

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

NATAŠA POLUTNIK

MAGISTRSKA NALOGA

MAGISTRSKI ŠTUDIJ INDUSTRIJSKE FARMACIJE

Ljubljana, 2014

Univerza v Ljubljani
Fakulteta *za farmacijo*



NATAŠA POLUTNIK

**PROUČEVANJE IZBRANIH S FUNKCIONALNOSTMI POVEZANIH
LASTNOSTI HIPROMELOZE NA SPROŠČANJE ZDRAVILNE UČINKOVINE
IZ OGRODNIH TABLET S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM**

**THE STUDY OF SELECTED THROUGH FUNCTIONALITIES RELATED
PROPERTIES IN HYPROMELLOSE ON RELEASE OF THE ACTIVE
SUBSTANCE FROM THE PROLONGED-RELEASE MATRIX TABLETS**

Ljubljana, 2014

Zahvala

Za strokovno vodstvo, nasvete in pomoč pri nastanku magistrske naloge se zahvaljujem mentorju prof. dr. Francu Vrečerju in somentorici prof. dr. Saši Baumgartner.

Najlepša hvala Darjanu Koširju, mag. farm. in delovni mentorici Maji Simončič, uni. dipl. biotech. za pomoč, podporo in usmerjanje pri raziskovalnem delu.

Zahvaljujem se sodelavcem Oddelka za raztapljanje trdnih oblik, Oddelka za splošno fizikalno kemijsko analitiko, Oddelka za plinsko in tankoplastno kromatografijo, Oddelka za strukturne analize in Piloti farmacevtskega razvoja, ki ste mi omogočili in pomagali pri izvedbi eksperimentalnega dela naloge. Še posebej se zahvaljujem sodelavkam Slavici Škoporc, Mileni Dežman, Juditi Zupančič, Martini Grahek, vodji dr. Sabini Devjak Novak, mag. farm. ter vsem ostalim, ki ste mi kakor koli pomagali pri nastanku naloge in pokazali razumevanje do študija.

Zahvaljujem se družini in prijateljem, ki ste me podprli pri študiju.

Ob zaključku študija se zahvaljujem tudi partnerju Blažu, ki me potrpežljivo spremlja in podpira na moji poti.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko delo izdelala samostojno pod mentorstvom prof. dr. Franca Vrečerja, somentorstvom prof. dr. Saše Baumgartner, delovnim mentorstvom Maje Simončič, uni. dipl. biotech. in Darjana Koširja, mag. farm v Krki d.d., Novo mesto.

Nataša Polutnik

Komisija za oceno in zagovor magistrske naloge:

Predsednik: prof. dr. Stanislav Gobec

Mentor: prof. dr. Franc Vrečer

Somentorica: prof. dr. Saše Baumgartner

Član: doc. dr. Tomaž Vovk, mag. farm.

POVZETEK

Hidrofilni ogrodni sistemi so najpogosteje uporabljeni sistemi za doseganje podaljšanega sproščanja zdravilnih učinkovin. V magistrski nalogi smo proučevali s funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi (FCR) polimera hidroksipropilmetilceluloze (HPMC), in sicer viskoznost, velikost delcev in stopnjo substitucije. HPMC je najpogosteje uporabljen polimer za izdelavo ogrodnih tablet, saj je med drugim varen, cenovno ugoden, netoksičen in stabilen v širokem pH območju. Ob stiku z vodo hidratira in tvori gel.

V eksperimentalnem delu smo najprej razvili ustrezno formulacijo ogrodnih tablet. Kot modelno zdravilno učinkovino smo uporabili karvedilol. Vzorci so se med seboj razlikovali po deležu in vrsti vgrajenega polimera HPMC (K100LV, K4M ali kombinacijo obeh). Prve prototipe tablet smo izdelali s postopkom vlažnega granuliranja ter izvedli analize sproščanja v treh različnih medijih (0,1 M HCl, acetatnem pufru pH 4,5 in acetatnem pufru pH 5,5). Na podlagi rezultatov profilov sproščanja smo dokazali, da je najbolj primeren medij za raztapljanje acetatni pufer pH 4,5. Nekatere vzorce smo izdelali z enako sestavo še z direktnim tabletiranjem ter naredili primerjavo med profili sproščanja v acetatnem pufru pH 4,5. Dokazali smo, da postopek izdelave vpliva na profil sproščanja, saj so bili profili raztapljanja za vzorce izdelane z direktnim tabletiranjem nekoliko hitrejši.

Za vse nadaljnje eksperimente smo tako uporabili tehnološki postopek direktnega tabletiranja in določili najbolj optimalno in primerno formulacijo za delo. Preverili smo tudi, kako vplivajo na profil sproščanja polnila kot so mikrokristalna celuloza, brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, kalcijev karbonat in etil celuloza. Vzorci so se sproščali primerljivo, vendar nekoliko počasnejše kot v primerjavi s formulacijo, ki ni vsebovala dodatnega polnila.

V zadnji fazi eksperimentalnega testiranja smo med seboj primerjali profile sproščanja osmih različnih serij ogrodnih tablet, ki so se razlikovale le v kontrolni številki HPMC tipa K4M. Dobljene rezultate profilov sproščanja smo primerjali s statističnim testom primerljivosti (f_2) in MLR modelom. Ugotovili smo, da lahko na profil sproščanja

vplivamo s FCR lastnostmi HPMC, in sicer s hidroksipropoksi substitucijo, velikostjo delcev (D_{10}) in viskoznostjo oz. stopnjo polimerizacije.

ABSTRACT

The hydrophilic matrix systems are the most useful systems for achieving the prolonged release of active substances. In the Master's thesis we studied "Functionality-related characteristics of excipients (FRC)" polymer Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC), i.e. viscosity, particle size and degree of substitution - methoxy and hydroxypropoxy groups. HPMC is the most frequently used polymer for the production of matrix tablets, as it is safe, affordable, favourable, non-toxic, stable over a wide pH range. Upon contact with water it hydrates and forms a gel.

In the experimental part we first developed a suitable matrix tablets formulations with carvedilol as a model drug. The samples differed according to the proportion and type of polymer HPMC (K100LV, K4M or a combination of both). We made early tablet prototypes by using a wet granulation process, and carried out the analysis of the release in the three different media (0.1 M HCl, acetate buffer pH 4.5 and acetate buffer pH 5.5). According to the results of the release profiles we proved that the most suitable medium for dissolving was acetate buffer pH 4.5. We prepared additional batches of tablets with the same composition using the direct tableting and made a comparison between the release profiles in acetate buffer pH 4.5. We have proved that the manufacturing process affects the release profile, since the dissolution profiles of the samples produced by direct compression, were somewhat faster.

The most appropriate formulation was selected for further work in which the effect of fillers selected from microcrystalline cellulose, anhydrous dibasic calcium phosphate, calcium carbonate and ethyl cellulose onto the carvedilol release profiles was checked. No significant differences in release profiles was observed in the latter case, where the release profile of the batch with no additional filler was somewhat faster.

In the last part of experimental testing the release profiles of eight different batches of matrix tablets, which differed only in the batch number of HPMC type K4M, were compared. The obtained profiles were compared by the statistical test of comparability (f_2) and the Multiple Linear Regression model (MLR). We found out that the release profile was influenced by the physical - chemical properties of HPMC (hydroxypropoxy substitution, particle size (D_{10}) and viscosity or degree of polymerisation).

KAZALO

POVZETEK.....	II
ABSTRACT	III
KAZALO	V
KAZALO TABEL	VII
KAZALO SLIK.....	VII
SEZNAM OKRAJŠAV	X
1 UVOD	1
1.1 TRDNE FARMACEVTSKE OBLIKE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM 3	
1.1.1 OGRODNE TABLETE	3
1.2 POLIMERI	3
1.2.1 HIDROKSIPROPILMETIL CELULOZA	4
1.3 MEHANIZMI SPROŠČANJA IZ HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET	6
1.4 KRITIČNI FAKTORJI, KI VPLIVAJO NA SPROŠČANJE ZDRAVILNIH UČINKOVIN IZ HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET	7
1.4.1 Lastnosti zdravilne učinkovine	8
1.4.2 Lastnosti polimera	10
1.4.3 Formulacijski dejavniki.....	11
1.5 PRESKUS SPROŠČANJA ZDRAVILNIH UČINKOVIN	12
1.6 MODELNA ZDRAVILNA UČINKOVINA KARVEDILOL	14
2 NAMEN DELA	16
3 EKSPERIMENTALNO DELO	17
3.1 NAPRAVE IN DRUG LABORATORIJSKI PRIBOR	17
3.1.1 Naprave za izdelavo modelnih tablet	17
3.1.2 Naprave za vrednotenje vzorcev	17
3.3.3 Laboratorijski pribor:	18
3.2 SUROVINE, KEMIKALIJE IN REAGENTI	18

3.3 POSTOPKI	19
3.3.1 IZDELAVA HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET	19
3.3.2 TEST SPROŠČANJA	20
3.3.3 DOLOČEVANJE VSEBNOSTI	22
3.3.4 DOLOČEVANJE VELIKOSTI DELCEV	23
3.3.5 DOLOČEVANJE DELEŽA METOKSI IN HIDROKSI PROPOKSI SKUPIN.....	24
3.3.6 DOLOČEVANJE VISKOZNOSTI.....	25
3.4 ANALIZA REZULTATOV SPROŠČANJA	25
4 REZULTATI IN DISKUSIJA	30
4.1 RAZVOJ FORMULACIJE OGRODNIH TABLET S KARVEDILOLOM.....	30
4.1.1 ANALIZA KINETIKE SPROŠČANJA KARVEDILOLA	40
4.1.2 VPLIV POLNIL	43
4.1.3 PONOVLJIVOST POSTOPKA DIREKTNEGA TABLETIRANJA IN ANALIZE HITROSTI SPROŠČANJA	48
4.2 DOLOČEVANJE VSEBNOSTI KARVEDILOLA V IZDELANIH TABLETAH	49
4.3 PREUČEVANJE VPLIVA LASTNOSTI HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE NA SPROŠČANJE KARVDILOLA	50
4.3.1 DOLOČITEV VELIKOSTI DELCEV RAZLIČNIH SERIJ POLIMERA HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE TIPA K4M.....	54
4.3.2 DOLOČITEV METOKSI IN HIDROKSIPROPOKSI SKUPIN RAZLIČNIH SERIJ POLIMERA HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE TIPA K4M	55
4.3.3 DOLOČITEV VISKOZNOSTI ZA RAZLIČNE SERIJE POLIMERA HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE TIPA K4M	55
5 ZAKLJUČEK.....	57
6 LITERATURA.....	59
7 PRILOGE:	66

KAZALO TABEL

Tabela 1: Biofarmaceutski parametri za izbiro ZU, ki so primerni za izdelavo tablet s podaljšanim sproščanjem (3).....	1
Tabela 2: Fizikalno-kemijski parametri za izbiro ZU, ki so primerni za izdelavo tablet s podaljšanim sproščanjem (3).....	2
Tabela 3: Tip substitucije in delež (%) vsebnosti metilnih in hidroksi propilnih skupin po Ph. Eur. (24).....	5
Tabela 4: Pogoji pri testu sproščanja.....	20
Tabela 5: Vrednosti za eksponent, sproščanja, mehanizem sproščanja in funkcija časa za cilindrično geometrijsko obliko (52).....	28
Tabela 6: Sestava tablet v mg na 1 tableto za vzorce LP-01, LP-02, LP-03, LP-04, LP-05, LP-06, ki smo jih izdelali z vlažnim granuliranjem in za vzorce LP-08, LP-09, LP-10, LP-11, ki smo jih naredili z direktnim tabletiranjem.....	30
Tabela 7: Delež vsebnosti za nekatere vzorce podani za dve paralelki.....	50
Tabela 8: Posamezne vrednosti za delež metoksi in hidroksi propoksi skupin, porazdelitev velikosti delcev in viskoznost za vsako serijo HPMC.....	51
Tabela 9: P vrednosti za hidroksi propoksi skupino, viskoznost, D_{10} ter R^2 vrednosti za MLR model v treh časovnih točkah, ki predstavljajo začetek (2. ura), sredino (6. ura) in konec (10. ura) sproščanja.....	54
Tabela 10: Vrednosti velikosti delcev za različne serije HPMC K4M.....	55
Tabela 11: Deleži metoksi in hidroksi propoksi skupin za različne serije HPMC K4M.....	55
Tabela 12: Parameter viskoznost za različne serije HPMC K4M.....	56

KAZALO SLIK

Slika 1: Strukturna formula HPMC (24). R v formuli predstavlja vodikov atom, CH_3 ali $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$	5
Slika 2: Shema hidrofilnega ogrodja, ko pride medij v kontakt s FO (20).....	7
Slika 3: Strukturna formula karvedilola (48).....	14
Slika 4: Profili sproščanja karvedilola iz vzorcev tablet od LP-01 do LP-06 v mediju 0,1 M HCl.....	32

Slika 5: Sproščanje vzorca LP-01 v mediju 0,1 M HCl v različnih časovnih točkah sproščanja (začetek, po 10. minutah, 30. minutah in 1. uri).	32
Slika 6: Sproščanje vzorca LP-06 v mediju 0,1 M HCl pri različnih časovnih točkah (začetek, po 1., 3. in 8. uri).	33
Slika 7: Profili sproščanja karvedilola iz vzorcev tablet od LP-01 do LP-06 v acetatnem pufru pH 4,5.....	34
Slika 8: Sproščanje vzorca LP-06 v mediju acetatni pufer pH 4,5 v različnih časovnih točkah sproščanja (začetek, po 2., 5. in 8. uri).	35
Slika 9: Profili sproščanja karvedilola iz vzorcev tablet od LP-01 do LP-06 v mediju acetatnem pufru pH 5,5.....	36
Slika 10: Sproščanje vzorca LP-01 v mediju acetatni pufer pH 5,5 v različnih časovnih točkah sproščanja (začetek, po 2., 5. in 8. uri).	36
Slika 11: Profil sproščanja karvedilola za vzorce, ki smo jih izdelali s tehnološkim postopkom direktnega tabletiranja.	37
Slika 12: Primerjava profilov sproščanja karvedilola iz vzorcev LP-01 (izdelan z vlažnim granuliranjem) in LP-08 (izdelan z direktnim tabletiranjem) z enako sestavo.	38
Slika 13: Primerjava profilov sproščanja karvedilola iz vzorcev LP-02 (izdelan z vlažnim granuliranjem) in LP-08 (izdelan z direktnim tabletiranjem) z enako sestavo.	39
Slika 14: Primerjava profilov sproščanja karvedilola iz vzorcev LP-03 (izdelan z vlažnim granuliranjem) in LP-10 (izdelan z direktnim tabletiranjem) z enako sestavo.	39
Slika 15: Primerjava profilov sproščanja karvedilola iz vzorcev LP-06 (izdelan z vlažnim granuliranjem) in LP-11 (izdelan z direktnim tabletiranjem) z enako sestavo.	40
Slika 16: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola za vzorec LP-07 z modelom kinetike 1. reda, Higucijev modelom in Korsmejer-Peppas modelom.	41
Slika 17: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola z modelom Korsmejer-Peppas za vzorec LP-01 izdelan s postopkom vlažnega granuliranja v primerjavi z vzorcem LP-08, ki je izdelan s postopkom direktnega tabletiranja.	42
Slika 18: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola z modelom Korsmejer-Peppas za vzorec LP-02 izdelan s postopkom vlažnega granuliranja v primerjavi z vzorcem LP-09, ki je izdelan s postopkom direktnega tabletiranja.	42
Slika 19: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola z modelom Korsmejer-Peppas za vzorec LP-03 izdelan s postopkom vlažnega granuliranja v primerjavi z vzorcem LP-10, ki je izdelan s postopkom direktnega tabletiranja.	43

Slika 20: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola z modelom Korsmeyer-Peppas za vzorec LP-06 izdelanim s postopkom vlažnega granuliranja v primerjavi z vzorcem LP-11, ki je izdelan s postopkom direktnega tabletiranja.	43
Slika 21: Profili sproščanja za vzorce LP-07, LP-10, LP-12, LP-13 in LP-14.	45
Slika 22: Sproščanje vzorca LP-10 v mediju acetatni pufer 4,5 v različnih časovnih točkah sproščanja (30 minut, po 5., 12. in 18. uri).	45
Slika 23: Sproščanje vzorca LP-12 v mediju acetatni pufer 4,5 v različnih časovnih točkah sproščanja (30 minut, po 5., 12. in 18. uri).	45
Slika 24: Sproščanje vzorca LP-14 v mediju acetatni pufer 4,5 v različnih časovnih točkah sproščanja (30 minut, po 5., 12. in 18. uri).	46
Slika 25: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola v mediju acetatni pufer pH 4,5 z modelom Korsmeyer-Peppas za vzorce LP-10, LP-12, LP-13 in LP-14.	46
Slika 26: Primerjava profilov sproščanja v mediju acetatni pufer pH 4,5 in fosfatni pufer pH 6,8 za vzorca LP-10 in LP-12.	47
Slika 27: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola v mediju fosfatni pufer pH 6,8 z modelom Korsmeyer-Peppas za vzorca LP-10 in LP-12.	48
Slika 28: Kinetika sproščanja izračunana po modelu Korsmeyer-Peppas za vzorce LP-22, LP-23 in LP-24.	49
Slika 29: Profili sproščanja za različne serije HPMC (lastnosti prikazuje tabela 8) v acetatnem pufri pH 4,5.	52
Slika 30: Profil hitrosti sproščanja za vzorca LP-25 in LP-27 za točke, ki smo jih zajeli pri preračunu faktorja primerljivosti f_2	53

SEZNAM OKRAJŠAV

ZU	zdravilna učinkovina
FS	Formularium Slovenicum
FO	farmacevtske oblike
Vd	navidezni volumen porazdelitve
MC	metilceluloza
HEC	hidroksietilceluloza
HPMC	hidroksiopropilmetilceluloza, hipromeloza
HPC	hidroksiopropil celuloza, hiproloza
FRC	s funkcionalnostjo povezane lastnosti (<i>ang. Functionality-related characteristics of excipients</i>)
FDA	Ameriška agencija za hrano in zdravila (<i>ang. Food and Drug Administration</i>)
GRAS	varna pomožna snov (<i>ang. Generally Recognized As Safe</i>)
INN	mednarodno nelastniško ime
Tg	temperatura steklastega prehoda polimera
Ph. Eur.	Evropska farmakopeja (<i>ang. European Pharmacopoeia</i>)
USP	Ameriška farmakopeja (<i>ang. United States Pharmacopoeia</i>)
C _{crit}	kritična koncentracija
T	temperatura
pH	negativni dekadični logaritem oksonijevih ionov
mesh	odprtina inč

f_1	faktor različnosti
f_2	faktor podobnosti
K	konstanta hitrosti sproščanja 1. reda izražena v časovni enoti s^{-1}
C	količina ZU, ki se sproti v času t
C_0	začetna količina ZU v raztopini
t	čas sproščanja
MM	molekulska (molska) masa
Mt	količina sproščene ZU v času t
A	površina, ki je izpostavljena mediju za sproščanje
C _{ini}	začetna koncentracija ZU, ki je višja od topnosti ZU v ogrodju
C _{s:D}	difuzijski koeficient ZU v ogrodju
K_H	Higuchijeva konstanta hitrosti sproščanja
Q	delež sproščene ZU po času
Mt	količina sproščene ZU v času t
M_∞	delež sproščene ZU v neskončnem času
n	določa mehanizem sproščanja (difuzijski eksponent)
a	konstanta sproščanja, ki vključuje strukturne in geometrijske značilnosti, farmacevtske oblike
m	število časovnih točk
R_j	referenčni vzorec
T_j	testiran vzorec
W_j	optimalni težni faktor (<i>ang. optional weight faktor</i>)
EMA	Evropska agencija za zdravila (<i>ang. European Medicines Agency</i>)

BCS	biofarmaceutski sistem klasifikacije (ang. <i>Biopharmaceutical Classification System</i>)
MLR	multipla linearna regresija
CAPA	korektivnihin preventivni ukrepi

1 UVOD

Strokovni izrazi kot so: zadržano, podaljšano, prirejeno in zakasnjeno sproščanje se uporabljajo za poimenovanje dostavnih sistemov, ki omogočajo doseganje ali podaljševanje terapevtskega učinka skozi daljše časovno obdobje ali po določenem času z enkratnim odmerkom (1).

Formularium Slovenicum (FS) farmacevtske oblike (FO) s prirejenim sproščanjem namenjene za peroralno uporabo deli na:

- FO s podaljšanim sproščanjem (ang. *prolonged ali extended-release dosage form*): omogočajo počasnejše sproščanje zdravilnih učinkovin (ZU), v primerjavi s FO z neprirejenim sproščanjem, ki jih zaužijemo po isti poti.
- FO z zakasnelim sproščanjem (ang. *delayed--release dosage form*): imajo časovno zamaknjeno prirejeno sproščanje ZU v primerjavi z neprirejenim sproščanjem, ki jih zaužijemo po isti poti.
- FO s pulzirajočim sproščanjem (ang. *pulsative-release dosage form*): omogočajo sproščanje ZU v določenih časovnih presledkih (2).

Trdne FO s podaljšanim sproščanjem so razvili z namenom izboljšanja compliance bolnikov za terapijo, saj omogočajo sproščanje ZU skozi daljše časovno obdobje, manjšo pogostost odmerjanja, manj lokalnih in sistemskih neželenih učinkov, manjše kopičenje ZU pri kroničnih obolenjih, manjše nihanje koncentracije ZU v plazmi (3,4). ZU, ki jih želimo vgraditi v trdne FO s podaljšanim sproščanjem, morajo zadostiti farmakokinetičnim in fizikalno - kemijskim parametrom (3). Nekatere izmed njih prikazujeta tabeli 1 in 2.

Tabela 1: Biofarmacevtski parametri za izbiro ZU, ki so primerni za izdelavo tablet s podaljšanim sproščanjem (3).

Dejavnik (parameter):	Komentar:
Razpolovna doba izločanja	2 do 8 ur
Očistek	Neodvisen od odmerka
Absolutna biološka uporabnost	75 % ali več
Intrinzična hitrost absorpcije	Višja od hitrosti sproščanja

Tabela 2: Fizikalno-kemijski parametri za izbiro ZU, ki so primerni za izdelavo tablet s podaljšanim sproščanjem (3).

Dejavnik (parameter):	Zahteva:
Molekulska masa (MM)	<1000 daltonov
Topnost	> 0.1 mg/ml v pH območju od 1 do 7,8
Navidezni porazdelitveni koeficient	Visok
Absorpcijski mehanizem	Difuzija
Mesto absorpcije	Celoten prebavni trakt
Sproščanje	Neodvisno od pH in encimov

Pri uporabi trdnih FO s podaljšanim sproščanjem se moramo zavedati tudi njihovih slabosti. Za prilagoditev odmerka je treba bolniku predpisati različne odmerke ZU. FO se ne sme prelomiti/zdrobiti z zobmi pred ali ob zaužitju, saj se s tem spremenita mehanizem in kinetika sproščanja. Pride lahko do sprostitve celotnega odmerka naenkrat (*ang. dose-dumping*) in posledično do neželenih učinkov, tudi toksičnih ali preobčutljivostnih reakcij (5, 6). Slabost FO s podaljšanim sproščanjem je tudi ta, da se ZU počasi sprošča in je v večji meri podvržena povečanemu metabolizmu prvega prehoda. V primeru ZU, ki se absorbirajo v omejenem oz. samo določenem delu GIT (absorpcijsko okno), je potrebno paziti, da se večji del odmerka iz takšne FO sprost preden FO zapusti predel črevesja, iz katerega poteka absorpcija. V tankem črevesju se lahko FO zadrži 3 do 4 ure, v debelem pa približno 22 ur (7).

Podaljšano sproščanje FO omogočajo naslednji mehanizmi (3):

- sproščanje nadzorovano z raztapljanjem,
- difuzijsko nadzorovano sproščanje,
- sistemi, ki temeljijo na kombinaciji difuzije in raztapljanja,
- ionska izmenjava,
- osmotsko kontrolirani sistemi.

1.1 TRDNE FARMACEVTSKE OBLIKE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM

1.1.1 OGRODNE TABLETE

Ogrodni sistemi oz. ožje ogrodne tablete se najpogosteje uporabljene sistemi za dostavo ZU s podaljšanim sproščanjem zaradi svoje učinkovitosti in vsestranskosti. Izdelujemo jih lahko s konvencionalnimi postopki in opremo. V ogrodni sistem lahko vgradimo tako nizke kot visoke odmerke ZU z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi (8, 9). ZU je homogeno dispergirana v celotnem ogrodju, ki omogoči upočasnjeno hitrost sproščanja vgrajene ZU. Glede na vrsto uporabljenega polimera delimo tablete na hidrofilne ali hidrofobne ogrodne sisteme. Za farmacevtsko industrijo so najbolj zanimive hidrofilne ogrodne tablete zaradi prilagodljivega profila sproščanja ZU (8, 10, 11). Mehanizem sproščanja iz hidrofilnih ogrodnih tablet je predstavljen v nadaljevanju naloge v poglavju 1.3.

1.2 POLIMERI

Beseda polimer pomeni sestavo iz več delov. Polimer je makromolekula, ki je sestavljena iz najmanj 200 manjših ponavljajočih enot oz. molekul imenovanih monomeri. Monomeri tvorijo polimer tako, da se vežejo med seboj s kovalentnimi kemijskimi vezmi z molekulami iste ali različne vrste. Uporaba polimerov v farmaciji je zelo razširjena. S polimeri lahko prikrijemo neprijeten okus, povečamo stabilnost ZU ali dosežemo njihovo prirejeno sproščanje (podaljšano, pulzirajoče ali ciljano) (12, 13).

V nalogi smo se osredotočili na problematiko s funkcionalnostjo povezane lastnosti (FRC) polimera hidroksipropilmetilceluloze (HPMC), ki spada med hidrofilne polimere. Za hidrofilne polimere je značilno, da ob stiku z vodo hidratirajo in nabrekajo ter tako tvorijo gelsko plast okoli trdne FO, v katero so vgrajeni in iz katere se ZU počasi in kontinuirano sprošča bodisi z difuzijo skozi gelsko plast ali z erozijo gelske plasti ali s kombinacijo obeh mehanizmov (14). Glavna značilnost hidrofilnih polimerov je tako njihova sposobnost za absorpcijo vode, ki jo omogočajo hidrofilne (hidroksilne) skupine v strukturi. Večja kot je molska masa (MM) hidrofilnih polimerov, manjša je njihova mobilnost v nastalem gelu in večja je njegova viskoznost ob stiku z vodo (15).

Polimere, ki so namenjeni izdelavi hidrofilnih ogrodnih tablet za podaljšano sproščanje, delimo na:

- Celulozne derivate: metilceluloza (MC), hidroksietilceluloza (HEC), hidroksipropil celuloza (HPC), hidroksipropilmetilceluloza, (HPMC) natrijeva karboksimetil celuloza.
- Ne celulozni, naravni ali pol sintezni polimeri: agar-agar, alginati, guar gumi, pektin, melasa, hitosan, modificirani škrobi in polietilen oksid (PEO).
- Polimeri akrilne kisline: Carbopol®-934 (najpogosteje uporabljen) (11,15).

Celuloza je linearni homopolimerni polisaharid sestavljen iz D-glukopiranoznih enot, povezanih z β -1,4-glikozidnimi vezmi. V vodi je netopna zaradi obsežnih vodikovih vezi. Različne celulozne etre MC, HPC, HPMC izdelujejo z eterifikacijo treh hidroksilnih skupin na glukoznih enotah celuloze, pri čemer lahko nastane vodotopen derivat (16). HPMC je najpogosteje uporabljen polimer v hidrofilnih ogrodnih tabletah s podaljšanim sproščanjem (4, 17, 18). Lastnosti, sestava in vpliv na sproščanje HPMC so opisani v nadaljevanju naloge.

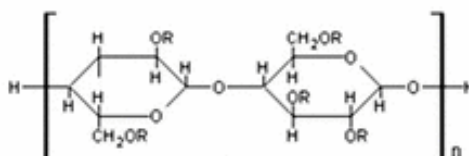
1.2.1 HIDROKSIPROPILMETIL CELULOZA

Hidroksipropilmetil celuloza (hipromeloza, HPMC) se uporablja v farmacevtski industriji od leta 1960 kot polimer v peroralnih trdni FO s podaljšanim sproščanjem (16, 19). Monografijo zasledimo v USP, Ph. Eur. in ostalih farmakopejah. FDA jo uvršča med varne pomožne snovi (GRAS) (20). Tako v Evropi kot v ZDA se že več let uporablja kot vezivo, sredstvo za oblaganje, tvorilec ogrodnih sistemov, emulgator v mazilih, sredstvo za zgoščevanje v suspenzijah. Uporabo HPMC zasledimo tudi v kemični, prehrambni in kozmetični industriji, kot tudi v gradbeništvu (16, 21). Na trgu zasledimo več ponudnikov HPMC – npr. Shin-Etsu, Dow, Lotus, Jinyi, Zouping Fuhai (Technology Development), Huzhou (Zhanwang Pharmaceutical Co.).

HPMC je linearni polysintezni polimer, ki se pridobiva iz celuloznih vlaken lesa ali bombaža. Za prekinitev intermolekularne vodikove vezi med hidroksilnimi skupinami proizvajalci izvedejo bazično reakcijo z jedko vodno raztopino sode (Na_2CO_3). Tej fazi sledi eterifikacija z metilkloridom in propilen oksidom pri visoki temperaturi. Oba

reagenta sta lahko dodana kot mešanica ali zaporedno, najprej propilen oksid nato metilklorid. Na glukočnih enotah so prisotne tri različno kisle hidroksilne skupine, ki niso enako reaktivne za substitucijo. Zato med sinteznim postopkom obstaja veliko možnosti, na kakšen način se bodo te hidroksilne skupine substituirale. Proizvajalci tako proizvajajo kemijsko nehomogene serije HPMC-ja, kar vpliva na samo funkcionalnost hipromeloze kot končnega produkta (22, 23).

