugotovili, da se ob prisotnosti natrijevega klorida poveča ionska moč, posledično se poveča privzem vode v ogrodje in zmanjša erozija tablet s pektinom v ogrodju. Nasprotno pa v kislem mediju tablete privzamejo majhno količino vode zato pride do velike erozije tablet (9).

Sriamornsak in sodelavci (9) so ugotovili tudi, da je pK_a pektina nekje med 3 in 4, odvisno od tipa in vira pektina. Sprememba pH iz nevtralnega ($pH = 6,8$) do kislega ($pH = 1,2$) vpliva na hidratacijo ogrodja, saj povzroči prehod karboksilnih skupin iz disociirane oblike v nedisociirano obliko zaradi povečane koncentracije protonov (9).

Ogrodje začne v mediju takoj nabrekati, viskozna plast pa se tudi začne tvoriti takoj po stiku z medijem. Že na pogled pa se opazi, da ima zunanja plast, ki se tvori v kislem mediju, drugačno konsistenco, kot tista, ki se tvori v nevtralnem mediju. Hidratirana plast v kislem mediju ni viskozna in adhezivna, pač pa ima čvrsto in gumijasto teksturo. Razlog je verjetno ta, da se pektin pretvori v pektinsko kislino pri kislem pH. V kislem mediju se pojavijo tudi različni tipi deformacij, kot so razpoke na tabletah. Verjetno je, da se pritisk, ki je prisoten znotraj ogrodja, med nabrekanjem ne more v celoti sprostiti, zato se pojavijo poškodbe na površini tablet (9).

Na sproščanje učinkovine vpliva pH medija. V kislem mediju se zaradi manjšega nabrekanja pričakuje hitrejše sproščanje kot v nevtralnem mediju. V nevtralnem mediju, ki ponazarja intestinalno tekočino, tablete s pektinom v ogrodju močno nabrekajo in omogočajo upočasnjeno sproščanje tudi 6-8 ur. Sproščanje je enakomerno dokler se ne sprosti 80-90 % vsebine. Tablete z LM pektini naj bi sprostile učinkovino hitreje kot tiste z HM pektini, zaradi visoke hidrofilitnosti in topnosti, ki sta posledici večjega števila ionizirajočih karboksilnih skupin. Na sproščanje vpliva tudi sama molekulska masa pektina, nižja je, šibkejši je gel. Posledično je nabrekanje ogrodja manjše in sproščanje učinkovine hitrejše (9).

3.4.1 Analiza strukture gela

Pri karakterizaciji nabrekanja hidrofilnih ogrodij se uporablja posebna metoda za analizo strukture gelske plasti (ang. *texture analysis*). Prednost te tehnike je, da se hkrati analizira tudi mehanska konsistenca plasti gela. Ta analizator zelo natančno izmeri silo, potrebno za prodiranje cilindrične sonde v nabreknjeno tableto. Na začetku so potrebne nizke sile za prodiranje sonde v nabreklo plast tablete. Ostro povečanje te sile za nadaljno prodiranje kaže na položaj meje med gelsko plastjo in suhim jedrom. Ko se doseže maksimum sile, analizator sam odstrani sondo iz nabrekle tablete. Iz grafa lahko določimo rigidnost materiala oziroma njegov odpor na deformacije. Večji je naklon krivulje, večja je elastičnost in večja je rigidnost gelske plasti (9).

Pektinska ogrodja dosežejo različno stopnjo hidratacije in nabrekanja ob različnih časih. Z naraščanjem časa nabrekanja postaja gelska plast nabrekajočih tablet mehkejša, elastičnost se zmanjša. Visoka elastičnost na začetku testa povzroča odpornost hidratirane plasti na erozijo, medtem ko medij za raztapljanje hitro odstrani nabreklo plast z nizko elastičnostjo.

Tablete, ki imajo v ogrodju HM pektin, imajo visoko elastičnost v vodi, a nižjo v kislem mediju v primerjavi s tistimi tabletami, ki imajo v ogrodju LM pektine. Tablete s HM pektini v ogrodju imajo manjšo sposobnost nabrekanja v nevtralnem mediju, imajo pa večjo sposobnost nabrekanja v kislem mediju kot LM pektini (9).

3.5 Kombinacija pektina in HPMC kot del hidrofilnega ogrodnega sistema

Momin in sodelavci (12) so izvedli študije o geliranju in nabrekanju tablet, ki vsebujejo pektin in HPMC. Pokazalo se je, da je gel, ki ga je tvoril sam pektin, nekompaten in posledično bi bile tablete, s pektinskim ogrodjem, močno podvržene eroziji. Mešanica pektina in HPMC v ogrodju pa je dala bolj stabilne lastnosti pri geliranju. Nabrekanje pektina samega in v kombinaciji s HPMC je bilo zadostno. Za sistem, kjer ima erozija zunanje plasti tablete veliko vlogo, pa je pomembno dobro nabrekanje in bolj kompaktne lastnosti gelske plasti. Torej je pri teh sistemih kombinacija pektina in HPMC osnova za doseg dobrega nabrekanja in geliranja formulacije. Pripravili so vzorce s tremi različnimi razmerji pektina in HPMC: 100 : 0, 80 : 20 in 60 : 40. Najhitrejša erozija je bila vidna pri vzorcih, ki so vsebovali 100% pektin, najpočasnejša pa pri razmerju pektin : HPMC = 60 : 40. Pokazalo se je tudi, da z naraščanjem količine HPMC zadržujemo sproščanje učinkovine. Pri nižjih koncentracijah HPMC je prišlo do hitre erozije tablet in do prezgodnjega sproščanja učinkovine. HPMC ima pomembno vlogo pri optimizaciji formulacije, debelejši plašč je v študiji ščitil jedro tablete tudi do 6 ur (12).

4. NAMEN DELA

V diplomski nalogi želimo ugotoviti vplive disaharida in polisaharida, ki se nahajata kot sestavini v hrani in pijači, na sproščanje učinkovine paracetamola iz hidrofilnih ogrodnih tablet s HPMC. Predvsem nas zanima potek sproščanja učinkovine, če je v raztopini prisoten sladkor saharoza, polisaharid pektin in oba skupaj. Njihove vplive bomo preučevali pri različnih koncentracijah same saharoze in v kombinaciji s pektinom v mediju. Za teste sproščanja bomo uporabili različne ogrodne tablete, z različnima vrstama HPMC polimerov različnih substitucijskih tipov in viskoznostnih stopenj. Uporabili pa bomo tudi ogrodne tablete z višjim deležem HPMC polimera ter tablete s pektinom v ogrodnem sistemu. Ustvarili bomo pogoje, ki jim bo tableta izpostavljena v želodcu, če bi hkrati zaužili tudi hrano ali pijačo, ki vsebuje saharozo in/ali pektin. Teste sproščanja bomo izvajali v USP aparatu z vesli. Volumen medija, ki ga bomo uporabili je 900 ml. Medij bo sestavljala HCl in določena koncentracija sladkorja v določenem volumnu. Uporabili bomo medije s tremi različnimi pH vrednostmi (3,00, 3,50 in 4,00) in primerjali sproščanje v odvisnosti od pH. Kot učinkovino bomo uporabili paracetamol, saj je njegova topnost v medijih s pH v katerih bomo delali poskuse, neodvisna od pH. Tablete bomo izdelali sami iz paracetamola, HPMC, mikrokristalne celuloze in magnezijevega stearata, eni vrsti tablet bomo poleg teh sestavin dodali še pektin.

Namen našega dela bo torej preučiti vpliv naraščajoče koncentracije saharoze, pektina in obojega skupaj ter različnih pH vrednosti na sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet s HPMC. Preučili bomo tudi vpliv pektina kot del ogrodja na sproščanje in sposobnost nadzorovanega oziroma podaljšanega sproščanja. Krivulje sproščanja v medijih različnih koncentracij saharoze ter saharoze in pektina, iz tablet s HPMC različnih substitucijskih tipov in viskoznostnih stopenj, bomo primerjali med sabo in tako ugotovili njihove vplive.

5. MATERIALI IN METODE

5.1 Snovi, uporabljene pri delu

- HPMC, različnega substitucijskega tipa in stopenj viskoznosti (Metolose[®], 60SH-10000, 90SH-100000SR), Shin-Etsu, Japonska
- Klorovodikova kislina, Titrisol[®] za pripravo $c(\text{HCl}) = 1 \text{ M}$ (1 N), Merck KGaA, Nemčija
- Magnezijev stearat, Ph.Eur. 7th, Lex, Slovenija
- Mikrokristalna celuloza, Avicel, pH=200
- Natrijev hidroksid, Titrisol[®] za pripravo $c(\text{NaOH}) = 1 \text{ M}$ (1 N), Merck KGaA, Nemčija
- Paracetamol, Acetaminophen, SigmaUltra, minimum 99,0%, Sigma-Aldrich, ZDA
- Pektin, GENU[®] pectin type B rapid set-Z (HM pektin), CPKelco, A Huber Company, Danska
- Saharozna, Ph.Eur. 7th, Lex, Slovenija

5.2 Uporabljene aparature

- Analizna tehtnica, Mettler Toledo AG245, Schwerzenbach, Švica
- Aparatura za sproščanje z vesli z ročnim vzorčenjem (aparatus USP 2), Sotax AT7, Allschwil, Švica
- Avtomatska pipeta 100-1000 μl , Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- Avtomatska pipeta 500-2500 μl , Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- Digitalna tehtnica, Exacta 300EB, Tehtnica, Železniki, Slovenija
- Magnetno mešalo, Rotamix 550 MMH, Tehtnica, Železniki, Slovenija
- pH meter, Mettler Toledo MP220, Schwerzenbach, Švica
- Spektrofotometer Agilent 8453, Agilent technologies, Nemčija
- Tabletirka na udarec Kilian SP 300, Kilian and Co GmbH, Nemčija
- Vortex lab dancer, IKA[®], Nemčija

5.3 Lastnosti učinkovine

Paracetamol se uporablja kot analgetik in antipiretik. Njegova topnost je v območju pH v katerem izvajamo poskuse neodvisna od pH, v vodi je 14,7 mg/ml pri 20°C in 23,7 mg/ml pri 37°C. Vrednost porazdelitvenega koeficienta logP (n-oktanol/voda) = 0,2. pKa paracetamola pri 25°C je 9,5. Zaradi svoje dobre topnosti in slabe permeabilnosti spada v III. razred BCS (biofarmacevtske klasifikacije) (13).

5.4 Izdelava tablet

Pri testih sproščanja učinkovine iz tablet smo uporabljali ogrodne tablete, ki smo jih sami pripravili po recepturah:

TBL1: 25% paracetamola, 35% HPMC (tip 60SH-10000), 39,5% MCC in 0,5% Mg-stearata.

TBL2: 25% paracetamola, 35% HPMC (tip 90SH-100000SR), 39,5% MCC in 0,5% Mg-stearata.

TBL3: 25% paracetamola, 45% HPMC (tip 90SH-100000SR), 29,5% MCC, 0,5% Mg-stearat.

TBL4: 25% paracetamola, 35% HPMC (tip 90SH-100000SR), 29,5% MCC, 10% pektin, 0,5% Mg-stearat.

Natehtali smo ustrezne količine posameznih sestavin in jih homogeno zmešali v pateni s pestilom po pravilu rastočih mas. Zmes smo natehtali na tehtič (400 mg), jo prenesli v matrično vdolbino in jo stisnili. Hitrost tabletiranja je bila 15 tbl./min.

Pogoji stiskanja:

TBL1: Spodnji pečat = 12,5 kN, zgornji pečat = 10,8 kN, sila stiskanja = 19,5-20 kN, trdnost = 70-75 N.

TBL2: Spodnji pečat = 12,5 kN, zgornji pečat = 10,2-10,4 kN, sila stiskanja = 12,6-12,8 kN, trdnost = 95-105 N.

TBL3: Spodnji pečat = 12,5 kN, zgornji pečat = 10,0 kN, sila stiskanja = 9,6-10,6 kN, trdnost = 100-105 N.

TBL4: Spodnji pečat = 12,5 kN, zgornji pečat = 10,3 kN, sila stiskanja = 14,5-15,5 kN, trdnost = 95-105 N.

5.5 Priprava medijev za sproščanje

0,001 M HCl: za pripravo raztopine smo uporabili 1 M HCl. S pipeto smo dodali 1 ml (2 ml) 1 M HCl v 1000 ml (2000 ml) bučko, ki smo jo predhodno do polovice napolnili s prečiščeno vodo. Raztopino smo premešali in bučko do oznake napolnili s prečiščeno vodo.

Preiskovane raztopine saharoze: najprej smo v 1000 ml (2000 ml) bučko nalili nekaj prečiščene vode, dodali 1 ml (2 ml) 1 M HCl in potem natehtali in kvantitativno prenesli določeno količino saharoze, ki smo jo potrebovali za posamezen poskus. Pripravili smo raztopine s koncentracijami 140, 150, 160, 200, 240, 250, 260, 270, 280, 300 g/l saharoze. S prečiščeno vodo smo dopolnili bučko do oznake. Pripravljenim raztopinam smo izmerili pH. Poskuse smo delali z raztopinami, ki imajo pH 3,0, 3,5 in 4,0. Za povišanje pH smo uporabili 1 M NaOH, ki smo jo dodajali s kapalko po kapljicah v raztopino.

Preiskovane raztopine pektina: v suho čašo smo natehtali ustrezno količino pektina in ga počasi med mešanjem stresali v čašo napolnjeno s prečiščeno vodo. To čašo smo postavili na magnetno mešalo in jo pustili čez noč, da se je pektin popolnoma raztopil. Naslednji dan smo v 1000 ml (2000 ml) bučko nalili nekaj prečiščene vode, dodali 1 ml (2 ml) 1 M HCl in potem dodali raztopino pektina ter bučko napolnili do oznake s prečiščeno vodo. Pripravili smo raztopino s koncentracijo 10 g/l pektina. Pripravili smo raztopine pektina s pH 3,0, 3,5 in 4,0. pH smo uravnali z 1 M NaOH.

Preiskovane raztopine saharoze in pektina: v suho čašo smo natehtali ustrezno količino pektina in ga počasi med mešanjem stresali v čašo napolnjeno s prečiščeno vodo. To čašo smo postavili na magnetno mešalo in jo pustili čez noč, da se je pektin popolnoma raztopil. Naslednji dan smo v 1000 ml (2000 ml) bučko nalili nekaj prečiščene vode, dodali 1 ml (2 ml) 1 M HCl in potem natehtali in kvantitativno prenesli določeno količino saharoze, ki smo jo potrebovali za posamezen poskus, dodali raztopino pektina ter bučko napolnili do oznake s prečiščeno vodo. Pripravili smo raztopine z vsemi prej naštetimi koncentracijami saharoze skupaj z 10 g/l pektina in s pH 3,0, 3,5 in 4,0. pH smo uravnali z 1 M NaOH.

5.6 Testi sproščanja

Teste sproščanja smo izvajali z USP aparatom 2 z vesli (slika 6). Volumen medija za sproščanje je bil 900 ml. Iz bučke smo ta volumen prelili v merilni valj in iz merilnega valja kvantitativno prenesli v stekleno posodo USP aparata 2. Aparat smo zaprli, prižgali gretje medija za sproščanje in zagnali mešala. Temperatura vodne kopeli je bila nastavljena na 37°C, mešala pa na 100 obratov/minuto. Ko se je medij za sproščanje segrel na 37°C, smo tablete, nameščene v uteževalce iz nerjavečega jekla, spustili v posodo z medijem in zaprli aparaturo. Hkrati smo izvajali dva poskusa, vsakega v treh paralelkah, torej v šestih posodah. Poskuse sproščanja smo izvajali 5 ur. Vzorčili smo ob času 0 min in potem čez 20, 40, 60, 90, 120, 150, 180, 240 in 300 minut. Vzorčili smo ročno z brizgo, volumen vzorčenja je bil 5 ml. Pogoji vzorčenja v Ph.Eur 7.0 je, da se vzorec jemlje na polovici med površino medija in vrhom rotirajočega vesla in ne manj kot 1 cm stran od stene posode.



Slika 6: USP 2 aparatura za teste sproščanja.

TBLI smo spremljali pri sproščanju v naslednjih medijih:

- HCl,
- HCl + različni koncentraciji saharoze (140 in 160 g/l),
- HCl + 10 g/l pektina,
- HCl + 10 g/l pektina + različni koncentraciji saharoze (140 in 160 g/l).

Vsak posamezen medij smo pripravili pri treh različnih pH vrednostih, to so 3,0, 3,5 in 4,0. pH medija smo do 3,5 in 4,0 uravnali z 1 M NaOH.

TBL2 smo spremljali pri sproščanju v medijih:

- HCl,
- HCl + različne koncentracije saharoze (150, 200, 240, 250, 260, 270, 280 in 300 g/l),
- HCl + 10 g/l pektina,
- HCl + 10 g/l pektina + različne koncentracije saharoze (150, 200, 240, 250, 260, 270, 280 in 300 g/l).

Vsak posamezen medij smo pripravili pri pH 3,0, 3,5 in 4,0. pH medija smo do 3,5 in 4,0 uravnali z 1 M NaOH.

TBL3 smo spremljali pri sproščanju v medijih:

- HCl + različne koncentracije saharoze (200, 240, 250, 260, 270, 280 in 300 g/l).

Te medije smo pripravili le pri pH 3,0.

Sproščanje TBL4 pa smo spremljali v medijih:

- HCl + različne koncentracije saharoze (200, 240, 250, 260, 270, 280 in 300 g/l).

Vse medije, razen tiste, ki vsebujejo 270 in 280 g/l saharoze, smo pripravili pri pH 3,0, 3,5 in 4,0. Medija z 270 in 280 g/l saharoze pa pri pH 3,0 in 4,0. pH medija smo do 3,5 in 4,0 uravnali z 1 M NaOH.

5.7 Analiziranje vzorcev

Koncentracije paracetamola smo kvantitativno določali z UV spektrofotometrijo pri valovni dolžini 243 nm, ki predstavlja maksimum absorbance za paracetamol. Vse vzorce smo pred meritvijo absorbance redčili v razmerju 1/10 s prečiščeno vodo, da smo dobili absorbance v območju umeritvene krivulje. Pred merjenjem vzorcev smo s slepim vzorcem izbrisali ozadje. Slepí vzorec smo pripravili iz istega medija, z isto redčitvijo, le brez dodanega paracetamola.

5.8 Umeritvene premice

Za vsak medij, ki smo ga uporabili, smo naredili umeritveno krivuljo in določili njeno enačbo. Na analitski tehtnici smo natančno natehtali standard paracetamola, približno 10 mg. Kvantitativno smo ga prenesli v 100 ml merilno bučko in jo z 10x redčenim medijem za sproščanje dopolnili do oznake. Raztopino v bučki smo dobro premešali, da se je ves

paracetamol raztopil. Tako smo pripravili tri paralelke standardne raztopine paracetamola s približno koncentracijo 100 mg/l. S pomočjo pipet smo te raztopine redčili do nižjih koncentracij od 1 do 30 mg/l, da smo dobili deset vzorcev, ki smo jim izmerili absorbanco. Koncentracije, do katerih smo redčili, so bile enakomerno razporejene v tem koncentracijskem območju. Izmerjene absorbance smo vnesli v graf $f(A) = c$. Natančne koncentracije smo vnesli na absciso, dobljene absorbance pa na ordinatno os. Z linearno regresijo smo narisali umeritveno krivuljo, izračunali smo enačbo premice in določili Pearsonov koeficient korelacije.