Po definiciji, ki jo navaja farmakopeja, je HPMC delno *O*-metilirana in *O*-(2-hidroksipropilirana) celuloza. Slika 1 prikazuje strukturno formulo HPMC (24).



Slika 1: Strukturna formula HPMC (24). R v formuli predstavlja vodikov atom, CH₃ ali CH₃CH(OH)CH₂.

HPMC je neionski polimer, netoksičen, enostaven za uporabo, relativno poceni in dobro stisljiv (9, 18, 25). Praktično netopen v vroči vodi, v acetonu, v brezvodnem etanolu in toluenu. Raztaplja se v mrzli vodi (tvori koloidno raztopino) (24) in je stabilen v pH območju od 3,0 do 11,0 (10). Ob stiku z vodo tvori gel, ki v nastalem ogrodju lahko zadrži ZU različnih topnosti, saj ima na razpolago hidrofilne (hidroksi propil) in hidrofobne (metoksi) substituentne (24).

Serije HPMC se med seboj razlikujejo po stopnji substitucije npr. po USP ločimo tip 2208 (Methocel K), 2910 (Methocel E), 2906 (Methocel F) (19). Ph. Eur. podaja 4 tipe substitucije, ki se razlikujejo po deležu metilnih in hidroksipropilnih skupin, ki jih prikazuje tabela 3 (24).

Tabela 3: Tip substitucije in delež (%) vsebnosti metilnih in hidroksipropilnih skupin po Ph. Eur. (24).

tip substitucije	metilne skupine (%)	hidroksipropilne skupine (%)
1828	16,5 - 20,0	23,0 - 32,0
2208	19,0 - 24,0	4,0 - 12,0
2906	27,0 - 30,0	4,0 - 7,5
2910	28,0 - 30,0	7,0 - 12,0

1.3 MEHANIZMI SPROŠČANJA IZ HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET

Ko voda omoči ogrodje tablete, polimer v tableti nabreka in tvori gel. ZU se v prisotnem mediju znotraj gela raztaplja in raztopljene molekule difundirajo skozi nastali gelski sloj v okoljno raztopino. Nastali hidrogel upočasni razpad tablete ter hkrati deluje kot difuzijska ovira in prepreči, da bi se vsa ZU sprostila na enkrat. Polimerne verige se odpletajo s površine omočene FO in prehajajo v okoljni medij. V ogrodju potekata sočasno dva fizikalna procesa, in sicer difuzija vode v notranjost tablete in raztopljene ZU ter vodotopnih pomožnih snovi iz notranjosti ter erozija polimernih molekul s površine (11, 26, 27).

Za sproščanje ZU je zelo pomembno, da se polimer hitro omoči in tvori koherenten gel z zadovoljivo mehansko integriteto (28).

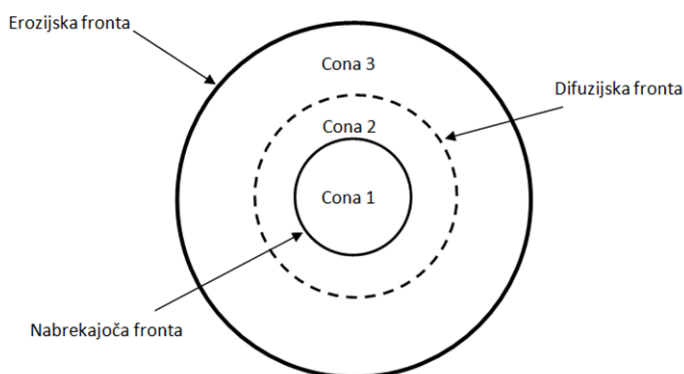
Med sproščanjem ZU in erozijo ogrodja se oblikujejo fronte, ki jih prikazuje Slika 2:

- Penetracijska fronta (*ang. penetration front*): Meja med suhim steklastim polimerom in omočenim steklastim polimerom.
- Nabrekajoča fronta (*ang. swelling front*): Z vdorom vode v ogrodje polimer iz kristalnične/steklaste (amorfne) oblike (*ang. crystalline state/glassy region*) preide v elastično obliko (*ang. rubbery region*).
- Erozijska fronta (*ang. erosion front*): Ločuje ogrodje polimera od topila/vodnega medija.
- Difuzijska fronta (*ang. diffusion front*): Nahaja se med nabrekajočo in erozijsko fronto in predstavlja mejo v gelu med raztopljeno in ne raztopljeno ZU (10, 15, 27).

Notranja cona 1 (Slika 2) predstavlja območje, v katerem se polimer nahaja v steklastem stanju. Voda v to območje še ni prodrla in ni povzročila znižanja temperature steklastega prehoda (T_g) polimera pod temperaturo medija. Za čisti polimer HPMC znaša T_g od 154 °C do 184 °C in se ob dodatku vode zniža na 37 °C pod temperaturo medija. Mobilnost polimera je zelo nizka, kar vodi do nizke difuzivnosti vode v to območje (reda velikosti 10^{-16} m/s pri 37 °C). Fyfe in Blazek (17) sta nabrekanje ogrodja iz HPMC pripisala prekinitvam vodikovih vezi med polimernimi verigami. Ko voda prodira v trdni polimer (HPMC), se veže med vodikove vezi sosednjih polimernih verig

in zmanjšuje sile med njimi. Polimer nabrekne, molekularne verige dobijo rotacijsko svobodo in zasedejo več prostora. Voda tako zapolni pore med polimernimi verigami in difundira v gosto območje polimera (17, 20).

V coni 2 in 3 (Slika 2) se polimer nahaja v elastični obliki. Mobilnost polimernih verig se izrazito poveča v primerjavi s cono 1, poveča se tudi hitrost difuzije vode (reda velikosti 10^{-10} m/s pri 23°C). Raztapljanje ZU poteka na meji med trdno (cona 2) in raztopljenjo ZU (cona 3) (17, 20). Vpliv ZU na sproščanje je predstavljen v nadaljevanju naloge v poglavju 1.4.1.



Slika 2: Shema hidrofилnega ogrodja, ko pride medij v kontakt s FO (20).

1.4 KRITIČNI FAKTORJI, KI VPLIVAJO NA SPROŠČANJE ZDRAVILNIH UČINKOVIN IZ HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET

Sproščanje ZU iz polimernih ogrodnih tablet nadzorujemo z lastnostmi polimera, topnostjo ZU, sestavo tablet in lastnosti tablet. Pri FO imajo fizikalno-kemijske lastnosti pomožnih snovi, posebej funkcionalnih, v formulaciji pomembno vlogo. Zagotavljanje ustreznih kritičnih lastnosti FO ali polimera je nujno potrebno, da nastane produkt z želenimi in ponovljivimi lastnostmi. Čeprav sta dve surovini (seriji iste surovine oz. seriji enake surovine proizvedene različnih proizvajalcev) enaki, se lahko med izdelavo različno obnašata. Tako postopek izdelave, kot produkt sta občutljiva na fizikalno-kemijske in morfološke razlike pomožne snovi, ki jih pogosto ni mogoče zaznati oz.

kvantificirati z rutinsko fizikalno karakterizacijo (16). Za izdelavo hidrofilnih ogrodnih tablet najpogosteje uporabljamo polimer HPMC. Ph. Eur. in USP za HPMC v monografiji določata specifikacijske meje za stopnjo substitucije (metoksi in hidroksi propoksi skupin) in viskoznost (polimerizacije). Proizvajalci proizvajajo serije HPMC skladno s farmakopejo, ker pa so specifikacijske meje postavljene široko, lahko to vodi do variabilnosti med serijami HPMC. Razlike so običajno majhne. V primeru, da formulacija ni dovolj robustna in je variabilnost med serijami HPMC velika, lahko to privede do izdelka, ki ne ustreza registriranim zahtevam (23, 29, 30).

Ph. Eur. v eni izmed monografij, ki je neobvezujoča in je podana informativno, navaja poglavje z naslovom S funkcionalnostjo povezane lastnosti pomožnih snovi (FRC). FRC so tiste fizikalno-kemijske lastnosti pomožnih snovi, ki vplivajo na proizvodnjo in izdelek. V tem poglavju med drugim zasledimo opisane kritične lastnosti HPMC, ki vplivajo na tvorbo ogrodja tablete s podaljšanim sproščanjem (velikost delcev, pretočnost prahov, navidezna viskoznost, stopnja substitucije, vsebnost metoksi in hidroksipropoksi substituent) (24).

1.4.1 Lastnosti zdravilne učinkovine

1.4.1.1 Molekulska masa ZU: ZU, ki ima nižjo MM, lažje difundirajo skozi nastalo gelsko plast, v primerjavi z ZU, ki imajo višjo MM. Difuzibilnost molekul ZU je odvisna tudi od njenih molekularnih interakcij z molekulami v gelskem ogrodju. Sposobnost difuzije ZU skozi gelsko plast se navezuje na velikost molekule ZU ter je sorazmerna z gradientom njene koncentracije v gelu in z difuzijskim koeficientom ZU (15, 23).

1.4.1.2 Topnost ZU: Vpliva na hitrost raztapljanja. Pri sproščanju vodotopnih ZU prevladuje difuzijsko nadzorovan mehanizem, medtem ko se v vodi netopne ZU sproščajo predvsem z mehanizmom erozije (23):

- a) **EROZIJA OGRODJA** – slednja omejuje sprostitev ZU v primeru slabo vodotopnih ZU, ko je hitrost raztapljanja ZU manjša od hitrosti erozije ogrodja. Nabrekanje polimera zaradi vstopa medija v ogrodje izzove

premestitev trdnih delcev ZU v nastali gelski plasti, ki preprečujejo nabrekanje polimera in zmanjšujejo odpornost ogrodja na erozijo.

- b) *STOPNJA VDORA VODE* oz. *HIDRATACIJA OGRODJA* - je proces, ki omejuje sproščanje. To se zgodi, ko je topnost ZU v vodi med 0,5 in 5 mg/ml. Hitrost raztapljanja je odvisna tako od stopnje erozije kot od hitrosti prodiranja medija v ogrodje. Pri dobro vodotopnih ZU (>5 mg/mL) topnost nima vpliva na hitrost raztapljanje (15).

Kinetika sproščanja ZU ni odvisna le od njene difuzije in erozije ogrodja, odvisna je tudi od kinetike raztapljanja ZU v gelski plasti in vrste polimera. Visoka topnost nekaterih ZU v mediju vodi do prehitrega sproščanja in »burst« efekta, pri čemer gre za hitro začetno sproščanje ZU v kratkem času, ko tableta pride v stik z medijem za raztapljanje (15). Da preprečimo takojšen razpad tablete in posledično takojšnje sproščanje pri vodotopnih in v vodi netopnih ZU je zelo pomembno, da polimer ob stiku z vodo hidratira in tvori gelsko plast (31).

1.4.1.3 Velikost delcev ZU: Pri dobro vodotopnih ZU velikost njenih delcev vpliva na hitrost sproščanja. Delci ZU ob nastajanju tvorijo kanale v gelski plasti in posledično povečujejo poroznost gela. Večji delci ZU tvorijo večje pore. Slabo vodotopne ZU se sproščajo po mehanizmu erozije, večji delci ZU izzovejo večjo stopnjo erozije (15, 20). Ford et al, Hogan, Mitchell et al, in Velasco et al (20) navajajo, da velikost delcev vpliva na hitrost sproščanja, le ko je v ogrodje vgrajena majhna količina polimera HPMC. Poroznost ogrodja se pri tem poveča in to vodi v večjo hitrosti sproščanja.

1.4.1.4 Odmerek: V hidrofilne ogrodne tablete je možno vgraditi velik odmerek ZU (> 1 g). Izdelava formulacije predstavlja izziv, če vanjo vgradimo še zelo dobro vodotopno ZU. Večji kot je odmerek ZU, bolj smo omejeni s količino (deležem) vgrajenega hidrofilnega polimera, saj mase tablete ne moremo povečevati neomejeno (omejitve pri požiranju velikih tablet – complianca bolnikov). Posledično nastane šibkejša gelska plast in nastopi hitrejše sproščanje ZU (15).

1.4.2 Lastnosti polimera

1.4.2.1 Molekulska masa in viskoznost: MM polimera je neposredno povezana z nastankom gela, ki vpliva na sprostitev ZU, pri čemer vpliva na prehod vode skozi gelski sloj in nabrekanje. Izhodni polimer z višjo MM povzroči večjo stopnjo nabrekanja (privzemanje vode je večje), erozija gelske plasti pa se upočasni (15, 32). Na podlagi podatka o MM ni mogoče neposredno napovedati hitrosti sproščanja. Vsaka vrsta polimera ima svojo kritično koncentracijo polimera (C_{crit}), ki vpliva na debelino gelske plasti in na sproščanje ZU. Pri linearnih polimerih je C_{crit} povezana z njihovo MM. Polimeri z visoko MM imajo nižjo C_{crit} (15). Pri HPMC je C_{crit} obratno sorazmerna z MM (23).

C_{crit} je koncentracija polimera na meji med gelom in raztopino ter predstavlja najnižjo koncentracijo, pri kateri so polimerne verige sposobne premagovati sile, ki jih obkrožajo, da ostanejo povezane oz. se ne raztopijo (15, 23).

Viskoznost polimera je edini parameter, ki nadzira sproščanje ZU in hkrati določa mehanizem sproščanja. Odvisna je od kemijske strukture polimera, njegove MM in interakcij s topilom. Polimeri z visoko MM izkazujejo višje viskoznosti raztopin pri enaki koncentraciji v primerjavi s sorodnim polimerom z nizko MM. Bolj kot nastane viskozna gelska plast z vdorom vode v ogrodje, večja je odpornost proti eroziji, počasnejše je sproščanje (15). Tudi Ravl (15) je dokazal, da sta nabrekanje in erozija popolnoma odvisna od viskoznosti polimera. Pri vodotopnih ZU dosežemo sproščanje z difuzijo, če uporabimo visoko viskozen HPMC (K4M, K15M ali K100M). Za slabo vodotopne ZU lahko uporabimo nizko viskozne tipe HPMC (HPMC K100LV), saj je sproščanje ZU nadzorovano z erozijo (15, 20).

1.4.2.2 Velikost delcev polimera: Z njimi vplivamo na tvorbo/nastanek gelske plasti in posledično na kinetiko sproščanja. Bližje, kot so si delci, hitreje se tvori gelska plast. Manjši delci v ogrodju imajo večjo natezno trdnost, omogočajo večjo gostoto tablet ter večje število kontaktnih točk med delci (manjša velikost delcev, hitrejša tvorba gela, počasnejša sprostitev ZU). Ogrodja s polimernimi delci večjimi od 200 μm razpadejo, še preden se tvori gelska plast, medtem ko delci manjši od 150 μm , tvorijo homogeno gelsko plast, ki tudi prepreči razpad ogrodja. Počasnejše sproščanje je opaziti le, ko je v ogrodju manj kot 20% vgrajenega polimera HPMC z manjšimi delci. Večji delci, ki

imajo manjšo površino, potrebujejo več časa, da se omočijo in nabreknejo ter tvorijo gel, ki upočasnjuje sproščanje ZU. Če je delež HPMC višji, potem njegova velikost delcev nima vpliva oz. je njegov vpliv zanemarljiv (15, 20, 27, 30).

1.4.2.3 Stopnja substitucije: Narava substituent in stopnja substitucije določata hidratacijo polimera. V primeru HPMC je stopnja nabrekanja odvisna od substituent na stranskih verigah, tako da večje število hidroksilnih skupin vodi do hitrejše hidratacije. To je potrdil tudi Escudero (15). Preučeval je vpliv tipa stopnje substitucije metoksi in hidroski skupin HPMC na sproščanje teofilina iz nabrekliga polimera. Primerjal je tri tipe HPMC (E4M, K4M in F4M). Tip F4M je vseboval največje število metoksi (hidrofobnih) substituent in tvoril sistem, iz katerega se je ZU sproščala najpočasnejše (15).

1.4.2.4 Masno razmerje med ZU in hidrofilnim polimerom: Večji delež polimera v ogrodju vodi do počasnejšega sproščanja ZU. Z večanjem deleža polimera se hkrati povečujeta tudi viskoznost gela na površini tablete in debelina gelske plasti, difuzijska pot ZU se podaljša, erozija gelske plasti na površini ogrodja pa poteka počasneje (23).

1.4.3 Formulacijski dejavniki

1.4.3.1 Geometrija ogrodja (oblika, debelina tablete): Veliki ogrodni sistemi počasneje sproščajo ZU, saj nastane debelejša gelska plast skozi katero difundira ZU. Začetni polmer tablete ima večji vpliv na hitrost sproščanja ZU v primerjavi z začetno debelino tablete zaradi prvega stika površine tablete z vodo. Vpliv je večji pri ogrodnih sistemih na osnovi hidrofilnih polimerov kot pri hidrofobnih polimerih. Številni avtorji so se osredotočili na vpliv geometrije ogrodnih sistemov na kinetiko sproščanja ZU. Siepmann (33) je razvil metodo izračuna mehanizma sproščanja za optimalno obliko in velikost hidrofilnih ogrodnih oblik. Reynolds (15) je preučeval razmerje med površino in prostornino ogrodja na ZU. Vpliv oblike in velikosti ogrodnih tablet je večji pri tabletah iz hidrofilnih polimerov kot pri tabletah iz hidrofobnih polimerov. Nekateri avtorji so opazili razlike med profili raztapljanja različnih oblik tablet s HPMC (konkavne/podolgovate). Profili raztapljanja se lahko na račun spremenjene oblike tablete povečajo za 20-30 % v vsaki točki profila raztapljanja (15).

1.4.3.2 Tehnološki proces izdelave: Vpliva na sproščanje ZU. Sproščanje iz hidrofилnih ogrodnih sistemov je hitrejše, če so izdelani z direktnim tabletiranjem kot z vlažnim granuliranjem (34). Več kot dodamo tekočine za granuliranje (vode) pri vlažnem granuliranju, bolj se ZU vključi v nastala zrnca (20).

1.4.3.3 Prisotnost drugih pomožnih snovi: Fizikalno – kemijske lastnosti pomožnih snovi v formulaciji lahko spremenijo mehanizem in stopnjo sproščanja iz ogrodja (15). Z dodajanjem topnega polnila kot je laktoza povečujemo poroznost ogrodnega sistema iz HPMC, saj nastopi hitrejša difuzija ZU in povečuje stopnjo erozije polimera, medtem ko dodajanje netopnega polnila (kalcijev fosfat dihidrat) sproščanje upočasni (35). Khan (36) je raziskoval vpliv pomožnih snovi na sproščanje ibuprofena iz tablet, ki vsebuje Carbopol™ 934P-NF s tremi različnimi pomožnimi snovmi: laktozo, mikrokristalno celulozo in škrob. Pri laktozi so opazili najpočasnejši profil sproščanja, sledila je mikrokristalna celuloza in nato škorb (35). Drugi avtorji so primerjali vpliv laktoze in dikalcijevega fosfata na sproščanje ZU iz ogrodja iz HPMC. Ugotovili so, da se ZU sprošča hitreje, če vsebuje laktozo, kot če vsebuje dikalcijev fosfat. To je verjetno posledica dejstva, da raztapljanje laktoze z difuzijo topila v notranjosti gela zmanjša njegovo viskoznost. Prav viskoznost gela pa predstavlja glavno oviro za difuzijo ZU (15).

1.5 PRESKUS SPROŠČANJA ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Test raztapljanja se danes uporablja kot reden test kontrole kakovosti predvsem trdnih FO. Pomemben je tudi pri razvoju novih FO. Uporablja se kot test za potrditev začetnega pregleda potencialnih formulacij, za odkrivanje vpliva kritičnih spremenljivk v proizvodnji, za pomoč pri izbiri ustreznega kandidata formulacije, za pospešitev razvoja farmacevtskih izdelkov (ker omogoča hitro prepoznavanje potencialnih težav sproščanja), za napoved in vivo bioekvivalenčne študije s primerno in vitro/in vivo korelacijo in nadzor kakovosti (37, 38, 39).

Pri preskusu raztapljanja določamo delež sproščene ZU iz FO. Cilj je razviti diskriminatorno metodo, ki je občutljiva na spremenljivke tako formulacijske kot procesne, ki vplivajo na hitrost raztapljanja in preko tega na absorpcijo ZU. Te spremenljivke so lahko povezane z: ZU (npr. velikost in porazdelitev velikosti delcev,

pojavnosti oblika), formulacijo (npr. uporabljene pomožne snovi), proizvodnim procesom (npr. sila stiskanja, mehanske lastnosti tablet, oprema), pogoji shranjevanja (T, vlažnost in vpliv le-teh na sproščanje), včasih tudi z ovojnino (37).

V začetni fazi razvoja s testom raztapljanja pridobimo podatke za optimizacijo, kako narediti formulacijo, da se bo ZU sprostila v ustreznem obsegu in ustrezno kinetiko. V kasnejši fazi pa ga izkoristimo kot kazalnik in vivo učinkovitosti zdravila (37).

Neuspešen preskus raztapljanja pri kontroli kakovosti farmacevtskih izdelkov sproži kaskado CAPA (korektivnih in preventivnih ukrepov), morebitne zamude v proizvodnji, uničenje neustrezne serije, vodi lahko tudi do odpoklica serije izdelka s trga, če je neskladnost v testu raztapljanja ugotovljena naknadno npr. pri "follow-up" testiranju stabilnosti izdelka (39).

Test raztapljanja/sproščanja je sestavljen iz dveh delov: iz priprave vzorcev (raztapljanje/sproščanje FO) in vrednotenja koncentracije raztopljene/sproščene ZU z UV/VIS spektrofotometrijo ali s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC High performance liquid chromatography) (40). USP in Ph. Eur. predpisujeta 4 različne naprave, ki se lahko uporabljajo za testiranje raztapljanja/sproščanja trdnih peroralnih FO (24, 41). Za raztapljanje tablet in kapsul se najpogosteje uporablja oprema Naprava 1 (košarice) ali Naprava 2 (vesla) (37).

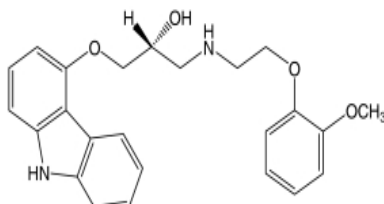
Pozicija mešala (vesla) je pomembna, saj vpliva na količino sproščene ZU. Če je mešalo nameščeno na sredino, ustvarja laminarni pretok medija, mešalo izven centra pa ustvarja turbulenten tok. Pri slednjem se v večini primerov sprosti več ZU. Z mešanjem zagotovimo obnašanje sproščene in raztopljene ZU, s čimer zagotovimo »sink« pogoje (42). Pri raztapljanju so pomembne tudi strižne sile premikajočih se raztopin. Kukura in Baxter (43, 44) sta s sodelavci raziskovala razporeditev strižnih sil in tekočinskih tokov v posodi za raztapljanje. Največje sile so prisotne v višini mešala, najnižje pa na sredini dna posode ter pod mešalom (kjer se nahaja tableta med raztapljanjem). Kadar difuzija predstavlja omejujoč dejavnik za sproščanje ZU, lahko strižne sile vplivajo na rezultat raztapljanja, saj vplivajo na debelino mejnega difuzijskega sloja, ki omejuje difuzijo ZU v medij za raztapljanje. Če so sile večje, je difuzijski sloj tanjši in transport ZU iz tablete v medij hitrejši (43, 44).

V primeru, ko FO lebdijo v mediju za raztapljanje ali se lepijo na dno posode, lahko uporabimo t.i. »sinkerje« (potapljače), ki jih opisuje ameriška farmakopeja v poglavju USP 711 in 1092 ter Ph. Eur. v poglavju 2.9.3. Na tržišču zasledimo različne modele, ki so sestavljeni iz nekaj ovojev inertnih žic ali stekla (npr. JP sinker). Z njimi vplivamo na: rezultate raztapljanja (ga upočasnimo), spremembo hidrodinamike, zaviranje flotacije ter pravilno postavitev FO na dnu posode (45, 46, 47).

Na hitrost raztapljanja/sproščanja vpliva več dejavnikov: T, pH raztopine, koncentracija topljenca v posodi, odzračevanje medija, hitrost mešanja, položaj FO, pogoji shranjevanja vzorcev, analizne metode, čas raztapljanja (48). Pomemben dejavnik predstavlja tudi čas vzorčenja, ki se razlikuje glede na vrsto in namen uporabe posamezne FO. Čas vzorčenja predpisuje analizna metoda. USP in Ph. Eur. predpisujeta odvzem raztopljenega vzorca ob predpisanem času, ki lahko odstopa največ $\pm 2\%$ od predpisanega časa, in mesto vzorčenja. Predpisan volumen vzorca se odvzame na sredini med gladino medija in zgornjim robom košarice/vesla, (vsaj) 1 cm od roba posode (24, 41).

1.6 MODELNA ZDRAVILNA UČINKOVINA KARVEDILOL

Kot modelno ZU smo uporabili karvedilol z molekulsko formulo $C_{24}H_{26}N_2O_4$ in kemijskim imenom 1-(9H-karbazol-4-iloksi)-3-[[2-(2-metoksifenoksi)etil]amino]-2-propanol (25). Odmerek izdelane tablete za potrebe eksperimentalnega dela vsebuje 25 mg karvedilola.



in enantiomer

Slika 3: Strukturna formula karvedilola (48).

Karvedilol je po videzu bel ali skoraj bel kristaliničen prah s pKa 7,8 (24, 49). Po BCS klasifikaciji ga uvrščamo v razred II med dobro permeabilne a slabo topne ZU. Hitrost absorpcije je pogojena s topnostjo/hitrostjo raztapljanja v fizioloških pogojih (7). V vodi

je praktično netopen, intrinzična topnost znaša 0,02 mg/ml pri pH 7,4. Netopen je v razredčenih kislinah, slabo topen v etanolu (96 %), topen v metilen kloridu. Pojavlja se v več polimorfni oblikah (24). Po ATC klasifikaciji spada med zaviralce beta adrenergičnih receptorjev. Uporablja se za zdravljenje povišanega krvnega tlaka, angine pektoris, pri kroničnem srčnem popuščanju in za zdravljenje oslabelega delovanja srčne mišice (50, 51).

2 NAMEN DELA

Preučevanje dostopne literature podatkov o vplivu intrinzičnih in partikularnih lastnosti HPMC uporabljenega v ogrodnih tabletah nam je pokazalo, da kljub številnim izvedenim raziskavam na tem področju še vedno ni mogoče razumeti, katere izmed lastnosti HPMC signifikantno vplivajo na sproščanje ZU (viskoznost, velikost delcev ali stopnja substitucije). Raziskovalci so običajno proučevali vsak parameter posebej, medtem ko bomo mi uporabili bolj inovativen multiparametričen pristop, kjer bomo na podlagi relativno malega števila vzorcev poizkušali dobiti odgovore, katere so tiste funkcionalno povezane karakteristike HPMC, ki vplivajo na sproščanje karvedilola iz hidrofilnega ogrodnega sistema.

V eksperimentalnem delu naloge bomo najprej razvili ustrezno formulacijo ogrodnih tablet za podaljšano sproščanje vgrajene modelne ZU karvedilol. Vzorci se bodo med seboj razlikovali po deležu in vrsti vgrajenega polimera HPMC. V eksperimentalnem delu bomo uporabili HPMC K100LV z nižjo nazivno viskoznostjo (100 mPas) oz. K4M z višjo nazivno viskoznostjo (4000 mPas) ali kombinacijo obeh. Za potrebe analiz sproščanja izdelanih tablet bomo uporabili farmakopejsko predpisano Napravo 2, detekcijo pa izvedli z UV-VIS spektrofotometrijo z avtomatskim vzorčenjem. Pogoji sproščanja bodo enaki pri vseh analizah, v prvi fazi testiranja bo le potrebno izbrati ustrezen medij. Sproščanje bomo tako izvedli v 0,1 M HCl, acetatnem pufru pH 4,5 in acetatnem pufru pH 5,5.

Med eksperimentalnim delom bomo poleg tega preverili, kako vplivajo na profil sproščanja tudi druga polnila z različnimi fizikalnimi lastnostmi (mikrokristalna celuloza, brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, kalcijev karbonat in etil celuloza) ter ponovljivost tehnološkega postopka.

Na podlagi rezultatov sproščanja se bomo odločili, kateri tip HPMC K100LV ali K4M bomo izbrali za zadnjo fazo eksperimentalnega dela. Tako bomo skušali ugotoviti, katera fizikalno-kemijska lastnost HPMC ima največji vpliv na profil sproščanja, če imamo isti substitucijski in polimerizacijski tip HPMC. Primerjavo bomo izvedli med osmimi različnimi serijami ogrodnih tablet, pri čemer se bodo le-te med seboj

razlikovale v stopnji substitucije (metoksi in hidrokispropoksi skupin), porazdelitvi velikosti delcev (povprečni premer, D_{10} , D_{50} in D_{90}) in viskoznosti.

3 EKSPERIMENTALNO DELO

3.1 NAPRAVE IN DRUG LABORATORIJSKI PRIBOR

3.1.1 Naprave za izdelavo modelnih tablet

Naprava:	Namen uporabe:
Analitska tehtnica (Mettler Toledo, Švica)	za tehtanje surovin
Hitrivtreči mešalnik (Pro-C-epT Granulator Mipro)	za pripravo granulotov tabletne zmesi
Vrtinčno slojni granulator (Mini Glatt: GLATT GmbH, Nemčija)	za pripravo granulotov tabletne zmesi
Tabletirka Pressima: IMA KILIAN (GmbH & Co KG)	za pripravo hidrofilnih ogrodnih tablet z direktnim tabletiranjem
Erweka multichack (Erweka GmbH, Nemčija)	Za določanje mase, debeline, trdnosti tablet

3.1.2 Naprave za vrednotenje vzorcev

Naprava:	Namen uporabe:
Micro/ Precizna tehtnica (Sartorius, Göttingen, Nemčija)	za tehtanje standarda/tablet
Analitska tehtnica (Sartorius, Göttingen, Nemčija)	za pripravo medijev za sproščanje
Magnetno mešalo (Mettler Toledo, Švica)	za pripravo medija za sproščanje
Ultrazvočna kopel (Sonis 20, Šentjernej, Slovenija)	za pripravo raztopin vzorcev/standardov
pH meter (Mettler Toledo PDFKA 15C, Švica)	za prevajanje pH vrednosti medijev za sproščanje
Aparatura za raztapljanje (Van Kel 7025,	za sproščanje ZU, farmakopejsko

Varian, ZDA)	predpisana Naprava 2
Aparatura za raztapljanje (Agilent708-DS, ZDA)	za sproščanje ZU, farmakopejsko predpisana Naprava 2
UV/VIS spektrofotometer (Cary 50, Varian/Agilent, Avstralija)	za detekcijo deleža sproščenega karvedilola (vzpostavljena »on-line« povezava z Napravo 2)
Tekočinski kromatograf visoke ločljivosti Waters (Massachusetts, ZDA)	za detekcijo vsebnosti
Plinski kromatograf (Agilent 6890, GC 5, ZDA)	za določanje deleža metoksi in hidroksipropoksi skupin v vzorcih HPMC
Mastersizer S (Malvern Instruments, Velika Britanija)	za določevanje velikosti delcev
Rotacijski reometer (Brookfield RVDV-III Ultra Rheometer, ZDA)	za merjenje viskoznosti

3.3.3 Laboratorijski pribor:

- merilni valj: 100 ml, 1000 ml, Brand (Wertheim, Nemčija),
- čaša: 50 ml, 100 ml, 250 ml, Brand (Wertheim, Nemčija),
- merilne bučke: 20,0 ml, 25,0 ml, 50,0 ml, 100 ml, 200ml, 250 ml, 500 ml, 6000 ml, 110000 ml, Blaubrand AS, Brand (Wertheim, Nemčija),
- polnilne pipete: Blaubrand AS, Brand (Wertheim, Nemčija),
- 45 µm filtri za preskus raztapljanja pri avtomatskem vzorčenju (Agilent Technologies, ZDA),
- JP sinkerji (Agilent Technologies, ZDA),

Viale, Waters (Milford, ZDA).

3.2 SUROVINE, KEMIKALIJE IN REAGENTI

- HPMC K100LP, K4M (Colorcon, Dow Chemical Co., ZDA),
- Etil celuloza (Colorcon, Dow Chemical Co., ZDA),
- CA hidrogenfosfat (JRS Pharma LP, ZDA),

- Kalcijev karbonat (Dr. Paul Lohmann GmbH KG, Nemčija),
- Mikrokristalna celuloza (MCC, tip 102) (FMC International, Irska),
- Laktoza monohidrat (Molkerei Meggle Wasserburg GmbH & Co., Nemčija),
- Magnezijev stearat (Faci Spa, Carasco GE, Italija),
- Koloidni silicijev dioksid (Evonik Degussa GmbH, Nemčija),
- Standard karvedilol: oznaka KK478, vsebnost 99,9% as is (Krka d.d., Novo mesto, Slovenija),
- Standard adipinska kislina (Sigma-Aldrich, St. Louis, ZDA),
- Tablete s podaljšanim sproščanjem (Krka d.d., Novo mesto, Slovenija),
- Natrijev acetat trihidrat ($C_2H_3NaO_3 \cdot 3H_2O$): čistost $\geq 99,5\%$, p.a. (Sigma-Aldrich, St. Louis, ZDA),
- Absolutni etanol (C_2H_6O): čistost $\geq 99,5\%$ (Sigma-Aldrich, St. Louis, ZDA),
- Koncentrirana očetna kislina (CH_3COOH): p.a. (J. T. Baker, Deventer, Nizozemska),
- Metanol (CH_3OH): čistost $\geq 99,8\%$ (J. T. Baker, Deventer, Nizozemska),
- Koncentrirana klorovodikova kislina (HCl): p.a. (J. T. Baker, Deventer, Nizozemska),
- Natrijev hidroksid (NaOH): p.a. (Sigma-Aldrich, St. Louis, ZDA),
- Kalijev dihidrogen fosfat (KH_2PO_4): for analysis (Merck, Darmstadt, Nemčija),
- Trifluoroacetna kislina (TFA): čistost $\geq 99,5\%$ (Merck, Darmstadt, Nemčija),
- Acetonitril (C_2H_2N): čistost $\geq 99,9\%$ (Riedel-de-Haën, Honeywell, Nemčija),
- Prečiščena voda (Krka d.d., Novo mesto, Slovenija).

3.3 POSTOPKI

3.3.1 IZDELAVA HIDROFILNIH OGRODNIH TABLET

V prvi fazi preliminarnih eksperimentov smo modelno ZU karvedilol vgradili v ogrodje na osnovi HPMC K4M in K100LV. Za poskuse z oznako od LP-01 do LP-06 smo izdelali granulate s postopkom vlažnega granuliranja v hitro vrtečem mešalniku. Tablete z izbrano obliko pečata (*11 mm x 5,5 mm* oz za vzorec LP-06 *13mm x 8 mm*) pa smo stisnili na tabletirki rotirki.

Za vse nadaljnje eksperimente (vzorci od LP-07 do LP-14 ter od LP-21 do LP-30) smo tablete izdelali s postopkom direktnega tabletiranja na tabletirki rotirki pri hitrosti tabletiranja 20 obr/min. Z uravnavanjem globine matrične vdolbine, hitrostjo filomatika

ter tlakom stiskanja smo izdelali tablete z ciljano predpisano maso (160 mg oz 320 mg za vzorec LP-11) in trdnostjo (~90 N oz. ~115 N za vzorec LP-11). Maso, debelino in trdnost tablet smo izmerili na aparaturi Erweka multichack. Sestavo posameznega vzorca prikazujejo tabele 1, 2, in 3 v prilogi.

3.3.2 TEST SPROŠČANJA

Za preskus sproščanja smo uporabili farmakopejsko predpisano Napravo 2 proizvajalca Varian (Van Kel 7025). Detekcijo sproščenega karvedilola smo izvedli z avtomatskim vzorčevalnikom »on-line« in UV/VIS spektrofotometrom Cary 50. Delež sproščenega karvedilola pa smo preverili na predhodno izdelani umeritveni krivulji za posamezen medij. Kot medij za sproščanje smo uporabili medije 0,1 M HCl, acetatni pufer pH 4,5, acetatni pufer pH 5,5 in fosfatni pufer pH 6,8. Čas vzorčenja in izbira medija sta se med vzorci razlikovala. Pogojev sproščanja, ki jih prikazuje tabela 4, nismo spreminjali in so bili za vse vzorce enaki.

Tabela 4: Pogoji pri testu sproščanja.

Preskus sproščanja:	Pogoji:
Volumen medija za sproščanje na posodo	900 ml
T medija za sproščanje in T kopeli	37 °C ± 0,5 °C
Mešalni element	Naprava z vesli (Naprava 2)
Hitrost vrtenja mešalnega elementa	100 obratov/minuto
Pogoji raztapljanja vzorcev	1 tableto položimo v JP sinker /900 ml medija za raztapljanje
Filtracija vzorca	45 mikrometrov
Velikost vzorčevalnih kivet	10 mm
Metoda detekcije	UV-VIS spektrofotometrija ("on-line" vezan spektrofotometer Cary 50)
Detekcija	λ 285 nm
Umeritvena premica:	$Y=27,920x - 0,0034$
0,1 M HCl	$R^2=0,99999$
Umeritvena premica:	$Y=27,927x + 0,0006$

acetatni pufer 4,5	$R^2=0,99996$
Umeritvena premica:	$Y=27,925 x + 00006$
acetatni pufer 5,5	$R^2=0,99996$
Umeritvena premica:	$Y=28,76 x -0,0056$
fosfatni pufer 6,8	$R^2=0,99971$

Med eksperimentalnim delom smo na nekaj izbranih tabletah spremljali potek raztapljanja z videonadzorom, ki ga omogoča sistem kamer vezan na aparaturo Agilent 708-DS. Sistem omogoča spremljanje analize z vgrajenimi kamerami, ki so locirane neposredno pod vsako posodo za raztapljanje in s tem omogočajo dober vpogled v proces raztapljanja tekom celotne analize za vsako tableto posebej. Sistem kamer je povezan z osebnim računalnikom, na katerem je naložena programska oprema DissoGuard (verzija 1.1), s pomočjo katere upravljamo sistem kamer.

3.3.2.1 Priprava medijev za test sproščanja

- *0,1 M klorovodikova kislina (HCl)*

Za pripravo 1000 ml medija smo v merilno bučko odpipetirali 8,5 ml koncentrirane klorovodikove kisline (HCl) in dopolnili s prečiščeno vodo do oznake volumna ter merilno bučko postavili na magnetno mešalo in tako pripravljeno raztopino pustili mešati najmanj 20 minut.

- *Acetatni pufer pH 4,5*

Za pripravo 1000 ml medija smo v merilno bučko kvantitativno prenesli 2,99 g natrijevega acetat trihidrata ($\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$) in 15 ml 2 M očetne kisline (CH_3COOH) ter dopolnili s prečiščeno vodo do oznake volumna. Merilno bučko smo postavili na magnetno mešalo in približno po 30 minutah preverili pH medija. Preverjeni pH medija je moral biti v območju $4,5 \pm 0,05$. Po potrebi smo pH medija uravnali s standardno raztopino 2M očetne kisline (CH_3COOH), če je bil pH previsok oz. z 0,2 M raztopino natrijevega hidroksida (NaOH), če je bil pH prenizek.

- *Acetatni pufer pH 5,5*

Za pripravo 1000 ml medija smo v merilno bučko kvantitativno prenesli 5,98 g natrijevega acetat trihidrat ($\text{NaC}_2\text{H}_3\text{O}_2 \cdot 3 \text{H}_2\text{O}$) in dodali 3,0 ml 2 M očetne kisline

(CH₃COOH) in dopolnili s prečiščeno vodo do oznake volumna ter merilno bučko postavili na magnetno mešalo. Po 30 minutah smo preverili pH medija. Preverjeni pH medija je moral biti v območju $5,5 \pm 0,05$. Po potrebi smo pH medija uravnali s standardno raztopino 2 M očetne kisline (CH₃COOH), če je bil pH previsok oz. z 0,2 M raztopino natrijevega hidroksida (NaOH), če je bil pH prenizek.

- *Fosfatni pufer pH 6,8*

Za pripravo 1000 ml medija smo v merilno bučko kvantitativno prenesli 6,8 g kalijevega hidrogen fosfata (KH₂PO₄) in 0,9 g natrijevega hidroksida (NaOH), ter dopolnili s prečiščeno vodo do oznake volumna ter merilno bučko postavili na magnetno mešalo. Po 30 minutah smo preverili pH medija. Preverjeni pH medija je moral biti v območju $6,8 \pm 0,05$.

3.3.3 DOLOČEVANJE VSEBNOSTI

Metoda: Uporabili smo tekočinski kromatograf visoke ločljivosti z UV detektorjem (HPLC). Za izvedbo analize smo uporabili naslednje pogoje:

Mobilna faza:	A: B = 50 : 50 (V/V) A: prečiščena voda : 1,0 M TFA pH 2,5 = 83 : 1 (V/V) B: metanol : acetonitril = 50 : 50 (V/V)
Kolona:	Kromasil 100 C18, 250 mm X 4,6 mm; 5 µm
Injiciranje:	10 µl
Pretok:	1,5 ml/min
Detekcija:	λ 240 nm

Priprava raztopine vzorca (RV2): Na osnovi mase 20 tablet smo določili povprečno maso tablet. V 250 ml merilno bučko smo natehtali 5 celih tablet ter z metanolom dopolnili do oznake volumna (RV). Vzorce smo 45 minut obdelovali na mehanskem stresalniku ter 2 minuti na ultrazvočni kopeli. Del disperzije (RV) smo centrifugirali pri najmanj 3500 obr./min (RV1). V 20 ml merilno bučko smo odpipetirali 2,0 ml raztopine vzorca (RV1) in dopolnili z mobilno fazo do oznake volumna (RV2).

Priprava raztopine standarda (RS1): V 20 ml merilno bučko smo natehtali približno 10 mg standarda karvedilola (RS) in ga raztopili v metanolu ter postavili za 5 minut na ultrazvočno kopel in nato dopolnili z metanolom do oznake volumna. V 20 ml merilno bučko smo odpipetirali 2,0 ml tako pripravljene raztopine (RS) in dopolnili do oznake volumna (RS1).

Analizo vsebnosti karvedilola v ogrodnih tabletah smo določili s HPLC, kjer smo v uravnotežen kromatografski sistem injicirali topilo in 5 zaporednih injiciranj standarda. Na podlagi ustreznosti kromatografskega sistema smo preverili ponovljivost sistema, teoretične prekate in faktor simetrije. Po preveritvi ustreznosti kromatografskega sistema smo na osnovi kromatogramov raztopine standarda izvedli kalibracijo za karvedilol z uporabo metode zunanjega standarda, ter injicirali raztopine vzorcev.

3.3.4 DOLOČEVANJE VELIKOSTI DELCEV

Metoda: Difrakcija laserskega žarka

Aparatura: Malvern Mastersizer 2000

Lomni količnik vzorca:	1 cm
Širina reže:	1,5
Absorbcijska:	0
Zatamnitev:	1 – 6 %
Jakost dodajanja:	70 %
Tlak:	2,5 bar
Čas meritve:	5 s

V programsko opremo smo vnesli podatke o vzorcu, pogoje meritev in posneli ozadje. Na pladenj smo nekaj milimetrov za režo nanесли 5 g vzorca ter zaprli pokrov celice in začeli z meritvijo. Kot rezultat smo podali povprečje treh meritev za posamezno velikost delcev (D_{10} , D_{50} , D_{90} in povprečje).

3.3.5 DOLOČEVANJE DELEŽA METOKSI IN HIDROKSI PROPOKSI SKUPIN

Metoda: Uporabili smo plinsko kromatografijo (GC), metodo notranjega standarda. Za izvedbo analize smo uporabili naslednje pogoje:

Kolona:	Polnjena: 20% DC 550 Stacionarna faza: 25% fenil, 75% metilpolisiloksan Polnilo: Chromosorb PAW Dolžina kolone: 1,8m Zunanji premer kolone: 3/16" Velikost delcev: 100-120 mesh
Nosilni plin:	helij
Pretok nosilnega plina:	13 ml/min
T kolone:	100 °C
T detektorja in injektorja:	200 °C
Referenčni pretok:	33 ml/min
Pretok nosilnega plina:	2 ml/min
Volumen injiciranja:	1 µl

Priprava internega standarda (IS): V 20 ml merilno bučko smo natehtali približno 600 mg standarda oktana in dopolnili z o-ksilenom do oznake volumna in premešali.

Priprava raztopine standarda (RS): V 5 ml vialo smo natehtali približno 0,08 g standarda adipinske kisline ter dodali 2,0 ml jodovodikove kisline. Vialo smo tesno zaprli s septo in z aluminijasto zaporo ter jo stehali skupaj z vsebino. Z injekcijsko brizgo smo dodali skozi septo 15-22 µl izopropil jodida in ponovno stehali vialo. Skozi septo smo z injekcijsko brizgo dodali še 45 µl metil jodida ter stehali vialo. Po tehtanju smo vialo dobro pretresli in pustili toliko časa, da sta se fazi ločili. Za injiciranje smo uporabili zgornji sloj.

Priprava raztopine vzorca (RV): V 5 ml debelostensko reakcijsko vialo smo natančno natehtali približno 65 mg vzorca, približno 0,08 g standarda adipinske kisline ter dodali 2,0 ml jodovodikove kisline. Vialo smo tesno zaprli s septo odporno na visoko temperaturo in pričvrstili z aluminijasto zaporo ter stehali vialo z vsebino. Tako

pripravljeno vialo smo močno stresali 30 sekund in jo položili v komoro segreto na 130 °C ter segrevali 1 uro. Prvih 30 minut segrevanja smo vsakih 5 minut vialo vzeli iz peči in v zapro vialo stresali 30 sekund. Po 6 stresanjih smo 30 minut pustili vialo v peči brez stresanja. Po 1 uri smo vialo ohladili na sobno T. Za injiciranje smo uporabili zgornjo plast.

V uravnotežen kromatografski sistem smo najprej injicirali topilo o-ksilen nato pa 5 zaporednih injiciranj raztopine standarda (RS) in posneli kromatograme. Na podlagi ustreznosti kromatografskega sistema smo preverili ponovljivost sistema (RSD) in koeficient ločbe (R) med vrhoma metiljodid/izopropil jodid in med vrhoma izopropil jodid/IS.

3.3.6 DOLOČEVANJE VISKOZNOSTI

Aparatura: Rotacijski viskozimeter Brookfield RVDV-III ULTRA

Temperatura: $20 \pm 0,1$ °C

Hitrost vrtenja: 60 obratov/min

V erlenmajerico smo natehtali količino vzorca, ki je bila ekvimolarna masi 10,0 g suhe snovi in dopolnili z vročo vodo do mase 500,0 g. Zaprto erlenmajerico smo stresali 20 minut pri 400 obratih/min toliko časa, da se je vzorec omočil in dispergiral. Z mešanjem smo nadaljevali še 30 minut na vodni kopeli pri T 10° C. Z mrzlo vodo smo dopolnili do mase 500 g. Viskoznost smo izmerili na rotacijskem viskozimetru po 2 minutah mešanja s hitrostjo 60 obr./min, ki mu je sledil 2 minutni premor, in to ponovili še dvakrat. Rezultat smo podali kot povprečje treh meritev.

3.4 ANALIZA REZULTATOV SPROŠČANJA

Za računanje kinetike (1. reda, Higucijev model in Korsmejer-Peppas model) in risanje grafov, računanje faktorja primerljivosti smo uporabili programsko opremo Microsoft Excel.

Za statistično obdelavo in računanje modelov multiple linearne regresije (MLR) smo uporabili programsko opremo Unscrambler verzija 10.3 (Camo).

3.4.1 Model sproščanja s kinetiko 1. reda

Kinetika 1. reda opisuje sproščanje iz FO, ki vsebujejo v vodi topna porozna ogrodja in sprostijo količino ZU, ki je proporcionalna količini nesproščene ZU, tako da se količina ZU na enoto zmanjša. Sproščanje ZU s kinetiko 1. reda opisuje naslednja enačba (52, 53):

$$\frac{dC}{dt} = -kC \quad \text{Enačba 1}$$

Enačbo 1 lahko izrazimo tudi kot:

$$\log C = \log C_0 - \frac{Kt}{2,303} \quad \text{Enačba 2}$$

Kjer je:

K	konstanta hitrosti sproščanja 1. reda (h^{-1})
C	količina ZU, ki se sprosti v času t
C_0	začetna količina ZU v raztopini
t	čas sproščanja

3.4.2 Higuchi model

Model temelji na Fickovem zakonu difuzije ZU iz polimernega ogrodja. Higuchijev model zahteva naslednje pogoje:

- začetna koncentracija ZU v ogrodju mora biti večja kot je topnost ZU,
- difuzija ZU poteka samo v eni razsežnosti,
- delci ZU so veliko manjši od debeline ogrodja,
- nabrekanje ogrodja in raztapljanje sta zanemarljiva,
- difuzija ZU je konstantna (zagotavlja dobre »sink« pogoje za sproščanje).

Model se uporablja za opis sproščanja iz FO s prirejenim sproščanjem iz ogrodnih tablet z vodotopnimi ZU in transdermalnih sistemov (52, 53).

Model opisuje enačba 3 (53):

$$M_t = A\sqrt{2C_{ini}DC_s t} \quad \text{Enačba 3}$$

Kjer je:

- M_t količina sproščene ZU v času t
- A površina, ki je izpostavljena mediju za sproščanje
- C_{ini} začetna koncentracija ZU, ki je višja od topnosti ZU v ogrodju
- $C_s:D$ difuzijski koeficient ZU v ogrodju
- t čas sproščanja

Higuch-ijev model lahko na splošno poenostavimo (52):

$$Q = K_H \times t^{1/2} \quad \text{Enačba 4}$$

Kjer je:

- K_H Higuchijeva konstanta hitrosti sproščanja
- Q delež sproščene ZU po času t

3.4.3 Korsmeyer-Peppas-ov model

Model se uporablja za preračun sproščanja ZU iz polimernih sistemov (52).

$$M_t/M_\infty = a t^n \quad \text{Enačba 5}$$

Kjer je:

- M_t delež sproščene ZU v času t
- M_∞ delež sproščene ZU v neskončnem času
- n določa mehanizem sproščanja (difuzijski eksponent)
- a konstanta sproščanja, ki vključuje strukturne in geometrijske značilnosti FO

t čas sproščanja

Če logaritmiramo enačbo 5, dobimo:

$$\log \frac{M_t}{M_\infty} = \log a + n \log t \quad \text{Enačba 6}$$

Odvisnost logaritma deleža ZU od logaritma časa je linearna funkcija. Eksponent n določa različne mehanizme sproščanja. Tabela 5 prikazuje vrednosti, ki veljajo za geometrijsko obliko valja (cilinder) (52, 53).

Tabela 5: Vrednosti za eksponent, sproščanja, mehanizem sproščanja in funkcija časa za cilindrično geometrijsko obliko (52).

Eksponent sproščanja (n)	Mehanizem sproščanja	Funkcija časa
0,5	Fickov transport	$t^{-0,5}$
$0,45 < n = 0,89$	ne-Ficov transport	t^{n-1}
0,89	"Case" II transport	0. red sproščanja
$< 0,89$	"Super case" II transport	t^{n-1}

3.4.4 Faktor podobnosti (f_2)

Faktor podobnosti je logaritmirana transformacija vsote kvadratov napak med testiranim vzorcem T_j in referenčnim vzorcem R_j v vseh točkah. f_2 izračunamo po naslednji enačbi:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + (1/m) \sum_{j=1}^m w_j [R_j - T_j]^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\} \quad \text{Enačba 7}$$

Kjer je:

- m število časovnih točk
- R_j referenčni vzorec
- T_j testiran vzorec
- W_j optimalni težni faktor (is optional weight faktor)

Profila sta si podobna, če je izračunana vrednost v območju med 50 in 100. Če sta si profila podobna, se vrednosti približata 100 in različna, ko se vrednost bliža 0. Izračun uporabe f_2 sta odobrili FDA in EMEA (52, 54).

4 REZULTATI IN DISKUSIJA

4.1 RAZVOJ FORMULACIJE OGRODNIH TABLET S KARVEDILOLOM

V prvi fazi preliminarnih testov smo si zadali dva cilja. Razviti in preučiti ustrezno formulacijo za izdelavo tablet s podaljšanim sproščanjem ter hkrati poiskati primeren medij za test sproščanja karvedilola iz izdelane FO. Za vzorce od LP-01 do LP-06 smo uporabili metodo vlažnega granuliranja. Vzorci so se med seboj razlikovali po deležu in tipu vgrajenega polimera HPMC. Glede na sestavo formulacije smo vgradili tip K100LV z nižjo nazivno viskoznostjo (100 mPas) ali K4M z višjo nazivno viskoznostjo (4000 mPas). Uporabili smo tudi kombinacijo obeh, v nekatere formulacije smo vgradili tudi kalcijev karbonat. Želeli smo preučiti kakšen je vpliv na profil sproščanja karvedilola, če uporabimo različne deleže polimera HPMC z nižjo ali višjo nazivno viskoznostjo ali kombinacijo obeh ter hkrati preveriti vpliv dodatka kalcijevega karbonata, ki velja za netopno polnilo, ki lahko ustvarja rahlo alkalno mikrookolje pri raztapljanju delcev ZU v ogrodju.

Podrobnejšo sestavo za posamezni vzorec prikazuje tabela 6, sam postopek izdelave tablet smo podrobneje predstavili v poglavju 3.3.1.

Tabela 6: Sestava tablet v mg na 1 tableto za vzorce LP-01, LP-02, LP-03, LP-04, LP-05, LP-06, ki smo jih izdelali z vlažnim granuliranjem in za vzorce LP-08, LP-09, LP-10, LP-11, ki smo jih naredili z direktnim tabletiranjem.

<i>Sestava:</i>	<i>LP-01, LP-08</i>	<i>LP-02, LP-09</i>	<i>LP-03, LP-10</i>	<i>LP-04</i>	<i>LP-05</i>	<i>LP-06,LP-11</i>
Karvedilol	25	25	25	25	25	25
HPMC K4M	24	24	40	0	0	0
HPMC K100LV	16	16	0	40	80	160
laktoza monohidrat 200 mesh	92,5	78,5	78,5	78,5	51,7	128,4
Aerosil 200	0,5	0,5	0,5	0,5	2,5	5
Mg stearat	2	2	2	2	0,8	1,6
Kalcijev karbonat	0	14	14	14	0	0
<i>Skupa:</i>	<i>160</i>	<i>160</i>	<i>160</i>	<i>160</i>	<i>160</i>	<i>320</i>

Na vzorcih pripravljenih s postopkom vlažnega granuliranja (vzorci od LP-01 do LP-06) smo izvedli test sproščanja v treh različnih medijih 0,1 M HCl, acetatni pufer pH 4,5 in acetatni pufer pH 5,5 na najmanj dveh tabletah na vzorec. Detekcijo smo izvedli z UV/VIS spektrofotometrijo v naslednjih časovnih točkah: 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 10.,

14. in 18. Ura sproščanja. Tabele v prilogi od 4 do 21 prikazujejo delež sproščenega karvedilola za posamezen vzorec, povprečje in RSD glede na vrsto medija za sproščanje. Pri določenih vzorcih smo zaradi večje variabilnosti rezultatov opravili test sproščanja na dodatnih paralelkah.

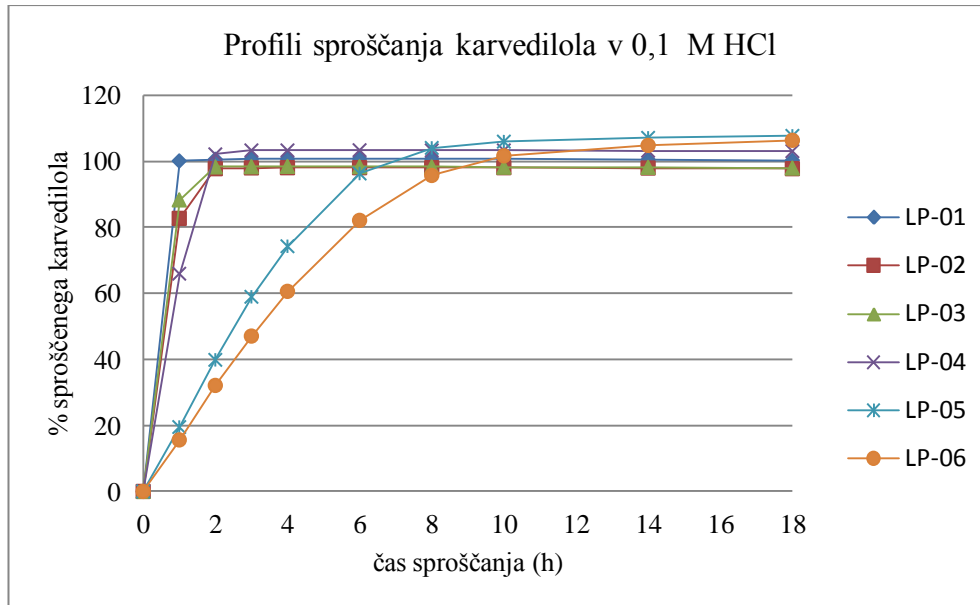
V nasprotju z literaturnimi podatki o topnosti karvedilola v 0,1 M HCl in v acetatnem pufri pH 4,5 (51, 55, 56) smo z eksperimentalnim delom dokazali, da je karvedilol dobro topen v 0,1 M HCl ter da medij 0,1 M HCl ni primeren za diskriminatorno vrednotenje sproščanja karvedilola iz tablet s podaljšanim sproščanjem, saj so profili sproščanja prehitri.

Slika 4 prikazuje rezultate sproščanja povprečnih vrednosti za vsak vzorec posebej v mediju 0,1 M HCl. Profili sproščanja, ki smo jih dobili za vzorce LP-01, LP-02, LP-03 in LP-04, so značilni za FO s takojšnjim sproščanjem in ne za FO s podaljšanim sproščanjem. Karvedilol se je iz tablet LP-01 v celoti sprostil že v prvi uri, kar je razvidno tudi iz slike 5, saj je po prvi uri sproščanja ostanek FO v sinkerju zanemarljiv. FO je v celoti razpadla, medtem ko se vzorci LP-02, LP-03 in LP-04 sproščajo primerljivo in dosežejo končni čas sproščanja po drugi uri.