5.9 Izračuni sproščanja paracetamola

Računali smo koncentracijo sproščenega paracetamola ob določenem času v določenem mediju. Pri tem smo upoštevali enačbo umeritvene krivulje ustreznega redčenega medija, absorbanco vzorca ob času t , volumen medija ob času t , saj se je ta ob vsakem vzorčenju zmanjšal za 5 ml, natančno maso paracetamola v tableti, ki je bila podvržena testu ter maso učinkovine v vsakem predhodno odvzetem vzorcu.

- Zmanjševanje volumna medija:

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

- Masa sproščenega paracetamola ob času t :

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

- Celotna masa sproščene učinkovine ob času t :

$$m_T = c_t * V_t + V_{vz} * (c_1 + c_2 + \dots + c_{n-1}) \text{ (enačba 3)}$$

- Odstotek sproščene učinkovine v času t :

$$\% = (m_T / D) * 100 \text{ (enačba 4)}$$

Legenda simbolov:

- c_t – koncentracija učinkovine v n -tem vzorcu [mol/l]
- D – odmerek učinkovine v tableti [mg]
- m_t – masa učinkovine v volumnu medija ob vzorčenju v času t [mg]
- m_T – celotna masa sproščene učinkovine v času t [mg]
- n – število vzorcev
- V_0 – volumen medija v posodi ob začetku poskusa [ml]
- V_t – volumen medija v posodi ob vzorčenju [ml]
- V_{vz} – volumen vzorca [ml]
- % – odstotek sproščene učinkovine v času t

6. REZULTATI

6.1 Enačbe umeritvenih premic

Pripravili smo različne koncentracije standardnih raztopin paracetamola v posameznih medijih za sproščanje, 10x redčenih z vodo. Vsem smo izmerili absorbanco pri valovni dolžini 243 nm in na podlagi teh smo določili enačbe umeritvenih krivulj v vseh medijih, ki smo jih uporabili v testih za sproščanje in pri vseh pH z upoštevanjem redčitev. Izračunali smo Pearsonov koeficient korelacije, podatki pa so zbrani v preglednici I.

Preglednica I: Enačbe umeritvenih krivulj paracetamola s Pearsonovimi koeficienti v 10-krat redčenih medijih za sproščanje.

Mediji za sproščanje			Redčenje medija za sproščanje z vodo	Enačba umeritvene krivulje c(mg/L)	Pearsonov koeficient (R ²)
Osnovni medij	+ NaOH	Konc. saharoze (g/L)			
HCl	/ pH=3,00	0	10x	$A = 0,0682 \cdot c - 0,0042$	0,999
	do pH=3,50			$A = 0,0642 \cdot c + 0,0059$	0,9998
	do pH=4,00			$A = 0,0583 \cdot c + 0,0085$	0,9992
HCl + saharoza	/ pH=3,00	140	10x	$A = 0,072 \cdot c + 0,0231$	0,9991
	do pH=3,50			$A = 0,0699 \cdot c + 0,0172$	0,9991
	do pH=4,00			$A = 0,0618 \cdot c + 0,0011$	0,9999
	/ pH=3,00	150		$A = 0,0612 \cdot c + 0,0041$	0,9998
	do pH=3,50			$A = 0,0588 \cdot c + 0,0028$	0,9999
	do pH=4,00			$A = 0,0583 \cdot c + 0,0034$	0,9999
	/ pH=3,00	160		$A = 0,0599 \cdot c + 0,0009$	0,9999
	do pH=3,50			$A = 0,0623 \cdot c + 0,0017$	0,9999
	do pH=4,00			$A = 0,0535 \cdot c + 0,0126$	0,9995
	/ pH=3,00	200		$A = 0,0649 \cdot c - 0,0053$	0,9997
	do pH=3,50			$A = 0,0621 \cdot c - 0,0003$	0,9998
	do pH=4,00			$A = 0,0626 \cdot c - 0,0046$	0,9994
	/ pH=3,00	240		$A = 0,062 \cdot c - 0,0009$	0,9999
	do pH=3,50			$A = 0,06 \cdot c + 0,0016$	0,9999
	do pH=4,00			$A = 0,0621 \cdot c - 0,001$	0,9997
	/ pH=3,00	250		$A = 0,065 \cdot c - 0,0052$	0,9999
	do pH=3,50			$A = 0,0628 \cdot c + 0,0003$	0,9998
	do pH=4,00			$A = 0,0604 \cdot c - 0,0012$	0,9998
	/ pH=3,00	260		$A = 0,061 \cdot c - 0,0016$	0,9998
	do pH=3,50			$A = 0,0621 \cdot c - 0,0044$	0,9996
	do pH=4,00			$A = 0,0614 \cdot c - 0,0004$	0,9997
	/ pH=3,00	270		$A = 0,0636 \cdot c + 0,0003$	0,9999
	do pH=3,50			$A = 0,0635 \cdot c - 0,0026$	0,9999
	do pH=4,00			$A = 0,0644 \cdot c - 0,0014$	0,9998
/ pH=3,00	280	$A = 0,0638 \cdot c - 0,0029$	0,9999		
do pH=3,50		$A = 0,0646 \cdot c - 0,0046$	0,9999		
do pH=4,00		$A = 0,0599 \cdot c - 0,0019$	0,9999		
/ pH=3,00	300	$A = 0,062 \cdot c - 0,0005$	0,9999		
do pH=3,50		$A = 0,0647 \cdot c - 0,003$	0,9998		

	do pH=4,00			$A = 0,0631 * c - 0,0135$	0,9995
HCl + 10 g/L pektin	/ pH=3,00	0	10x	$A = 0,059 * c - 0,0013$	0,9998
	do pH=3,50			$A = 0,0562 * c + 0,0084$	0,9992
	do pH=4,00			$A = 0,0601 * c + 0,0209$	0,999
HCl + 10 g/L pektin + saharoza	/ pH=3,00	140	10x	$A = 0,062 * c + 0,0107$	0,9997
	do pH=3,50			$A = 0,059 * c + 0,0051$	0,9998
	do pH=4,00			$A = 0,0607 * c + 0,0121$	0,9996
	/ pH=3,00	150		$A = 0,0638 * c + 0,0143$	0,9995
	do pH=3,50			$A = 0,0576 * c - 0,0109$	0,9995
	do pH=4,00			$A = 0,0591 * c + 0,016$	0,9994
	/ pH=3,00	160		$A = 0,0607 * c + 0,0081$	0,9998
	do pH=3,50			$A = 0,0649 * c + 0,006$	0,9995
	do pH=4,00			$A = 0,0613 * c + 0,004$	0,9997
	/ pH=3,00	200		$A = 0,0618 * c + 0,0122$	0,9996
	do pH=3,50			$A = 0,0633 * c + 0,0201$	0,9991
	do pH=4,00			$A = 0,0545 * c + 0,0218$	0,999
	/ pH=3,00	240		$A = 0,0628 * c + 0,0141$	0,9993
	do pH=3,50			$A = 0,0609 * c + 0,0063$	0,9998
	do pH=4,00			$A = 0,063 * c + 0,0013$	0,9996
	/ pH=3,00	250		$A = 0,0587 * c + 0,0138$	0,9992
	do pH=3,50			$A = 0,0606 * c + 0,008$	0,9996
	do pH=4,00			$A = 0,0613 * c - 0,0006$	0,9997
	/ pH=3,00	260		$A = 0,0579 * c + 0,0029$	0,9997
	do pH=3,50			$A = 0,0591 * c + 0,0071$	0,9996
	do pH=4,00			$A = 0,0568 * c + 0,0138$	0,9993
	/ pH=3,00	270		$A = 0,0623 * c + 0,0041$	0,9997
	do pH=3,50			$A = 0,0638 * c + 0,0132$	0,9995
	do pH=4,00			$A = 0,0622 * c + 0,0059$	0,9995
/ pH=3,00	280	$A = 0,0668 * c + 0,0102$	0,9996		
do pH=3,50		$A = 0,0632 * c + 0,0132$	0,9995		
do pH=4,00		$A = 0,0639 * c + 0,0002$	0,9996		
/ pH=3,00	300	$A = 0,0626 * c + 0,0076$	0,9999		
do pH=3,50		$A = 0,0591 * c + 0,0029$	0,9996		
do pH=4,00		$A = 0,0616 * c + 0,0041$	0,9998		

6.2 Profili sproščanja

V preglednicah II-V so prikazani deleži sproščene učinkovine (paracetamola) v odvisnosti od časa. Preglednice so ločene glede na tip tablet iz katerih smo spremljali sproščanje, znotraj tega pa so ločene še glede na medij v katerem poteka sproščanje in glede na različen pH. Prikazani so rezultati vseh treh paralelek, njihova povprečna vrednost, SD in KV.

Preglednica II: Profili sproščanja paracetamola iz tablet *TBL1*, ki vsebujejo 35% HPMC tipa 60SH-10000 v različnih medijih za sproščanje, z različnimi pH vrednostmi.

% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl, pH=3,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	10,87	16,31	14,90	14,03	2,82	20,10
40	14,82	24,06	20,56	19,81	4,67	23,57
60	20,08	26,96	26,25	24,43	3,78	15,47
90	23,07	33,10	31,02	29,06	5,29	18,20

120	26,29	37,58	37,26	33,71	6,43	19,07
150	28,50	42,78	41,74	37,67	7,96	21,13
180	34,13	45,99	42,97	41,03	6,16	15,01
240	37,54	51,37	47,02	45,31	7,07	15,60
300	42,86	54,66	54,22	50,58	6,69	13,23
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl, pH=3,50</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	15,84	16,23	15,97	16,01	0,20	1,25
40	22,83	22,23	24,89	23,32	1,40	6,00
60	27,38	26,45	27,60	27,14	0,61	2,25
90	34,30	31,08	35,31	33,56	2,21	6,59
120	39,46	36,67	38,82	38,32	1,46	3,81
150	42,74	39,94	44,50	42,39	2,30	5,43
180	46,67	45,25	48,42	46,78	1,59	3,40
240	54,85	50,98	53,97	53,27	2,03	3,81
300	60,15	55,61	60,73	58,83	2,80	4,76
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl, pH=4,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	14,08	12,31	14,55	13,65	1,18	8,64
40	20,90	20,61	21,23	20,91	0,31	1,48
60	28,27	26,07	27,43	27,26	1,11	4,07
90	35,30	33,25	33,59	34,05	1,10	3,23
120	39,38	38,79	38,85	39,01	0,33	0,85
150	41,56	42,85	42,76	42,39	0,72	1,70
180	47,90	46,89	46,08	46,95	0,91	1,94
240	51,05	49,61	50,24	50,30	0,72	1,43
300	57,60	55,02	57,23	56,62	1,39	2,45
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 140 g/L saharoze, pH=3,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	10,66	10,09	56,53	10,38	0,40	3,85
40	18,87	18,72	76,71	18,79	0,11	0,59
60	24,15	22,17	78,96	23,16	1,40	6,04
90	30,84	28,33	79,32	29,59	1,77	5,98
120	35,70	33,63	79,67	34,67	1,46	4,21
150	40,78	38,32	83,99	39,55	1,74	4,40
180	48,41	45,77	88,40	47,09	1,86	3,95
240	55,41	50,17	90,01	52,79	3,70	7,01
300	65,96	50,29	90,13	58,12	11,09	19,08
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 140 g/L saharoze, pH=3,50</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	17,47	15,47	26,96	16,47	1,42	8,62
40	28,54	25,26	75,80	26,90	2,32	8,62
60	35,46	29,15	79,89	32,31	4,46	13,80
90	42,84	36,65	80,64	39,75	4,37	10,99
120	47,73	42,79	82,85	45,26	3,49	7,71
150	54,53	46,26	84,07	50,40	5,85	11,61
180	60,70	52,44	88,32	56,57	5,84	10,32
240	67,42	60,25	94,71	63,84	5,08	7,96
300	73,28	71,41	97,47	72,35	1,32	1,82
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 140 g/L saharoze, pH=4,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	16,41	13,57	13,86	14,61	1,56	10,68
40	30,65	29,89	86,32	48,95	32,36	66,11
60	40,37	48,08	93,80	60,75	28,88	47,54
90	58,87	64,77	95,04	72,89	19,40	26,62
120	72,60	78,47	100,25	83,77	14,57	17,39
150	82,01	83,42	102,97	89,47	11,71	13,09
180	88,53	90,12	103,11	93,92	8,00	8,52
240	100,26	93,39	100,82	98,15	4,14	4,22
300	101,87	97,17	103,23	100,76	3,18	3,16
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 160 g/L saharoze, pH=3,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	28,33	21,68	28,86	26,29	4,00	15,21
40	39,88	45,69	58,99	48,19	9,80	20,34

60	55,52	81,14	84,49	73,72	15,85	21,50
90	92,06	95,68	85,77	91,17	5,01	5,50
120	92,21	97,54	87,34	92,36	5,10	5,52
150	99,26	98,11	95,41	97,59	1,97	2,02
180	99,40	98,25	96,68	98,11	1,37	1,40
240	99,96	105,56	102,98	102,83	2,80	2,72
300	100,79	106,82	107,29	104,97	3,62	3,45
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 160 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	17,96	13,40	15,96	15,77	2,28	14,46
40	23,62	20,25	25,11	22,99	2,49	10,83
60	30,89	25,53	31,46	29,30	3,27	11,16
90	38,13	33,69	44,08	38,63	5,21	13,49
120	47,63	39,73	51,72	46,36	6,09	13,14
150	53,57	47,66	54,84	52,02	3,83	7,36
180	59,47	54,86	61,58	58,64	3,44	5,87
240	61,47	56,88	68,01	62,12	5,59	9,00
300	65,32	64,27	73,48	67,69	5,04	7,45
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 160 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	15,33	19,52	22,38	20,95	2,03	9,69
40	23,96	31,87	38,95	35,41	5,00	14,12
60	29,52	41,09	60,37	50,73	13,64	26,89
90	39,01	63,11	76,75	69,93	9,64	13,79
120	45,92	92,04	87,98	90,01	2,87	3,19
150	53,89	107,46	98,04	102,75	6,66	6,48
180	57,46	109,35	100,69	105,02	6,12	5,83
240	65,50	112,65	107,68	110,17	3,51	3,19
300	68,26	113,74	110,62	112,18	2,21	1,97
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,01	7,44	8,79	7,08	1,92	27,12
40	12,56	13,91	14,25	13,57	0,89	6,56
60	16,46	17,42	18,20	17,36	0,87	5,01
90	19,33	21,05	19,23	19,87	1,02	5,13
120	24,19	25,24	24,59	24,67	0,53	2,15
150	26,74	28,40	27,90	27,68	0,85	3,07
180	30,55	31,83	35,21	32,53	2,41	7,41
240	42,20	42,06	42,62	42,29	0,29	0,69
300	50,71	51,53	51,82	51,35	0,58	1,13
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	3,60	3,19	1,17	2,66	1,30	48,78
40	6,50	9,84	10,13	8,82	2,02	22,90
60	10,58	11,68	11,05	11,10	0,55	4,95
90	11,48	15,35	12,27	13,03	2,04	15,66
120	17,92	20,36	20,93	19,73	1,60	8,11
150	26,54	28,82	25,15	26,84	1,85	6,89
180	29,06	30,17	30,26	29,83	0,67	2,25
240	35,82	39,13	40,40	38,45	2,36	6,14
300	48,39	49,96	51,68	50,01	1,64	3,28
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	7,01	6,95	8,73	7,57	1,01	13,34
40	13,99	13,00	13,51	13,50	0,49	3,63
60	18,24	19,30	18,68	18,74	0,54	2,88
90	21,76	21,87	21,83	21,82	0,06	0,27
120	25,68	28,38	27,66	27,24	1,40	5,14
150	27,35	29,93	30,06	29,11	1,53	5,26
180	31,92	35,25	33,30	33,49	1,67	4,99
240	36,18	39,01	37,49	37,56	1,41	3,75
300	43,02	44,26	46,25	44,51	1,63	3,66
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 140 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0

20	9,63	9,30	13,17	10,70	2,14	20,00
40	13,37	15,84	16,39	15,20	1,61	10,59
60	15,29	16,67	17,64	16,53	1,18	7,14
90	18,16	19,69	22,08	19,98	1,97	9,86
120	22,38	24,48	26,35	24,40	1,99	8,16
150	30,35	28,56	28,95	29,29	0,94	3,21
180	32,50	31,27	33,18	32,31	0,97	3,00
240	37,04	33,55	34,12	34,91	1,87	5,36
300	48,20	42,64	36,82	42,55	5,69	13,37
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 10 g/L pektina + 140 g/L saharoze, pH=3,50</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	10,37	11,15	13,80	11,77	1,80	15,29
40	16,78	14,65	19,50	16,97	2,43	14,32
60	17,93	17,54	21,68	19,05	2,28	11,97
90	24,27	23,16	23,99	23,80	0,57	2,39
120	29,42	26,89	31,16	29,16	2,15	7,37
150	32,12	29,31	31,45	30,96	1,47	4,75
180	32,97	29,73	33,58	32,09	2,07	6,45
240	34,37	31,56	36,12	34,02	2,30	6,76
300	37,87	39,12	39,49	38,83	0,85	2,19
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 10 g/L pektina + 140 g/L saharoze, pH=4,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,84	5,25	4,58	4,89	0,33	6,75
40	11,81	10,91	12,89	11,87	0,99	8,34
60	17,47	12,32	16,02	15,27	2,66	17,42
90	20,15	15,12	17,30	17,52	2,52	14,38
120	21,40	19,85	20,40	20,55	0,79	3,84
150	30,44	27,88	25,30	27,88	2,57	9,22
180	33,07	31,46	29,47	31,34	1,80	5,74
240	34,72	33,79	32,79	33,77	0,96	2,84
300	36,91	36,51	38,16	37,19	0,86	2,31
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 10 g/L pektina + 160 g/L saharoze, pH=3,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	9,15	7,53	9,15	8,34	1,14	13,67
40	26,53	11,63	13,98	12,81	1,66	12,96
60	54,73	18,80	17,80	18,30	0,71	3,88
90	74,60	29,98	26,38	28,18	2,55	9,05
120	76,70	33,18	32,95	33,06	0,16	0,48
150	77,39	40,51	38,65	39,58	1,31	3,31
180	79,47	52,05	45,56	48,80	4,59	9,41
240	84,01	64,76	63,97	64,36	0,55	0,85
300	88,67	65,03	69,17	67,10	2,93	4,37
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 10 g/L pektina + 160 g/L saharoze, pH=3,50</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	8,41	9,06	8,45	8,64	0,37	4,28
40	15,45	14,10	15,38	14,97	0,76	5,08
60	18,09	18,58	15,51	17,39	1,65	9,49
90	27,67	29,06	23,68	26,80	2,80	10,45
120	35,63	41,70	32,32	36,55	4,76	13,02
150	41,48	47,53	43,39	44,13	3,10	7,02
180	53,74	59,38	47,28	53,46	6,06	11,34
240	63,36	87,94	63,63	71,64	14,11	19,70
300	79,30	90,10	81,42	83,61	5,72	6,84
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 10 g/L pektina + 160 g/L saharoze, pH=4,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	7,33	10,73	13,59	10,55	3,13	29,67
40	21,76	25,48	29,80	25,68	4,02	15,65
60	40,29	48,24	39,84	42,79	4,72	11,03
90	68,01	73,23	87,94	76,39	10,34	13,54
120	75,86	81,92	90,18	82,65	7,19	8,70
150	78,60	90,16	93,24	87,33	7,72	8,84
180	79,42	93,43	95,31	89,39	8,68	9,71
240	88,49	95,33	101,91	95,24	6,71	7,05
300	91,32	96,82	104,64	97,59	6,69	6,86

Preglednica III: Profili sproščanja paracetamola iz tablet *TBL2*, ki vsebujejo 35% HPMC tip 90SH-100000SR v različnih medijih za sproščanje, z različnimi pH-ji.

% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl, pH=3,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	9,67	9,04	9,12	9,27	0,34	3,67
40	14,96	14,67	14,20	14,61	0,38	2,60
60	19,22	18,87	18,25	18,78	0,49	2,61
90	24,33	23,42	22,65	23,47	0,84	3,58
120	28,30	27,95	26,91	27,72	0,72	2,60
150	32,61	33,46	33,37	33,15	0,47	1,42
180	35,80	35,07	34,36	35,08	0,72	2,05
240	41,89	41,75	40,76	41,47	0,62	1,50
300	47,22	46,55	45,03	46,27	1,12	2,42
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl, pH=3,50</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	7,93	8,71	7,92	8,19	0,45	5,49
40	13,36	13,98	13,75	13,70	0,31	2,26
60	18,22	18,41	18,07	18,23	0,17	0,93
90	23,32	22,42	23,30	23,01	0,52	2,26
120	27,46	28,26	27,56	27,76	0,43	1,55
150	31,71	32,48	32,07	32,09	0,39	1,22
180	35,27	37,74	37,74	36,91	1,42	3,85
240	42,88	44,13	45,47	44,16	1,29	2,92
300	46,93	48,15	47,42	47,50	0,62	1,31
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl, pH=4,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	9,57	9,17	9,34	9,36	0,20	2,14
40	15,48	14,87	15,29	15,21	0,31	2,04
60	20,47	19,52	20,31	20,10	0,51	2,54
90	25,87	25,59	26,19	25,88	0,30	1,16
120	32,11	29,32	30,14	30,52	1,43	4,69
150	35,72	33,75	35,08	34,85	1,00	2,87
180	39,59	38,86	39,41	39,29	0,38	0,99
240	47,01	45,92	46,74	46,55	0,57	1,22
300	53,82	52,79	53,73	53,45	0,57	1,07
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 150 g/L saharoze, pH=3,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,85	6,54	6,98	6,79	0,23	3,39
40	11,98	11,49	11,66	11,71	0,25	2,13
60	16,22	15,30	15,47	15,66	0,49	3,13
90	21,15	21,18	19,82	20,72	0,78	3,76
120	25,35	26,47	22,05	24,62	2,30	8,64
150	30,77	28,69	25,38	28,28	2,72	9,62
180	32,57	31,44	29,52	31,18	1,54	4,94
240	37,38	36,92	33,91	36,07	1,89	5,24
300	42,44	41,82	38,68	40,98	2,02	4,93
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 150 g/L saharoze, pH=3,50</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	7,57	7,00	6,93	7,17	0,35	4,88
40	12,72	11,86	11,75	12,11	0,53	4,38
60	16,81	15,82	15,38	16,01	0,73	4,56
90	21,03	19,32	20,29	20,21	0,86	4,26
120	26,09	24,83	24,03	24,98	1,04	4,16
150	29,40	29,01	28,02	28,81	0,71	2,46
180	33,68	32,45	31,57	32,57	1,06	3,25
240	38,94	37,86	36,65	37,82	1,14	3,01
300	44,03	42,82	40,16	42,34	1,98	4,68
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 150 g/L saharoze, pH=4,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,58	6,94	7,71	7,07	0,58	8,20
40	11,12	12,23	12,91	12,09	0,90	7,44
60	14,92	16,29	17,19	16,13	1,15	7,13
90	19,27	21,08	22,04	20,79	1,41	6,78

120	23,16	24,94	26,42	24,84	1,63	6,56
150	28,03	28,94	29,91	28,96	0,94	3,25
180	30,03	32,61	33,66	32,10	1,87	5,83
240	34,99	38,60	40,12	37,90	2,64	6,97
300	41,33	41,51	44,83	42,56	1,97	4,63
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 200 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,40	5,65	5,73	5,59	0,17	3,04
40	11,13	9,90	9,37	10,13	0,90	8,88
60	13,78	13,20	13,52	13,50	0,29	2,15
90	19,44	18,19	17,11	18,25	1,17	6,41
120	22,06	20,28	20,42	20,92	0,99	4,73
150	23,36	24,56	24,11	24,01	0,60	2,50
180	25,69	26,24	27,64	26,52	1,00	3,77
240	31,23	29,70	30,63	30,52	0,77	2,52
300	34,17	35,57	33,48	34,41	1,06	3,08
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 200 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,78	4,82	5,08	4,89	0,16	3,27
40	9,21	9,43	9,67	9,43	0,23	2,44
60	13,20	12,90	13,40	13,17	0,25	1,90
90	16,62	18,01	18,35	17,66	0,91	5,15
120	19,21	22,26	20,81	20,76	1,53	7,37
150	21,92	23,63	21,76	22,44	1,03	4,59
180	25,28	27,16	25,41	25,95	1,05	4,05
240	30,10	30,80	28,50	29,80	1,18	3,96
300	33,96	35,50	33,71	34,39	0,97	2,82
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 200 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,70	5,31	6,29	6,10	0,71	11,64
40	11,63	9,83	10,27	10,58	0,94	8,88
60	14,49	14,05	12,86	13,80	0,84	6,09
90	18,28	17,02	18,96	18,09	0,98	5,42
120	22,59	24,42	25,97	24,33	1,69	6,95
150	25,13	25,09	26,64	25,62	0,88	3,43
180	26,60	29,21	28,77	28,19	1,40	4,97
240	32,82	33,57	35,80	34,06	1,55	4,55
300	36,50	37,38	37,91	37,26	0,71	1,91
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 240 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,26	6,86	5,93	6,35	0,47	7,40
40	11,38	12,16	11,16	11,57	0,53	4,58
60	14,55	16,74	14,99	15,43	1,16	7,52
90	19,48	23,50	18,66	20,55	2,59	12,60
120	22,75	27,34	22,45	24,18	2,74	11,33
150	28,17	31,43	24,87	28,15	3,28	11,65
180	31,67	34,95	31,55	32,72	1,93	5,90
240	37,15	41,43	36,87	38,48	2,55	6,63
300	40,61	48,26	45,32	44,73	3,86	8,63
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 240 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,09	4,38	5,14	4,87	0,42	8,62
40	9,95	9,26	9,91	9,71	0,39	4,02
60	13,36	12,69	13,36	13,13	0,39	2,97
90	17,60	16,66	17,22	17,16	0,47	2,74
120	20,83	21,17	23,33	21,78	1,35	6,20
150	25,02	24,26	30,67	26,65	3,50	13,13
180	28,77	28,44	36,43	31,21	4,52	14,48
240	37,34	34,40	44,67	38,80	5,29	13,63
300	45,03	38,53	47,58	43,71	4,67	10,68
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 240 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,31	6,28	6,81	6,47	0,30	4,64

40	9,93	10,31	11,23	10,49	0,67	6,39
60	13,40	14,18	13,98	13,85	0,40	2,89
90	18,78	18,29	18,90	18,66	0,32	1,71
120	23,16	21,16	24,47	22,93	1,67	7,28
150	26,43	26,32	30,69	27,81	2,49	8,95
180	27,25	29,69	35,52	30,82	4,25	13,79
240	35,33	39,35	45,94	40,21	5,36	13,33
300	47,11	47,89	51,78	48,93	2,50	5,11
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 250 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	8,04	7,58	6,61	7,41	0,73	9,85
40	13,08	13,11	11,41	12,54	0,97	7,74
60	16,65	14,29	13,94	14,96	1,47	9,83
90	32,14	23,01	19,48	24,88	6,53	26,25
120	76,51	30,00	49,14	51,88	23,37	45,05
150	84,55	45,97	75,63	68,72	20,20	29,39
180	84,94	77,58	91,46	84,66	6,94	8,20
240	95,97	78,98	92,10	89,02	8,91	10,01
300	96,61	87,96	93,00	92,52	4,34	4,69
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 250 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	7,54	6,16	6,07	6,59	0,82	12,44
40	12,75	10,28	11,05	11,36	1,27	11,18
60	17,11	13,27	15,44	15,28	1,92	12,57
90	37,30	19,78	19,81	25,63	10,11	39,45
120	57,38	27,73	30,68	38,60	16,33	42,31
150	94,36	78,24	37,56	70,05	29,27	41,78
180	99,02	92,76	58,10	83,30	22,04	26,46
240	100,88	97,66	82,66	93,73	9,72	10,37
300	101,53	100,56	99,25	100,45	1,15	1,14
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 250 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	16,15	14,36	7,50	12,67	4,57	36,07
40	23,67	23,20	12,64	19,84	6,24	31,45
60	32,98	45,03	17,04	31,68	14,04	44,32
90	68,32	76,74	22,83	55,96	29,00	51,82
120	82,13	91,45	36,73	70,11	29,28	41,76
150	98,49	100,79	44,27	81,18	31,99	39,41
180	99,32	102,45	83,97	95,25	9,89	10,38
240	103,29	104,79	100,39	102,83	2,24	2,18
300	102,61	105,89	104,37	104,29	1,64	1,57
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 260 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	8,38	11,94	8,06	9,46	2,16	22,83
40	13,64	36,35	13,57	21,19	13,13	61,96
60	18,16	86,16	18,50	40,94	39,16	95,65
90	71,29	99,06	81,59	83,98	14,04	16,72
120	94,06	100,30	95,50	96,62	3,26	3,37
150	96,70	95,50	96,33	96,18	0,62	0,64
180	99,88	100,68	96,05	98,87	2,47	2,50
240	95,07	98,92	101,38	98,46	3,18	3,23
300	102,31	101,07	98,67	100,68	1,85	1,84
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 260 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	8,38	6,44	9,92	8,24	1,75	21,24
40	12,10	11,12	18,47	13,90	3,99	28,71
60	17,45	15,78	27,93	20,39	6,59	32,32
90	22,22	21,10	68,70	37,34	27,17	72,76
120	34,42	29,77	80,91	48,36	28,28	58,48
150	55,58	36,37	82,66	58,20	23,25	39,95
180	85,86	59,01	83,86	76,25	14,96	19,62
240	93,19	90,71	91,46	91,79	1,27	1,38
300	99,28	100,51	97,55	99,12	1,49	1,50
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 260 g/L saharoze, pH=4,00						

čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,95	7,03	10,07	8,02	1,78	22,19
40	11,20	13,69	31,07	18,66	10,82	57,98
60	14,61	18,10	84,26	38,99	39,24	100,64
90	46,62	84,86	100,04	77,17	27,53	35,67
120	86,40	101,49	97,56	95,15	7,83	8,23
150	96,86	95,93	92,50	95,10	2,30	2,42
180	95,00	97,01	97,26	96,42	1,24	1,29
240	95,00	101,30	94,01	96,77	3,95	4,08
300	102,77	101,17	100,87	101,60	1,02	1,00
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 270 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	9,12	9,21	8,90	9,08	0,16	1,76
40	16,60	14,63	12,81	14,68	1,90	12,94
60	64,73	38,99	36,92	46,88	15,49	33,04
90	84,49	81,94	70,09	78,84	7,69	9,75
120	83,69	86,73	84,52	84,98	1,57	1,85
150	92,99	93,21	89,40	91,87	2,14	2,33
180	98,01	90,45	99,09	95,85	4,71	4,91
240	97,22	98,69	97,65	97,86	0,75	0,77
300	97,22	97,52	96,36	97,03	0,60	0,62
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 270 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	15,05	8,60	9,39	11,01	3,52	31,97
40	52,40	13,25	13,95	26,53	22,41	84,47
60	95,86	17,60	31,81	48,42	41,69	86,10
90	99,48	64,21	91,74	85,14	18,54	21,78
120	99,34	92,96	93,98	95,43	3,43	3,59
150	100,93	101,37	99,36	100,55	1,06	1,05
180	100,14	97,92	97,14	98,40	1,56	1,59
240	99,75	100,16	100,12	100,01	0,23	0,23
300	97,54	94,52	96,13	96,06	1,51	1057
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 270 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	8,01	13,45	8,87	10,11	2,92	28,88
40	15,11	76,57	12,99	34,89	36,11	103,50
60	57,10	95,00	18,53	56,88	38,23	67,21
90	93,68	94,21	74,48	87,45	11,24	12,85
120	96,05	97,24	94,98	96,09	1,13	1,18
150	97,10	95,93	97,97	97,00	1,02	1,05
180	96,84	95,02	99,13	96,99	2,06	2,12
240	96,84	98,26	97,20	97,43	0,74	0,76
300	96,71	97,61	96,82	97,05	0,49	0,50
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 280 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	14,89	8,31	9,33	10,84	3,54	32,66
40	86,00	14,42	15,80	38,74	40,94	105,68
60	99,66	72,29	78,19	83,38	14,40	17,27
90	98,73	93,08	96,43	96,08	2,84	2,96
120	97,93	98,15	97,09	97,73	0,56	0,57
150	97,80	98,28	98,67	98,25	0,44	0,45
180	98,46	97,10	98,54	98,03	0,81	0,83
240	99,63	98,80	97,37	98,60	1,14	1,16
300	97,30	98,93	96,46	97,56	1,25	1,28
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 280 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	7,52	8,31	7,27	7,70	0,54	7,01
40	27,44	13,27	28,71	23,14	8,57	37,04
60	89,23	75,14	77,14	80,50	7,63	9,48
90	95,49	89,19	91,80	92,16	3,17	3,44
120	93,55	85,23	92,19	90,32	4,46	4,94
150	94,45	97,95	93,87	95,42	2,21	2,32
180	95,60	93,39	96,05	95,01	1,43	1,51
240	97,01	96,76	96,82	96,86	0,13	0,13

300	97,26	101,14	98,35	98,91	2,00	2,02
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 280 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	8,81	17,59	8,39	11,59	5,20	44,87
40	12,98	89,60	15,29	39,29	43,59	110,94
60	68,59	99,87	52,07	73,51	24,28	33,03
90	92,04	98,60	100,87	97,17	4,59	4,72
120	94,16	101,70	105,26	100,37	5,67	5,65
150	101,05	106,33	104,27	103,88	2,66	2,56
180	101,33	106,88	104,41	104,21	2,78	2,67
240	100,35	105,64	103,86	103,28	2,69	2,60
300	103,39	103,84	104,13	103,79	0,37	0,36
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 300 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	7,81	8,70	6,88	7,80	0,91	11,67
40	81,02	50,79	55,00	62,27	16,37	26,29
60	96,20	87,56	88,13	90,63	4,83	5,33
90	96,60	100,56	98,79	98,65	1,99	2,02
120	99,65	100,56	99,20	99,81	0,69	0,69
150	100,05	94,34	102,17	98,85	4,05	4,10
180	95,72	96,35	102,71	98,26	3,87	3,94
240	97,41	96,22	97,77	97,13	0,81	0,83
300	99,36	101,81	100,03	100,40	1,27	1,26
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 300 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	12,76	7,57	8,38	9,57	2,79	29,15
40	79,14	80,03	74,87	78,02	2,76	3,54
60	91,75	93,93	93,44	93,04	1,14	1,23
90	88,55	90,74	95,30	91,53	3,44	3,76
120	92,93	98,67	94,24	95,28	3,01	3,16
150	92,93	90,40	94,24	92,52	1,96	2,12
180	94,11	93,01	91,89	93,00	1,11	1,19
240	94,89	88,85	89,04	90,93	3,43	3,77
300	93,34	97,89	93,30	94,84	2,64	2,78
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 300 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	24,10	12,57	72,70	36,46	31,91	87,52
40	90,97	74,57	90,82	85,45	9,42	11,02
60	101,15	89,08	104,80	98,34	8,23	8,37
90	102,36	94,02	102,53	99,64	4,87	4,89
120	98,20	96,81	101,87	98,96	2,61	2,64
150	96,33	97,86	106,49	100,23	5,48	5,47
180	98,19	97,73	105,57	100,50	4,40	4,38
240	103,33	101,13	104,13	102,86	1,56	1,52
300	103,07	101,38	103,10	102,52	0,98	0,96
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 10 g/L pektina, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	10,25	10,53	8,64	9,80	1,02	10,41
40	18,33	17,87	16,74	17,65	0,82	4,65
60	24,47	19,47	20,11	21,35	2,72	12,74
90	26,51	24,55	23,02	24,70	1,75	7,09
120	29,69	29,17	33,31	30,72	2,25	7,32
150	34,00	31,33	34,89	33,41	1,86	5,57
180	38,00	35,46	39,04	37,50	1,84	4,91
240	45,96	47,10	47,44	46,83	0,78	1,67
300	49,21	49,64	54,09	50,98	2,71	5,32
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 10 g/L pektina, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	10,77	13,45	15,01	13,08	2,15	16,44
40	19,05	16,85	16,56	17,49	1,36	7,78
60	20,30	21,77	20,86	20,98	0,74	3,53
90	25,86	24,98	23,00	24,61	1,46	5,93
120	30,77	29,23	29,22	29,74	0,89	2,99

150	32,76	32,41	33,30	32,82	0,45	1,37
180	38,68	39,92	38,26	38,95	0,86	2,21
240	45,63	44,40	44,97	45,00	0,62	1,38
300	48,03	50,93	51,06	50,00	1,71	3,42
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 10 g/L pektina, pH=4,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	8,44	7,77	7,08	7,76	0,68	8,76
40	12,35	12,57	10,81	11,91	0,96	8,06
60	12,49	14,46	13,66	13,54	0,99	7,31
90	15,93	17,34	20,04	17,77	2,09	11,76
120	19,77	20,06	24,83	21,55	2,84	13,18
150	26,28	26,18	30,72	27,73	2,60	9,38
180	36,27	31,41	36,44	34,71	2,85	8,21
240	40,88	35,63	38,66	38,39	2,64	6,88
300	45,61	43,19	44,58	44,46	1,22	2,74
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 10 g/L pektina + 150 g/L saharoze, pH=3,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,07	7,95	8,40	6,80	2,38	35
40	14,58	16,31	13,54	14,81	1,40	9,45
60	15,12	17,12	17,31	16,52	1,21	7,32
90	16,07	19,29	20,65	18,67	2,35	12,59
120	19,42	21,85	22,11	21,13	1,48	7,00
150	21,02	24,00	23,57	22,86	1,61	7,04
180	23,15	30,92	28,69	27,59	4,00	14,50
240	27,24	33,83	32,09	31,05	3,42	11,01
300	33,27	39,49	35,08	35,95	3,20	8,90
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 10 g/L pektina + 150 g/L saharoze, pH=3,50</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	8,90	8,74	10,23	9,29	0,82	8,83
40	13,26	15,64	14,72	14,54	1,20	8,25
60	18,48	20,86	23,21	20,85	2,36	11,32
90	24,13	23,53	24,54	24,07	0,51	2,12
120	24,72	23,82	27,92	25,49	2,16	8,47
150	26,92	29,40	28,95	28,42	1,32	4,64
180	30,13	33,33	32,88	32,11	1,73	5,39
240	30,42	34,64	37,07	34,04	3,37	9,90
300	37,78	38,96	39,95	38,89	1,09	2,80
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 10 g/L pektina + 150 g/L saharoze, pH=4,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,30	7,46	7,33	6,70	1,21	18,06
40	8,67	10,96	13,16	10,93	2,24	20,49
60	15,38	16,18	18,67	16,74	1,72	10,27
90	20,17	21,23	22,57	21,32	1,20	5,63
120	21,18	22,23	23,86	22,42	1,35	6,02
150	24,62	26,22	26,56	25,80	1,04	4,03
180	25,05	28,06	27,56	26,89	1,61	5,99
240	26,89	28,20	28,97	28,02	1,05	3,75
300	33,94	31,28	36,81	34,01	2,77	8,14
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 10 g/L pektina + 200 g/L saharoze, pH=3,00</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,54	9,00	9,00	8,18	1,16	14,18
40	10,71	10,54	12,93	11,39	1,09	9,57
60	12,09	11,93	15,85	13,29	1,81	13,62
90	13,60	16,79	19,18	16,52	2,28	13,80
120	18,25	19,54	19,31	19,04	0,56	2,94
150	19,61	21,19	19,86	20,22	0,69	3,41
180	22,18	21,46	22,86	22,17	0,57	2,57
240	25,94	27,83	29,90	27,89	1,61	5,77
300	32,22	36,18	34,34	34,25	1,62	4,73
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl + 10 g/L pektina + 200 g/L saharoze, pH=3,50</i>						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	8,69	9,35	9,36	9,14	0,31	3,39
40	13,97	15,33	15,93	15,08	0,82	5,44