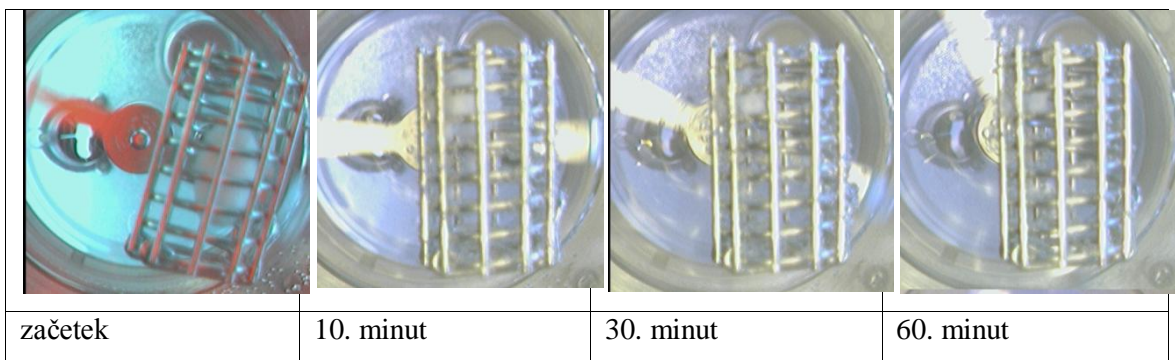
Z raztapljanjem karvedilola pride do velike poroznosti tablete, kar omogoča hitrejše raztapljanje topnega polnila laktoze. Delci polimera HPMC v ogrodju nimajo dovolj časa, da bi se dovolj hidratirali in tvorili ogrodje, ki bi zadržalo/upočasnilo sproščanje karvedilola. Ker se tablete razpustijo (slika 5), pride v začetni fazi do hitrejšega sproščanja karvedilola oz. do tako imenovanega »burst« efekta.

Najpočasnejša profila sta dosegla vzorca LP-05 in LP-06. Iz vzorca LP-05 se je ZU sprostila med 6. in 8. uro, medtem ko se je iz vzorca LP-06 sprostila dve uri kasneje. Vzorca LP-05 in LP-06 sta vsebovala večji delež polimera HPMC K100LV, ki predstavlja kar 50 % celotne mase tablete. Ostali vzorci so imeli v svoji formulaciji 25 % polimera HPMC K100LV ali HPMC K4M ali kombinacijo obeh. Vzorec LP-06 se od ostalih razlikuje tudi po velikosti in masi. Ocenili smo, da k najpočasnejšemu profilu za vzorec LP-06 doprinese površina tablete (za izdelavo tablet smo uporabili večji pečat), saj vsebuje večji relativni (50 %) in absolutni (160 mg) delež HPMC v primerjavi z ostalimi testiranimi vzorci. Slika 6 prikazuje vzorec LP-06 v štirih različnih časovnih točkah (začetek sproščanja ter po 1., 3. in 8. uri) v mediju 0,1 M HCl. Eksperimentalni

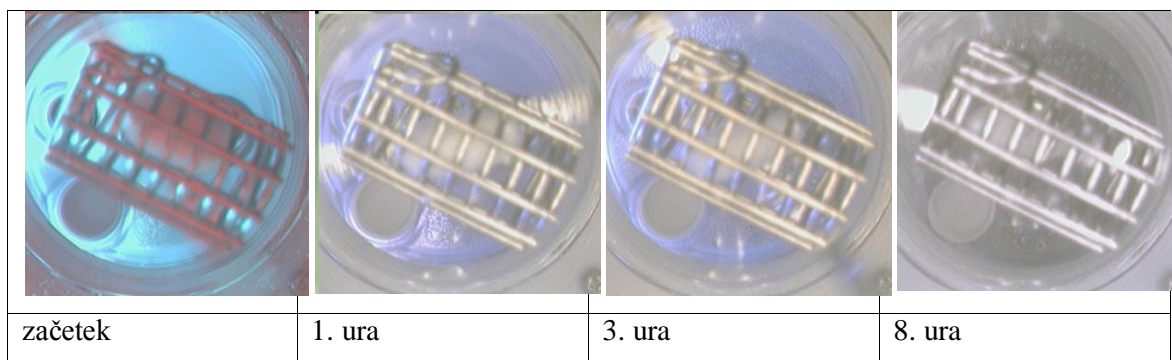
podatki in videonadzor sta potrdila, da se iz vzorca LP-06 sprošča ZU bistveno počasneje glede na vzorec LP-01.



Slika 4: Profili sproščanja karvedilola iz vzorcev tablet od LP-01 do LP-06 v mediju 0,1 M HCl.



Slika 5: Sproščanje vzorca LP-01 v mediju 0,1 M HCl v različnih časovnih točkah sproščanja (začetek, po 10. minutah, 30. minutah in 1. uri).



Slika 6: Sproščanje vzorca LP-06 v mediju 0,1 M HCl pri različnih časovnih točkah (začetek, po 1., 3. in 8. uri).

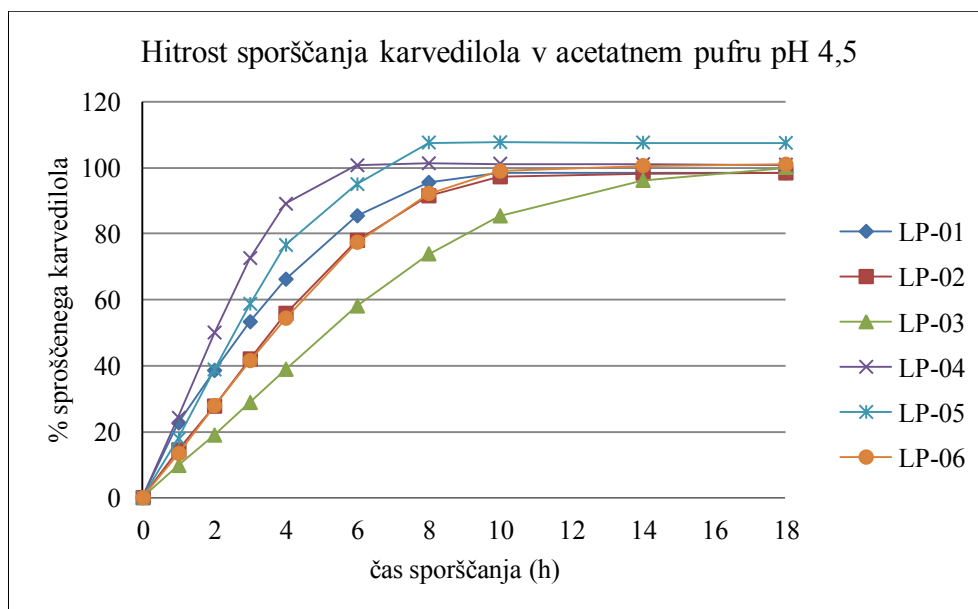
Pri primerjavi rezultatov med profili sproščanja v 0,1 M HCl in acetatnim pufru pH 4,5 smo dobili večje razlike pri istih vzorcih, saj so se z višanjem pH medija profili sproščanja upočasnili. Topnost karvedilola se je z višanjem pH znižala. HPMC je imel dovolj časa, da se je hidratiral in tvoril gel. Sproščanje vzorcev v acetatnem pufru pH 4,5 prikazuje slika 7. Iz nje je razvidno, da imata najhitrejši profil sproščanja vzorca LP-04 in LP-05. V oba vzorca smo vgradili isti tip HPMC K100LV z nižjo nazivno viskoznostjo. Med seboj se razlikujeta po deležu vgrajenega polimera HPMC K100LV. V vzorcu LP-04 je vgrajenega 25% polimera HPMC K100LV, medtem ko je v LP-05 vgrajenega 50% polimera HPMC K100LV. Vzorec LP-04 vsebuje še kalcijev karbonat in večji delež polnila laktoze glede na vzorec LP-05. Profil sproščanja za vzorec LP-04 je hitrejši v primerjavi z vzorcem LP-05. Vzorec LP-05 vsebuje večji relativni (50 %) in absolutni (80 mg) delež HPMC, ki tvori debelejši gelski sloj, kar vodi do počasnejše difuzije in počasnejšega profila sproščanja karvedilola iz FO oblike.

Najpočasnejši profil sproščanja ima vzorec LP-03, ki ima enako sestavo kot vzorec LP-04, le da smo tu vgradili polimer HPMC K4M, ki ima višjo nazivno viskoznost kot HPMC K100LV (vgrajen v LP-04). V vzorec LP-02 pa smo vgradili kombinacijo obeh tipov HPMC (15 % K4M in 10 % K100LV) in dobili »vmesni« profil hitrosti sproščanja karvedilola. Tukaj smo potrdili literaturni podatek, da višja kot je nazivna viskoznost HPMC počasnejše je sproščanje ZU iz hidrofilnega ogrodja (15).

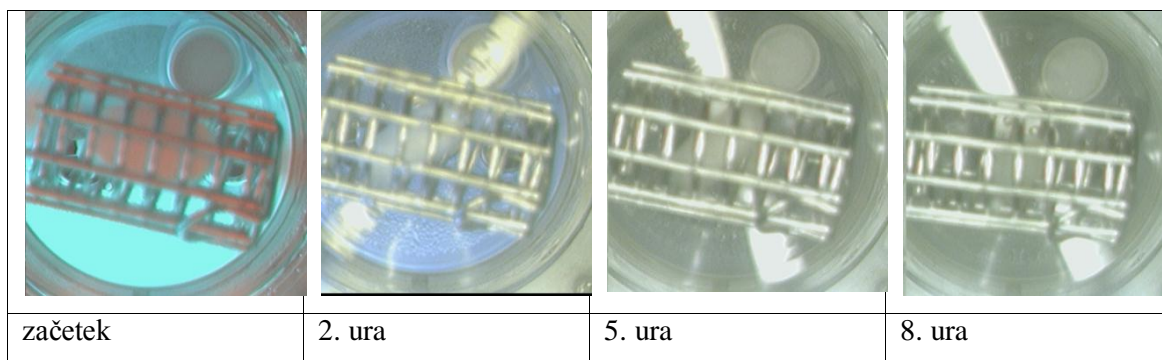
Vzorca LP-01 in LP-02 imata v svoji sestavi enak delež polimera HPMC K4M in L100LV, razlikujeta se v deležu in tipu polnila. Vzorec LP-01 vsebuje večji delež laktoze, medtem ko vsebuje vzorec LP-02 poleg laktoze še kalcijev karbonat. Hitrost sproščanja za vzorec LP-02 je počasnejša v primerjavi z vzorcem LP-01. K razliki med

hitrostjo profilov sproščanja doprinese poleg nižje vsebnosti topnega polnila laktoze še kalcijev karbonat, ki ustvarja alkalno mikrookolje, le-to pa upočasni sproščanje karvedilola, ki je slabše topen v alkalnem območju.

Vzorca LP-02 in LP-06 imata primerljiva profila sproščanja. V vzorec LP-06 smo vgradili 50 % polimera HPMC K100LV, medtem ko smo v vzorec LP-02 vgradili kombinacijo HPMC polimera K100LV in K4M, kalcijev karbonat ter 9 % več polnila laktoze. Slika 8 prikazuje sproščanje tablete za vzorec LP-06 na začetku ter po 2., 5. in 8. uri sproščanja v acetatnem pufru pH 4,5. Iz nje je razvidno, da v sinkerju po 8. uri ne opazimo več trdnih ostankov tablete, kar se ujema z eksperimentalno določenimi podatki, saj smo dosegli po 8. urah že več kot 90 % sproščenega karvedilola. Vzorec LP-06 ima počasnejši profil sproščanja v primerjavi z vzorcem LP-05. Razliko v profilu sproščanja pripisujemo večji količini HPMC v sestavi, saj vsebuje večji relativni in absolutni delež polimera HPMC. Difuzijska pot skozi nastali gelski sloj se podaljša, sproščanje karvedilol pa se upočasni.



Slika 7: Profili sproščanja karvedilola iz vzorcev tablet od LP-01 do LP-06 v acetatnem pufru pH 4,5.

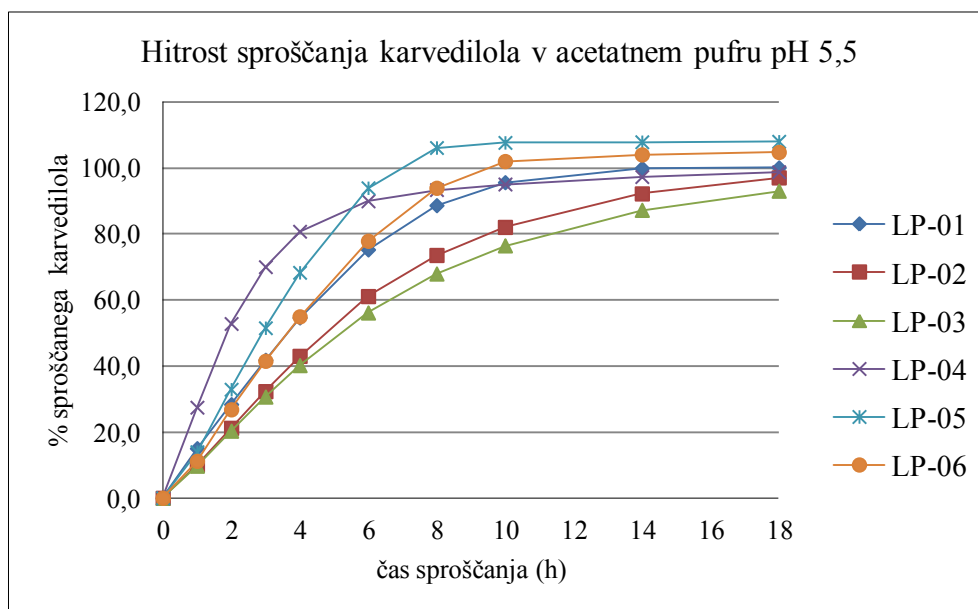


Slika 8: Sproščanje vzorca LP-06 v mediju acetatni pufer pH 4,5 v različnih časovnih točkah sproščanja (začetek, po 2., 5. in 8. uri).

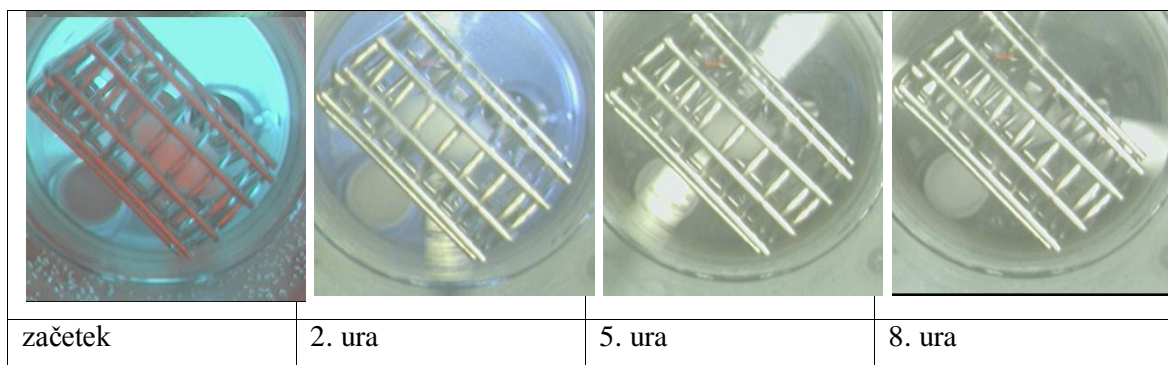
Iz eksperimentalnih rezultatov analiz sproščanja v acetatnem pufru pH 4,5 smo sklepali, da lahko vplivamo na sproščanje z deležem in tipom polimera HPMC (različne nazivne viskoznosti), ki ga vgradimo v FO. Opazili smo trend, da dobimo najhitrejše profile (LP-04, LP-05), če v FO vgradimo polimer z nižjo nazivno viskoznostjo K100LV, nato sledi kombinacija nižje viskoznega (K100LV) in višje viskoznega tipa (K4M) LP-01 in LP-02. Najpočasnejši profil sproščanja ima vzorec LP-03, ki ima v svoji sestavi vgrajen samo višje viskozni tip polimera HPMC K4M. Potrdili smo literaturni podatek, da z viskoznostjo polimera lahko vplivamo na profil sproščanja ZU (15, 20). Višja viskoznost tvori močnejši gelski sloj, ki upočasni difuzijo in erozijo ter posledično tudi sproščanje ZU iz FO.

Sproščanje izdelanih tablet smo za primerjavo analizirali tudi v acetatnem pufru pH 5,5. Rezultate sproščanja prikazuje slika 9. Iz primerjave je razvidno, da je vzorec LP-06 najbolj robusten, saj ima najmanjše sipanje med rezultati posameznih paralelek in je najmanj občutljiv na spremembe pH. To pripisujemo dejstvu, da ima v svoji formulaciji največ HPMC (tako absolutni kot relativni delež). Potrdili smo tudi literaturni podatek, da je karvedilol bolj topen pri nižjih pH kot pri višjih pH (51) saj so profili sproščanja hitrejši (LP-01, LP-02) ali primerljivi (LP-03) v acetatnem pufru pH 4,5 v primerjavi z acetatnim pufrom pH 5,5.

Na podlagi rezultatov sproščanja smo ocenili, da je najbolj primeren medij za raztapljanje karvedilola iz tablet s podaljšanim sproščanjem acetatni pufer pH 4,5, zato smo v nadaljevanju eksperimentalnega dela test sproščanja izvajali v mediju acetatni pufer pH 4,5.



Slika 9: Profili sproščanja karvedilola iz vzorcev tablet od LP-01 do LP-06 v mediju acetatnem pufru pH 5,5.

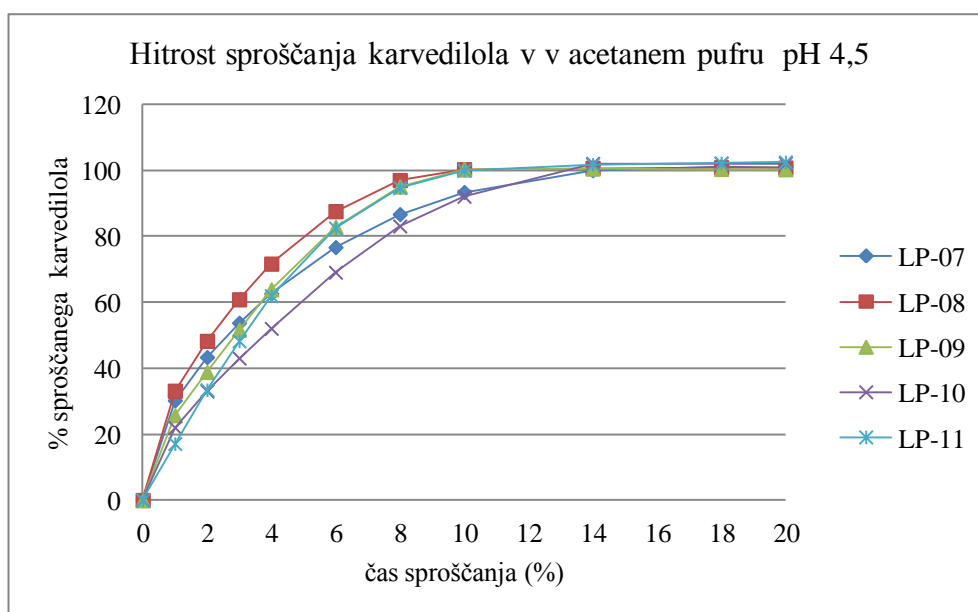


Slika 10: Sproščanje vzorca LP-01 v mediju acetatni pufer pH 5,5 v različnih časovnih točkah sproščanja (začetek, po 2., 5. in 8. uri).

V drugi fazi preliminarnih testov smo izdelali tablete s postopkom direktnega tabletiranja. Dodali smo novo sestavo tablet – vzorec LP-07, ki je vsebovala 25 % polimera HPMC K4M in nič kalcijevega karbonata. Vzorci LP-08, LP-09, LP-10 in LP-11 so imeli enako sestavo, kot vzorci, ki so bili izdelani z vlažnim granuliranjem (vzorci od LP-01 do LP-06). Sestavo vzorcev prikazujeta tabeli 1 in 3 v prilogi. Profile sproščanja pa slika 11. Ustreznost testa sproščanja smo preverili pod enakimi pogoji kot

prvih 6 vzorcev (od LP-01 do LP-06), le da smo tu spremljali čas sproščanja do 20. ure, analizo pa izvedli na najmanj treh tabletah. Rezultate hitrosti sproščanja prikazujejo tabele v prilogah od 22 do 27. Rezultati profilov sproščanja so primerljivi rezultatom prve faze preliminarnih testov, saj se kažejo podobne razlike v hitrosti sproščanja med posameznimi sestavami tablet (iste zakonitosti), s čimer smo še dodatno potrdili razlogo za nastale razlike v hitrosti sproščanja med posameznimi formulacijami.

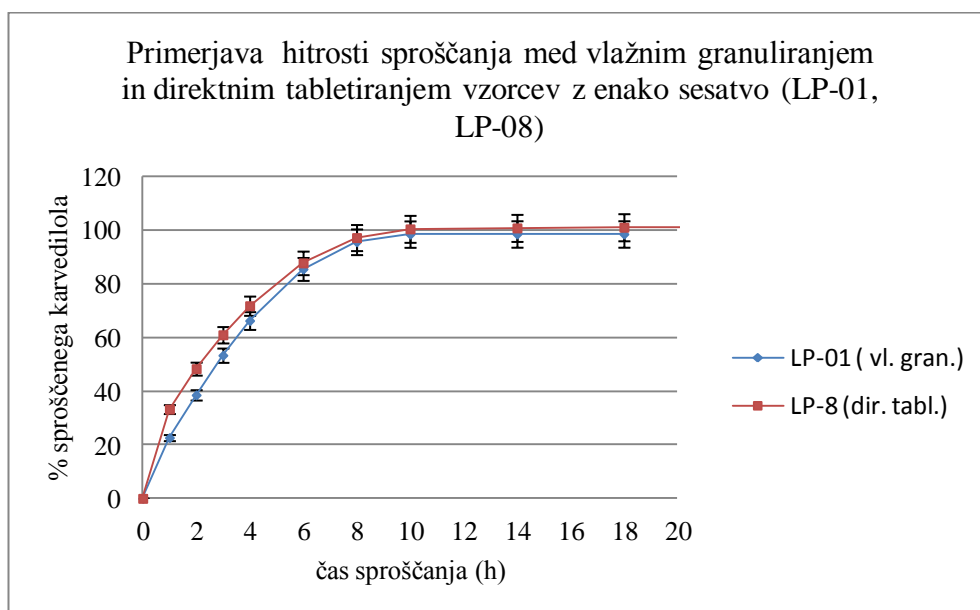
Na podlagi rezultatov drugega dela preliminarnih testov smo se odločili, da bomo za vse nadaljnje eksperimente uporabili vzorec LP-07, ki vsebuje samo en tip polimera HPMC z višjo nazivno viskoznostjo K4M.



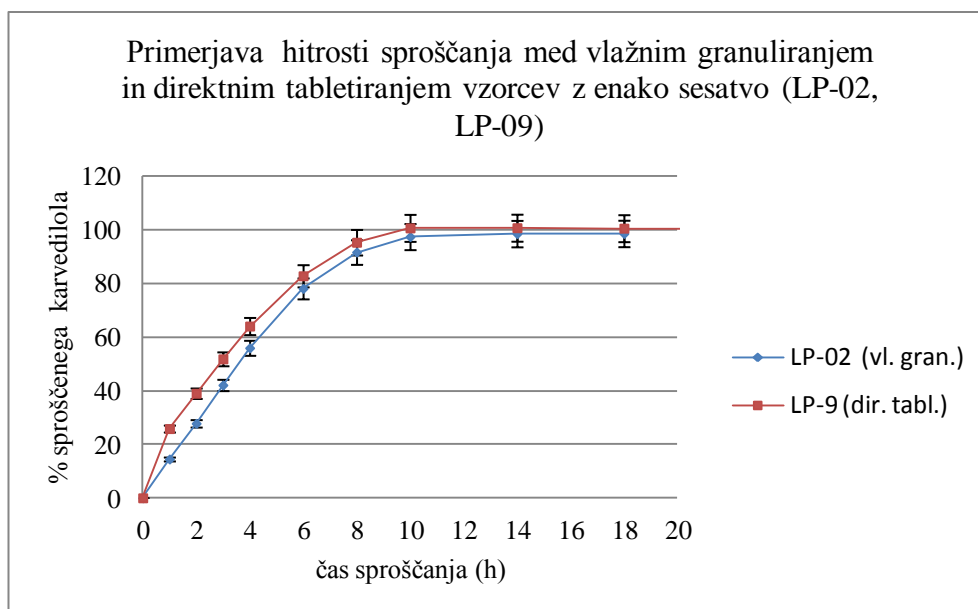
Slika 11: Profil sproščanja karvedilola za vzorce, ki smo jih izdelali s tehnološkim postopkom direktnega tabletiranja.

Slike od 12 do 15 prikazujejo bolj podrobno primerjavo v izdelavi tablete, ko smo vzorce izdelali z enako sestavo s postopkom vlažnega granuliranja in z direktnim tabletiranjem. Z analizami profila sproščanja smo dokazali, da so profili sproščanja tablet z direktnim tabletiranjem nekoliko hitrejši. Največje odstopanje je pokazal vzorec LP-03 oz. LP-10. Z dodatnimi analizami določevanja vsebnosti nekaterih izdelanih serij smo potrdili rezultate sproščanja. Podrobnejši rezultati analize vsebnosti so

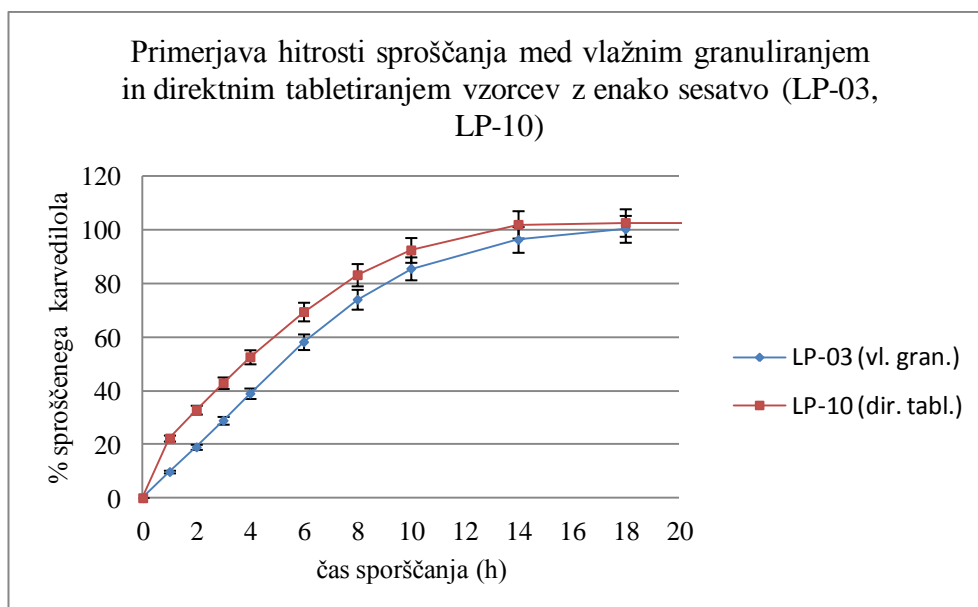
predstavljeni v nadaljevanju (poglavje 4.2). Na podlagi rezultatov sproščanja smo ocenili, da tehnološki postopek izdelave z direktnim tabletiranjem ali vlažnim granuliranjem priprave tabletne zmesi vpliva na profil sproščanja in tako potrdili literaturi podatek (34), ki pravi, da je sproščanje ZU iz hidrofilnih ogrodnih tablet, izdelanih z direktnim tabletiranjem hitrejša kot z vlažnim granuliranjem. Hitrejša hidratacija polimera v primeru postopka vlažnega granuliranja je posledica močenja polimera že v samem postopku izdelave granulata. Za nadaljnje eksperimente smo se odločili, da bomo v nadaljevanju izdelali vse tablete le s tehnološkim postopkom direktnega tabletiranja, ki je s stališča procesa izdelave enostavnejši.



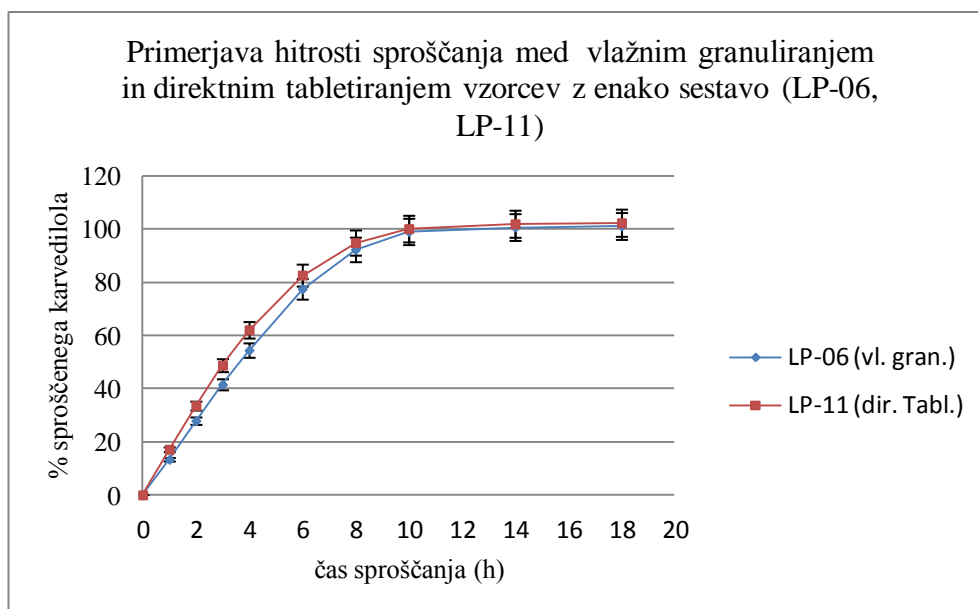
Slika 12: Primerjava profilov sproščanja karvedilola iz vzorcev LP-01 (izdelan z vlažnim granuliranjem) in LP-08 (izdelan z direktnim tabletiranjem) z enako sestavo.