60	14,92	16,16	16,74	15,94	0,76	4,77
90	16,12	18,22	18,77	17,70	1,14	6,44
120	18,65	19,31	20,79	19,58	0,89	4,55
150	22,09	22,98	22,52	22,53	0,36	1,60
180	24,59	26,22	24,78	25,20	0,73	2,90
240	26,29	28,77	29,28	28,11	1,30	4,62
300	28,76	31,17	34,40	31,44	2,31	7,35
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 200 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,47	7,55	7,79	6,60	1,85	28,03
40	11,90	14,22	14,10	13,41	1,31	9,77
60	14,88	16,60	13,94	15,14	1,35	8,92
90	19,42	22,41	22,21	21,35	1,67	7,82
120	23,30	23,51	23,45	23,42	0,11	0,47
150	25,47	27,08	27,46	26,67	1,06	3,97
180	25,77	30,95	28,84	28,52	2,60	9,12
240	25,62	31,25	28,23	28,37	2,82	9,94
300	26,53	32,48	31,11	30,04	3,11	10,35
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 240 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,47	4,13	7,06	5,55	1,47	26,49
40	6,29	8,78	9,53	8,20	1,70	20,73
60	8,73	10,28	9,94	9,65	0,82	8,50
90	11,96	12,17	14,43	12,85	1,37	10,66
120	14,51	12,71	17,13	14,78	2,22	15,02
150	18,37	14,58	19,68	17,55	2,65	15,10
180	20,89	18,97	22,76	20,87	1,89	9,06
240	23,65	22,94	23,29	23,29	0,36	1,55
300	23,00	28,85	24,08	25,31	3,11	12,29
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 240 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	7,91	6,53	1,41	5,29	3,43	64,84
40	8,90	8,10	5,83	7,61	1,59	20,89
60	8,62	11,91	11,07	10,53	1,71	16,24
90	11,00	14,99	13,33	13,11	2,01	15,33
120	16,69	22,95	16,55	18,73	3,66	19,54
150	21,80	26,83	23,66	24,10	2,55	10,58
180	22,21	27,39	24,35	24,65	2,60	10,55
240	23,57	33,01	26,69	27,76	4,81	17,33
300	32,53	43,10	37,24	37,62	5,30	14,09
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 240 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	1,23	2,28	3,55	2,35	1,16	49,36
40	5,59	8,39	11,60	8,53	3,01	35,29
60	8,10	7,99	12,01	9,37	2,29	24,44
90	14,91	15,10	17,95	15,98	1,70	10,64
120	15,32	15,77	17,81	16,30	1,33	8,16
150	16,14	20,14	22,48	19,59	3,21	16,39
180	23,24	22,25	24,08	23,19	0,91	3,92
240	24,87	25,27	31,46	27,20	3,70	13,60
300	31,61	32,83	37,76	34,07	3,25	9,54
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 250 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,70	2,11	4,49	3,77	1,44	38,20
40	12,57	9,80	10,98	11,12	1,39	12,5
60	13,87	9,95	11,57	11,79	1,97	16,71
90	18,48	16,97	16,96	17,47	0,87	4,98
120	19,48	18,28	22,03	19,93	1,92	9,63
150	20,90	23,62	25,35	23,29	2,24	9,62
180	21,61	25,35	23,49	23,48	1,87	7,96
240	21,89	28,49	25,91	25,43	3,33	13,09
300	33,78	41,99	40,22	38,66	4,32	11,17
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 250 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]

0	0	0	0	0	0	0
20	7,96	5,82	8,49	7,42	1,41	19,00
40	9,38	8,63	9,49	9,17	0,46	5,02
60	14,29	15,07	15,03	14,80	0,44	2,97
90	17,09	18,97	17,85	17,97	0,95	5,29
120	17,92	24,79	17,99	20,23	3,94	19,48
150	18,89	29,88	23,16	23,97	5,54	23,11
180	21,63	31,25	23,99	25,62	5,01	19,56
240	24,63	34,51	32,14	30,43	5,16	16,96
300	38,47	36,14	36,67	37,09	1,23	3,32
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 250 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,00	4,42	10,82	6,75	3,54	52,44
40	10,16	11,72	10,41	10,76	0,84	7,81
60	11,96	15,99	17,29	15,08	2,78	18,44
90	13,88	20,10	19,89	17,96	3,53	19,65
120	26,48	25,16	20,57	24,07	3,10	12,88
150	32,61	29,92	24,63	29,06	4,06	13,97
180	33,97	33,26	36,20	34,48	1,53	4,44
240	45,27	53,33	49,85	49,48	4,04	8,16
300	64,28	59,93	63,54	62,58	2,33	3,72
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 260 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,94	13,02	3,36	7,10	5,18	72,96
40	12,63	11,36	3,36	9,12	5,03	55,15
60	13,07	13,30	6,79	11,06	3,70	33,45
90	14,83	19,84	19,26	17,97	2,74	15,25
120	17,30	21,02	21,32	19,88	2,24	11,27
150	26,70	30,27	27,63	28,20	1,85	6,56
180	29,43	34,21	28,22	30,62	3,17	10,35
240	38,29	40,89	28,65	35,95	6,45	17,94
300	39,57	54,46	30,53	41,52	12,08	29,09
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 260 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,86	3,21	4,72	4,93	1,83	37,12
40	7,29	10,75	10,00	9,35	1,82	19,47
60	8,45	12,20	11,03	10,56	1,92	18,18
90	12,04	21,52	18,57	17,38	4,85	27,91
120	15,18	27,66	22,89	21,91	6,30	28,75
150	22,57	36,45	29,34	29,46	6,94	23,56
180	27,37	45,76	36,33	36,49	9,20	25,21
240	30,74	46,32	36,75	37,94	7,86	20,72
300	31,99	46,04	37,18	38,41	7,10	18,48
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 260 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	1,08	1,07	1,08	1,08	0,01	0,93
40	1,69	4,21	5,88	3,93	2,11	53,69
60	1,84	8,67	6,78	5,76	3,53	61,28
90	10,68	17,54	6,92	11,71	5,38	45,94
120	16,19	26,36	20,19	20,91	5,12	24,49
150	27,88	41,99	34,26	34,71	7,06	20,34
180	36,13	59,42	40,82	45,46	12,32	27,10
240	49,89	74,45	58,50	60,94	12,46	20,45
300	51,78	75,60	59,79	62,39	12,12	19,43
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 270 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	1,94	4,73	5,43	4,03	1,84	45,66
40	8,52	5,69	12,62	8,94	3,48	38,93
60	7,15	11,86	17,71	12,24	5,29	43,22
90	17,18	17,85	26,73	20,58	5,33	25,90
120	24,85	23,40	34,20	27,49	5,86	21,32
150	29,54	31,21	41,50	34,08	6,48	19,01
180	35,13	33,09	43,38	37,20	5,45	14,65
240	45,72	48,66	66,63	53,67	11,32	21,09
300	46,77	45,09	70,88	54,25	14,43	26,60

% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 270 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	2,02	4,33	4,72	3,69	1,46	39,57
40	4,47	5,00	8,10	5,86	1,96	33,45
60	8,12	11,17	12,67	10,65	2,32	21,78
90	15,37	19,03	18,69	17,70	2,02	11,41
120	23,39	28,30	34,64	28,78	5,64	19,60
150	30,56	35,16	39,79	35,17	4,62	13,14
180	36,11	42,23	43,74	40,69	4,04	9,93
240	42,41	52,26	57,19	50,62	7,53	14,88
300	56,12	71,68	63,30	63,70	7,79	12,23
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 270 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,37	3,92	3,88	4,06	0,27	6,65
40	5,49	4,48	8,82	6,26	2,27	36,26
60	13,53	17,06	16,60	15,73	1,92	12,21
90	27,74	31,64	23,26	27,54	4,19	15,21
120	41,18	42,71	36,22	40,04	3,40	8,49
150	59,45	54,95	55,55	56,65	2,45	4,32
180	71,52	70,62	74,10	72,08	1,80	2,50
240	72,46	73,44	71,58	72,49	0,93	1,28
300	73,40	83,73	75,80	77,64	5,41	6,97
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 280 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,66	6,17	5,19	5,67	0,49	8,64
40	6,56	12,06	4,80	7,80	3,79	48,59
60	9,24	14,09	9,42	10,92	2,75	25,18
90	23,10	30,93	12,75	22,26	9,12	40,97
120	24,24	37,22	21,89	27,78	8,26	29,73
150	38,69	43,85	29,98	37,51	7,01	18,69
180	42,19	48,08	49,20	46,49	3,77	8,11
240	44,80	67,13	56,31	56,08	11,17	19,92
300	56,78	81,15	78,29	72,07	13,32	18,48
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 280 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,46	7,76	3,01	5,74	2,46	42,86
40	7,56	9,12	6,71	7,80	1,23	15,77
60	12,61	14,53	11,20	12,78	1,67	13,07
90	17,22	24,87	17,83	19,97	4,25	21,28
120	25,18	32,48	29,81	29,16	3,69	12,65
150	30,15	35,40	30,21	31,92	3,01	9,43
180	37,48	47,81	36,60	40,63	6,23	15,33
240	44,64	57,00	56,31	52,65	6,94	13,18
300	62,18	72,53	71,17	68,62	5,62	8,19
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 280 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	1,51	5,02	5,80	4,11	2,29	55,72
40	8,68	7,05	8,89	8,21	1,01	12,30
60	10,60	12,44	11,30	11,44	0,93	8,13
90	21,09	23,82	27,38	24,10	3,15	13,07
120	30,18	34,34	45,74	36,75	8,06	21,93
150	36,64	49,96	48,76	45,12	7,37	16,33
180	40,66	56,01	60,25	52,31	10,31	19,71
240	66,64	78,78	74,67	73,36	6,17	8,41
300	75,65	81,51	76,22	77,79	3,23	4,15
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 300 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	1,69	3,97	5,56	3,74	1,95	52,14
40	5,50	6,75	7,81	6,69	1,16	17,34
60	7,12	11,58	18,71	12,47	5,85	46,91
90	20,84	22,17	28,86	23,96	4,30	17,95
120	26,33	29,41	33,70	29,81	3,70	12,41
150	34,18	44,90	59,80	46,29	12,87	27,80

180	43,70	57,20	63,90	54,93	10,29	18,73
240	51,45	70,63	67,57	63,22	10,30	16,29
300	51,71	69,56	76,61	65,96	12,83	19,45
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 300 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	3,49	8,50	9,84	7,28	3,35	46,02
40	5,51	17,82	13,92	12,41	6,29	50,68
60	10,53	18,85	20,00	16,46	5,17	31,41
90	17,94	32,15	22,89	24,33	7,22	29,68
120	19,07	43,35	39,94	34,12	13,14	38,51
150	39,08	72,84	55,33	55,75	16,89	30,30
180	42,72	81,18	71,05	64,98	19,93	30,67
240	72,67	98,19	101,19	90,68	15,67	17,28
300	78,21	99,04	103,01	93,42	13,32	14,26
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 10 g/L pektina + 300 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,29	7,57	5,35	6,40	1,12	17,5
40	15,49	14,54	13,91	14,65	0,80	5,46
60	24,51	19,53	21,31	21,78	2,52	11,57
90	41,05	43,24	39,90	41,40	1,69	4,08
120	51,47	51,32	62,12	54,97	6,19	11,26
150	74,09	74,21	79,26	75,86	2,95	3,89
180	88,05	85,32	90,86	88,08	2,77	3,14
240	88,99	86,13	91,81	88,98	2,84	3,19
300	84,17	90,55	87,09	87,27	3,19	3,66

Preglednica IV: Profili sproščanja paracetamola iz tablet *TBL3*, ki vsebujejo 10% HPMC tip 90SH-100000SR več in 10% MCC manj v različnih medijih za sproščanje, z različnimi pH-ji.

% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 200 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,12	6,47	6,21	6,27	0,18	2,87
40	9,88	10,20	9,95	10,01	0,17	1,70
60	13,21	14,04	13,13	13,46	0,50	3,71
90	17,19	17,07	17,22	17,16	0,08	0,47
120	20,10	20,60	20,36	20,35	0,25	1,23
150	22,98	22,94	23,23	23,05	0,15	0,65
180	25,20	25,66	25,43	25,43	0,23	0,90
240	31,30	31,07	31,49	31,28	0,21	0,67
300	34,78	35,16	35,46	35,13	0,34	0,97
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 240 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,75	6,00	5,88	5,88	0,12	2,04
40	9,24	10,03	9,78	9,68	0,40	4,13
60	12,44	13,34	13,11	12,96	0,47	3,63
90	16,03	17,19	17,24	16,82	0,68	4,04
120	18,92	20,33	20,67	19,97	0,93	4,66
150	21,38	23,18	23,94	22,83	1,32	5,78
180	23,41	25,88	25,43	24,91	1,31	5,26
240	26,92	30,45	30,01	29,13	1,92	6,59
300	30,55	33,78	34,03	32,79	1,94	5,92
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 250 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,87	4,69	4,99	4,85	0,15	3,09
40	9,01	9,05	8,99	9,02	0,03	0,33
60	13,14	12,47	11,90	12,50	0,62	4,96
90	18,29	15,61	16,78	16,89	1,34	7,93
120	20,13	18,21	20,71	19,69	1,31	6,65
150	25,36	23,77	34,13	27,75	5,58	20,11
180	28,35	28,92	40,35	32,54	6,77	20,81
240	52,24	40,04	73,19	55,16	16,77	30,40
300	92,70	84,39	81,13	86,07	5,96	6,92

% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 260 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,75	4,68	4,92	4,78	0,13	2,72
40	8,97	9,95	8,88	9,27	0,59	6,36
60	12,74	13,92	12,96	13,21	0,63	4,77
90	18,44	20,55	43,31	27,43	13,79	50,27
120	56,30	59,24	98,94	71,49	23,81	33,31
150	100,00	99,66	103,64	101,10	2,21	2,19
180	107,51	106,03	105,56	106,37	1,02	0,96
240	104,12	103,28	103,51	103,64	0,43	0,41
300	101,55	105,61	106,23	104,46	2,54	2,43
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 270 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	3,89	4,32	5,14	4,45	0,63	14,16
40	8,35	8,92	15,45	10,90	3,94	36,15
60	12,24	14,98	60,21	29,14	26,94	92,45
90	92,56	86,74	98,42	92,57	5,84	6,31
120	98,00	98,05	98,82	98,29	0,46	0,47
150	98,93	99,64	99,09	99,22	0,38	0,38
180	96,70	99,77	99,88	98,78	1,81	1,83
240	99,69	101,34	98,83	99,96	1,28	1,28
300	93,60	98,35	92,45	94,80	3,13	3,30
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 280 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,41	6,03	6,25	5,90	0,43	7,29
40	10,27	31,99	12,75	18,33	11,89	64,87
60	77,73	86,18	81,80	81,91	4,23	5,16
90	99,34	99,82	94,52	97,89	2,93	2,99
120	99,87	102,11	93,85	98,61	4,27	4,33
150	101,19	105,31	94,25	100,25	5,59	5,58
180	98,83	101,19	98,72	99,58	1,40	1,41
240	99,74	100,93	95,19	98,62	3,03	3,07
300	95,46	101,19	94,54	97,07	3,60	3,71
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 300 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	8,87	18,99	6,86	11,58	6,50	56,13
40	84,85	84,57	84,48	84,63	0,19	0,22
60	100,45	102,43	100,93	101,27	1,03	1,02
90	98,67	101,44	96,98	99,03	2,25	2,27
120	96,48	103,40	102,80	100,90	3,83	3,80
150	99,20	101,59	99,57	100,12	1,29	1,29
180	98,93	101,04	101,04	100,34	1,22	1,22
240	100,94	106,13	102,51	103,19	2,66	2,58
300	102,68	105,31	103,17	103,72	1,40	1,35

Preglednica V: Profili sproščanja paracetamola iz tablet *TBLA*, ki vsebujejo 10% pektina in 10% MCC manj v različnih medijih za sproščanje, z različnimi pH-ji.

% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 200 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,80	5,68	5,78	5,76	0,06	1,04
40	9,80	9,42	9,90	9,71	0,25	2,57
60	12,71	12,88	13,20	12,93	0,25	1,93
90	16,67	16,04	17,00	16,57	0,49	2,96
120	20,59	19,33	21,18	20,37	0,95	4,66
150	23,85	23,76	24,68	24,10	0,51	2,12
180	26,57	26,62	26,62	26,60	0,03	0,11
240	32,36	32,81	33,54	32,90	0,60	1,82
300	36,97	36,53	38,00	37,17	0,76	2,04
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 200 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,50	4,31	5,00	4,60	0,35	7,61

40	8,93	8,70	9,24	8,96	0,27	3,01
60	12,51	11,83	12,78	12,38	0,49	3,96
90	17,03	15,49	16,71	16,41	0,81	4,94
120	19,62	18,32	20,07	19,34	0,91	4,71
150	24,22	22,47	24,36	23,68	1,05	4,43
180	27,86	24,74	28,22	26,94	1,91	7,09
240	33,34	31,49	33,24	32,69	1,04	3,18
300	38,53	36,63	39,03	38,06	1,27	3,34
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 200 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,29	5,21	5,48	5,32	0,14	2,63
40	9,48	9,34	9,73	9,52	0,20	2,10
60	12,67	13,03	13,01	12,91	0,20	1,55
90	16,96	17,39	17,77	17,37	0,41	2,36
120	20,67	21,45	21,15	21,09	0,39	1,85
150	23,53	25,35	25,04	24,64	0,97	3,94
180	26,93	28,42	28,78	28,04	0,98	3,50
240	32,47	35,21	35,02	34,23	1,53	4,47
300	38,37	40,23	40,83	39,81	1,28	3,22
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 240 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,44	4,63	4,35	4,47	0,15	3,36
40	9,14	8,41	7,28	8,28	0,94	11,35
60	11,48	12,59	9,93	11,33	1,34	11,83
90	14,36	15,08	15,74	15,06	0,69	4,58
120	19,93	20,73	20,14	20,26	0,41	2,02
150	23,72	21,96	21,50	22,39	1,17	5,23
180	26,01	26,99	25,17	26,06	0,91	3,49
240	32,29	32,67	27,34	30,77	2,98	12,93
300	38,54	39,67	37,95	38,72	0,87	2,25
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 240 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,69	4,67	4,67	4,68	0,01	0,21
40	9,14	8,54	8,83	8,84	0,30	3,39
60	12,15	12,39	12,11	12,22	0,15	1,23
90	16,84	15,37	16,65	16,29	0,80	4,91
120	21,51	20,87	21,45	21,28	0,35	1,64
150	25,02	24,38	24,95	24,78	0,35	1,41
180	27,82	27,58	28,72	28,04	0,60	2,14
240	32,82	33,26	34,68	33,59	0,97	2,89
300	39,18	38,50	39,78	39,15	0,64	1,63
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 240 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,34	4,74	4,93	4,67	0,30	6,42
40	7,95	9,32	8,85	8,71	0,69	7,92
60	11,69	12,49	12,89	12,35	0,61	4,94
90	16,91	17,42	18,43	17,59	0,77	4,38
120	19,10	21,24	21,73	20,69	1,40	6,77
150	22,50	25,44	25,97	24,64	1,87	7,59
180	27,50	32,85	26,65	29,00	3,36	11,59
240	33,82	39,28	33,96	35,69	3,11	8,71
300	38,76	46,34	38,67	41,26	4,40	10,66
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 250 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,83	4,97	4,99	4,93	0,09	1,83
40	8,67	8,69	8,72	8,70	0,02	0,23
60	11,84	11,86	14,02	12,57	1,26	10,02

90	14,06	15,54	16,00	15,20	1,01	6,64
120	19,28	18,67	20,85	19,60	1,12	5,71
150	23,68	23,09	25,54	24,10	1,28	5,31
180	27,03	28,00	30,07	28,37	1,55	5,46
240	33,95	33,52	41,54	36,33	4,51	12,41
300	40,19	39,64	54,09	44,64	8,19	18,35
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 250 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	3,78	3,25	2,85	3,30	0,46	13,94
40	7,44	7,21	7,52	7,39	0,16	2,17
60	11,48	10,47	11,47	11,14	0,58	5,21
90	14,30	13,85	14,32	14,16	0,27	1,91
120	19,10	18,81	17,55	18,49	0,82	4,43
150	19,76	19,21	20,90	19,96	0,86	4,31
180	22,27	24,52	25,84	24,21	1,80	7,43
240	27,64	30,33	31,53	29,83	1,99	6,67
300	37,28	36,62	38,78	37,56	1,11	2,96
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 250 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,59	3,80	3,87	4,09	0,44	10,76
40	8,70	8,27	5,01	7,33	2,02	27,56
60	9,13	9,56	8,67	9,12	0,45	4,93
90	13,75	13,99	13,99	13,91	0,14	1,01
120	17,80	18,10	17,33	17,74	0,39	2,20
150	22,23	22,47	21,48	22,06	0,51	2,31
180	25,95	26,82	24,65	25,81	1,09	4,22
240	30,88	32,25	31,36	31,50	0,69	2,19
300	42,87	45,83	42,78	43,83	1,74	3,97
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 260 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,32	4,36	5,27	4,65	0,54	11,61
40	7,54	9,03	10,02	8,86	1,25	14,11
60	11,16	13,25	14,59	13,00	1,73	13,31
90	17,26	15,77	19,28	17,44	1,76	10,09
120	23,60	21,34	23,12	22,69	1,19	5,24
150	27,58	25,90	27,21	26,90	0,88	3,27
180	33,03	28,79	29,51	30,44	2,27	7,46
240	50,64	38,23	42,85	43,91	6,27	14,28
300	62,62	45,57	49,28	52,49	8,97	17,09
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 260 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	4,20	4,81	5,20	4,74	0,51	10,76
40	7,08	8,85	8,24	8,05	0,90	11,18
60	10,21	11,06	10,30	10,52	0,47	4,47
90	12,92	14,77	14,67	14,12	1,04	7,37
120	16,43	17,78	18,88	17,70	1,23	6,95
150	17,91	24,84	21,58	21,44	3,47	16,18
180	25,10	28,76	27,62	27,16	1,87	6,89
240	31,73	36,69	28,56	32,33	4,10	12,68
300	43,46	46,04	40,37	43,29	2,84	6,56
% sproščene učinkovine v mediju: <i>HCl</i> + 260 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	3,84	3,18	3,41	3,47	0,33	9,51
40	7,18	7,12	7,86	7,39	0,41	5,55
60	10,91	10,77	10,35	10,68	0,29	2,72
90	15,18	15,79	15,30	15,42	0,32	2,08
120	18,88	19,80	18,72	19,13	0,59	3,08

150	22,96	24,08	23,34	23,46	0,57	2,43
180	27,15	28,60	26,85	27,53	0,93	3,38
240	35,90	35,41	34,91	35,41	0,49	1,38
300	46,33	47,06	45,87	46,42	0,60	1,29
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 270 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	3,25	2,97	2,59	2,94	0,33	11,22
40	8,44	7,88	7,42	7,91	0,51	6,45
60	13,05	16,01	11,94	13,67	2,10	15,36
90	17,10	28,67	19,84	21,87	6,05	27,66
120	21,80	43,14	30,68	31,87	10,72	33,64
150	25,40	56,33	41,33	41,02	15,46	37,69
180	29,51	63,74	49,10	47,45	17,17	36,19
240	38,61	70,72	66,81	58,72	17,52	29,84
300	45,96	77,40	76,88	66,74	18,00	26,97
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 270 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	3,26	3,28	3,53	3,36	0,15	4,46
40	7,10	6,89	7,53	7,17	0,33	4,60
60	10,93	10,07	11,50	10,83	0,72	6,65
90	16,96	14,57	15,84	15,79	1,20	7,60
120	23,74	21,26	24,22	23,07	1,59	6,89
150	29,70	26,49	28,25	28,15	1,61	5,72
180	35,12	32,59	35,11	34,27	1,46	4,26
240	45,75	43,95	47,71	45,80	1,88	4,10
300	53,14	55,11	56,15	54,80	1,53	2,79
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 280 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	5,00	4,86	5,02	4,96	0,09	1,81
40	8,77	9,03	8,81	8,87	0,14	1,58
60	17,47	13,85	12,31	14,54	2,65	18,23
90	31,84	19,30	16,46	22,54	8,19	36,34
120	38,46	23,80	20,72	27,66	9,48	34,27
150	44,91	32,48	26,41	34,60	9,43	27,25
180	49,62	36,40	30,49	38,84	9,80	25,23
240	60,29	47,20	40,69	49,39	9,98	20,21
300	63,13	56,50	49,79	56,47	6,67	11,81
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 280 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	3,45	3,62	3,45	3,50	0,10	2,86
40	7,61	7,51	7,33	7,48	0,14	1,87
60	11,74	11,39	11,04	11,39	0,35	3,07
90	18,83	17,81	16,01	17,55	1,43	8,15
120	25,88	24,90	21,09	23,96	2,53	10,56
150	35,13	30,97	27,82	31,31	3,66	11,69
180	43,49	35,04	32,15	36,89	5,89	15,97
240	51,66	45,08	44,91	47,22	3,85	8,15
300	58,00	51,46	54,29	54,58	3,28	6,01
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 300 g/L saharoze, pH=3,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	7,16	5,66	6,31	6,37	0,75	11,77
40	21,54	14,96	18,85	18,45	3,31	17,94
60	34,88	27,53	25,43	29,28	4,96	16,94
90	48,14	44,97	47,23	46,78	1,63	3,48
120	54,12	57,13	52,92	54,72	2,17	3,97
150	59,66	75,59	65,99	67,08	8,02	11,96
180	66,91	85,72	72,29	74,97	9,68	12,91

240	79,87	96,72	83,48	86,69	8,87	10,23
300	90,77	101,93	90,23	94,31	6,60	7,00
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 300 g/L saharoze, pH=3,50						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	6,10	6,64	5,85	6,20	0,40	6,45
40	12,43	11,13	9,55	11,04	1,44	13,04
60	17,02	16,38	14,41	15,94	1,36	8,53
90	23,02	23,29	22,38	22,90	0,47	2,05
120	26,13	29,52	26,67	27,44	1,82	6,63
150	29,48	33,26	31,71	31,48	1,90	6,04
180	33,20	32,88	36,07	34,05	1,76	5,17
240	42,50	44,48	44,37	43,78	1,12	2,56
300	45,92	49,55	49,32	48,26	2,04	4,23
% sproščene učinkovine v mediju: HCl + 300 g/L saharoze, pH=4,00						
čas (min)	1. paralelka	2. paralelka	3. paralelka	povp.	SD	KV [%]
0	0	0	0	0	0	0
20	7,82	7,93	7,43	7,73	0,27	3,49
40	13,09	15,06	14,46	14,20	1,01	7,11
60	20,08	20,78	21,33	20,73	0,63	3,04
90	26,76	29,85	30,83	29,15	2,13	7,31
120	34,46	35,65	36,42	35,51	0,99	2,79
150	43,44	40,20	41,57	41,74	1,63	3,91
180	48,30	40,33	44,47	44,37	3,98	8,97
240	63,31	54,37	54,15	57,27	5,23	9,13
300	74,08	63,18	62,21	66,49	6,59	9,91

7. RAZPRAVA

Pri našem delu smo se oprli predvsem na tri članke. Prvega so napisali Williams in sodelavci (6) in v njem opisujejo vplive saharoze in drugih sladkorjev na sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet s hidroksipropil metil celulozo, druga dva pa so napisali Srimornsak in sodelavci (7, 9) in govorita na splošno o pektinu ter o pektinu kot delu ogrodja tablete, njegovem vplivu na nabrekanje ter vplivu na sproščanje učinkovine. Mi smo preučevali vpliv saharoze v mediju na sproščanje paracetamola. Preučevali pa smo tudi vplive pektina v mediju za sproščanje ter vpliv pektina, ki je del ogrodja v tabletah s HPMC na sproščanje. Uporabili smo visoko metiliran pektin. Vse tablete so vsebovale HPMC, ki pa so bile različnega substitucijskega tipa in različne viskoznostne stopnje. Uporabili pa smo tudi različne deleže HPMC pri izdelavi tablet. Iste medije smo pripravili pri treh različnih pH vrednostih in ugotavljali vpliv pH na sproščanje.

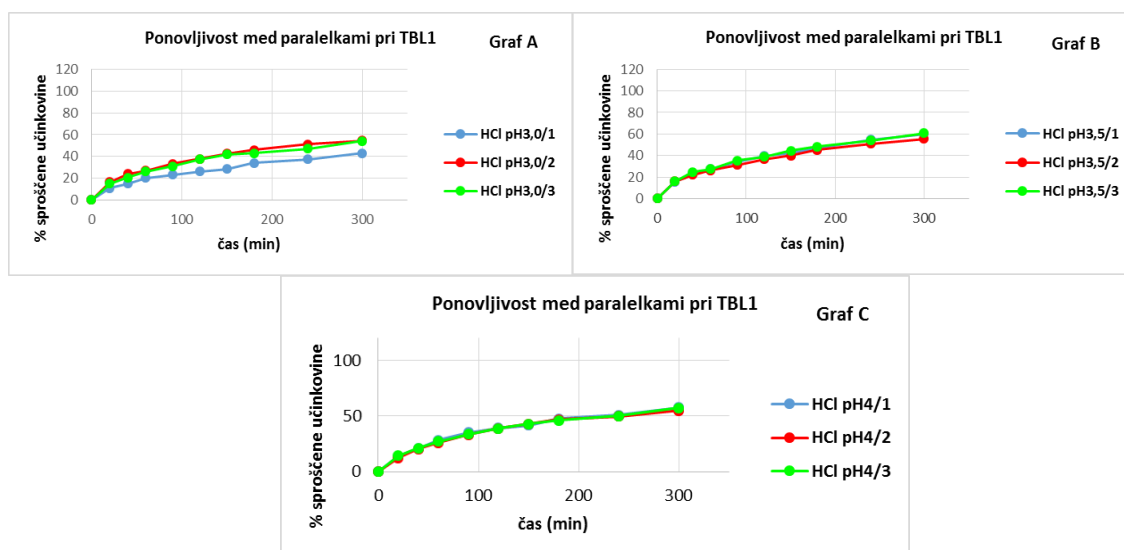
Topnost paracetamola pri 37°C je 23,7 mg/ml, torej bi se vsa količina paracetamola (100 mg) raztopila v 4,2 ml medija. Mi smo uporabili 900 ml medija za sproščanje, torej smo imeli sink pogoje in samo raztapljanje in sproščanje ni oviralo nadaljnjega raztapljanja in sproščanja.

V nadaljevanju so razloženi vplivi posameznih dejavnikov na sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet s HPMC:

- Vpliv koncentracije saharoze na sproščanje paracetamola
- Vpliv pH na sproščanje paracetamola iz HPMC tablet
- Vpliv vrste HPMC na sproščanje paracetamola
- Vpliv različnega deleža HPMC na sproščanje
- Vpliv pektina na sproščanje paracetamola

7.1 Ponovljivost med paralelkami

S poskusi smo ugotovili, da je pri sproščanju paracetamola iz tablet *TBL1*, ki vsebujejo HPMC 60SH-10000, v mediju s HCl ponovljivost med paralelkami dobra (slika 7).



Slika 7: Grafi prikazujejo sproščanje iz TBL1 v mediju s HCl pri vseh treh paralelkah. Graf A) pH 3,0, graf B) pH 3,5, graf C) pH 4,0.

Ponovljivost je bila tudi pri vseh ostalih poskusih dobra, SD vrednosti so bile majhne, razen pri srednjih koncentracijah dodane saharoze v medij, kjer je vidna večja variabilnost in slaba ponovljivost med paralelkami. V vmesnem območju so velika odstopnja zaradi slabo definiranih mehanizmov (slika 10, graf C).

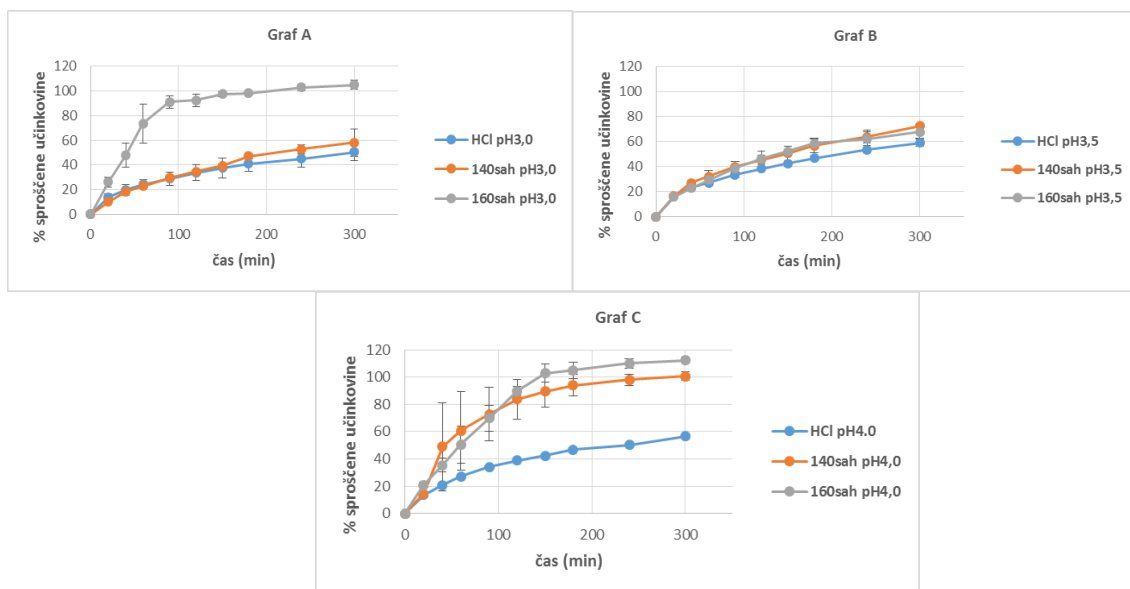
7.2 Vpliv koncentracije saharoze na sproščanje paracetamola

Williams in sodelavci (6) so dokazali, da sladkorji raztopljeni v mediju za sproščanje vplivajo na sproščanje iz HPMC ogrodja. Saharozna v odvisnosti od koncentracije poveča debelino gelske plasti in pri nižjih koncentracijah upočasni sproščanje učinkovine. Pri višjih koncentracijah, ki so nad kritično (S_{krit}), pa pride do motnje v tvorbi gelske plasti in posledično do pospešenega sproščanja učinkovine. Pri njihovih poskusih je naprej prišlo do nabrekanja ogrodja in potem do hitrega razpada ogrodne tablete.

7.2.1 Poskusi sproščanja iz TBL1

Pri ogrodnih tabletah TBL1 s HPMC 60SH-10000 nižje viskoznostne stopnje in določene substitucije smo ugotovili, da naraščajoča koncentracija saharoze v mediju povzroča hitrejšo sproščanje. To vidimo na sliki 8, grafa A in C. Na grafu B pri sproščanju v mediju

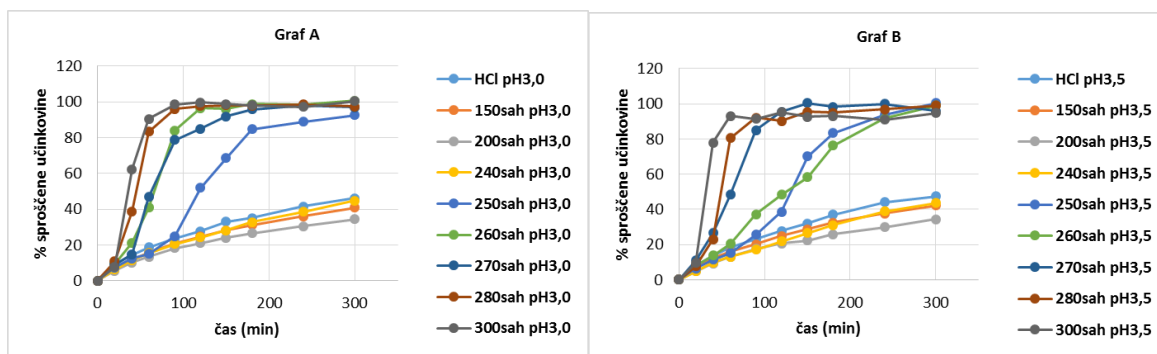
s pH = 3,5 pa ni razlik v sproščanju med različnima koncentracijama dodane saharoze v medij. TBL1 so zaradi tipa HPMC, ki ga vsebujejo, manj odporne na vplive saharoze, zato pride do hitrejšega sproščanja pri nižjih koncentracijah dodane saharoze kot pri TBL2 (slika 16).

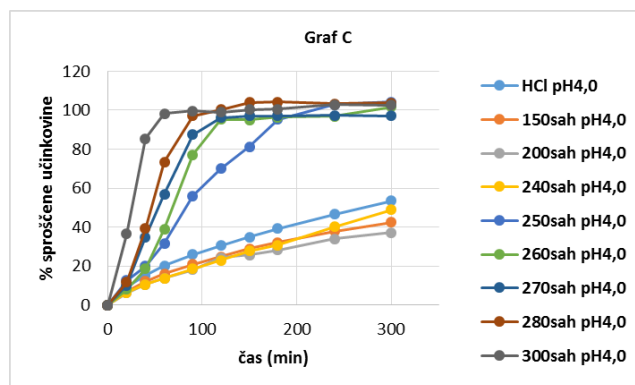


Slika 8: Vpliv naraščajoče koncentracije saharoze v medijih z določenim pH na sproščanje paracetamola iz tablet TBL1 s HPMC 60SH-10000. Graf A) pH=3,0, graf B) pH=3,5, graf C) pH=4,0. Na grafih so prikazane tudi SD.

7.2.2 Poskusi sproščanja iz TBL2

Pri ogrodnih tabletah TBL2 s HPMC 90SH-100000SR smo opazili, da je pri nizkih koncentracijah dodane saharoze (150-240 g/l) v mediju prisotno upočasnjeno sproščanje. Pri 250 g/l saharoze se vidi prehod profila upočasnjenega sproščanja v hitro sproščanje. Čas upočasnjenega sproščanja se z nadaljnjim višanjem koncentracije saharoze v mediju zmanjšuje, dokler nimamo samo hitro sproščanje. Pri vseh treh pH vrednostih medijev so opaženi enaki trendi sproščanja (slika 9).





Slika 9: Vpliv naraščajoče koncentracije saharoze v medijih z določenim pH na sproščanje paracetamola iz tablet TBL2 s HPMC 90SH-100000SR. Graf A) pH=3,0, graf B) pH=3,5, graf C) pH=4,0.