Slika 13: Primerjava profilov sproščanja karvedilola iz vzorcev LP-02 (izdelan z vlažnim granuliranjem) in LP-08 (izdelan z direktnim tabletiranjem) z enako sestavo.



Slika 14: Primerjava profilov sproščanja karvedilola iz vzorcev LP-03 (izdelan z vlažnim granuliranjem) in LP-10 (izdelan z direktnim tabletiranjem) z enako sestavo.

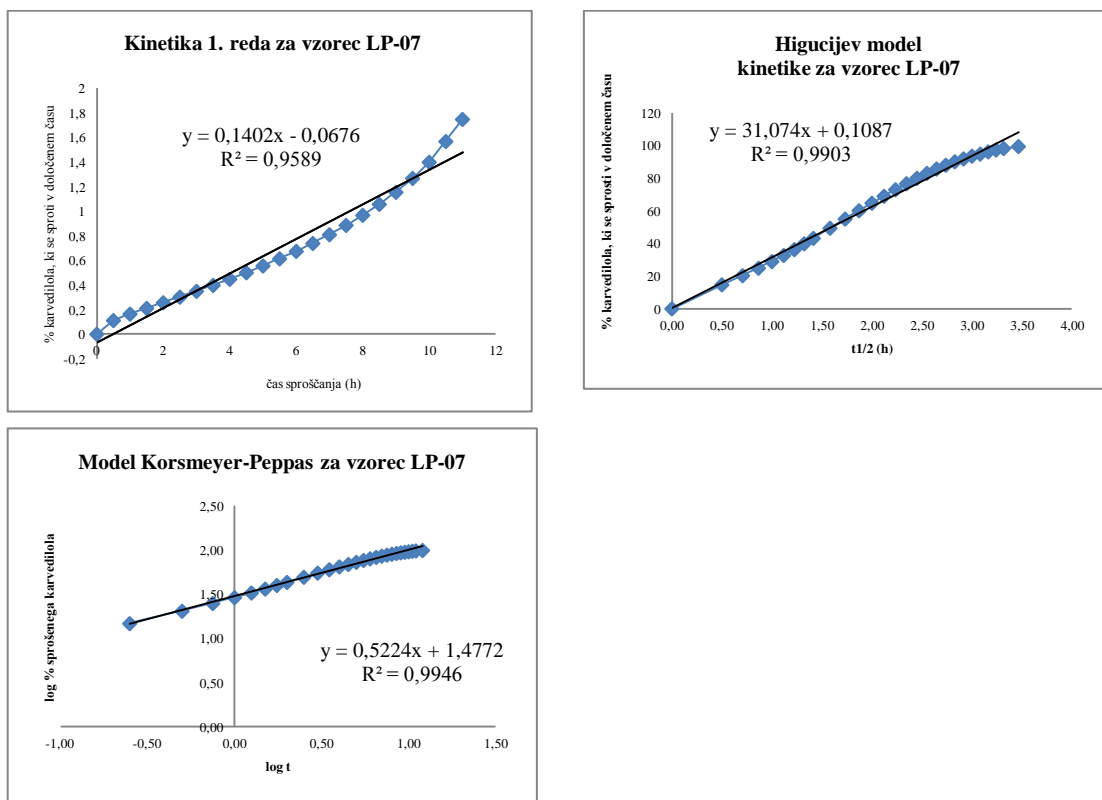


Slika 15: Primerjava profilov sproščanja karvedilola iz vzorcev LP-06 (izdelan z vlažnim granuliranjem) in LP-11 (izdelan z direktnim tabletiranjem) z enako sestavo.

4.1.1 ANALIZA KINETIKE SPROŠČANJA KARVEDILOLA

Za analizo kinetike sproščanja karvedilola iz tablet s podaljšanim sproščanjem smo izbrali modele kinetike 1. reda, Higucijev model in Korsmejer-Peppas model, ki se pogosto uporabljajo za izračune kinetike FO s podaljšanim sproščanjem. Kinetiko za vse tri modele smo izračunali le za vzorec LP-07, in sicer na podlagi rezultatov, ki smo jih podali v poglavju 4.1. Za izračun smo uporabili eksperimentalne podatke za čase sproščanja od začetka in do vključno 11. ure pri kinetiki 1. reda oz. do 12. ure za modela Higuci in Korsmejer-Peppas. Celotnega časovnega območja za izračun nismo uporabili, saj smo pri 12. uri v povprečju že dosegli 100 delež sproščanja karvedilola. Slika 16 prikazuje grafe za posamezen model za vzorec LP-07. Podali smo tudi izračune za linearno regresijsko premico ($Y=k*x+n$) ter Pearsonov korelacijski koeficienti (R^2) za posamezni model. Rezultate modelov R^2 smo primerjali med seboj in tako dokazali, da kaže najvišjo primerljivost eksperimentalnih podatkov Korsmejer-Peppas model ($R^2 = 0,9946$), saj ima dobro korelacijo (nad 0,99) med logaritmom sporočenega karvedilola in logaritmom časa sproščanja. Koeficient R^2 je pri kinetiki 1. reda nižji ($R^2 = 0,9589$), kar kaže na to, da je stopnja korelacije med časom sproščanja in logaritmom deleža

nesproščenega karvedilola nižja. Dobro korelacijo ($R^2 = 0,9903$) smo dobili tudi pri Higuchijevem modelu, ki je odvisen od kvadratnega korena časa ($t^{1/2}$) glede na delež sproščanja karvedilola. V nadaljevanju naloge smo tako za izračun kinetike uporabili model Korsmeyer-Peppas, saj je pokazal najboljše ujemanje R^2 med izbranimi testiranimi modeli.



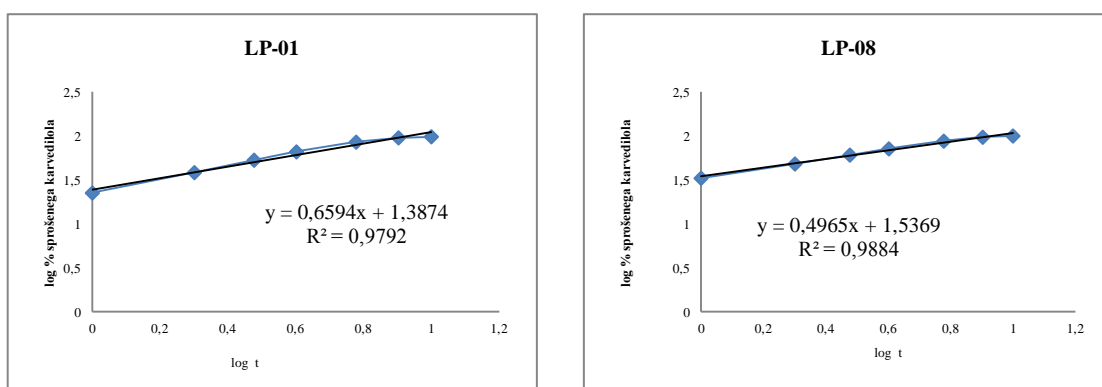
Slika 16: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola za vzorec LP-07 z modelom kinetike 1. reda, Higuchijev modelom in Korsmeyer-Peppas modelom.

Pri preučevanju kinetike vzorcev tablet smo primerjali sestavo vzorca in pogledali kinetiko sproščanja, če vzorce izdelamo z vlažnim granuliranjem ali direktnim tabletiranjem. Slike 17, 18, 19 in 20 prikazujejo linearne regresijske premice in R^2 za vsak vzorec posebej.

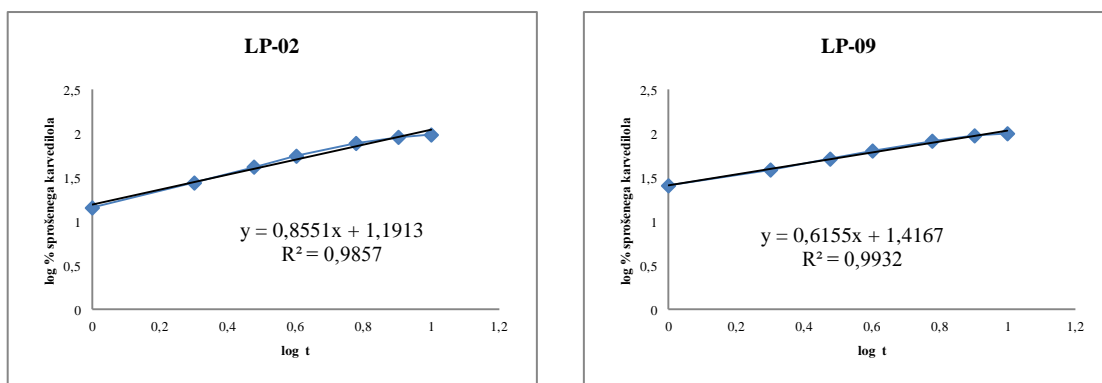
Pri vzorcih LP-09 in LP-10, ki sta bila izdelana z direktnim tabletiranjem, ter vzorcu LP-03, ki je bil izdelan s postopkom vlažnega granuliranja, znaša R^2 vsaj 0,9932 (slike 18, 19, 20 in 21), kar kaže na zelo dobro ujemanje kinetike sproščanja. Vzorci LP-01,

LP-02 LP-06, izdelani z vlažnim granuliranjem, in vzorca LP-08 in LP-11 izdelana z direktnim tabletiranjem, imajo vrednosti R^2 v območju med 0,9884 in 0,9787, kar kaže na slabše ujemanje kinetike sproščanja po metodi Korsmeyer-Peppas.

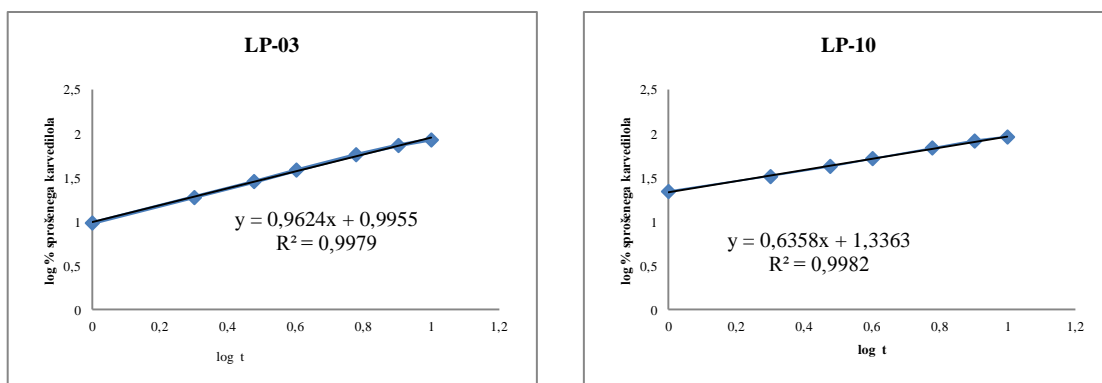
EkspONENT n služi za napovedovanje vrste sproščanja. V našem primeru smo dobili dve skupini. Za vzorec LP-09 izdelan z direktnim tabletiranjem n znaša 0,6615, za vzorec LP-03 izdelanim z vlažno granulacijo pa 0,9624, kar pomeni, da na sproščanje vplivata dva procesa, in sicer proces difuzije in proces erozije. Vrednosti za vzorca LP-08 (slika 18) in LP-07 (slika 17) izdelanima z direktnim tabletiranjem se najbolj približata vrednosti 0,5, kar pomeni, da proces sproščanja poteka predvsem z difuzijo.



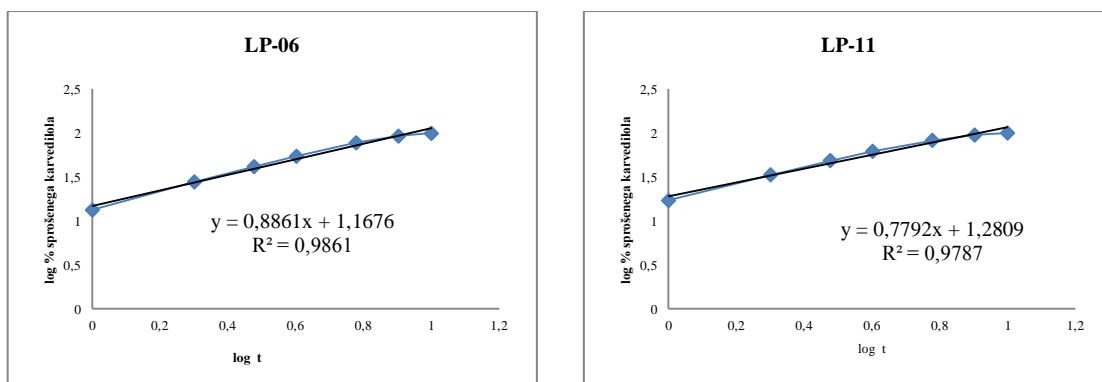
Slika 17: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola z modelom Korsmeyer-Peppas za vzorec LP-01 izdelan s postopkom vlažnega granuliranja v primerjavi z vzorcem LP-08, ki je izdelan s postopkom direktnega tabletiranja.



Slika 18: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola z modelom Korsmeyer-Peppas za vzorec LP-02 izdelan s postopkom vlažnega granuliranja v primerjavi z vzorcem LP-09, ki je izdelan s postopkom direktnega tabletiranja.



Slika 19: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola z modelom Korsmeyer-Peppas za vzorec LP-03 izdelan s postopkom vlažnega granuliranja v primerjavi z vzorcem LP-10, ki je izdelan s postopkom direktnega tabletiranja.



Slika 20: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola z modelom Korsmeyer-Peppas za vzorec LP-06 izdelanim s postopkom vlažnega granuliranja v primerjavi z vzorcem LP-11, ki je izdelan s postopkom direktnega tabletiranja.

4.1.2 VPLIV POLNIL

Iz slike 21 je razvidno, da dodatno vgrajena polnila vplivajo na profil sproščanja, saj so profili nižji (vzorci LP-10, LP-12, LP-13 in LP-14). Vzorec LP-07, ki nam je služil za primerjavo in ni imel vgrajenega nobenega dodatnega polnila, je imel najvišji profil sproščanja. Slike 22, 23 in 24 prikazujejo posnetek sproščanja v časovnih točkah (30 minut, 5. 12. in 18. ura) za vzorce LP-10, LP-12 in LP-13. Iz posnetkov je razvidno, da so ostanki v sinkerju primerljivi med urami.

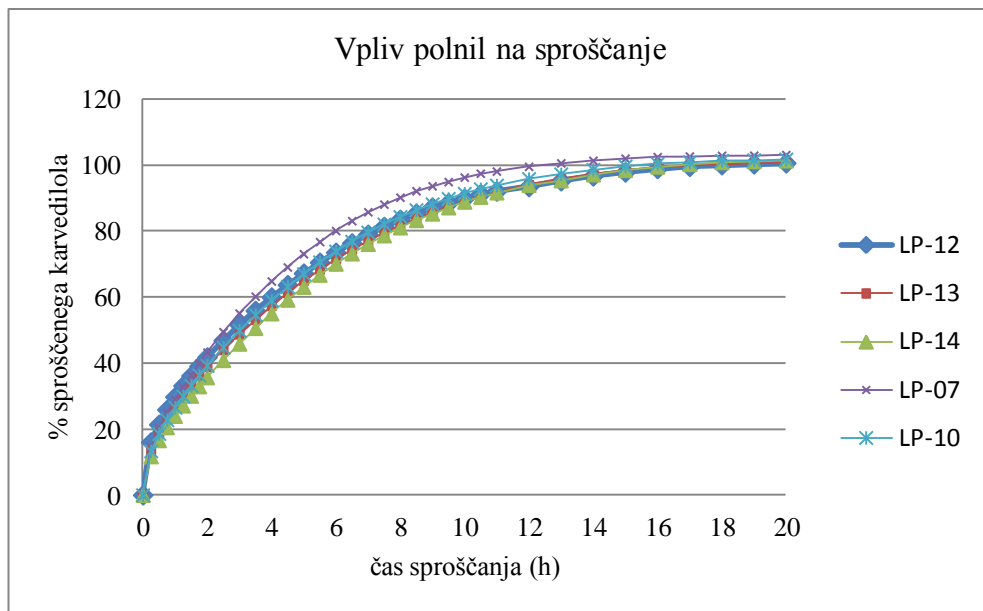
Vzorec LP-14 ima v svoji sestavi poleg polimera HPMC vgrajen netopen polimer etil celulozo. Med vsemi vzorci je pokazal najnižji profil sproščanja. Za etil celulozo velja, da je eden od najpomembnejših polimerov za izdelavo sistemov z nadzorovanim sproščanjem. V vodi je netopna, pH-neodvisna in izkazuje nizko prepustnost vode. Pogosto se uporablja v kombinaciji z drugimi polimeri kot so gastrozistentni Eudragit® L ali topen v vodi Kollicoat® IR, mešanice z drugimi vodotopnimi celuloznimi derivati kot sta HPMC in HPC. Zaradi svoje lipofilne lastnosti v takem sistemu upočasnjuje vdor vode in sproščanje zdravilne učinkovine, kar se odraža v nižji hitrosti sproščanja (25).

Primerljivo nižje profile smo dobili tudi pri ostalih vzorcih. LP-10, ki je imel v svoji sestavi kalcijev karbonat, LP-13 brezvodni kalcijev hidrogen fosfat in LP-12 mikrokristalno celulozo. Brezvodni kalcijev hidrogen fosfat in kalcijev karbonat sta netopni polnili, lahko dajeta šibko alkalno reakcijo oz. ustvarjata rahlo alkalno makrookolje pri raztapljanju delcev učinkovine v ogrodju in s tem znižata topnost karvedilolu. Zato je pri teh poizkusih hitrost sproščanja nižja kot pri LP-07, ki v svoji sestavi nima nobenega od dveh naštetih polnil. Tudi mikrokristalna celuloza ima »zaviralen« učinek na sproščanje v primerjavi z LP-07, saj v formulaciji pomaga pri transportu vode v ogrodje. Zaradi tega polimer HPMC hitreje nabreka ter tako difuzijska bariera hitreje nastaja in je profil sproščanja počasnejši.

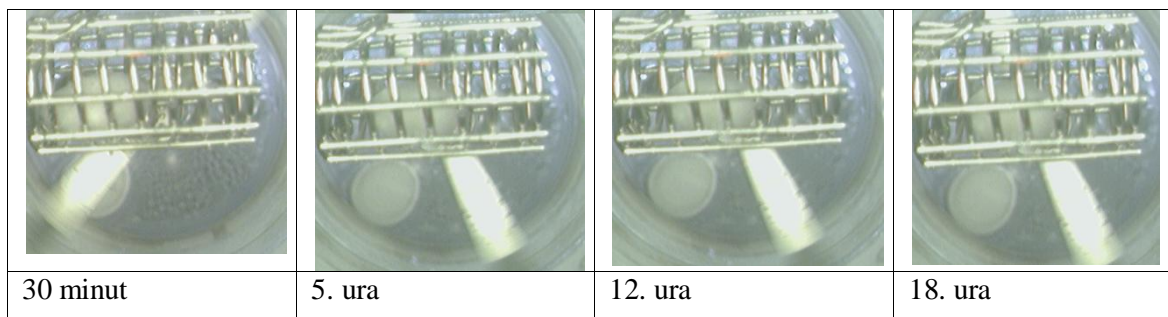
S faktorjem primerljivosti (f_2) smo med vzorci LP-10, LP-12, LP-13 in LP-14 naredili primerjavo na vzorec LP-07 in dokazali, da so profili sproščanja primerljivi. Glede na izračun je z vzorcem LP-07 najbolj primerljiv vzorec LP-12, ki ima v svoji sestavi mikrokristalno celulozo, najmanj pa vzorec LP-10, ki ima v sestavi kalcijev karbonat. Izračunane vrednosti f_2 za vzorce so naslednje:

- LP-10 : LP-07 50,1
- LP-12: LP-07 64,5
- LP-13: LP-07 58,8
- LP-14: LP-07 54,6

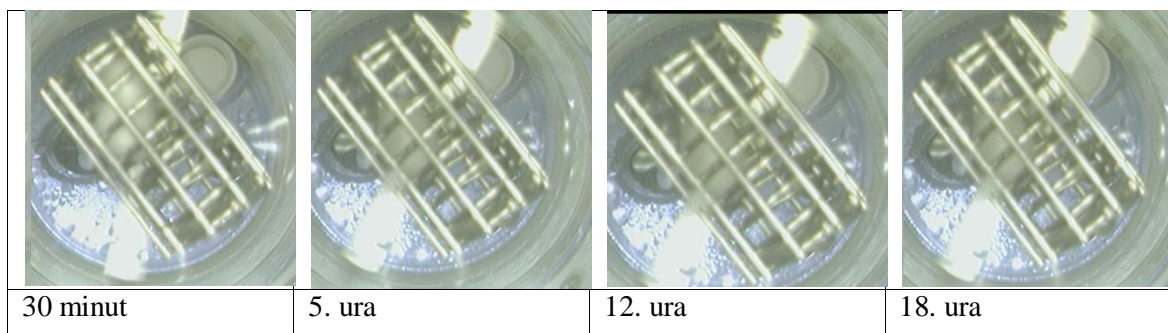
Za preračun f_2 nismo uporabili vseh testiranih časovnih točk sproščanja, uporabili smo le časovne točke do vključno 12. ure, ko smo že dosegli končni čas sproščanja.



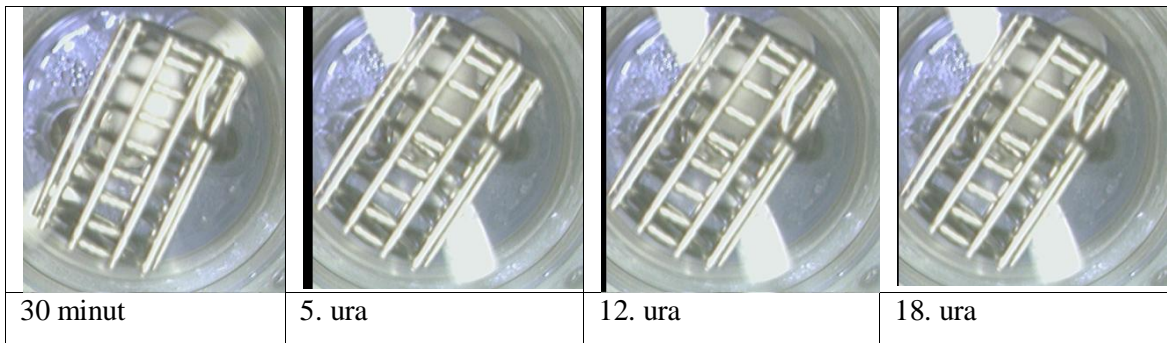
Slika 21: Profili sproščanja za vzorce LP-07, LP-10, LP-12, LP-13 in LP-14.



Slika 22: Sproščanje vzorca LP-10 v mediju acetatni puffer 4,5 v različnih časovnih točkah sproščanja (30 minut, po 5., 12. in 18. uri).

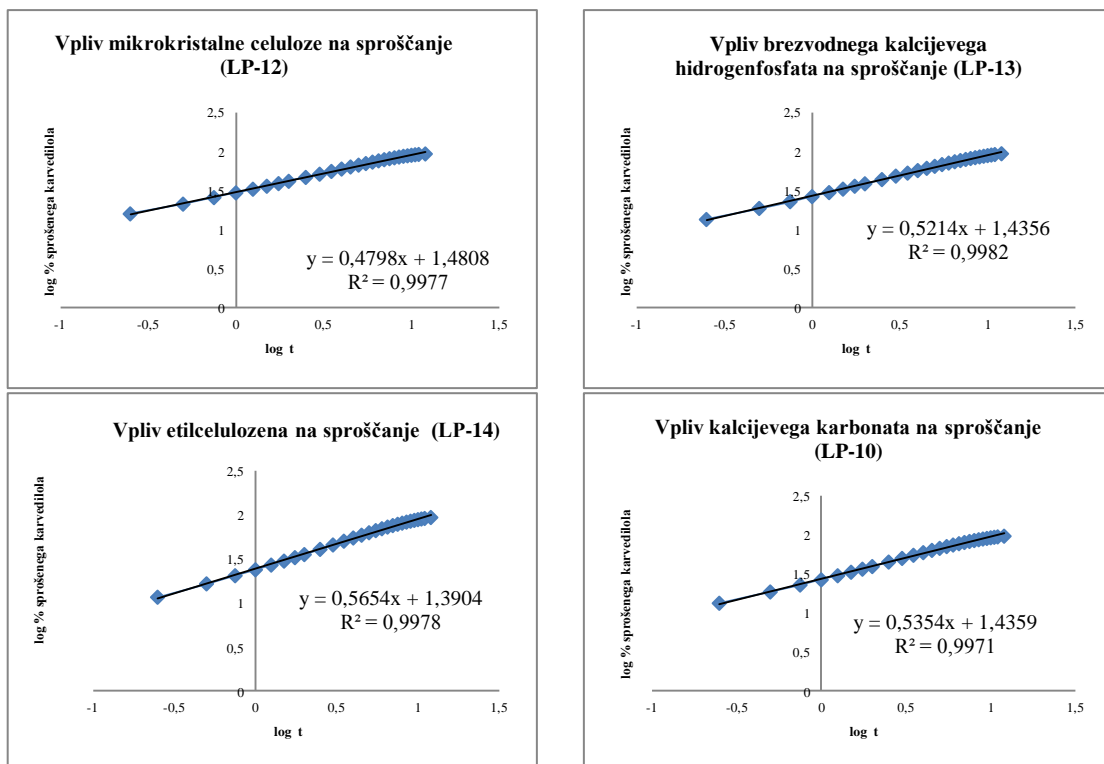


Slika 23: Sproščanje vzorca LP-12 v mediju acetatni puffer 4,5 v različnih časovnih točkah sproščanja (30 minut, po 5., 12. in 18. uri).



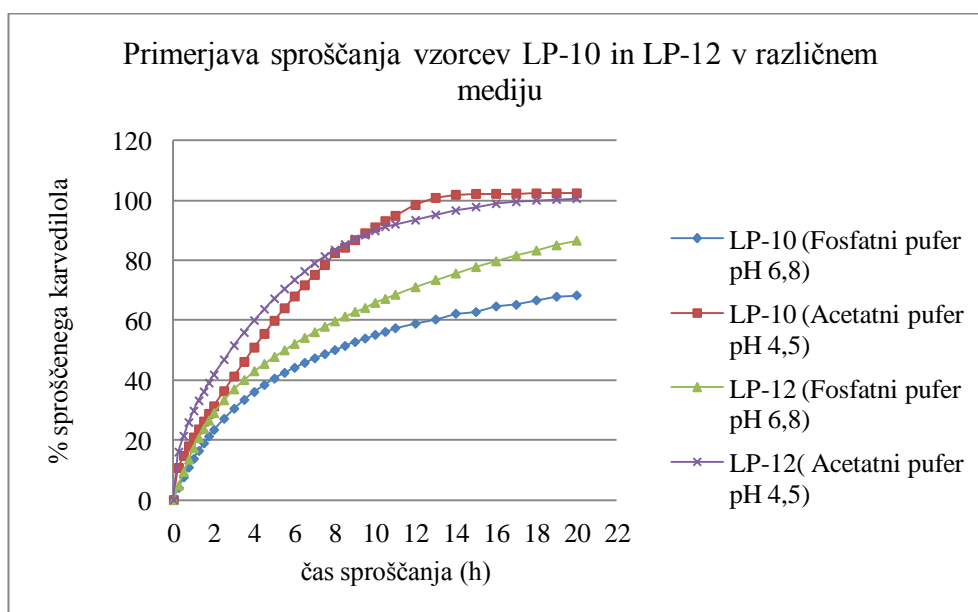
Slika 24: Sproščanje vzorca LP-14 v mediju acetatni pufer 4,5 v različnih časovnih točkah sproščanja (30 minut, po 5., 12. in 18. uri).

Primerjali smo tudi kinetiko sproščanja eksperimentalnih podatkov preračunane po modelu Korsmeyer-Peppas med vzorci LP-07 (slika 16), LP-10, LP-12, LP-13 in LP-14 (slika 25). R^2 je med vzorci primerljiv. Vrednosti nihajo v območju od 0,9946 za vzorec LP-07 do 0,9982 za vzorec LP-13, medtem ko eksponent n niha v območju od 0,4797 za vzorec LP-12 do 0,5654 za vzorec LP-14.



Slika 25: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola v mediju acetatni pufer pH 4,5 z modelom Korsmeyer-Peppas za vzorce LP-10, LP-12, LP-13 in LP-14.