7.2.3 Sladkorji v pijači

Poiskali smo vsebnosti sladkorjev v nekaterih pijačah, ki so bile navedene na embalažah. Podane so bile koncentracije celokupnih sladkorjev. Vsebnost v pijačah je bila nekje do 120 g/l sladkorjev. V nekaterih energijskih pijačah je lahko tudi višja (15, 16).

Primeri vsebnosti sladkorjev (g / 100 g) (19):

1. <u>ananasov sok</u> :	glukoza	2,6 g	2. <u>pomarančni sok</u> :	glukoza	2,6 g
	fruktoza	2,6 g		fruktoza	2,5 g
	saharoza	4,5 g		saharoza	3,4 g
				pektin	0,054 g

Vse tablete, s katerimi smo izvajali poskuse, iz obeh vrst HPMC polimerov, so kazale odpornost na koncentracije sladkorjev, ki jih najdemo v skoraj vseh pijačah. Na ogrodne tablete z določeno substitucijo in višjo viskozno stopnjo, torej s HPMC 90SH-100000SR, imajo višje koncentracije sladkorjev manjši vpliv. Seveda je pri preučevanju vpliva pijač na sproščanje iz tablet treba upoštevati tudi druge sestavine v pijačah, ki lahko tudi vplivajo na proces sproščanja. Vplivov teh komponent ne poznamo in ne moremo trditi, da zaužitje brezalkoholnih pijač s tabletami ne bo povzročilo spremembe profila sproščanja. Poleg sestavin v mediju, v katerem se tableta raztaplja, je sproščanje odvisno tudi od sestave tablete, torej od njenih pomožnih snovi in predvsem od deleža polimera.

7.3 Vpliv pH na sproščanje paracetamola iz HPMC tablet

O vplivu pH v območju od 3 do 4 na sproščanje paracetamola iz HPMC tablet nismo našli nobenih člankov ali študij. Vpliva pH v tem območju niti nismo pričakovali.

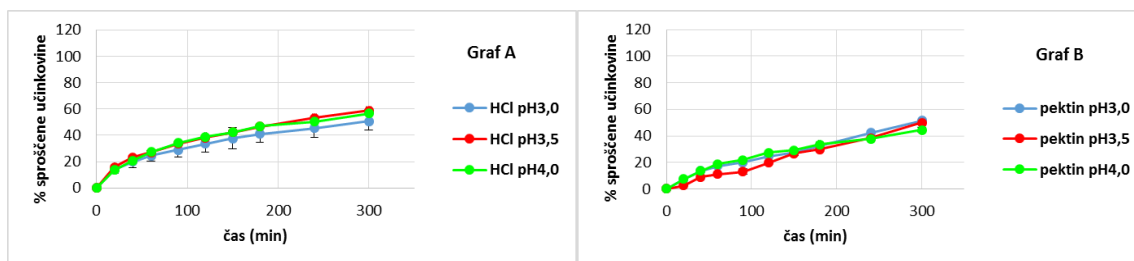
7.3.1 Poskusi sproščanja iz TBL1

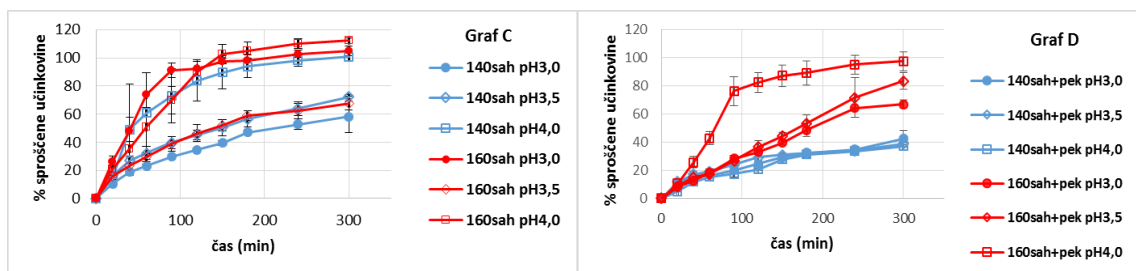
Med sproščanji v mediju s HCl pri pH 3,0, 3,5 in 4,0 ni bistvenih razlik. Pri vseh se je v 5 urah sprostil nekje med 50 - 60 % učinkovine (slika 10, graf A).

V medij za sproščanje smo dodali tudi pektin in rezultati niso dali bistvenih razlik pri sproščanju v medijih različnih pH vrednosti (slika 10, graf B).

Do razlik v sproščanju pride med mediji različnih pH vrednosti pri enakih koncentracijah dodane saharoze v mediju (slika 10, graf C). Standardna deviacija je majhna, razen pri pH = 4, koncentracije saharoze 140 g/l, kjer so bila vidna večja odstopanja. Na tem grafu gre za vmesno območje med upočasnjem in hitrim sproščanjem in tu se vidi različen vpliv pH pri različnih koncentracijah saharoze, kar je lahko posledica velikih eksperimentalnih nihanj v srednjem območju. Pri koncentraciji saharoze 140 g/l je bilo najmanjše sproščanje pri pH = 3,0, pri 160 g/l pa pri pH = 3,5. Največje sproščanje pa je bilo pri obeh koncentracijah pri pH = 4,0.

V mediju s pektinom je pri koncentraciji saharoze 140 g/l upočasnjeno sproščanje, saj se vpliv saharoze skompenzira s pektinom (slika 10, graf D). Pri pH = 4 v mediju, ki je vseboval tudi 160 g/l saharoze pa se vidi prehod iz upočasnjene v hitro sproščanje. Vpliv pH je tu jasn, višji je, manjši je vpliv pektina in hitrejšje je sproščanje. Na grafih so prikazani povprečni profili vseh treh paralelek sproščanja ter SD vrednosti posameznih točk. Ponovljivost med paralelkami je dobra, saj so SD vrednosti majhne.

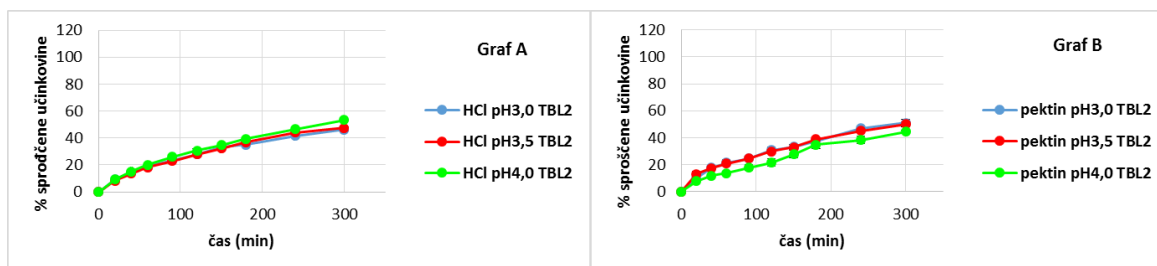




Slika 10: Primeri primerjav profilov sproščanja za ogrodne tablete TBL1 s HPMC tip 60SH-10000 pri različnih pH vrednostih medijev. Graf A) medij s HCl, graf B) medij s HCl + pektinom, graf C) medija s 140 g/l in 160 g/l dodane saharoze, graf D) medija s 140 g/l saharoze in 10 g/l pektina ter 160 g/l saharoze in 10 g/l pektina. Na vseh grafih so prikazane tudi SD.

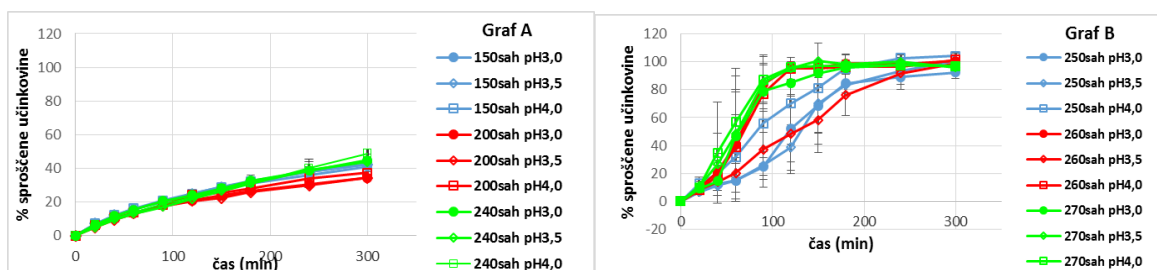
7.3.2 Poskusi sproščanja iz TBL2

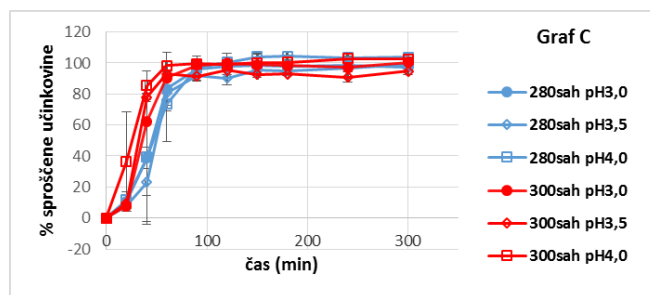
Primerjali smo tudi vpliv medijev različnih pH vrednosti na sproščanje paracetamola iz tablet *TBL2*, ki vsebujejo HPMC 90SH-100000SR. V mediju s HCl ni bilo razlik med koncentracijami sproščene učinkovine glede na pH vrednosti (slika 11, graf A). Isti rezultat smo dobili pri dodatku pektina v medij za sproščanje (slika 11, graf B). Grafi prikazujejo povprečne vrednosti vseh treh paralelek.



Slika 11: Primerjave profilov sproščanja paracetamola iz TBL2 v medijih: graf A) s HCl, graf B) s HCl in pektinom, različnih pH vrednosti.

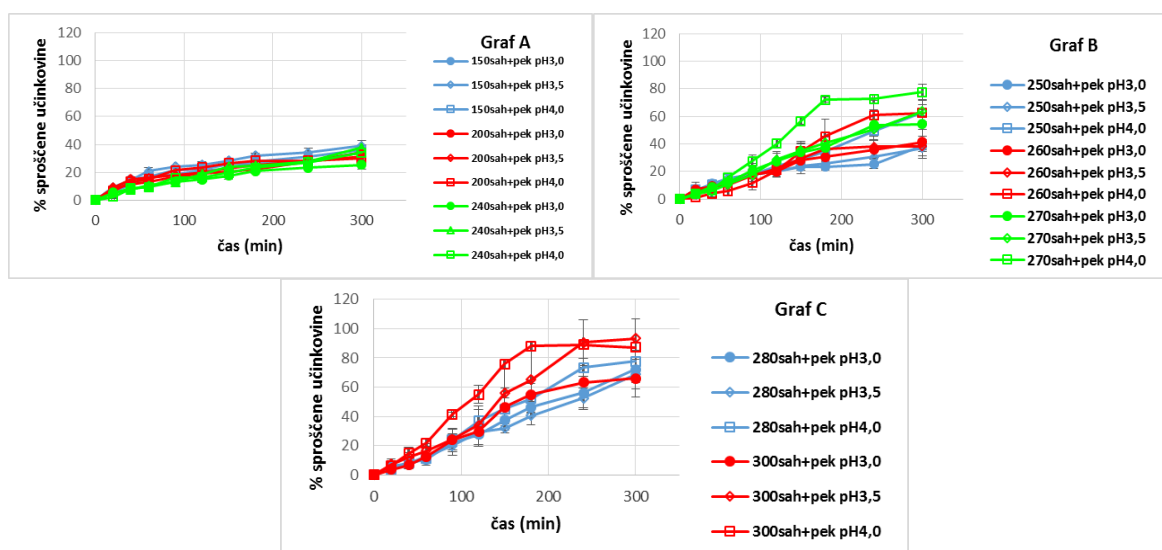
V medije za sproščanje smo dodali tudi nizke (slika 12, graf A), srednje (slika 12, graf B) in visoke (slika 12, graf C) koncentracije saharoze. Pri nizkih in visokih koncentracijah saharoze, kjer imamo upočasnjeno in hitro sproščanje v celotnem časovnem intervalu, ni bilo razlik med deleži sproščene paracetamola glede na različne pH vrednosti medijev. Pri srednjih koncentracijah saharoze v mediju pa so opazna večja nihanja, ki so posledica prehajanja sproščanja iz upočasnjenega do hitrega. V tem vmesnem območju je opazno večje sproščanje pri najvišjem pH = 4,0.





Slika 12: Primerjave profilov sproščanja paracetamola iz TBL2 v medijih s saharozo pri različnih pH vrednostih. Graf A) nizke, graf B) srednje, graf C) visoke koncentracije saharoze. Na grafih so prikazane tudi SD.

Pri dodatku pektina skupaj s saharozo v medij za sproščanje smo opazili večje razlike med profili sproščanja glede na pH kot pri sami saharozi v mediju, saj je vpliv pektina odvisen od pH. Pri nižjem pH je večji vpliv in počasnejše sproščanje zaradi bolj učinkovite kompenzacije vpliva saharoze ter obratno. Pri nizkih koncentracijah dodane saharoze v medij je prisotno upočasnjeno sproščanje (slika 13, graf A), medtem ko je pri srednjih (slika 13, graf B) in visokih (slika 13, graf C) koncentracijah saharoze viden prehod od upočasnjenega do hitrega sproščanja paracetamola. Pri teh koncentracijah saharoze v mediju skupaj s pektinom hitrega sproščanja ne dosežemo. Vpliv pektina je ta, da skompenzira vpliv saharoze. Pri njenih nizkih koncentracijah pride do popolne kompenzacije, pri višjih pa le do delne.



Slika 13: Primerjave profilov sproščanja paracetamola iz TBL2 v medijih s saharozo in pektinom različnih pH vrednosti. Graf A) nizke, graf B) srednje, graf C) visoke koncentracije dodane saharoze v medij. Na grafih so prikazane tudi SD.

7.3.3 Poskusi sproščanja iz TBL3

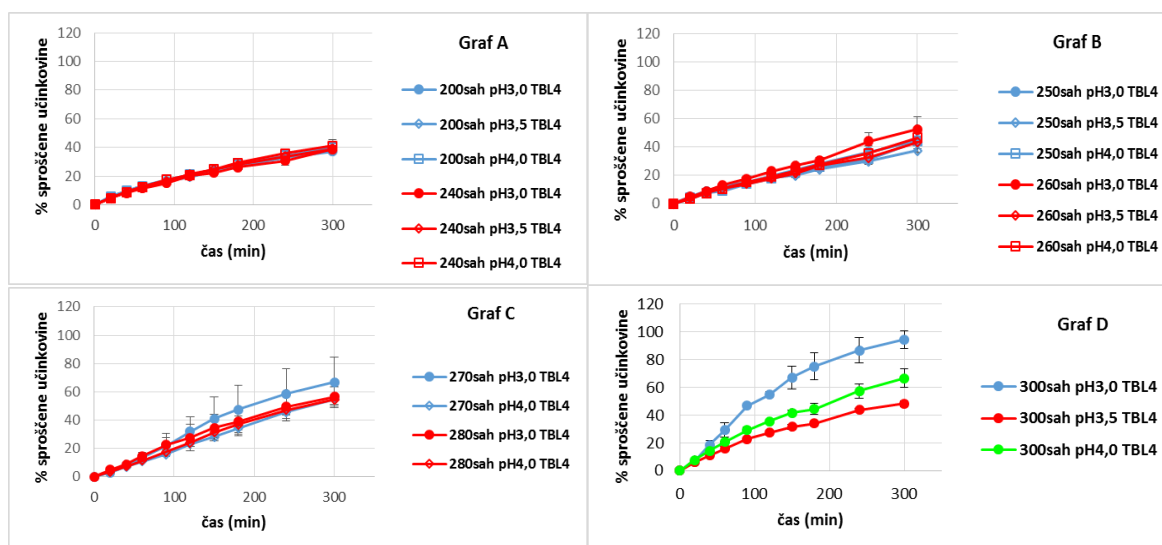
Pri tabletah *TBL3*, katerim smo pri izdelavi dodali 10 % več HPMC tip 90SH-100000SR, smo izvajali poskuse le pri pH = 3,00, tako da nimamo podatkov o vplivu pH na sproščanje.

7.3.4 Poskusi sproščanja iz TBL4

Pri tabletah *TBL4*, ki vsebujejo 35 % HPMC tip 90SH-100000SR in 10 % pektina je bilo sproščanje upočasnjeno do koncentracije saharoze 280 g/l v mediju pri vseh treh pH vrednostih (slika 14, graf A, B in C), medtem ko je pri tabletah brez pektina TBL2 sproščanje upočasnjeno do koncentracije saharoze 240 g/l (slika 12). Razlik v sproščanju med mediji različnih pH vrednosti ni bilo.

Do prehoda iz upočasnjene do hitrega sproščanja pride pri koncentraciji saharoze 300 g/l v mediju (slika 14, graf D). Največje sproščanje je pri pH = 3,0, najmanjše pa pri pH = 3,5.

Pri pektinu kot delu ogrodnih tablet ima pH pri najvišji koncentraciji saharoze drugačen vpliv kot pri pektinu v mediju za sproščanje, kjer je največje sproščanje pri pH = 4,0. Mehanizmi pektina niso jasni.



Slika 14: Primerjave profilov sproščanja za ogrodne tablete TBL4 s HPMC tip 90SH-100000SR z 10 % pektina v medijih s saharozo pri različnih pH vrednostih. Graf A) 200 in 240 g/l saharoze v mediju, graf B) 250 in 260 g/l saharoze v mediju, graf C) 270 in 280 g/l saharoze v mediju, graf D) 300 g/l saharoze v mediju. Na grafih so prikazane tudi SD.

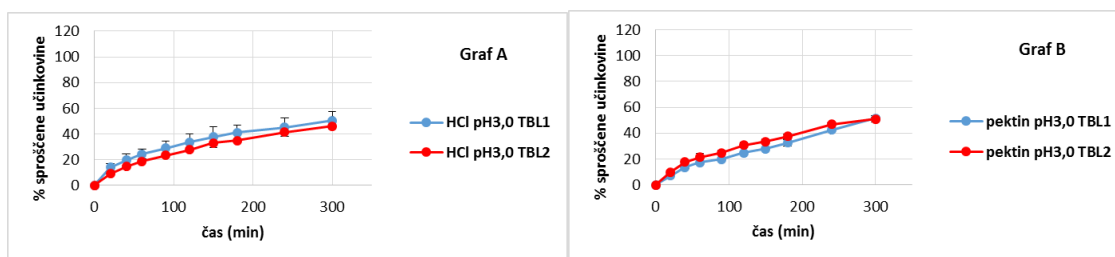
7.4 Vpliv vrste HPMC na sproščanje paracetamola

Pri izdelavi tablet smo uporabili dve vrsti HPMC:

- Metolose® 60SH-10000, ki ima viskoznost 10000 cPs, USP substitucijski tip pa 2910.
- Metolose® 90SH-100000SR, ki ima viskoznost 100000 cPs, USP substitucijski tip pa 2208 (14).

7.4.1 Primeri sproščanja v medijih brez saharoze

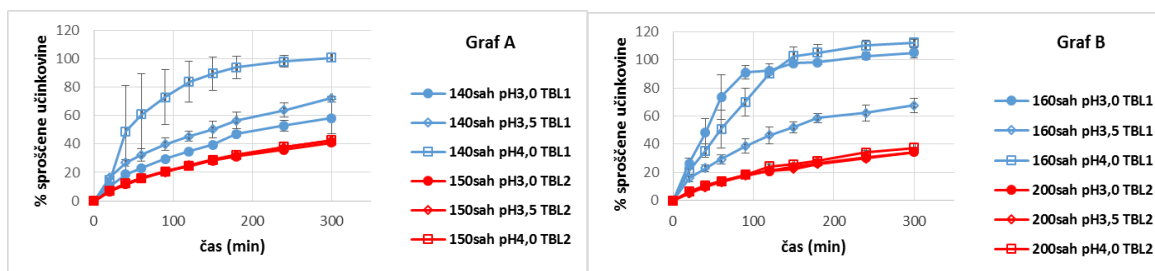
Primerjava sproščanja paracetamola v mediju s HCl v odvisnosti od pH medija, je pokazala, da ni razlik v sproščanju učinkovine iz tablet TBL1, ki vsebujejo HPMC 60SH-10000 v primerjavi s tabletami, ki vsebujejo HPMC drugačne substitucije in višje viskoznostne stopnje, TBL2. Na sliki 15 je prikazano le sproščanje pri pH = 3,0, saj so profili neodvisni od pH in so doseženi enaki zaključki tudi pri pH vrednostih 3,5 in 4,0. Po 5 urah se iz ogrodnih tablet TBL1 in TBL2 sprosti približno 50-60 % učinkovine (slika 15, graf A). Isti rezultati so bili pri sproščanju v mediju s pektinom (slika 15, graf B). V obeh medijih je prisotno upočasnjeno sproščanje.



Slika 15: Primerjavi profilov sproščanja med ogrodnimi tabletami TBL1 s HPMC 60SH-10000 (graf A) in TBL2 s HPMC 90SH-100000SR (graf B) v medijih s HCl in s pektinom. Na grafih so prikazane tudi SD.

7.4.2 Primeri sproščanja v medijih s saharozo

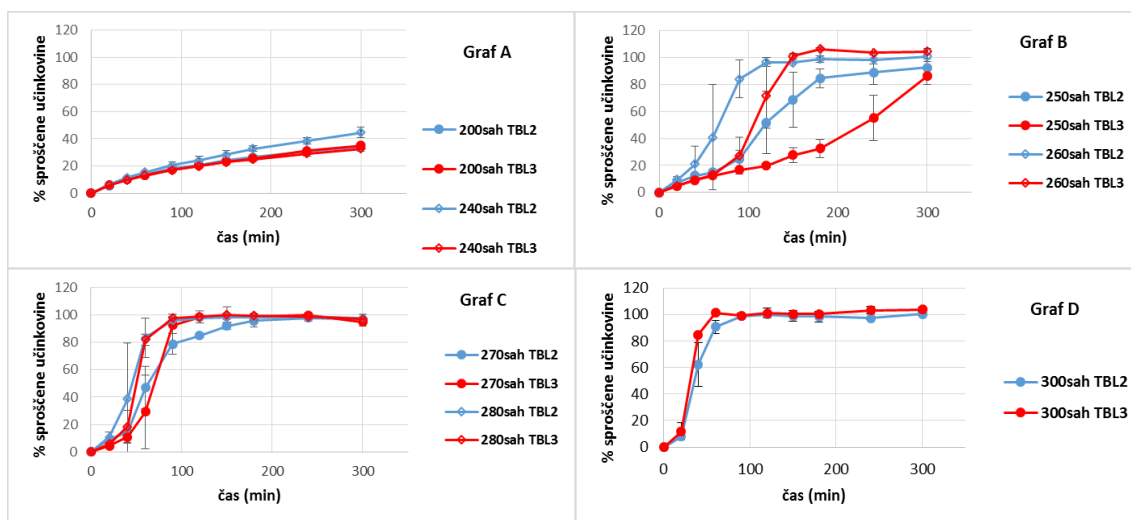
Če je v mediju prisotna saharoza, so razlike med ogrodnimi tabletami glede na odpornost na saharozo odvisne od substitucijskega tipa in viskoznostne stopnje uporabljene HPMC. Razlika se vidi v koncentraciji saharoze pri kateri pride do hitrega sproščanja. Sproščanje iz TBL1 in TBL2 nismo izvajali v medijih z istimi koncentracijami dodane saharoze, zato neposredne primerjave ne moremo narediti. Na sliki 16 se vidi, da je pri TBL2 dodana višja koncentracija saharoze v medij, pa je še vedno prisotno upočasnjeno sproščanje. Pri TBL1 pa je viden prehod iz upočasnjenega v hitro sproščanje pri v medij dodani nižji koncentraciji saharoze. Če bi pri TBL2 v medij dodali isto nižjo koncentracijo saharoze kot v mediju pri TBL1, bi bile razlike še večje. To kaže na večjo občutljivost HPMC nižje viskoznostne stopnje in določene substitucije na saharozo.



Slika 16: Profili sproščanja iz TBL1 in TBL2 v medijih s saharozo pri treh različnih pH vrednostih. Graf A) primerjava TBL1 v mediju s 140 g/l saharoze in TBL2 v mediju s 150 g/l saharoze, graf B) primerjava TBL1 v mediju s 160 g/l saharoze in TBL2 v mediju z 200 g/l saharoze. Na grafih so prikazane tudi SD.

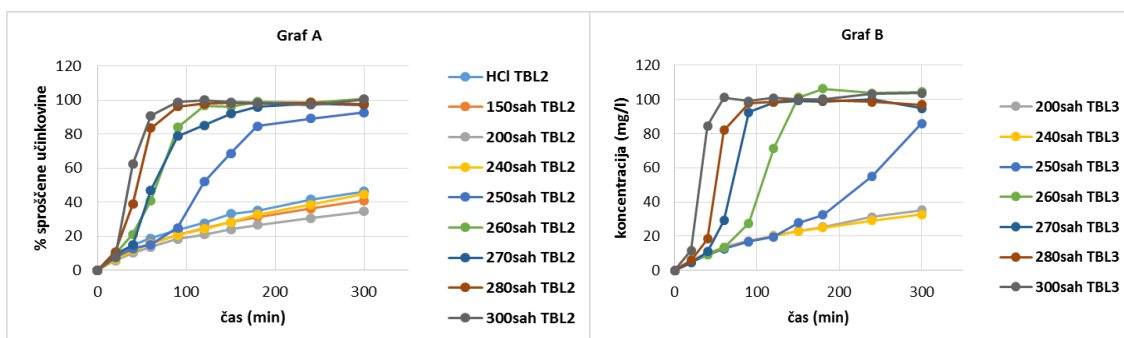
7.5 Vpliv različnega deleža HPMC na sproščanje

Primerjali smo tudi tablete z različnima deležema HPMC 90SH-100000SR, in sicer TBL2 s 35 % in TBL3 s 45 % deležem. Poskuse smo izvajali v medijih s HCl in različnimi koncentracijami saharoze. Pri nizkih koncentracijah dodane saharoze v mediju ni razlik med sproščanjem paracetamola iz tablet z različnima deležema HPMC (slika 17, graf A). Pri 250 g/l saharoze pri TBL2, z manjšim deležem HPMC, je po 90 minutah upočasnjeno sproščanje prešlo v hitro sproščanje, pri TBL3, z višjim deležem HPMC, pa je začelo sproščanje nekoliko naraščati šele po 180 minutah (slika 17, graf B). Pri višjih koncentracijah saharoze pa je pri obeh tabletah prisoten profil takojšnjega sproščanja (slika 17, grafa C in D).



Slika 17: Primerjave profilov sproščanja med ogrodnimi tabletami TBL2 in TBL3, ki vsebujejo 35 % in 45 % HPMC 90SH-100000SR v medijih z različnimi koncentracijami saharoze in pH=3,0. Graf A) nizke koncentracije saharoze v mediju in upočasnjeno sproščanje, graf B) vmesne koncentracije saharoze v mediju in prehod iz upočasnjenega v hitro sproščanje ter opazno hitrejše sproščanje pri TBL2, grafa C) in D) visoke koncentracije saharoze v mediju in hitro sproščanje. Na grafih so prikazane tudi SD.

Koncentracijo sladkorja v mediju pri kateri pride do večjih sprememb v sproščanju so v članku Williams in sodelavci (6) označili kot kritično mejno koncentracijo (S_{krit}) sladkorja, v našem primeru saharoze. Mi S_{krit} nismo določali, saj smo opazovali le spremembe v deležu sproščene učinkovine z naraščanjem koncentracije saharoze. Mi jo lahko le okvirno ocenimo, direktno pa je ne moremo primerjati z rezultati iz članka, saj smo imeli drug tip HPMC. Višji delež HPMC verjetno vpliva na strukturo gela in je bolj odporen na vplive saharoze. Slika 18 kaže vpliv naraščajoče koncentracije saharoze na sproščanje učinkovine iz TBL2 in TBL3.



Slika 18: Sproščanje paracetamola iz tablet pri pH = 3, ki vsebujejo: graf A) 35 % (TBL2) in graf B) 45 % (TBL3) HPMC 90SH-100000SR pri naraščajočih koncentracijah saharoze v mediju.

Graf A slike 18 prikazuje sproščanje paracetamola iz TBL2 v medijih z naraščajočo koncentracijo dodane saharoze pri istem pH = 3,0. Na grafu B pa je prikazano sproščanje paracetamola iz TBL3 v medijih z naraščajočo koncentracijo dodane saharoze pri pH = 3,0.

Razlog za višjo koncentracijo saharoze, ki je potrebna za pojav hitrega sproščanja pri ogrodnih tabletah TBL3 s 45 % deležem HPMC, je ta, da je potrebno povzročiti zavrtje hidratacije, nabrekanja in topnosti večje količine HPMC, za kar je potrebno več saharoze.

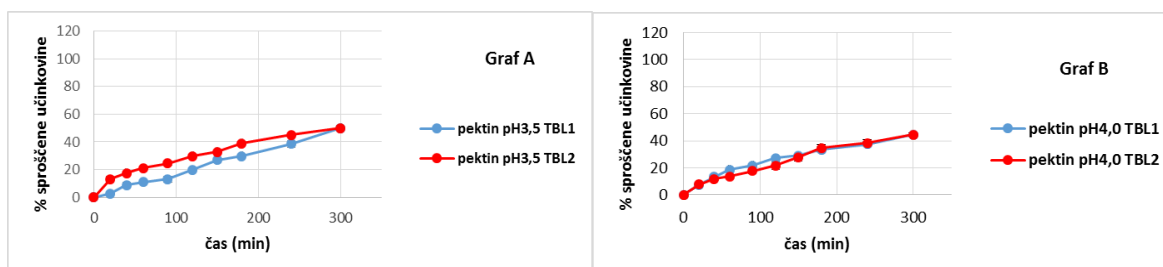
7.6 Vpliv pektina na sproščanje paracetamola

Pri poskusih, pri katerih smo izvajali sproščanje v medijih s pektinom ter pektinom in saharozo, smo opazili večja nihanja profilov sproščanja. Vzrok za to je predvsem večja viskoznost teh medijev s pektinom. Težje je bilo redčenje teh vzorcev in pri pipetiranju se je vzorec oprijel tudi stene pipetirnih nastavkov. Pri medijih s samo saharozo tega nismo opazili.

Da bi se čimbolj izognili vplivom viskoznosti na rezultate, da bi zmanjšali napake in posledične nehomogenosti vzorca in nepravilne izmerjene koncentracije učinkovine v vzorcu, smo pri redčenju in pred merjenjem absorbance uporabljali stresalnik. Tako smo preprečili, da bi se kapljice tekočine prijela na steno epruvete in omogočili natančnejšo meritev koncentracije učinkovine v vzorcu.

7.6.1 Sproščanje v mediju s pektinom

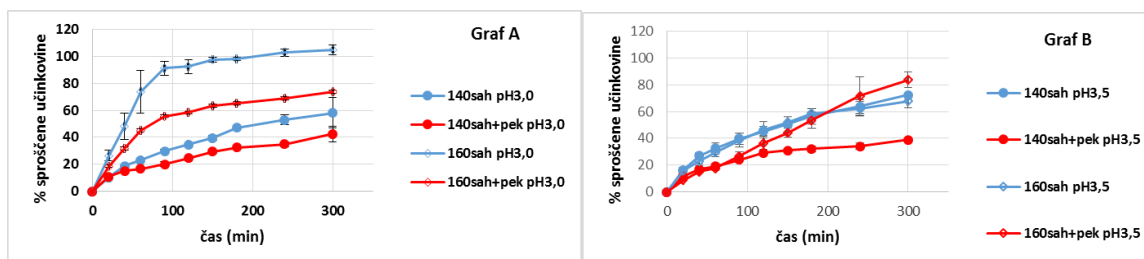
Primerjava sproščanja iz ogrodnih tablet z obema tipoma HPMC v mediju s pektinom je pokazala, da ni razlik med vplivi preizkušanih HPMC različnih substitucij in viskoznostnih stopenj na sproščanje paracetamola pri vseh treh pH vrednostih medija. Po 5 urah je delež sproščene učinkovine približno 50 % (slika 19). Profil sproščanja pri pH = 3,0 vidimo na sliki 15, graf B.

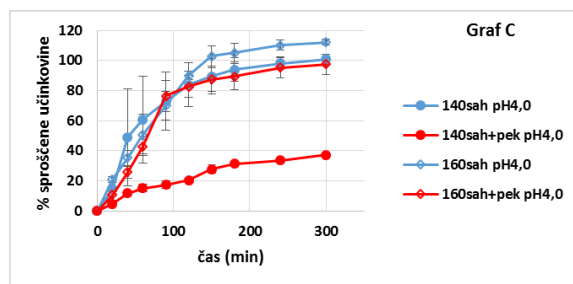


Slika 19: Vpliv obeh tipov HPMC na sproščanje paracetamola v mediju s pektinom pri različnih pH. Graf A) pH=3,5, graf B) pH=4,0. Na grafih so prikazane tudi SD.

7.6.2 Sproščanje v mediju s pektinom in saharozo

Uporabili smo tudi medije s pektinom in saharozo in jih primerjali s tistimi s samo saharozo iste koncentracije v mediju. Pri tabletah TBL1 s HPMC 60SH-10000 smo primerjali le koncentraciji 140 g/l in 160 g/l saharoze pri vseh pH vrednostih medija. Ugotovili smo, da je v večini primerov, v območju prehoda od upočasnjenega do hitrega sproščanja, manjše sproščanje v mediju s saharozo in pektinom kot v mediju s samo saharozo (slika 20).

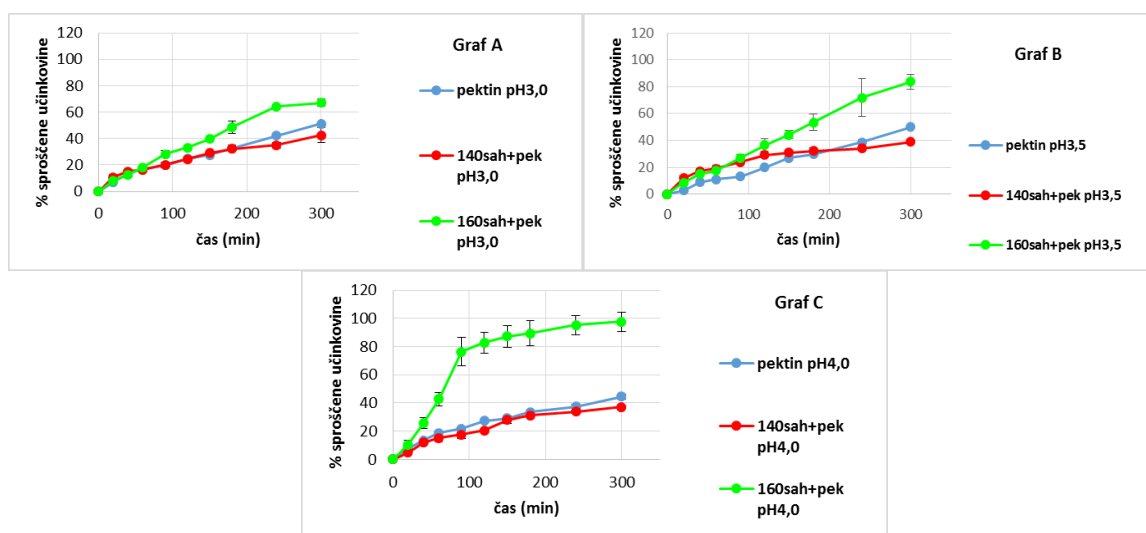




Slika 20: Primerjava vplivov medijev s saharozo in medijev s saharozo in pektinom na sproščanje paracetamola iz TBL1 pri vseh treh pH vrednostih medijev. Graf A) pH=3,0, graf B) pH=3,5, graf C) pH=4,0. Na grafih so prikazane tudi SD.

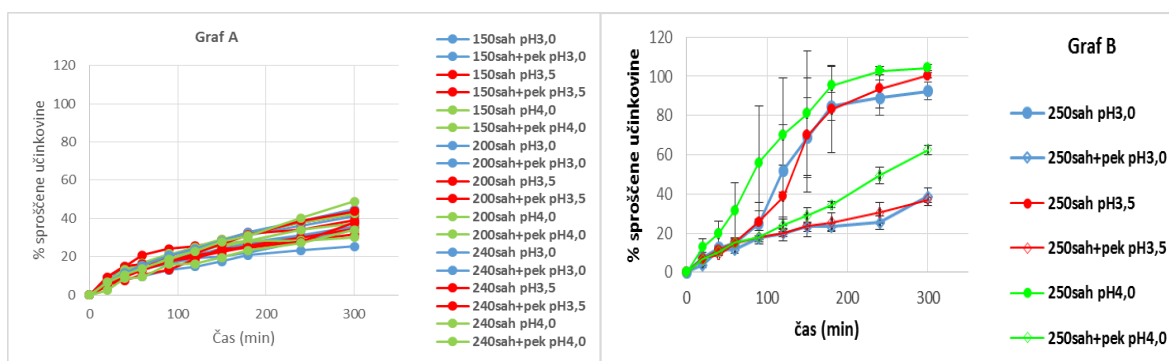
Pri nižjem pH je pektin manj ioniziran in posledično ima večji vpliv, zato je sproščanje učinkovine manjše. Pri 140 g/l saharoze v mediju brez pektina je značilen prehod med upočasnjanim in hitrim sproščanjem učinkovine. Ob prisotnosti pektina v mediju pa saharoza nima tako velikega vpliva na sproščanje.

Za dodatno pojasnilo smo pri istem pH primerjali profile sproščanja paracetamola iz TBL1 v medijih s pektinom in naraščajočo koncentracijo saharoze. Osnova je medij s pektinom brez saharoze. Pri dodani saharozi s koncentracijo 140 g/l v medij vidimo, da le-ta še nima vpliva na sproščanje, saj je enako kot v mediju s samim pektinom. Do spremembe pa pride pri dodatku 160 g/l saharoze, ko se sproščanje učinkovine poveča. Pri pH = 4,0 je vidno močno odstopanje, saj je prisoten najmanjši vpliv pektina in sproščanje se najbolj poveča (slika 21).



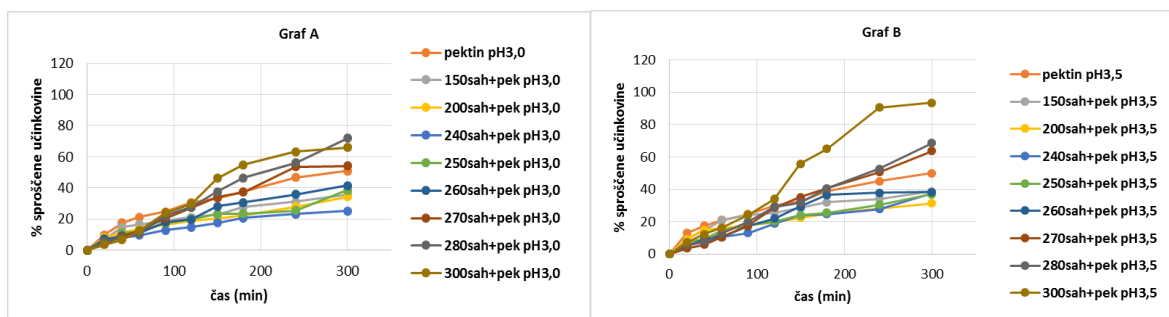
Slika 21: Vpliv dodane koncentracije saharoze v medij s pektinom na sproščanje paracetamola iz TBL1 pri vseh pH vrednostih medijev. Graf A) pH=3,0, graf B) pH=3,5, graf C) pH=4,0. Na grafih so prikazane tudi SD.