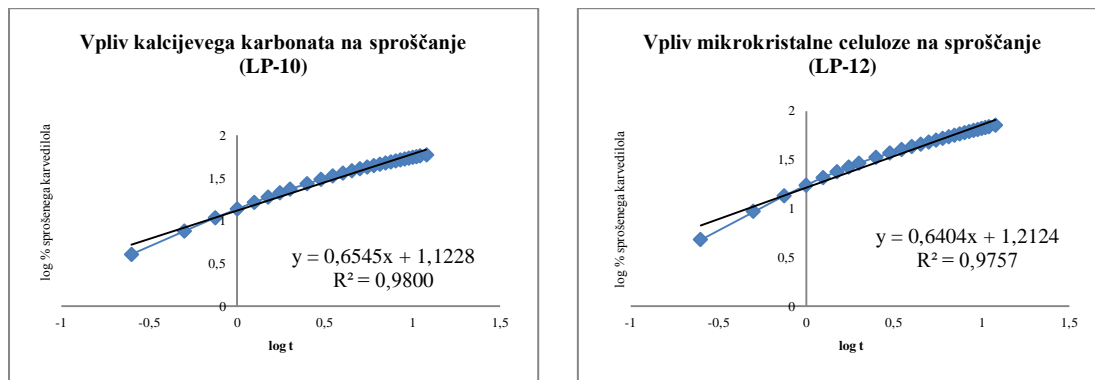
Za vzorca LP-10 in LP-12 smo naredili tudi profil sproščanja v fosfatnem pufru pH 6,8, deleže sproščene karvedilola v vseh časovnih točkah prikazujeta tabeli 31 in 32 v prilogah. Slika 26 prikazuje primerjavo profilov sproščanja vzorcev v acetatnem pufru pH 4,5 in fosfatnem pufru pH 6,8. Primerjalno vrednotenje sproščanja v acetatnem pufru pH 4,5 in fosfatnem pufru pH 6,8 smo naredili izključno za primerjavo, kako vplivamo na profil sproščanja in na končni čas sproščene karvedilola, če zvišamo pH medija med vzorcema LP-10, ki ima v svoji sestavi bazični kalcijev karbonat, s katerim vplivamo na pH v mikrookolju in vzorec LP-12, ki ima v sestavi netopno in pH neodvisno mikrokristalno celulozo. Dokazali smo, da z višanjem pH medija upočasnimo profil sproščanja za oba vzorca. K nižjem profilu sproščanja za vzorec LP-10 doprinese kalcijev karbonat, ki poleg medija vpliva na topnost karvedilola, saj jo upočasnjuje. Na počasnejši profil sproščanja vzorca LP-12 vpliva le medij fosfatni pufer pH 6,8.



Slika 26: Primerjava profilov sproščanja v mediju acetatni pufer pH 4,5 in fosfatni pufer pH 6,8 za vzorca LP-10 in LP-12.

Primerjali smo tudi kinetiko sproščanja preračunane po modelu Korsmeyer-Peppas med vzorcema LP-10 in LP-12 (slika 27). R^2 znaša 0,9757 za vzorec LP-12 in 0,9800 za vzorec LP-10, kar kaže na dobro, a ne popolno ujemanje modela Korsmeyer-Peppas za

fosfatni pufer pH 6,8. Eksponent n niha v območju 0,65, kar nakazuje, da sproščanje poteka po obeh postopkih z difuzijo in erozijo.



Slika 27: Primerjava kinetike sproščanja karvedilola v mediju fosfatni pufer pH 6,8 z modelom Korsmeyer-Peppas za vzorca LP-10 in LP-12.

4.1.3 PONOVLJIVOST POSTOPKA DIREKTNEGA TABLETIRANJA IN ANALIZE HITROSTI SPROŠČANJA

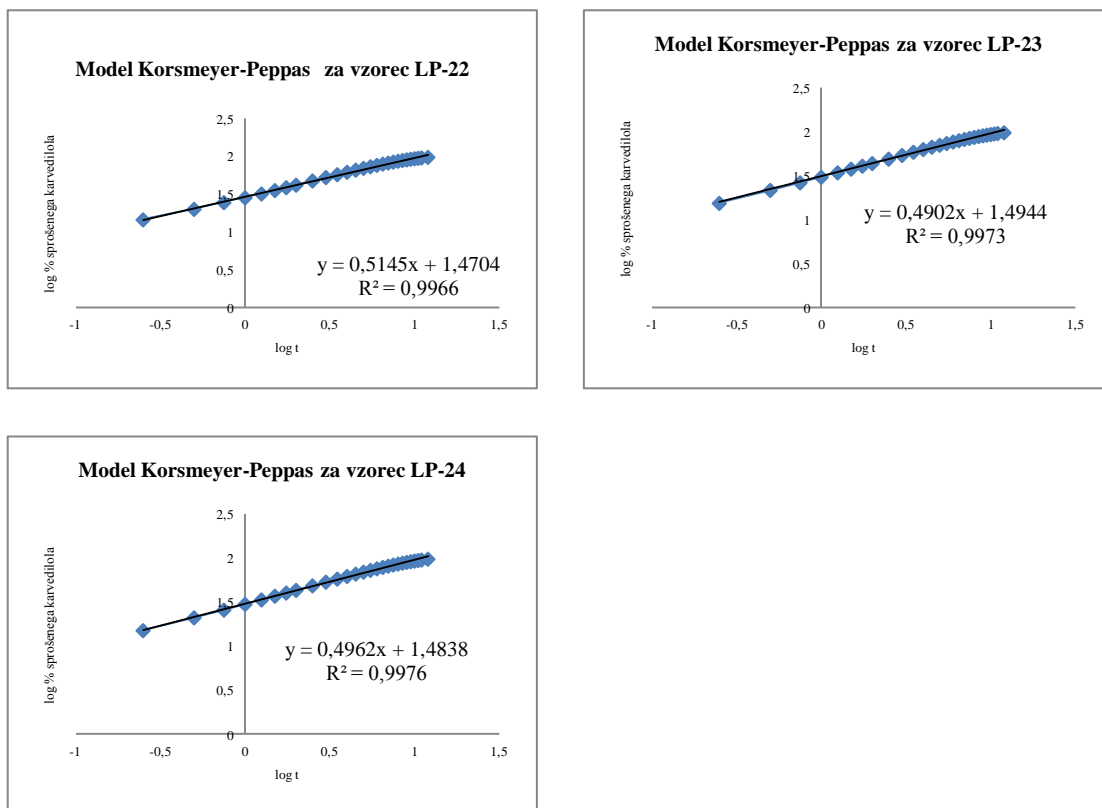
Za preverjanje ponovljivosti postopka direktnega tabletiranja smo izdelali 3 serije tablet: LP-22, LP-23 in LP-24 pod enakimi pogoji tabletiranja in z enakimi kontrolnimi številkami vstopajočih surovin. Sestava izdelanih tablet prikazuje tabela 3 v prilogah. Rezultate profilov sproščanja pa prikazujejo tabele 34, 35 in 36 v prilogi. Eksperimentalni rezultati profilov sproščanja so pokazali, da imamo zelo ponovljiv tehnološki postopek, kar smo potrdili tudi z izračunom RSD med navedenimi tremi poizkusi tablet. Vrednosti RSD, ki jih prikazuje tabela 37 v prilogah, so zelo nizke in se gibljejo v območju med 0,2 – 3,8 %.

S faktorjem primerljivosti (f_2) smo med vzorci LP-22, LP-23 in LP-24 dokazali, da so profili sproščanja zelo primerljivi. Izračunane vrednosti f_2 za vzorce so naslednje:

- LP-22 : LP-23 90,4
- LP-22 : LP-24 93,7
- LP-23 : LP-24 93,1

Tudi tukaj smo za preračun f_2 , uporabili le časovne točke do vključno 12. ure, ko smo že dosegli končni čas sproščanja.

Izračunali smo tudi kinetiko sproščanja za vsak vzorec posebej, kar prikazuje slika 28. Iz slike 28 je razvidno, da je R^2 med vzorci zelo primerljiv. Ravno tako je primerljiv eksponent n , ki je v območju $\sim 0,5$, kar potrjuje, da gre za difuzijsko nadzorovan proces sproščanja.



Slika 28: Kinetika sproščanja izračunana po modelu Korsmeier-Peppas za vzorce LP-22, LP-23 in LP-24.

4.2 DOLOČEVANJE VSEBNOSTI KARVEDILOLA V IZDELANIH TABLETAH

Vsebnost na vzorcih LP-01, LP-03, LP-07, LP-08 in LP-10 smo določili za primerjanje preveritev količine vgrajene ZU v izdelanih tabelah. Vzorci so se med seboj razlikovali po načinu izdelave in sestavi tablet. LP-01 in LP-03 sta bila izdelana s postopkom vlažnega granuliranja v hitrem mešalniku, medtem ko smo ostale vzorce izdelali s postopkom direktnega tabletiranja. Vzorca LP-01 in LP-08 imata enako sestavo, ravno tako LP-03 in LP-10. Med seboj se razlikujejo le po načinu izdelave. Potrdili smo, da s

postopkom izdelave ne vplivamo na določeno vsebnost ZU v tabletah. Tabela 7 prikazuje povprečje vsebnosti dveh paralelk.

Tabela 7: Delež vsebnosti za nekatere vzorce podani za dve paralelki.

Vzorec:	% dveh paralelk	RSD (%)
LP-01	100,4	0,1
LP-03	99,5	1,5
LP-07	101,8	0
LP-08	102,8	0,8
LP-10	101,4	1,1

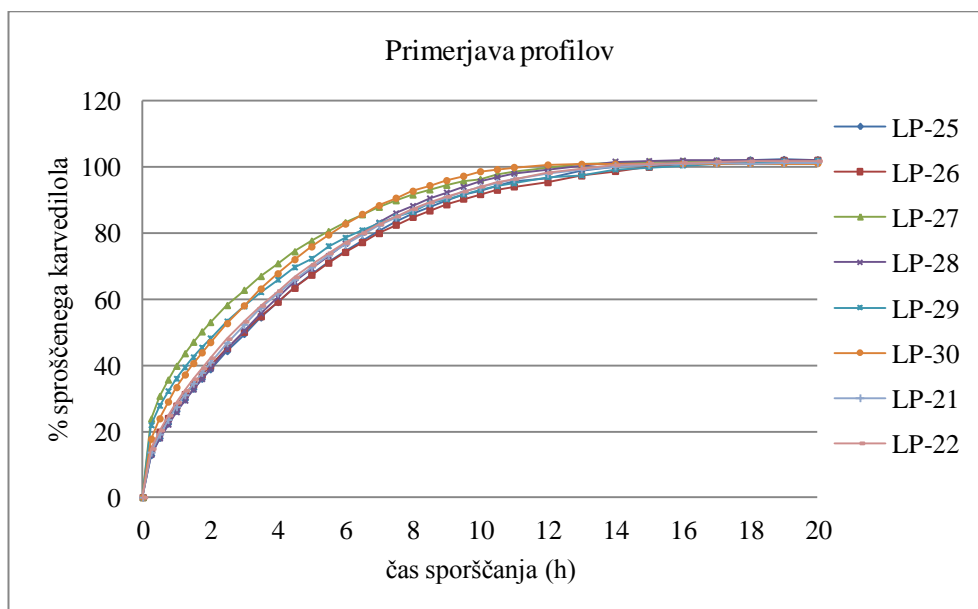
4.3 PREUČEVANJE VPLIVA LASTNOSTI HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE NA SPROŠČANJE KARVDILOLA

Za preučevanje vpliva lastnosti HPMC na sproščanje karvedilola smo izbrali 8 serij polimera HPMC K4M. Primerjali smo velikost delcev, stopnjo substitucije in viskoznost. Meritve naštetih parametrov smo za vseh 8 serij HPMC K4M izvedli sami. V nadaljevanju smo podali rezultate in primerjave za vsak parameter med različnimi serijami istega substitucijskega tipa HPMC K4M. Združene rezultate meritev prikazuje tabela 8. Kako posamezen parameter (metoksi in hidroksipropoksi skupine, različne velikosti delcev in viskoznost HPMC K4M) vpliva na profil sproščanja v danih okoliščinah nismo mogli določiti, saj se hkrati spreminja več parametrov pri vsaki izdelani seriji. Rezultati v poglavjih 4.3.1, 4.3.2 in 4.3.3 so zato podani zgolj informativno. Glede na določene in pregledane rezultate analiz profilov sproščanja ocenjujemo, da spremembe v profilu sproščanja ni mogoče pripisati le enemu parametru, saj se je sočasno spreminjalo več parametrov. Pri vzorcih LP-21, LP-22, LP-25, LP-26, LP-27, LP-28, LP-29 in LP-30 smo uporabili enako sestavo, kot jo prikazuje tabela 3 v prilogi. Pri vsaki seriji smo torej spremenili le vstopajočo kontrolno število (serijo) polimera HPMC tipa K4M.

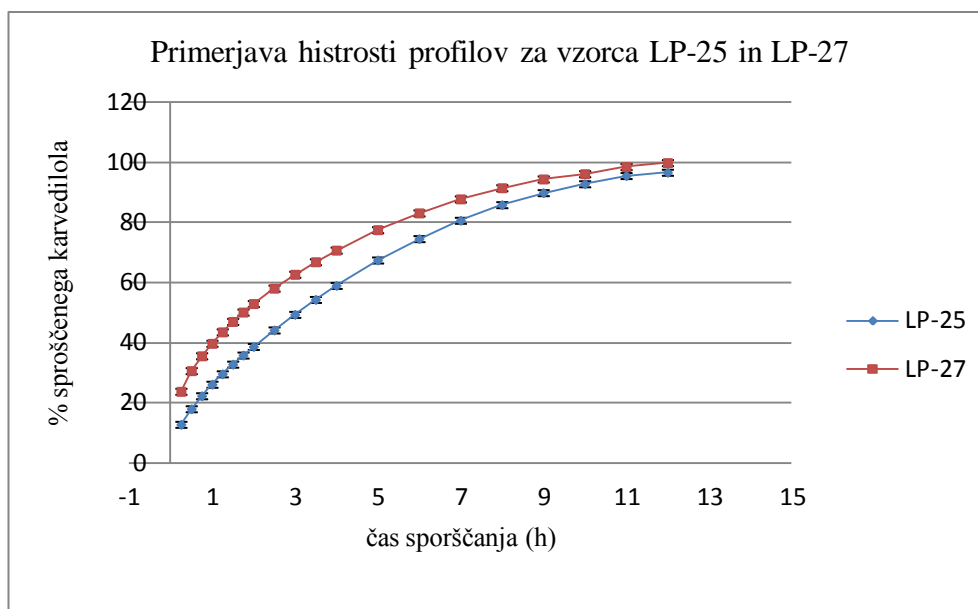
Tabela 8: Posamezne vrednosti za delež metoksi in hidrokispropoksi skupin, porazdelitev velikosti delcev in viskoznost za vsako serijo HPMC.

vzorec tablet	LP-21	LP-22	LP-25	LP-26	LP-27	LP-28	LP-29	LP-30
serija HPMC	1K21012N02	1K14012N02	YA07012N01	XL27012N02	YE25012N01	YC17012N02	YA06012N02	XK03012N02
parameter- navidezna viskoznost (mPas)	2900	3082	2564	3696	2933	2227	2324	2440
skupine - metoksi (%)	23	22,9	23,2	22,7	22,9	22,8	21,5	22,4
skupine - hidrokispropoksi (%)	8,6	8,5	8,3	8,5	8,3	8,8	7,9	10
delci - povprečen premer (um)	96	94	101	125	143	100	116	103
delci - D10 (um)	28	28	22	25	33	23	27	25
delci - D50 (um)	79	77	75	96	114	75	91	81
delci - D90 (um)	191	188	219	270	300	218	243	214

Iz grafa na sliki 29 je razvidno, da imata med 8 vzorci najbolj mejna profila sproščanja vzorca LP-25 (najnižji) in LP-27 (najvišji). Vzorec LP-25 ima v svoji strukturi serijo HPMC K4M, ki ima manjše delce, večji delež metoksi skupin in nižjo viskoznost. Medtem ima vzorec LP-27 v svoji strukturi HPMC K4M, ki ima večje delce, manjši delež metoksi skupin in višjo viskoznost. Med njima smo naredili primerjavo s faktorjem primerljivosti (f_2) in dokazali, da profila nista primerljiva ($f_2=47,8$). Slika 30 prikazuje profil sproščanja le za mejna vzorca (LP-25, LP-27). Za preračun f_2 nismo uporabili vseh testiranih časovni točk sproščanja, uporabili smo le časovne točke do vključno 12. ure, ko smo že dosegli končni čas sproščanja.



Slika 29: Profili sproščanja za različne serije HPMC (lastnosti prikazuje tabela 8) v acetatnem pufru pH 4,5.



Slika 30: Profil hitrosti sproščanja za vzorca LP-25 in LP-27 za točke, ki smo jih zajeli pri preračunu faktorja primerljivosti f_2 .

Za analizo podatkov smo uporabili tudi statistično metodo MLR, s katero smo primerjali, kako vplivajo različne fizikalno-kemijske lastnosti HPMC K4M na profil sproščanja karvedilola med vzorci: LP-21, LP-22, LP-25, LP-26, LP-27, LP-28, LP-29 in LP-30. Kot neodvisne spremenljivke smo v modelu uporabili viskoznost, metoksi skupine, hidrokispropoksi skupine in velikost delcev (povprečni premer, D_{10} , D_{50} , D_{90}) ter v vsaki časovni točki pogledali, kako posamezna spremenljivka vpliva na sproščanje karvedilola. V našem primeru smo dobili najboljši model, ko smo upoštevali naslednje neodvisne spremenljivke: hidrokispropoksi skupina, viskoznost in D_{10} . Tabela 9 prikazuje P vrednosti za vsak parameter in R^2 modela v treh časovnih točkah po 2., 6. in 10. uri. Parameter je signifikanten, če je P vrednost $\leq 0,05$.

Tabela 9: P vrednosti za hidrokispropoksi skupino, viskoznost, D_{10} ter R^2 vrednosti za MLR model v treh časovnih točkah, ki predstavljajo začetek (2. ura), sredino (6. ura) in konec (10. ura) sproščanja.

časovne točke:	2. ura	6. ura	10. ura
P vrednosti hidrokispropoksi skupin	0,521	0,034	0,003
P vrednosti viskoznosti	0,167	0,074	0,005
P vrednosti D_{10}	0,012	0,008	0,004
R^2 vrednosti	0,910	0,945	0,984

Ugotovili smo, da na sproščanja karvedilola skozi celoten profil sproščanja po 2., 6. in 10. uri najbolj signifikantno vpliva parameter velikost delcev D_{10} . Manjši delci HPMC imajo več kontaktnih točk na površini z molekulami vode, posledično nabrekajo hitreje in tvorijo bolj koherentno gelsko plast. Na sredini (po 6. uri) in ob koncu (po 10. uri) sproščanja pomembno vpliva na profil delež hidrokispropoksi skupin. Serije, ki vsebujejo večji delež hidrokispropoksi skupin, so bolj hidrofilne, kar vpliva na nabrekanje ogrodja in se posledično sproščanje karvedilola upočasni. K počasnejšemu sproščanju ob koncu (po 10. uri) raztapljanja doprinese tudi vpliv viskoznosti. Višja kot je viskoznost bolj je viskozna gelska plast, sam sistem pa je bolj odporen na erozijo.

4.3.1 DOLOČITEV VELIKOSTI DELCEV RAZLIČNIH SERIJ POLIMERA HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE TIP A K4M

Vzorci HPMC K4M se po velikosti in porazdelitvi velikosti delcev med seboj bistveno ne razlikujejo. Najmanjšo velikost delcev smo določili vzorcem XK03012N02, YA07012N01, YC17012N02. Vzorca YA07012N01 in YC17012N02 imata popolnoma primerljivo velikost delcev, nekoliko večji delci so prisotni le v vzorcih YA06012N02 in XL27012N02. Največje delce smo določili vzorcu YE25012N01. Vzorca 1K14012N02, 1K21012N02 imata povsem primerljivo porazdelitev velikosti delcev. Glede na ostale vzorce imata tudi najožjo porazdelitev delcev. Tabela 10 prikazuje vrednosti za vsak vzorec posebej (povprečni premer, D_{10} , D_{50} in D_{90}).

Tabela 10: Vrednosti velikosti delcev za različne serije HPMC K4M.

serija:	povp. Premer (μm)	D10 (μm)	D50 (μm)	D90 (μm)
1K14012N02	94	28	77	188
1K21012N02	96	28	79	191
XK03012N02	103	25	81	214
XL27012N02	125	25	96	270
YA06012N02	116	57	91	243
YA07012N01	101	22	75	219
YC17012N02	100	23	75	218
YE25012N01	143	33	114	300

4.3.2 DOLOČITEV METOKSI IN HIDROKSIPROPOKSI SKUPIN RAZLIČNIH SERIJ POLIMERA HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE TIP A K4M

Delež metoksi skupin je med vzorci primerljiv, saj niha v razponu od 21,5 % (za serijo YA06012N02) do 23,2 % (YA07012N02). Vrednost hidroksipropoksi skupin nihajo od 7,9 % (za serijo YA06012N02) do 10,0 % za serijo XK03012N02. Vsi rezultati meritev metoksi in hidroksipropoksi skupin nihajo znotraj predpisanih farmakopejskih zahtev (Ph. Eur., USP). Deleže za metoksi in hidroksipropoksi skupine prikazuje tabela 11.

Tabela 11: Deleži metoksi in hidroksi propoksi skupin za različne serije HPMC K4M.

serija:	metoksi (%)	hidroksipropoksi (%)
1K14012N02	22,9	8,5
1K21012N02	23,0	8,6
XK03012N02	22,4	10,0
XL27012N02	22,7	8,5
YA06012N02	21,5	7,9
YA07012N01	23,2	8,3
YC17012N02	22,8	8,8
YE25012N01	22,9	8,3

4.3.3 DOLOČITEV VISKOZNOSTI ZA RAZLIČNE SERIJE POLIMERA HIDROKSIPROPILMETILCELULOZE TIP A K4M

Z analizo viskoznosti smo dokazali, da viskoznosti med serijami zelo nihajo. Analiza viskoznosti 8 različnih analiziranih serij polimera HPMC je pokazala, da je vsebnost

niha med vzorci v območju od 2272 mPas za serijo YC17012N02 do 3696 mPas za serijo XL27012N02. Vrednosti za preostale serije prikazuje tabela 12.

Tabela12: Parameter viskoznost za različne serije HPMC K4M.

serija:	viskoznost (mPas)
1K14012N02	3082
1K21012N02	2900
XK03012N02	2440
XL27012N02	3696
YA06012N02	2324
YA07012N01	2564
YC17012N02	2227
YE25012N01	2933

5 ZAKLJUČEK

Z namenom preučevanja vpliva lastnosti polimera HPMC na profil sproščanja smo najprej določili ustrezen medij za test sproščanja in primerni tehnološki postopek izdelave tablet. V prvi fazi preliminarnih testov smo tako izdelali 6 vzorcev tablet s postopkom vlažnega granuliranja z oznako od LP-01 do LP-06. Vzorci so vsebovali različne deleže polimera HPMC v kombinaciji dveh različnih substitucijskih tipov, in sicer K100LV z nižjo nazivno viskoznostjo (100 mPas) ali K4M z višjo nazivno viskoznostjo (4000 mPas) ali kombinacijo obeh tipov.

Vzorci izdelane s postopkom vlažnega granuliranja smo raztapljali v 3 različnih medijih. In sicer v 0,1 M HCl, acetatnem pufru pH 4,5 in acetatnem pufru pH 5,5. Na podlagi profilov sproščanja smo ocenili, da je najbolj primeren medij za sproščanje karvedilola iz hidrofilnih tablet s podaljšanim sproščanjem acetatni pufer pH 4,5, saj je v tem mediju možno doseči raztapljanje med različnimi FO. Omogoča dovolj diskriminatorni pogoj. Profili v mediju 0,1 M HCl so bili prehitri, v acetatnem pufru pH 5,5 pa počasnejši v primerjavi z acetatnim pufrom pH 4,5.

V drugi fazi preliminarnih testov smo vzorce tablet z enako sestavo kot v primeru LP-01, LP-02, LP-03 in LP-06 izdelali še s tehnološkim postopkom direktnega tabletiranja. Dodali smo še novo sestavo vzorca LP07, ki je vsebovala samo polimer HPMC K4M. Profili sproščanja so pokazali, da vzorci, ki vsebujejo visoko viskozen polimer K4M kažejo počasneje sproščanje v primerjavi z vzorci, ki vsebujejo nizko viskozen polimer HPMC K100LV. Dokazali smo, da tehnološki postopek izdelave vpliva na profil sproščanja, saj so bili profili malo hitrejši pri postopku direktnega tabletiranja v primerjavi s postopkom vlažnega granuliranja.

Zanimalo nas je tudi, kako vplivajo na profil sproščanja polnila kot so mikrokristalna celuloza, brezvodni kalcijev hidrogenfosfat, kalcijev karbonat in etil celuloza. Sproščanje karvedilola iz različnih formulacij, ki so vsebovala omenjena polnila, je bilo zelo primerljivo, vsi profili sproščanja pa so bili nekoliko počasnejši oz. nižji glede na formulacijo, ki ni vsebovala dodatnega polnila.

V nadaljevanju smo preverili ponovljivost tehnološkega postopka. Dokazali smo, da je stabilen in ponovljiv, kar smo potrdili s preračunom faktorja podobnosti.

V zadnji fazi eksperimentalnega dela smo uporabili 8 različnih serij HPMC istega substitucijskega tipa K4M. Polimer se je med seboj razlikoval po viskoznosti, velikosti delcev, in stopnji metoksi in hidroksipropoksi substitucije. Najbolj mejne profile sproščanja smo dobili pri oznakah vzorcev LP-25 (najnižji) in LP-27 (najvišji). S testom primerljivosti smo izračunali, da profila nista primerljiva. S statistično obdelavo podatkov smo ugotovili, da na sproščanje karvedilola iz preučevanih hidrofilnih ogrodnih tablet signifikantno vplivajo naslednji parametri: D_{10} (ob 2., 6. in 10. uri), stopnja hidroksipropoksi substitucije (ob 6. in 10. uri) ter tudi viskoznost (ob 10. uri).

Profili sproščanja so počasnejši, če uporabimo polimer z višjo nazivno viskoznostjo, če ima polimer višjo vrednost D_{10} in večjo stopnjo hidroksipropoksi substitucije.

Z magistrsko nalogo smo pridobili znanje, s katerim smo vsaj delno pojasnili variabilnost v hitrosti sproščanja slabo topnih, a dobro permeabilnih ZU iz hidrofilnih ogrodnih sistemov temelječih na polimeru HPMC. Dokazali smo, da na profil sproščanja lahko vplivamo s fizikalno – kemijskimi lastnosti hipromeloze kot so hidroksipropoksi substitucije, velikost delcev (D_{10}) in viskoznost .

Hkrati smo predstavili inovativen način multiparametričnega pristopa, s pomočjo katerega lahko v fazi razvoja formulacije zgradimo robusten sistem, definiramo kritične parametre oz. lastnosti in postavimo njihove specifikacije. Na ta način se lahko izognemo številnim težavam v proizvodnji na industrijskem merilu, ko imamo izdelek že registriran na trgu.

6 LITERATURA

1. Vinay Kumar, S K Prajapati, Girish C Soni, Mahendra Singh, Neerajkumar. Sustained release matrix type drug delivery system:A REVIEW. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical sciences. 2012; Volume: Issue 3: 934-960.
2. Farmacevtske oblike Ph. Eur. In: Formularium Slovenicum, Slovenski dodatek k Evropski farmakopeji 3.0., tretja izdaja 2011. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Javna Agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, 2011: 106.
3. Bhargava Ankit, Rathore R.P.S., Tanwar Y.S., Gupta S, Bhaduka G. Oral sustained release dosage form: An opportunity to prolong the release of drug. International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio Science: 2013; 3(1): 7-14.
4. Paulo Renato Oliveira, Cassiana Mendes, Lilian Klein, Maximiliano da Silva Sangoi, Larissa Sakis Bernardi, and Marcos Antônio Segatto Silva. Formulation Development and Stability Studies of Norfloxacin Extended-Release Matrix Tablets. Hindawi Publishing (Corporation BioMed Research International); Volume 2013: Article ID 716736: 9 pages.
5. <http://www.australianprescriber.com/magazine/22/4/88/90> dostop: Marec 2014
6. <http://4my4949.blogspot.com/> dostop: Marec 2014
7. Uroš Klančar, Igor Legen, Albin Kristl, Aleš Mrhar. »In vitro-in vivo« korelacija (IVIVC) za učinkovine v pripravkih s podaljšanim sproščanjem, ki se intenzivno metabolizirajo ali absorbirajo s prenašalci v prebavilih. Farmaceutski vestnik; 2010: 162-170.
8. Yihong Qiu, Deliang Zhou. Understanding Design and Development of Modified Release Solid Oral Dosage Forms. Journal of Validation Technology; 2011: 23 – 32.

9. Uroš Klančar, Saša Baumgartner. Izzivi in močni tehnološki pristopi za doseganje kinetike 0. reda sproščanja učinkovin iz ogrodnih tablet. *Farmacevtski vestnik*; 2009: 257-264.
10. Ali Nokhodchi¹, Shaista Raja, Pryia Patel, Kofi Asare-Addo. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. *Bio Impacts*; 2012: 2(4): 175-187.
11. Harnish Patel, Dhruv R. Panchal, Upendra Patel, Tushar Brahmabhatt, Mayur Suthar. Matrix Type Drug Delivery System: A Review. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*; December 2011: Volume 1: 143-151.
12. Patrick J. Sinko, Yashveer Singh. MARTIN'S PHYSICAL PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES. Copyrightc 2011; 2006 Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Poglavje 20: Pharmaceutical polymers: 492-515.
13. Gemma Vilar, Judit Tulla-Puche and Fernando Albericio. Polymers and Drug Delivery Systems. *Current Drug Delivery*; 2012: Vol. 9, No. 4 (strani: 1-28).
14. Raxit Y. Mehta., Shahrzad Missaghi, Sandip B. Tiwari, Ali R. Rajabi-Siahboomi. Application of Ethylcellulose Coating to Hydrophilic Matrices: A Strategy to Modulate Drug Release Profile and Reduce Drug Release Variability. *AAPS PharmSciTech*. 2014; DOI: 10.1208/s12249-014-0128-5.
15. Cristina Maderuelo, Aránzazu Zarzuelo , José M. Lanao: Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release*. 2011; doi:10.1016/j.jconrel.2011.04.002.
16. Sonam Jain, Premjeet Singh Sandhu, Reetesh Malvi, Babita Gupta. Cellulose Derivatives as Thermoresponsive Polymer: An Overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*; Vol. 3 (12): 2013: 139-144.