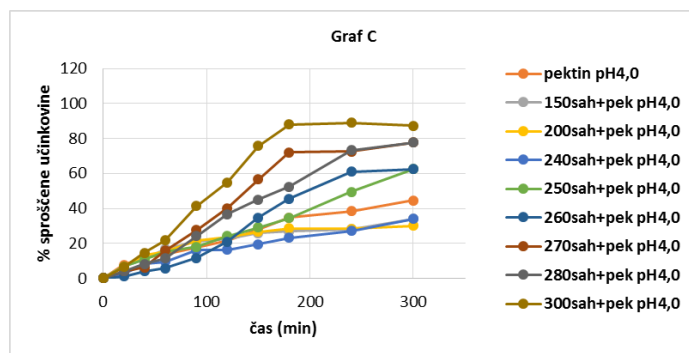
Kot dodatno pojasnilo smo primerjali profile sproščanja iz TBL2 v mediju s samo saharozo in v mediju z isto koncentracijo saharoze skupaj s pektinom pri vseh treh pH vrednostih medijev. Profili sproščanja TBL2 v medijih s saharozo so prikazani na sliki 12, v medijih s saharozo in pektinom pa na sliki 13. Pri nizkih koncentracijah saharoze do 240 g/l (slika 22, graf A) ni bilo razlik med profili sproščanja pri vseh pH vrednostih medijev. V mediju z 250 g/l saharoze opazimo že hitro sproščanje, medtem ko je v istem mediju s pektinom še vedno podaljšano sproščanje. Pri tej koncentraciji saharoze pektin izrazito upočasni sproščanje pri vseh pH vrednostih (slika 22, graf B).



Slika 22: Vpliv koncentracije saharoze v mediju s samo saharozo v primerjavi z medijem s saharozo in pektinom na sproščanje paracetamola iz TBL2 pri vseh pH vrednostih medijev. Graf A) upočasnjeno sproščanje, graf B) prehod iz upočasnjenega v hitro sproščanje. Na grafih so prikazane tudi SD.

Kot še eno dodatno pojasnilo smo na sliki 23 prikazali, da pri vseh pH vrednostih medijev sproščanje iz TBL2 narašča z naraščajočo koncentracijo dodane saharoze v mediju s pektinom. Profili kažejo prehajanje med upočasnjenim in hitrim sproščanjem, najbolj izrazito je pri pH = 4, saj je pri tem pH najmanjši vpliv pektina na sproščanje, kar se vidi že na sliki 21.

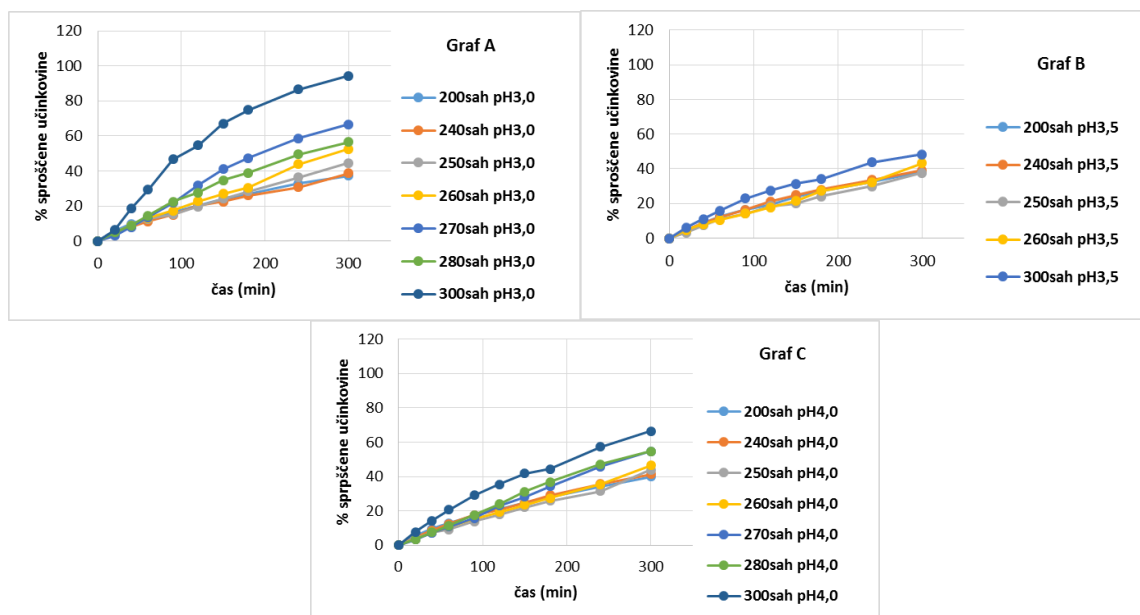




Slika 23: Profili sproščanja paracetamola iz ogrodnih tablet TBL2 s HPMC 90SH-100000SR v medijih s pektinom in naraščajočimi koncentracijami saharoze pri vseh treh pH. Graf A) pH=3,0, graf B) pH=3,5, graf C) pH=4,0.

7.6.3 Vpliv koncentracije saharoze in pektina kot del ogrodja na sproščanje paracetamola

Izdelali smo tablete TBL4, ki smo jim namesto 10% MCC dodali 10% pektina. Sproščanje paracetamola iz teh tablet smo izvajali v medijih s HCl in dodanimi naraščajočimi koncentracijami saharoze pri vseh treh pH vrednostih medijev (slika 24). Pri pH = 3,0 je viden večji vpliv saharoze na sproščanje.



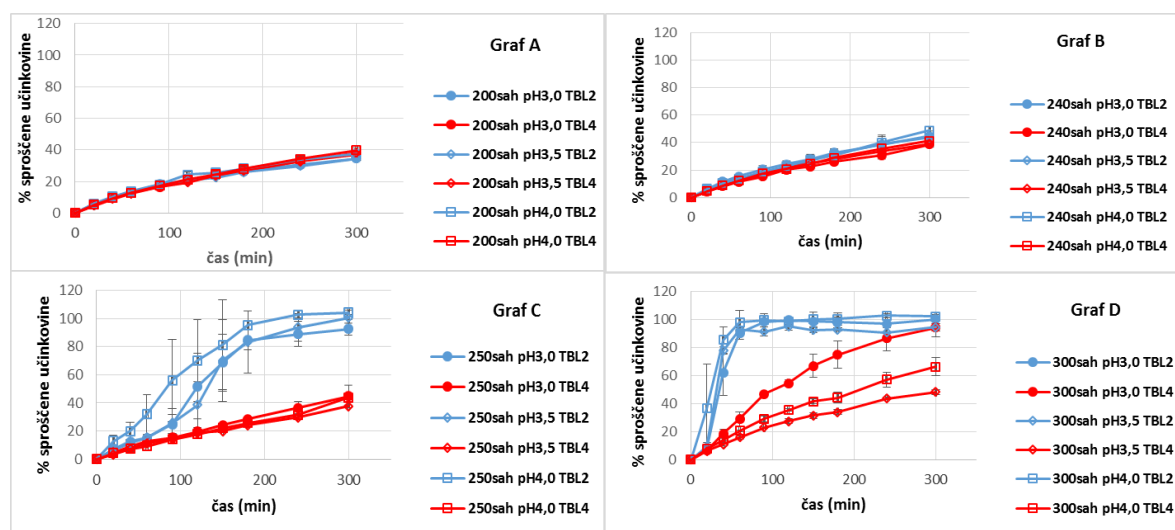
Slika 24: Profili sproščanja paracetamola iz ogrodnih tablet TBL4, ki vsebujejo poleg HPMC 90SH-100000SR še 10% pektina v medijih z naraščajočo koncentracijo saharoze pri vseh treh pH. Graf A) pH=3,0, graf B) pH=3,5, graf C) pH=4,0.

Pri dodatku nizkih koncentracij (do 240 g/l) saharoze v medij za sproščanje ni bilo razlik med sproščanjem iz tablet, ki ne vsebujejo pektina (TBL2) in tabletami, ki vsebujejo pektin kot del ogrodja (TBL4) (slika 25, grafa A in B). Pri koncentraciji 250 g/l saharoze v mediju

je sproščanje iz tablet, ki vsebujejo pektin, še vedno upočasnjeno, medtem ko sproščanje iz tablet brez pektina že prehaja iz upočasnjenega v hitro (slika 25, graf C). Pri koncentraciji 300 g/l saharoze v mediju je pri tabletah brez pektina prisotno hitro sproščanje, medtem ko je pri tabletah, ki vsebujejo pektin, nekoliko hitrejše sproščanje le pri pH = 3,0, pri ostalih pH vrednostih medija pa je še vedno upočasnjeno sproščanje (slika 25, graf D).

Torej, do 240 g/l saharoze v mediju ni izrazitih razlik v sproščanju, tudi na tablete s pektinom saharoza nima vpliva in pektin se vplivom saharoze upira do njene koncentracije 300 g/l v mediju. Tablete s pektinom so bolj odporne na poviševanje koncentracije saharoze v mediju. Pektin prepreči vpliv saharoze na sproščanje do določene koncentracije le-te v mediju, tako da sproščanje skompenzira, pri visoki koncentraciji saharoze pa se nakazuje odvisnost od pH.

Momin in sodelavci (12) so ugotovili, da je vzrok upočasnjenega sproščanja ta, da daje mešanica pektina in HPMC bolj stabilne in nespremenljive lastnosti pri geliranju. Ta kombinacija pektina in HPMC je osnovna za doseg dobrega nabrekanja in geliranja formulacije. V svoji študiji so uporabili medija HCl in fosfatni pufer s pH = 7,4, saj so ponazarjali pogoje od želodca do kolona (12).



Slika 25: Vpliv prisotnega pektina v ogrodnih tabletah TBL4 na sproščanje paracetamola pri različnih koncentracijah saharoze v mediju: graf A) 200 g/l, graf B) 240 g/l, graf C) 250 g/l, graf D) 300 g/l, in različnem pH medija v primerjavi s sproščanjem iz tablet, ki pektina ne vsebujejo (TBL2).

7.6.4 Pektin v hrani in pijači

V Ameriki spada pektin pod GRAS (Generally recognised as safe) in se lahko dodaja vsaki prehrani v skladu z dobro proizvodno prakso. Tudi SZO navaja, da pektin spada pod varne snovi. Po INS (International Numbering System) je pektin označen s številko 440, v Evropi z E440(i) za neamidiran pektin in E440(ii) za amidiranega (17).

Po zaužitju nekega sadja z določeno koncentracijo pektina, je težko določiti, kolikšno koncentracijo doseže v želodcu. Problem je, da ne poznamo vplivov vseh ostalih komponent v sadju, ki bi tudi lahko vplivale na sproščanje, zato ne moremo z zagotovostjo trditi kakšno bo sproščanje iz določene ogrodne tablete od hkratnem zaužitju hrane, ki vsebuje pektin. Ne poznamo vpliva pektina na komponente ostale zaužite hrane, niti njegove koncentracije v želodcu, zato je določevanje natančnega vpliva skoraj nemogoče.

7.7 Možnosti nadaljnjih poskusov

Treba je upoštevati, da so med posamezniki lahko tudi večje razlike v fizioloških pogojih v telesu, mi pa smo na primer poskuse izvajali le pri treh različnih pH vrednostih medija in pri točno določenih medijih za sproščanje. Te razlike med posamezniki lahko spremenijo sproščanje iz tablet, saj različne prisotne komponente v želodcu in različni pogoji povzročajo različne medsebojne interakcije in povzročajo upočasnjeno ali hitrejše sproščanje.

Možnosti nadaljnjih poskusov so torej številne. Uporabili bi lahko ogrodne tablete iz ostalih tipov HPMC in primerjali sproščanje pri istih pogojih med tabletami s HPMC istega substitucijskega tipa. Morali bi opraviti še poskuse pri ostalih pH vrednostih, saj pH v želodcu po zaužitju hrane ni le v območju 3 - 4. Treba je upoštevati tudi, da so ponavadi tablete kompleksnejše sestave, z večimi komponentami, ki lahko povzročijo spremenjeno sproščanje učinkovine.

Zanimivo bi bilo tudi preveriti kako vpliva na sproščanje še višji delež pektina v ogrodnih tabletah in ali bi le-ta tudi zmanjšal sproščanje na prvotno vrednost. Preverili bi lahko tudi kombinacijo pektina z drugimi tipi HPMC, različnih viskoznostnih stopenj in substitucijskih tipov. Glede na to, da so v hrani vedno prisotne kombinacije različnih sladkorjev (glukoza, fruktoza, laktoza,...), bi lahko preverjali sproščanje v medijih z različnimi kombinacijami sladkorjev.

8. SKLEP

Preučevali smo vplive saharoze, v različnih koncentracijah v mediju, na sproščanje paracetamola iz ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem. Tem medijem smo dodali tudi 10 g/l pektina in preučili sproščanje. Ogrodne tablete smo izdelali iz HPMC dveh različnih substitucijskih tipov in viskoznostnih stopenj, paracetamola, MCC in Mg-stearata. Izdelali pa smo tudi tablete, ki smo jim poleg teh sestavin dodali še pektin. Pri teh tabletah pa smo preučili vpliv naraščajoče koncentracije saharoze na sproščanje paracetamola. Na podlagi vseh izvedenih poskusov smo ugotovili:

- V mediju s HCl in v mediju s HCl in pektinom so vse ogrodne tablete, ne glede na sestavo in vrsto HPMC, dale profile upočasnjene sproščanja.
- Ponovljivost je bila pri vseh poskusih dobra, vrednosti standardne deviacije so bile majhne, razen pri srednjih koncentracijah dodane saharoze v medij, kjer je vidna večja variabilnost in slaba ponovljivost med paralelkami.
- Pri nizkih in visokih koncentracijah saharoze ni bilo razlik med deleži sproščenega paracetamola iz tablet z obema uporabljenima HPMC glede na različne pH vrednosti medijev. Pri srednjih koncentracijah saharoze v mediju pa so opazna večja nihanja, ki so posledica prehajanja sproščanja iz upočasnjene do hitrega.
- Pri dodatku pektina skupaj s saharozo v medij za sproščanje iz tablet z obema testiranima tipoma HPMC smo opazili večje razlike med profili sproščanja glede na pH kot pri sami saharozi v mediju. Pri višjem pH je manjši vpliv in hitrejše sproščanje ter obratno.
- Pri pektinu kot del ogrodnih tablet ima pH drugačen vpliv kot pri pektinu v mediju za sproščanje, kjer je največje sproščanje pri pH = 4,0. Pri tabletah, ki so vsebovale tudi pektin pa je bilo največje sproščanje pri pH = 3,0, najmanjše pa pri pH = 3,5.
- Vpliva različne substitucije in viskoznostne stopnje HPMC v ogrodnih tabletah na sproščanje paracetamola v mediju s HCl v odvisnosti od pH medija nismo opazili. Vpliva ni bilo tudi v mediju s HCl in pektinom.

- Pri primerjavi obeh vrst HPMC smo ugotovili, da je HPMC z višjo viskoznostno stopnjo in določeno substitucijo odpornejši na vplive saharoze in pride posledično do hitrega sproščanja paracetamola pri višjih koncentracijah saharoze v mediju.
- Višji delež HPMC verjetno vpliva na strukturo gela in je bolj odporen na vplive saharoze. Možna razlaga mehanizma je ta, da je potrebno povzročiti zavrtje hidratacije, nabrekanja in raztapljanja večje količine HPMC, za kar je potrebno več saharoze.
- V mediju s pektinom in saharozo je v večini primerov, v območju prehoda od upočasnjene do hitrega sproščanja iz tablet z obema testiranima tipoma HPMC, manjše sproščanje v mediju s saharozo in pektinom kot v mediju s samo saharozo.
- Možna razlaga vpliva pektina na učinek saharoze je, da je pri nižjem pH pektin manj ioniziran in posledično ima večji vpliv in je bolj učinkovit pri zaviranju sproščanja iz ogrodnih tablet, zato je sproščanje učinkovine manjše. Pri pH = 4 pa najmanj vpliva na učinek saharoze zato je sproščanje hitrejše.
- Tablete s pektinom so bolj odporne na poviševanje koncentracije saharoze v mediju. Pektin prepreči vpliv saharoze na sproščanje do določene koncentracije le-te v mediju, tako da sproščanje skompenzira, pri visoki koncentraciji saharoze pa se nakazuje odvisnost od pH, saj je najhitrejše pri pH = 3,0.

9. LITERATURA

1. Siepmann J, Peppas NA: Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews* 2001; 48: 139-157.
2. Colombo P, Bettini R, Peppas NA: Observation of swelling process and diffusion front position during swelling in hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) matrices containing a soluble drug. *Journal of Controlled Release* 1999; 61: 83-91.
3. Colombo P, Bettini R, Santi P, Peppas NA: Swellable matrices for controlled drug delivery-gel layer behaviour, mechanisms and optimal performance. *Pharmaceutical Science and Technology Today* 2000; 3 (6): 198-203.
4. Kiil S, Dam-Johansen K: Controlled drug delivery from swellable hydroxypropylmethylcellulose matrices: model-based analysis of observed radial front movements. *Journal of Controlled Release* 2003; 90: 1-21.
5. Williams HD, Ward R, Hardy IJ, Melia CD: The extended release properties of HPMC matrices in the presence of dietary sugars. *Journal of Controlled Release* 2009; 138: 251-259.
6. Williams HD, Ward R., Hardy IJ, Melia CD: The effect of sucrose and salts in combination on the drug release behaviour of an HPMC matrix. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2010; 76: 433-436.
7. Sriamornsak P: Chemistry of pectin and its pharmaceutical uses: A review. *Silpakorn University International Journal* 2003; 3 (1-2): 206-228.
8. Srivastava P, Malviya R: Sources of pectin, extraction and its applications in pharmaceutical industry – An overview. *Indian Journal of Natural Products and Resources* 2011; 2 (1): 10-18.
9. Sriamornsak P, Thirawong N, Weerapol Y, Nunthanid J, Sungthongjeen S: Swelling and erosion of pectin matrix tablets and their impact on drug release behavior. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2007; 67: 211-219.

10. <http://www.drfishersmix.com/pectin-chemical-structure.html> (dostopano 30. 12. 2013).
11. Kubo W, Konno Y, Miyazaki S, Attwood D: In situ gelling pectin formulations for oral sustained delivery of paracetamol. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2004; 30 (6): 593-599.
12. Momin M, Pundarikakshudu K: Design, development and in vitro evaluation of sennosides tablets containing pectin HPMC for colonic drug delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2007; 69: 394-401.
13. Kalantzi L et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Acetaminophen (paracetamol). *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2006; 95: 4-14.
14. <http://www.signetchem.com/Signet-The-Complete-Excipients-Company-Product-METOLOSE> (dostopano 10. 2. 2014).
15. <http://www.pivo-union.si/si/ponudba/union/hranilna-vrednost> (dostopano 12. 2. 2014).
16. <http://www.fructal.si/izdelki/brezalkoholne-pijace/fruc/> (dostopano 12. 2. 2014).
17. <http://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/SCOGS/ucm260947.htm>
18. European Pharmacopoeia. 7th Ed. Strasbourg. Council of Europe. 2011: 2.9.5.
19. Souci SW, Fachmann W, Kraut H: Food Composition and Nutrition Tables, MedPharm, 7. izdaja, Stuttgart, Nemčija, 2008; 1275-1280.