17. S. Conti, L. Maggia, L. Segalea, E. Ochoa Machiste, U. Conte, P. Grenier, G. Vergnault. Matrices containing NaCMC and HPMC 2. Swelling and release mechanism study. *International Journal of Pharmaceutics*; 2007: 143–151.
18. Anna Viridén, Bengt Wittgren, Anette Larsson. Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*; 2009: 297–309.
19. Gurvinder Singh Rekhi, Ranjani V. Nellore, Ajaz S. Hussain, Lloyd G. Tillman, Henry J. Malinowski, Larry L. Augsburger. Identification of critical formulation and processing variables for metoprolol tartrate extended-release (ER) matrix tablets. *Journal of Controlled Release*; 1999: 327–342.
20. Chi L. Li, Luigi G. Martini, James L. Ford and Matthew Roberts. The use of hypromellose in oral drug delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*; 2005: 533 – 546.
21. <http://saffron.pharmabiz.com/article/detnews.asp?articleid=35878§ionid=50>
dostop: Marec 2014
22. Elena Šporar. Razvoj modela za določanje velikosti delcev hidrosipilmetilceluloze s spektroskopijo bližnjega infrardečega območja. *Magistrska naloga*; 2011: 9-11.
23. Sabina Devjak Novak. Proučevanje nekaterih s funkcionalnostjo povezanih lastnosti hipromeloze kot tvorilca ogrodnih tablet. *Doktorska disertacija*; 2012.
24. Ph. Eur. 7.3 (poglavja 2.9.3. Dissolution test for solid dosage forms (3797-3803)),
Ph. Eur. 7.0 (Poglavje 2.9.4. Dissolution test for transdermal patches (263-265)).
25. Jung Bo Shim, Min Jeong Kim, Seul Ji Kim, Su Ji Kang, Ji Hye Lee, Hyeong Seok Kim, Dongwon Lee, Gilson Khang. Dissolution properties of control released solid

- dispersion of carvedilol with HPMC and Eudragit RS. *Journal of Pharmaceutical Investigation*; 2012: 42:285–291.
26. Patrik Knöös , Sebla Onder , Lina Pedersen , Lennart Piculell , Stefan Ulvenlund , Marie Wahlgren. Surfactants modify the release from tablets made of hydrophobically modified poly (acrylic acid). *Results in Pharma Sciences*; 3 (2013): 7–14.
27. Tapaswi Rani Dash, Pankaj Verma. Matrix Tablets: An Approach towards Oral Extended Release Drug Delivery. *International Journal of Pharma Research & Review*; Feb 2013: 2(2):12-24.
28. Anna Viridén, Bengt Wittgren, Anette Larsson. The consequence of the chemical composition of HPMC in matrix tablets on the release behaviour of model drug substances having different solubility. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*; 77 (2011): 99–110.
29. Suchada Piriyaarasath, Pornsak Sriamornsak. Effect of source variation on drug release from HPMC tablets: Linear regression modeling for prediction of drug release. *International Journal of Pharmaceutics*; 411 (2011): 36–42.
30. S. Devjak Novak, E. Šporar, S. Baumgartner, F. Vrečar. Characterization of physicochemical properties of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) type 2208 and their influence on prolonged drug release from matrix tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*; 66 (2012): 136–143.
31. <http://www.ukessays.com/essays/biology/development-of-controlled-release-formulation-biology-essay.php> dostop: Avgust 2014.
32. Jafar Akbari1, Reza Enayatifard, Majid Saeedi and Massoud Saghafi. Influence of Hydroxypropyl Methylcellulose Molecular Weight Grade on Water Uptake, Erosion and Drug Release Properties of Diclofenac Sodium Matrix Tablets. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*; October 2011: 10 (5): 535-541.

33. J. Siepmann, N.A. Peppas. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*; 48 (2001): 139–157.
34. Nellore R V, Rekhi G S, Hussain A S, Tillman L G, Ausburger L L. Development of metoprolol tartrate extended-release matrix tablet formulations for regulatory policy consideration. *J. Controlled Release*; 1998; 50: 247-256.
35. Evren ALĞIN, Müge KILIÇARSLAN, Ayşegül KARATAŞ, Nilüfer YÜKSEL, Tamer BAYKARA. effects of polymer type, polymer:direct tableting agent ratio and tableting method on verapamil hydrochloride extended release from hydroxypropylmethylcellulose matrix tabl. *J. Fac. Pharm, Ankara*; 2004: (3) 125–137
36. Gul Majid Khan, Zhu Jiabi. Formulation and in vitro evaluation of ibuprofen-carbopol 974PNF controlled release matrix tablets III: influence of co-excipients on release rate of the drug. *Journal of Controlled Release*; 54 (1998): 185–190.
37. Riaz Uddin, Nadia Saffoon and Kumar Bishwajit Sutradhar. Dissolution and Dissolution Apparatus: A Review. *Int J Cur Biomed Phar Res.*; 2011: 1(4): 201-207 (dostopno na elektronskem naslovu: http://www.academia.edu/1428821/Dissolution_and_Dissolution_Apparatus_A_Review (marec 2014)).
38. Sana Ghayas, Muhammad ali Sheraz, Fakhsheena Anjum, Mirza Tasawer Baig. Factors influencing the dissolution testing of drugs. GHAYAS ET AL; 2013: Pak. J. Health Research, 1(1): 01-11.
39. Kukura, J.L. Baxter, F.J. Muzzio. Shear distribution and variability in the USP Apparatus 2 under turbulent conditions: *International Journal of Pharmaceutics*; 279 (2004): 9–17.

40. Bryan Crist, Dan Spisak. Evaluation of Induced Variance of Physical Parameters on the Calibrated USP Dissolution Apparatus 1 and 2. *Dissolution Technologies*; 2005: 28-31.
41. Ameriška farmakopeja, The United States Pharmacopeia, USP 32.
42. M. Roost, P.-O. Quist. Dissolution of USP prednisone calibrator tablets Effects of stirring conditions and particle size distribution. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*; 31 (2003): 1129 – 1143.
43. J. Kukura, J.L. Baxter, F.J. Muzzio. Shear distribution and variability in the USP Apparatus 2 under turbulent conditions. *International Journal of Pharmaceutics*; 279 (2004): 9–17.
44. Jennifer L. Baxter, Joseph Kukura, Fernando J. Muzzio. Hydrodynamics-induced variability in the USP apparatus II dissolution test. *International Journal of Pharmaceutics*; 292 (2005): 17–28.
45. Satinder Kakar, Ramandeep Singh, Alok Semwal. Drug release characteristics of dosage forms: a review. *Journal of Coastal Life Medicine*; 2014: 2(4): 332-336.
46. <http://www.protechcro.com/images/01Dissolution.pdf> dostop:Maj 2014
47. http://books.google.si/books?id=rhglCWal07UC&pg=PA320&lpg=PA320&dq=sinker+dissolution&source=bl&ots=v0WeyFzSvO&sig=ZcCsRsggO22pci4zvKNz86eq_n0&hl=sl&sa=X&ei=lienUPaTIrAswbcr4CICQ&ved=0CEIQ6AEwBDgU#v=onepage&q=sinker%20dissolution&f=false dostop:Maj 2014
48. Mari Fujimoto, Kiyoshi Mihara, James A. Jorgenson, Kuniko Otsuka, Masaki Aburada, Tomie Kawada, Junko Ishizaki, Ken-ichi Miyamoto and Makoto Otsuka. Effects of Paddle-Shaft Position and Inclination of Dissolution Apparatus on the Dissolution Rate of Carbamazepine Tablets and the Equivalence Assessment of Generic Drugs. *Dissolution Technologies*; MAY 2010;

- (http://www.dissolutiontech.com/DTresour/201005Articles/DT201005_A05.pdf
dostop: Maj 2014).
49. <http://sl.wikipedia.org/wiki/Antihipertenziv> dostop: Januar 2014.
50. J. Siepmann, F. Siepmann. Mathematical modeling of drug dissolution. *International Journal of Pharmaceutics*; 453 (2013): 12– 24.
51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2976963/#!po=6.25000> dostop:
Januar 2014.
52. Paulo Costa, Jose' Manuel Sousa Lobo. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*; 13 (2001): 123–133.
53. Suvakanta Dash, Padala Narasimha Murthy, Lilakanta Nath, Prasanta Chowdhury. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems. *Acta Poloniae Pharmaceutica n Drug Research*; Vol. 67: No. 3 pp. 217n223, 2010 ISSN 0001.
54. P. Costa: An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing, *International Journal of Pharmaceutics*; Volume 220, Issues 1–2, 4 June 2001, Pages 77–83
55. <http://www.google.com.ar/patents/US20050175695> dostop: Oktober 2014
56. <http://www.google.com/patents/EP1691789A2?cl=en> dostop: Oktober 2014

7 PRILOGE:

Tabela 1: Sestava tablet v mg na 1 tableto za vzorce LP-01, LP-02, LP-03, LP-04, LP-05, LP-06 izdelane z vlažnim granuliranjem in za vzorce LP-08, LP-09, LP-10, LP-11, ki smo jih izdelali z direktnim tabletiranjem.

<i>Sestava:</i>	<i>LP-01, LP-08</i>	<i>LP-02, LP-09</i>	<i>LP-03, LP-10</i>	<i>LP-04</i>	<i>LP-05</i>	<i>LP-06,LP-11</i>
Karvedilol	25	25	25	25	25	25
HPMC K4M	24	24	40	0	0	0
HPMC K100LV	16	16	0	40	80	160
laktoza monohidrat 200 mesh	92,5	78,5	78,5	78,5	51,7	128,4
Aerosil 200	0,5	0,5	0,5	0,5	2,5	5
Mg stearat	2	2	2	2	0,8	1,6
Kalcijev karbonat	0	14	14	14	0	0
<i>Skupa:</i>	<i>160</i>	<i>160</i>	<i>160</i>	<i>160</i>	<i>160</i>	<i>320</i>

Tabela 2: Sestavo tablet v mg na 1 tableto za vzorce LP-10, LP-12, LP-13 in LP-14, ki smo jih izdelali z direktnim tabletiranjem.

<i>sestava posameznega vzorca v mg/1 tbl</i>				
<i>sestava:</i>	LP-10	LP-12	LP-13	LP-14
Karvedilol	25	25	25	25
HPMC K4M	40	40	40	40
Laktoza	78,5	78,5	78,5	78,5
Aerosil 200	0,5	0,5	0,5	0,5
Mg stearat	2	2	2	2
MCC , tip 102	/	14	/	/
CA hidrogenfosfat	/	/	14	/
Etil celuloza	/	/	/	14
Kalcijev karbonat	14	/	/	/
<i>Skupaj:</i>	<i>160</i>	<i>160</i>	<i>160</i>	<i>160</i>

Tabela 3: Sestava tablet v mg na 1 tableto za vzorce LP-07 ter od LP-21 do LP-30, ki smo jih izdelali z direktnim tabletiranjem.

<i>sestava posameznega vzorca v mg /1 tbl</i>	
<i>sestava:</i>	<i>vzorci*</i>
Karvedilol	25
HPMC K4M	40
Laktoza monohidrat 200 mesh	92,5
Aerosil 200	0,5
Mg stearat	2
<i>Skupaj</i>	<i>160</i>

*vzorci** = LP-07, LP-21, LP-22, LP-23, LP-24, LP-25, LP-26, LP-27, LP-28, LP-29, LP-30

Tabela 4: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v 0,1 M HCl za vzorec LP-01.

t (h)	LP-01 1 par. (%)	LP-01 2 par. (%)	LP-01 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0	0,0
1	99,9	100,3	100	0,3
2	100,6	100,6	101	0,0
3	100,8	100,7	101	0,1
4	100,8	100,7	101	0,1
6	100,9	100,7	101	0,1
8	100,8	100,7	101	0,1
10	100,8	100,7	101	0,1
14	100,6	100,4	101	0,1
18	100,3	100,3	100	0,0

Tabela 5: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v 0,1 M HCl za vzorec LP-02.

t (h)	LP-02 1 par. (%)	LP-02 2 par. (%)	LP-02 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	88,0	77,4	82,7	9,1
2	96,5	99,0	97,8	1,8
3	96,7	99,3	98,0	1,9
4	96,7	99,4	98,1	1,9
6	96,7	99,4	98,1	1,9
8	96,7	99,4	98,1	1,9
10	96,7	99,4	98,1	1,9
14	96,6	99,3	98,0	1,9
18	96,4	99,1	97,8	2,0

Tabela 6: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v 0,1 M HCl za vzorec LP-03.

t (h)	LP-03 1 par. (%)	LP-03 2 par. (%)	LP-03 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	90,3	86,3	88,3	3,2
2	98,6	98,0	98,3	0,4
3	98,6	98,1	98,4	0,4
4	98,7	98,2	98,5	0,4
6	98,5	98,2	98,4	0,2
8	98,4	98,2	98,3	0,1
10	98,3	98,1	98,2	0,1
14	98,3	98,0	98,2	0,2
18	98,0	97,9	98,0	0,1

Tabela 7: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v 0,1 M HCl za vzorec LP-04.

t (h)	LP-04 1 par. (%)	LP-04 2 par. (%)	LP-04 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	64,3	67,6	66,0	3,5
2	102,3	101,9	102,1	0,3
3	104,2	102,4	103,3	1,2
4	104,2	102,4	103,3	1,2
6	104,2	102,5	103,4	1,2
8	104,2	102,4	103,3	1,2
10	104,2	102,4	103,3	1,2
14	104,1	102,3	103,2	1,2
18	103,9	102,2	103,1	1,2

Tabela 8: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v 0,1 M HCl za vzorec LP-05.

t (h)	LP-05 1 par. (%)	LP-05 2 par. (%)	LP-05 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	23,4	15,6	19,5	28,3
2	46,9	32,8	39,9	25,0
3	68,4	49,5	59,0	22,7
4	83,8	64,7	74,3	18,2
6	104,9	87,7	96,3	12,6
8	109,1	99,0	104,1	6,9
10	109,4	102,5	106,0	4,6
14	109,8	104,4	107,1	3,6
18	109,8	105,6	107,7	2,8

Tabela 9: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v 0,1 M HCl za vzorec LP-06.

t (h)	LP-06 1 par. (%)	LP-06 2 par. (%)	LP-06 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	15,6	15,6	15,6	0,0
2	31,6	32,6	32,1	2,2
3	45,8	48,3	47,1	3,8
4	58,6	62,6	60,6	4,7
6	79,2	85,0	82,1	5,0
8	92,8	98,6	95,7	4,3
10	99,8	103,5	101,7	2,6
14	103,5	106,1	104,8	1,8
18	105,5	107,2	106,4	1,1

Tabela 10: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 4,5 za vzorec LP-01.

t (h)	LP-01 1 par. (%)	LP-01 2 par. (%)	LP-01 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0	0,0
1	21,4	23,8	22,6	7,5
2	37,4	39,6	38,5	4,0
3	53,0	53,5	53,3	0,7
4	66,6	65,7	66,2	1,0
6	87,3	83,4	85,4	3,2
8	97,4	93,5	95,5	2,9
10	98,3	98,3	98,3	0,0
14	98,1	98,6	98,4	0,4
18	98,1	98,6	98,4	0,4

Tabela 11: Rezultati sproščanja v % podanih za pet paralelek z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-02.

t (h)	LP-02 1 par. (%)	LP-02 2 par. (%)	LP-02 3 par. (%)	LP-02 4 par. (%)	LP-02 5 par. (%)	LP-02 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0	0,0
1	17,5	9,5	17,7	14,8	12,7	14,4	23,9
2	32,8	19,9	34,7	25,6	25,5	27,7	21,7
3	49,0	31,7	52,5	37,1	39,6	42,0	20,5
4	63,3	44,8	68,7	48,6	53,6	55,8	17,9
6	84,4	67,8	91,4	69,0	76,9	77,9	12,9
8	95,5	85,8	99,5	84,8	91,5	91,4	6,9
10	98,3	94,9	99,9	94,3	98,5	97,2	2,5
14	98,1	97,0	100,0	96,4	99,9	98,3	1,7
18	98,0	96,8	100,2	96,6	100,1	98,3	1,8

Tabela 12: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-03.

t (h)	LP-03 1 par. (%)	LP-03 2 par. (%)	LP-03 3 par. (%)	LP-03 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	11,3	8,3	9,6	9,7	15,5
2	23,2	16,3	17,3	18,9	19,7
3	35,8	24,9	25,7	28,8	21,1
4	48,1	34,0	34,5	38,9	20,6
6	70,2	52,0	51,9	58,0	18,2
8	86,3	67,9	67,3	73,8	14,6
10	95,3	80,0	80,7	85,3	10,1
14	97,4	94,2	96,7	96,1	1,8
18	97,4	99,9	102,8	100,0	2,7

Tabela 13: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-04.

t (h)	LP-04 1 par. (%)	LP-04 2 par. (%)	LP-04 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,00	0,0
1	23,8	24,5	24,2	2,0
2	50,5	49,5	50,0	1,4
3	72,1	73,0	72,6	0,9
4	88,4	89,6	89,0	1,0
6	102,2	99,1	100,7	2,2
8	103,5	99,0	101,3	3,1
10	103,4	98,9	101,2	3,1
14	103,3	98,7	101,0	3,2
18	103,2	98,5	100,9	3,3

Tabela 14: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-05.

t (h)	LP-05 1 par. (%)	LP-05 2 par. (%)	LP-05 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	17,4	18,3	17,9	3,6
2	38,9	38,7	38,8	0,4
3	59,3	58,1	58,7	1,4
4	76,7	76,3	76,5	0,4
6	99,9	90,0	95,0	7,4
8	107,9	107,2	107,6	0,5
10	107,8	107,5	107,7	0,2
14	107,7	107,4	107,6	0,2
18	107,7	107,2	107,5	0,3

Tabela 15: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 4,5 za vzorec LP-06.

t (h)	LP-06 1 par. (%)	LP-06 2 par. (%)	LP-06 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	13,1	13,6	13,4	2,6
2	27,8	27,9	27,9	0,3
3	41,6	41,4	41,5	0,3
4	54,3	54,4	54,4	0,1
6	76,0	78,7	77,4	2,5
8	90,6	93,7	92,2	2,4
10	97,8	100,0	98,9	1,6
14	99,8	101,3	100,6	1,1
18	100,4	101,5	101,0	0,8

Tabela 16: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 5,5 za vzorec LP-01.

t (h)	LP-01 1 par. (%)	LP-01 2 par. (%)	LP-01 3 par. (%)	LP-01 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	13,4	16,1	15,6	15,0	9,6
2	26,6	30,3	28,2	28,4	6,5
3	39,8	44,7	40,9	41,8	6,2
4	52,9	58,5	52,5	54,6	6,1
6	73,2	81,5	71,0	75,2	7,4
8	86,0	95,0	84,9	88,6	6,3
10	94,8	99,0	93,0	95,6	3,2
14	100,3	99,2	100,3	99,9	0,6
18	100,5	99,3	100,4	100,1	0,7

Tabela 17: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 5,5 za vzorec LP-02.

t (h)	LP-02 1 par. (%)	LP-02 2 par. (%)	LP-02 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0	0,0
1	9,6	10,3	10,0	5,0
2	20,8	21,6	21,2	2,7
3	31,4	33,2	32,3	3,9
4	41,8	44,2	43,0	3,9
6	60,0	62,2	61,1	2,5
8	72,7	74,4	73,6	1,6
10	81,3	82,8	82,1	1,3
14	91,4	93,0	92,2	1,2
18	96,4	97,7	97,1	0,9

Tabela 18: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 5,5 za vzorec LP-03.

t (h)	LP-03 1 par. (%)	LP-03 2 par. (%)	LP-03 3 par. (%)	LP-03 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	12,7	7,3	9,2	9,7	28,1
2	26,2	15,6	19,2	20,3	26,5
3	40,0	24,2	27,8	30,7	27,0
4	52,7	32,4	35,5	40,2	27,2
6	72,0	47,2	49,2	56,1	24,5
8	83,7	59,8	60,3	67,9	20,1
10	90,9	69,7	68,8	76,5	16,4
14	97,7	83,2	80,8	87,2	10,5
18	98,5	91,8	88,8	93,0	5,3

Tabela 19: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 5,5 za vzorec LP-04.

t (h)	LP-04 1 par. (%)	LP-04 2 par. (%)	LP-04 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	30,1	24,8	27,5	13,7
2	54,0	51,6	52,8	3,2
3	70,8	69,2	70,0	1,6
4	80,7	80,8	80,8	0,1
6	89,3	90,6	90,0	1,0
8	92,5	94,2	93,4	1,3
10	94,1	96,0	95,1	1,4
14	96,1	98,5	97,3	1,7
18	97,6	99,9	98,8	1,6

Tabela 20: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 5,5 za vzorec LP-05.

t (h)	LP-05 1 par. (%)	LP-05 2 par. (%)	LP-05 povp. (%)	RSD (%)
0	0	0,0	0,0	0,0
1	15,7	12,2	14,0	17,7
2	34,7	31,1	32,9	7,7
3	52,9	50,1	51,5	3,8
4	69,0	67,6	68,3	1,4
6	93,1	94,7	93,9	1,2
8	105,8	106,4	106,1	0,4
10	107,5	107,8	107,7	0,2
14	107,7	108,0	107,9	0,2
18	107,8	108,2	108,0	0,3

Tabela 21: Rezultati sproščanja v % podanih za dve paralelki z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 5,5 za vzorec LP-06.

t (h)	LP-06 1 par. (%)	LP-06 2 par. (%)	LP-06 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	12,4	10,0	11,2	15,2
2	28,5	25,1	26,8	9,0
3	43,3	39,7	41,5	6,1
4	56,9	53,0	55,0	5,0
6	79,8	75,9	77,9	3,5
8	95,3	92,5	93,9	2,1
10	103,0	101,0	102,0	1,4
14	105,0	103,0	104,0	1,4
18	105,9	103,6	104,8	1,6

Tabela 22: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 4,5 za vzorec LP-07.

t (h)	LP-07 1 par. (%)	LP-07 2 par. (%)	LP-07 3 par. (%)	LP-07 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	32,1	30,2	28,6	30,3	5,8
2	44,1	43,7	42,4	43,4	2,1
3	53,6	54,0	53,6	53,7	0,5
4	62,0	63,2	62,9	62,7	1,1
6	75,6	77,4	77,2	76,7	1,2
8	85,8	87,1	87,0	86,6	0,8
10	92,4	93,9	93,8	93,4	0,9
14	99,3	100,5	100,0	99,9	0,6
18	100,3	101,4	101,0	100,9	0,6
20	100,3	101,6	101,1	101,0	0,7

Tabela 23: Rezultati sproščanja v % podanih za pet paralelek z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 4,5 za vzorec LP-07.

t(h)	LP-07 1 par (%)	LP-07 2 par. (%)	LP-07 3 par. (%)	LP-07 4 par. (%)	LP-07 5 par. (%)	LP-07 povp. (%)	RSD (%)
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,0	0,0
0,5	20,22	22,71	20,97	22,84	26,46	22,6	10,6
1	28,94	31,83	29,42	31,56	35,43	31,4	8,2
1,5	36,12	39,80	36,50	37,87	41,60	38,4	6,0
2	42,50	46,82	42,58	43,51	47,27	44,5	5,2
2,5	48,15	52,98	47,98	48,74	52,63	50,1	5,0
3	53,31	58,55	53,05	53,68	57,54	55,2	4,7
3,5	58,13	63,49	57,69	58,35	62,04	59,9	4,4
4	62,74	67,96	62,03	62,71	66,09	64,3	4,0
4,5	66,94	72,22	66,44	66,72	69,76	68,4	3,7
5	70,66	76,11	70,58	70,40	73,22	72,2	3,4
5,5	74,14	79,55	74,36	73,80	76,50	75,7	3,2
6	77,28	82,72	77,64	77,04	79,53	78,8	3,0
6,5	80,11	85,50	80,68	80,15	82,29	81,7	2,8
7	82,8	88,2	83,6	82,9	85,0	84,5	2,6
7,5	85,3	90,5	86,2	85,5	87,4	87,0	2,5
8	87,7	92,6	88,5	87,8	89,5	89,2	2,3
8,5	89,7	94,5	90,6	90,0	91,4	91,2	2,1
9	91,5	95,9	92,5	91,9	93,1	93,0	1,9
9,5	93,3	97,3	94,1	93,7	94,6	94,6	1,7
10	94,8	98,6	95,5	95,2	95,9	96,0	1,6
10,5	96,1	99,6	96,8	96,7	97,3	97,3	1,4
11	97,3	100,2	97,6	97,8	98,3	98,2	1,2
12	99,1	101,0	98,9	98,9	100,2	99,6	1,0
13	100,1	101,5	99,8	101,0	101,7	100,8	0,8
14	101,2	101,7	100,5	102,4	102,7	101,7	0,9
15	101,7	101,8	100,7	103,6	103,3	102,2	1,2
16	101,9	101,8	100,9	104,4	103,6	102,5	1,4
17	102,0	101,8	101,1	104,8	103,8	102,7	1,5
18	102,2	101,9	101,1	105,1	103,9	102,8	1,6
19	102,2	102,0	101,1	105,3	104,0	102,9	1,7
20	102,2	102,0	101,1	105,3	104,0	102,9	1,7

Tabela 24: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 4,5 za vzorec LP-08.

t (h)	LP-08 1 par. (%)	LP-08 2 par. (%)	LP-08 3 par. (%)	LP-08 povp(%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	29,6	34,9	35,1	33,2	9,3
2	45,7	49,1	49,9	48,3	4,6
3	59,2	60,9	62,6	60,9	2,8
4	70,0	71,4	73,6	71,7	2,5
6	86,6	87,3	88,8	87,6	1,3
8	96,9	96,8	97,3	97,0	0,3
10	100,7	99,8	100,2	100,3	0,5
14	101,0	100,0	100,8	100,6	0,5
18	101,2	100,2	101,3	100,9	0,6
20	101,3	100,2	100,8	100,8	0,5

Tabela 25: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 4,5 za vzorec LP-09.

t (h)	LP-09 1 par. (%)	LP-09 2 par. (%)	LP-09 3 par. (%)	LP-09 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	29,1	24,3	23,9	25,8	11,3
2	42,5	36,7	37,6	38,9	8,0
3	55,3	48,4	51,4	51,7	6,7
4	67,6	59,6	64,5	63,9	6,3
6	85,1	78,0	84,7	82,6	4,8
8	96,5	92,9	95,9	95,1	2,0
10	100,7	100,2	100,4	100,4	0,3
14	100,6	100,5	100,3	100,5	0,1
18	100,5	100,3	100,1	100,3	0,2
20	100,4	100,2	100,0	100,2	0,2

Tabela 26: Rezultati sproščanja v % podanih za šest paralelek z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-10.

t(h)	LP-10 1 par. (%)	LP-10 2 par. (%)	LP-10 3 par. (%)	LP-10 4 par. (%)	LP-10 5 par. (%)	LP-10 6 par. (%)	LP-10 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	22,1	23,8	24,7	21,4	19,9	21,3	22,2	7,9
2	32,0	34,6	37,3	31,8	30,5	30,4	32,8	8,2
3	41,9	44,9	48,9	41,6	40,5	38,9	42,8	8,4
4	51,6	54,7	60,3	51,1	49,7	47,2	52,4	8,7
6	68,5	71,6	78,6	67,7	66,5	62,8	69,3	7,8
8	81,4	84,8	91,6	81,0	79,5	79,5	83,0	5,6
10	90,9	94,1	100,5	91,0	89,3	87,2	92,2	5,1
14	101,0	101,7	103,3	102,0	101,8	100,5	101,7	0,9
18	102,1	101,5	103,6	102,2	102,9	101,9	102,4	0,7
20	102,0	101,5	103,7	102,2	103,0	102,0	102,4	0,8

Tabela 27: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-11.

t(h)	LP-11 1 par. (%)	LP-11 2 par. (%)	LP-11 3 par. (%)	LP-11 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
1	18,3	17,9	15,1	17,1	10,2
2	34,5	36,1	29,9	33,5	9,6
3	49,4	53,0	43,7	48,7	9,6
4	62,2	67,8	55,9	62,0	9,6
6	82,2	89,7	75,6	82,5	8,6
8	94,5	99,8	89,9	94,7	5,2
10	100,4	100,7	98,8	100,0	1,0
14	101,9	100,9	102,6	101,8	0,8
18	102,1	101,2	103,3	102,2	1,0
20	102,4	101,4	103,6	102,5	1,1

Tabela 28: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-12.

t (h)	LP-12 1 par. (%)	LP-12 2 par. (%)	LP-12 3 par. (%)	LP-12 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	15,0	14,6	18,4	16,0	12,8
0,5	20,2	19,8	24,0	21,3	10,7
0,75	24,8	24,5	28,2	25,9	8,0
1	28,7	28,5	31,9	29,7	6,3
1,25	32,1	31,9	35,2	33,1	5,5
1,5	35,1	34,9	38,3	36,1	5,3
1,75	38,0	37,7	41,3	39,0	5,2
2	40,7	40,4	44,2	41,7	5,1
2,5	45,6	45,4	49,4	46,8	4,8
3	50,3	50,1	54,2	51,5	4,5
3,5	54,7	54,4	58,5	55,8	4,0
4	58,8	58,5	62,4	59,9	3,7
4,5	62,6	62,4	66,0	63,7	3,2
5	66,1	66,0	69,3	67,2	2,8
5,5	69,5	69,4	72,5	70,4	2,5
6	72,5	72,5	75,4	73,5	2,3
6,5	75,4	75,3	78,1	76,3	2,1
7	78,1	78,1	80,6	78,9	1,8
7,5	80,5	80,5	82,9	81,3	1,7
8	82,8	82,6	84,9	83,4	1,6
8,5	84,9	84,5	86,6	85,3	1,3
9	86,8	86,3	88,4	87,1	1,3
9,5	88,3	87,6	89,5	88,4	1,1
10	89,6	89,0	90,7	89,8	1,0
10,5	91,0	90,4	92,2	91,2	1,0
11	91,7	91,1	93,2	92,0	1,2
12	92,9	92,9	94,3	93,4	0,9
13	94,7	94,4	96,3	95,1	1,0
14	96,0	95,9	97,9	96,6	1,2
15	97,1	97,1	99,2	97,8	1,3
16	98,0	98,2	100,4	98,8	1,3
17	98,5	98,8	101,2	99,5	1,5
18	99,0	99,3	101,7	100,0	1,5
19	99,2	99,6	102,1	100,3	1,6
20	99,3	99,9	102,4	100,6	1,7
<i>m tab. (mg)</i>	160,7	160,5	161,0		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	890		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	0,5	0,5		

Tabela 29: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-13.

t (h)	LP-13 1 par. (%)	LP-13 2 par. (%)	LP-13 3 par. (%)	LP-13 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	13,6	13,4	13,7	13,6	1,1
0,5	18,7	18,5	19,2	18,8	2,1
0,75	22,8	22,5	23,5	22,9	2,2
1	26,4	26,1	27,4	26,6	2,4
1,25	29,6	29,6	30,7	30,0	2,0
1,5	32,7	32,8	34,0	33,2	2,2
1,75	35,5	35,6	37,2	36,1	2,5
2	38,2	38,3	40,0	38,8	2,5
2,5	43,4	43,2	45,2	43,9	2,5
3	48,2	47,8	50,0	48,7	2,4
3,5	52,7	52,2	54,5	53,1	2,3
4	56,9	56,3	58,6	57,3	2,1
4,5	60,7	60,2	62,6	61,2	2,1
5	64,4	63,9	66,4	64,9	2,0
5,5	67,8	67,3	69,8	68,3	2,0
6	70,9	70,4	73,0	71,4	1,9
6,5	73,7	73,3	75,8	74,3	1,8
7	76,3	76,0	78,5	76,9	1,7
7,5	78,8	78,6	80,9	79,4	1,6
8	81,0	80,9	83,1	81,7	1,5
8,5	83,1	83,0	85,1	83,7	1,4
9	85,0	84,9	86,8	85,6	1,3
9,5	86,7	86,8	88,4	87,3	1,1
10	88,4	88,5	89,9	88,9	1,0
10,5	89,9	90,1	91,2	90,4	0,8
11	91,3	91,6	92,5	91,8	0,7
12	93,6	93,9	94,4	94,0	0,4
13	95,4	96,0	96,0	95,8	0,3
14	97,0	97,7	97,3	97,3	0,4
15	97,9	99,0	98,4	98,4	0,6
16	98,7	100,1	99,0	99,3	0,7
17	99,3	100,9	99,4	99,9	0,9
18	99,6	101,3	99,9	100,3	0,9
19	99,9	101,7	100,1	100,5	1,0
20	100,0	102,0	100,2	100,7	1,1
<i>m tab. (mg)</i>	160,1	160,2	160,2		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	890		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	0,5	0,5		

Tabela 30: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-14.

t (h)	LP-14 1 par. (%)	LP-14 2 par. (%)	LP-14 3 par. (%)	LP-14 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	11,9	11,3	11,9	11,7	2,9
0,5	16,7	16,2	16,8	16,6	1,9
0,75	20,6	20,1	20,8	20,5	1,7
1	24,0	23,6	24,2	23,9	1,4
1,25	27,1	26,8	27,4	27,1	1,1
1,5	30,0	29,8	30,3	30,0	0,9
1,75	32,8	32,7	33,2	32,9	0,7
2	35,4	35,6	35,8	35,6	0,6
2,5	40,4	41,2	40,9	40,8	1,0
3	45,2	46,4	45,8	45,8	1,4
3,5	49,8	51,5	50,3	50,5	1,8
4	54,1	56,2	54,6	55,0	2,0
4,5	58,1	60,6	58,7	59,1	2,2
5	61,9	64,5	62,6	63,0	2,2
5,5	65,4	68,3	66,4	66,7	2,2
6	68,6	71,7	69,8	70,0	2,2
6,5	71,6	74,8	73,0	73,1	2,2
7	74,3	77,6	76,0	76,0	2,2
7,5	76,9	80,2	78,7	78,6	2,1
8	79,3	82,6	81,2	81,0	2,0
8,5	81,4	84,8	83,5	83,2	2,1
9	83,3	86,7	85,6	85,2	2,0
9,5	85,2	88,5	87,5	87,1	1,9
10	87,0	90,2	89,2	88,8	1,8
10,5	88,5	91,5	90,8	90,3	1,7
11	89,8	92,8	92,2	91,6	1,7
12	92,0	94,9	94,7	93,9	1,7
13	93,3	96,2	96,4	95,3	1,8
14	95,3	97,5	98,4	97,1	1,6
15	96,6	99,0	99,6	98,4	1,6
16	97,6	99,9	100,8	99,4	1,7
17	98,6	100,4	101,6	100,2	1,5
18	99,1	100,8	102,4	100,8	1,6
19	99,5	101,0	102,7	101,1	1,6
20	99,7	101,1	103,0	101,3	1,6
<i>m tab. (mg)</i>	160,7	160,4	160,5		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	880		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	0,5	1		

Tabela 31: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v fosfatnem pufru pH 6,8 za vzorec LP-10.

t(h)	LP-10 1. par. (%)	LP-10 2. par. (%)	LP-10 3. par. (%)	LP-10 povp. (%)	RSD (%)
0	0	0	0	0,00	0,00
0,25	3,85	4,23	4,04	4,04	4,70
0,5	7,17	7,82	7,74	7,58	4,68
0,75	10,17	11,5	10,82	10,83	6,14
1	12,94	14,78	13,45	13,72	6,92
1,25	15,43	17,82	15,92	16,39	7,70
1,5	17,76	20,66	18,3	18,91	8,16
1,75	19,9	23,32	20,42	21,21	8,69
2	22,01	25,76	22,44	23,40	8,77
2,5	25,56	29,82	25,95	27,11	8,69
3	28,84	33,44	29,16	30,48	8,43
3,5	31,68	36,55	31,99	33,41	8,16
4	34,31	39,25	34,53	36,03	7,75
4,5	36,55	41,69	36,9	38,38	7,48
5	38,73	43,9	38,91	40,51	7,24
5,5	40,58	45,85	40,84	42,42	7,00
6	42,33	47,65	42,38	44,12	6,93
6,5	44,01	49,18	44,1	45,76	6,47
7	45,51	50,78	45,59	47,29	6,39
7,5	46,98	52,11	46,98	48,69	6,08
8	48,33	53,46	48,3	50,03	5,94
8,5	49,78	54,82	49,6	51,40	5,76
9	51,17	56,05	50,94	52,72	5,47
9,5	52,26	57,31	52,11	53,89	5,49
10	53,48	58,51	53,34	55,11	5,34
10,5	54,57	59,38	54,3	56,08	5,10
11	55,65	60,78	55,59	57,34	5,20
12	57,45	62,04	57,03	58,84	4,72
13	59,13	63,02	58,57	60,24	4,02
14	60,93	65,39	60,2	62,17	4,52
15	62,06	65,42	60,7	62,73	3,87
16	63,77	67,47	62,57	64,60	3,95
17	63,94	67,84	63,66	65,15	3,59
18	65,69	69,01	65,14	66,61	3,14
19	67,99	69,78	65,76	67,84	2,97
20	67,88	70,39	66,56	68,28	2,85
<i>m tab. (mg)</i>	160,3	161,3	160		
<i>V izhl. me (ml)</i>	890	890	890		
<i>V izhl. me (%)</i>	0,5	0,5	0,5		

Tabela 32: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v fosfatnem pufru 6,8 za vzorec LP-12.

t(h)	LP-12 1. par. (%)	LP-12 2. par. (%)	LP-12 3. par. (%)	LP-10 povp. (%)	RSD (%)
0	0	0	0	0,00	0,00
0,25	5,56	3,98	4,91	4,82	16,49
0,5	10,6	8,01	9,46	9,36	13,87
0,75	15,08	11,69	13,66	13,48	12,63
1	19,09	15,2	17,54	17,28	11,34
1,25	22,59	18,39	21,06	20,68	10,28
1,5	25,69	21,22	24,31	23,74	9,64
1,75	28,44	23,84	27,23	26,50	9,00
2	30,96	26,23	29,89	29,03	8,55
2,5	35,21	30,35	34,4	33,32	7,81
3	38,72	33,88	38,2	36,93	7,19
3,5	41,81	36,93	41,48	40,07	6,81
4	44,57	40,03	44,34	42,98	5,95
4,5	47,05	42,2	46,99	45,41	6,13
5	49,38	44,41	49,48	47,76	6,07
5,5	51,57	46,57	51,74	49,96	5,88
6	53,75	48,61	53,89	52,08	5,78
6,5	55,73	50,55	55,98	54,09	5,67
7	57,6	52,43	57,99	56,01	5,54
7,5	59,44	54,18	59,86	57,83	5,47
8	61,16	56,08	61,63	59,62	5,16
8,5	62,8	57,52	63,33	61,22	5,25
9	64,28	59,11	65,01	62,80	5,12
9,5	65,79	60,48	66,01	64,09	4,89
10	67,17	61,97	68,16	65,77	5,06
10,5	68,46	63,22	69,65	67,11	5,10
11	69,87	64,66	71,01	68,51	4,94
12	72,35	67,09	73,64	71,03	4,89
13	74,7	69,48	76,11	73,43	4,76
14	76,84	71,55	78,37	75,59	4,73
15	78,89	73,72	80,62	77,74	4,62
16	80,78	75,69	82,49	79,65	4,44
17	82,62	77,49	84,38	81,50	4,39
18	84,32	79,32	86,11	83,25	4,23
19	86,15	81,11	87,73	85,00	4,07
20	87,62	82,87	89,17	86,55	3,79
<i>m tab. (mg)</i>	160,6	160,6	161,4		
<i>V izhl. me (ml)</i>	890	890	890		
<i>V izhl. me (%)</i>	0,5	0,5	0,5		

Tabela 33: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 4,5 za vzorec LP-21.

t (h)	LP-21 1 par. (%)	LP-21 2 par. (%)	LP-21 3 par. (%)	LP-21 povp. (%)	RSD (%)
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	12,8	15,4	12,7	13,6	11,1
0,5	18,0	21,1	18,0	19,0	9,5
0,75	22,5	25,4	22,4	23,5	7,3
1	26,6	29,2	26,2	27,3	5,9
1,25	30,3	32,6	30,0	30,9	4,7
1,5	33,7	35,9	33,7	34,4	3,7
1,75	36,8	39,0	37,3	37,7	3,0
2	39,9	42,0	40,5	40,8	2,7
2,5	45,6	47,7	46,7	46,7	2,2
3	50,9	53,3	52,4	52,2	2,3
3,5	56,0	58,3	57,3	57,2	2,0
4	60,6	63,0	61,4	61,7	2,0
4,5	64,8	67,2	65,3	65,8	1,9
5	68,7	71,1	68,9	69,6	1,9
5,5	72,3	74,7	72,3	73,1	1,8
6	75,7	78,1	75,5	76,4	1,9
6,5	78,8	81,1	78,5	79,4	1,8
7	81,6	83,8	81,0	82,1	1,8
7,5	84,1	86,4	83,4	84,6	1,9
8	86,5	88,6	85,5	86,9	1,9
8,5	88,4	90,7	87,5	88,9	1,9
9	90,3	92,7	89,3	90,7	1,9
9,5	91,8	94,2	90,8	92,3	1,9
10	93,2	95,7	92,3	93,7	1,9
10,5	94,7	96,9	93,4	95,0	1,9
11	95,9	98,0	94,7	96,2	1,7
12	97,8	99,7	96,0	97,8	1,9
13	99,1	100,8	97,5	99,1	1,7
14	100,0	101,4	98,9	100,1	1,2
15	100,4	101,5	99,5	100,5	1,0
16	100,6	101,7	100,1	100,8	0,8
17	100,7	101,7	100,6	101,0	0,6
18	100,2	101,8	100,7	100,9	0,8
19	100,8	101,8	100,8	101,1	0,6
20	100,8	101,9	100,9	101,2	0,6
<i>m tab. (mg)</i>	160,6	161,3	161,3		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	890		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	0,5	0,5		

Tabela 34: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-22.

t (h)	LP-22 1 par. (%)	LP-22 2 par. (%)	LP-22 3 par. (%)	LP-22 povp. (%)	RSD (%)
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	15,2	15,2	13,7	14,7	6,1
0,5	20,6	20,9	19,2	20,2	4,6
0,75	24,9	25,7	23,8	24,8	3,9
1	28,9	29,4	27,8	28,7	2,7
1,25	32,5	32,7	31,6	32,3	1,8
1,5	36,4	35,8	35,2	35,8	1,7
1,75	39,9	38,7	38,5	39,0	1,9
2	43,1	41,6	41,6	42,1	2,1
2,5	49,3	46,8	47,5	47,9	2,6
3	54,7	51,7	52,9	53,1	2,9
3,5	59,6	56,2	57,9	57,9	2,9
4	64,1	60,5	62,5	62,4	2,9
4,5	68,2	64,5	66,8	66,5	2,8
5	71,9	68,2	70,7	70,3	2,7
5,5	75,4	71,6	74,3	73,8	2,6
6	78,5	74,7	77,6	76,9	2,6
6,5	81,4	77,6	80,6	79,8	2,5
7	84,0	80,2	83,4	82,5	2,4
7,5	86,3	82,6	85,8	84,9	2,4
8	88,5	84,8	88,1	87,1	2,3
8,5	90,4	86,9	90,2	89,2	2,2
9	92,1	88,7	91,9	90,9	2,1
9,5	93,6	90,4	93,4	92,5	2,0
10	94,9	92,1	94,8	93,9	1,7
10,5	96,0	93,6	95,9	95,2	1,4
11	97,0	94,9	96,9	96,3	1,3
12	98,6	97,1	98,5	98,1	0,9
13	99,7	98,8	99,7	99,4	0,6
14	100,6	100,2	100,4	100,4	0,2
15	101,1	101,0	100,7	100,9	0,2
16	101,3	101,4	100,7	101,1	0,4
17	101,5	102,2	100,7	101,5	0,7
18	101,6	102,5	100,7	101,6	0,9
19	101,6	102,6	100,7	101,6	0,9
20	101,7	102,6	100,7	101,7	0,9
<i>m tab. (mg)</i>	160,5	161,3	161,0		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	870		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	0,5	1,5		

Tabela 35: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-23.

t (h)	LP-23 1 par. (%)	LP-23 2 par. (%)	LP-23 3 par. (%)	LP-23 povp. (%)	RSD (%)
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	16,6	14,3	15,8	15,5	7,6
0,5	23,0	19,9	22,6	21,8	7,9
0,75	28,1	24,5	27,2	26,6	7,1
1	32,5	28,6	31,2	30,8	6,5
1,25	36,2	32,2	35,2	34,5	6,0
1,5	39,6	35,5	38,9	38,0	5,8
1,75	42,5	38,6	42,4	41,1	5,5
2	45,2	41,4	45,5	44,0	5,2
2,5	50,3	46,7	51,2	49,4	4,8
3	55,0	51,8	56,6	54,5	4,5
3,5	59,4	56,5	61,6	59,2	4,4
4	63,6	60,8	66,1	63,5	4,2
4,5	67,3	64,9	70,2	67,5	4,0
5	70,8	68,4	73,8	71,0	3,8
5,5	74,0	71,7	77,2	74,3	3,7
6	76,9	74,7	80,3	77,3	3,6
6,5	79,5	77,5	83,2	80,1	3,6
7	82,0	80,1	85,8	82,7	3,5
7,5	84,3	82,5	88,3	85,0	3,5
8	86,3	84,8	90,5	87,2	3,4
8,5	88,2	86,8	92,5	89,1	3,3
9	89,9	88,7	94,2	90,9	3,2
9,5	91,4	90,4	95,8	92,5	3,1
10	92,8	92,0	97,3	94,0	3,0
10,5	94,2	93,4	98,4	95,3	2,9
11	95,4	94,6	99,4	96,5	2,7
12	97,3	96,9	101,0	98,4	2,3
13	98,7	98,7	102,0	99,8	1,9
14	99,8	100,1	102,6	100,8	1,5
15	100,5	101,1	102,7	101,4	1,1
16	100,9	101,5	102,9	101,8	1,0
17	101,0	101,7	102,8	101,9	0,9
18	101,1	101,8	103,0	102,0	1,0
19	101,1	101,9	103,0	102,0	0,9
20	101,2	101,9	103,0	102,0	0,9
<i>m tab. (mg)</i>	160,2	161,0	161,1		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	890		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	0,5	0,5		

Tabela 36: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-24.

t (h)	LP-24 1 par. (%)	LP-24 2 par. (%)	LP-24 3 par. (%)	LP-24 povp. (%)	RSD (%)
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	15,3	12,4	17,7	15,1	17,4
0,5	21,5	17,8	24,0	21,1	14,9
0,75	26,4	22,1	29,0	25,8	13,5
1	30,6	26,0	33,3	30,0	12,3
1,25	34,4	29,7	37,2	33,8	11,3
1,5	37,7	33,1	40,7	37,2	10,3
1,75	40,8	36,3	43,9	40,4	9,5
2	43,7	39,4	46,9	43,3	8,7
2,5	49,0	45,0	52,3	48,8	7,5
3	53,9	50,0	57,1	53,7	6,7
3,5	58,3	54,6	61,5	58,1	5,9
4	62,6	58,9	65,5	62,3	5,3
4,5	66,4	62,9	69,3	66,2	4,8
5	70,0	66,5	72,8	69,7	4,5
5,5	73,3	69,9	76,0	73,1	4,2
6	76,4	72,9	79,0	76,1	4,0
6,5	79,3	75,7	81,8	78,9	3,8
7	82,0	78,4	84,3	81,5	3,7
7,5	84,5	80,7	86,6	83,9	3,5
8	86,8	83,0	88,7	86,1	3,4
8,5	88,8	85,0	90,6	88,1	3,2
9	90,7	86,9	92,3	90,0	3,1
9,5	92,3	88,7	93,9	91,6	2,9
10	93,9	90,3	95,3	93,2	2,7
10,5	95,3	91,7	96,5	94,5	2,7
11	96,6	92,9	97,7	95,7	2,6
12	98,6	95,2	99,6	97,8	2,4
13	100,1	97,0	101,2	99,4	2,2
14	101,3	98,5	102,2	100,7	2,0
15	102,1	99,5	103,1	101,5	1,8
16	102,5	100,2	103,5	102,1	1,7
17	102,8	100,5	103,8	102,3	1,7
18	102,9	100,7	104,0	102,5	1,6
19	102,9	100,9	104,2	102,7	1,6
20	103,0	100,9	104,2	102,7	1,6
<i>m tab. (mg)</i>	160,6	161,8	161,6		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	880		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	0,5	1,0		

Tabela 37: Rezultati sproščanja v % podanih za povprečne vrednosti za vzorce LP-22, LP-23 in LP-24 z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5.

t (h)	LP-22 povp. (%)	LP-23 povp. (%)	LP-24 povp. (%)	LP-22, LP-23, LP-24 povp. (%)	RSD (%)
0	0,0	0,0	0,0	0	0,0
0,25	14,7	15,5	15,1	15,1	2,8
0,5	20,2	21,8	21,1	21,1	3,8
0,75	24,8	26,6	25,8	25,7	3,5
1	28,7	30,8	30,0	29,8	3,5
1,25	32,3	34,5	33,8	33,5	3,4
1,5	35,8	38,0	37,2	37,0	3,0
1,75	39,1	41,1	40,4	40,2	2,6
2	42,2	44,0	43,3	43,2	2,2
2,5	47,9	49,4	48,8	48,7	1,5
3	53,2	54,5	53,7	53,8	1,2
3,5	58,0	59,2	58,1	58,4	1,1
4	62,5	63,5	62,3	62,8	1,0
4,5	66,7	67,5	66,2	66,8	1,0
5	70,5	71,0	69,7	70,4	0,9
5,5	74,0	74,3	73,1	73,8	0,9
6	77,2	77,3	76,1	76,9	0,9
6,5	80,1	80,1	78,9	79,7	0,9
7	82,8	82,7	81,5	82,4	0,9
7,5	85,3	85,0	83,9	84,8	0,9
8	87,5	87,2	86,1	87,0	0,8
8,5	89,6	89,1	88,1	88,9	0,8
9	91,4	90,9	90,0	90,8	0,8
9,5	93,0	92,5	91,6	92,4	0,7
10	94,5	94,0	93,2	93,9	0,7
10,5	95,7	95,3	94,5	95,2	0,7
11	96,9	96,5	95,7	96,4	0,6
12	98,8	98,4	97,8	98,3	0,5
13	100,1	99,8	99,4	99,8	0,4
14	101,2	100,8	100,7	100,9	0,3
15	101,8	101,4	101,5	101,6	0,2
16	102,0	101,8	102,1	102,0	0,2
17	102,5	101,9	102,3	102,2	0,3
18	102,7	102,0	102,5	102,4	0,4
19	102,7	102,0	102,7	102,5	0,4
20	102,8	102,0	102,7	102,5	0,4

Tabela 38: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH4,5 za vzorec LP-25.

t (h)	LP-25 1 par. (%)	LP-25 2 povp. (%)	LP-25 3 povp. (%)	LP-25 povp. (%)	RSD (%)
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	14,1	11,1	13,0	12,7	11,7
0,5	19,0	16,0	18,7	17,9	9,2
0,75	23,0	20,2	23,4	22,2	7,9
1	26,7	24,0	27,4	26,1	6,9
1,25	30,2	27,6	30,8	29,5	5,8
1,5	33,3	31,0	33,9	32,7	4,8
1,75	36,2	34,1	36,9	35,8	4,0
2	38,9	37,2	39,8	38,6	3,4
2,5	44,2	42,9	45,2	44,1	2,6
3	49,0	48,3	50,5	49,3	2,3
3,5	53,8	53,5	55,5	54,3	2,0
4	58,3	58,3	60,2	58,9	1,9
4,5	62,6	63,0	64,6	63,4	1,6
5	66,5	67,2	68,5	67,4	1,5
5,5	70,2	71,0	72,1	71,1	1,4
6	73,4	74,6	75,5	74,5	1,4
6,5	76,5	77,9	78,7	77,7	1,4
7	79,2	81,0	81,6	80,6	1,6
7,5	81,9	83,7	84,4	83,3	1,5
8	84,4	86,2	86,8	85,8	1,4
8,5	86,6	88,2	88,8	87,9	1,3
9	88,6	90,1	90,8	89,8	1,2
9,5	90,4	92,0	92,4	91,6	1,2
10	91,9	93,6	93,9	92,8	1,3
10,5	93,4	94,5	94,9	94,3	0,8
11	94,7	95,8	96,0	95,5	0,8
12	96,2	96,7	96,9	96,6	0,4
13	98,3	98,8	99,0	98,7	0,4
14	99,0	100,2	100,4	99,9	0,8
15	100,2	101,3	101,0	100,8	0,6
16	101,0	102,0	101,4	101,5	0,5
17	101,3	102,4	101,6	101,8	0,6
18	101,7	102,7	101,8	102,1	0,6
19	101,7	102,7	102,1	102,2	0,5
20	101,8	102,8	101,7	102,1	0,6
<i>m tab. (mg)</i>	160,2	160,2	160,2		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	890		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	0,5	0,5		

Tabela 39: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-26.

t (h)	LP-26 1 par. (%)	LP-26 2 par. (%)	LP-26 3 par. (%)	LP-26 povp. (%)	RSD (%)
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	13,5	12,8	17,3	14,6	16,5
0,5	18,6	17,9	22,8	19,8	13,4
0,75	22,8	22,0	26,9	23,9	11,0
1	26,5	25,8	30,6	27,6	9,5
1,25	29,9	29,5	34,0	31,1	8,0
1,5	33,0	32,6	36,9	34,2	7,0
1,75	36,0	35,6	39,7	37,1	6,1
2	38,8	38,4	42,3	39,8	5,3
2,5	44,2	43,9	47,2	45,1	4,1
3	49,2	48,8	51,9	50,0	3,4
3,5	53,9	53,4	56,6	54,6	3,1
4	58,3	57,7	61,1	59,1	3,1
4,5	62,6	61,7	65,4	63,2	3,1
5	66,5	65,6	69,5	67,2	3,1
5,5	70,1	69,1	73,3	70,8	3,1
6	73,3	72,4	76,6	74,1	3,0
6,5	76,3	75,4	79,5	77,1	2,8
7	79,1	78,1	82,2	79,8	2,7
7,5	81,6	80,6	84,7	82,3	2,5
8	84,1	83,1	86,9	84,7	2,3
8,5	86,3	85,0	88,5	86,6	2,0
9	88,3	86,9	90,2	88,5	1,9
9,5	90,1	88,8	91,7	90,2	1,6
10	91,7	90,3	92,8	91,6	1,1
10,5	93,1	91,6	94,1	92,9	1,3
11	94,3	92,6	94,8	93,9	1,2
12	96,1	93,7	95,7	95,2	1,3
13	98,1	96,0	97,5	97,2	1,1
14	99,3	97,6	98,8	98,6	0,9
15	100,3	99,2	99,9	99,8	0,6
16	101,2	100,3	100,7	100,7	0,4
17	101,5	101,1	101,1	101,2	0,2
18	101,8	101,6	101,5	101,6	0,2
19	102,0	101,9	101,7	101,9	0,1
20	102,1	102,0	101,6	101,9	0,2
<i>m tab. (mg)</i>	161,0	161,1	161,4		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	870		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	0,5	1,5		

Tabela 40: Rezultati sproščanja v % podanih za tri paralelke z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-27.

t (h)	LP-27 1 par. (%)	LP-27 2 par. (%)	LP-27 3 par. (%)	LP-27 povp. (%)	RSD (%)
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	22,4	21,3	27,5	23,7	14,0
0,5	29,7	27,3	34,7	30,6	12,4
0,75	34,7	32,2	39,6	35,5	10,5
1	38,6	36,7	43,7	39,7	9,1
1,25	42,2	40,7	47,5	43,5	8,2
1,5	45,5	44,2	51,2	46,9	7,9
1,75	48,6	47,3	54,3	50,1	7,5
2	51,5	50,2	57,1	52,9	7,0
2,5	56,7	55,4	61,9	58,0	5,9
3	61,5	60,2	66,2	62,6	5,0
3,5	65,8	64,6	70,1	66,8	4,3
4	69,6	68,7	73,7	70,7	3,8
4,5	73,2	72,4	77,2	74,3	3,4
5	76,5	75,8	80,2	77,5	3,1
5,5	79,4	78,8	83,0	80,4	2,8
6	82,1	81,5	85,6	83,1	2,6
6,5	84,5	84,0	87,8	85,5	2,4
7	86,8	86,3	90,0	87,7	2,3
7,5	88,8	88,5	91,8	89,7	2,0
8	90,7	90,3	93,3	91,4	1,8
8,5	92,2	92,1	94,7	93,0	1,6
9	93,7	93,5	95,9	94,4	1,4
9,5	95,0	94,9	97,0	95,6	1,2
10	96,1	96,1	97,9	96,1	0,0
10,5	97,1	97,2	98,7	97,7	0,9
11	98,0	98,1	99,3	98,5	0,7
12	99,5	99,6	100,3	99,8	0,4
13	100,6	100,5	101,0	100,7	0,2
14	101,2	101,0	101,3	101,2	0,2
15	101,6	101,3	101,5	101,5	0,2
16	101,8	101,4	101,6	101,6	0,2
17	101,9	101,4	101,6	101,6	0,2
18	101,9	101,4	101,6	101,7	0,2
19	101,9	101,5	101,7	101,7	0,2
20	101,9	101,5	101,8	101,7	0,2
<i>m tab. (mg)</i>	161,0	160,7	161,0		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	880	890		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	1,0	0,5		

Tabela 41: Rezultati sproščanja v % podanih za šest paralelek z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 4,5 za vzorec LP-28.

t (h)	LP-28 1 par. (%)	LP-28 2 par. (%)	LP-28 3 par. (%)	LP-28 4 par. (%)	LP-28 5 par. (%)	LP-28 6 par. (%)	LP-28 povp. (%)	RSD (%)
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	13,5	11,0	14,0	12,4	14,0	12,5	12,9	12,7
0,5	18,2	15,9	19,5	17,3	18,8	17,5	17,9	10,3
0,75	22,0	20,0	24,1	21,6	22,9	21,5	22,0	9,1
1	25,5	23,8	28,1	25,5	26,7	25,1	25,8	8,4
1,25	28,9	27,3	31,9	29,1	30,2	28,4	29,3	7,9
1,5	32,1	30,5	35,4	32,6	33,5	31,5	32,6	7,6
1,75	35,3	33,7	38,8	35,8	36,6	34,5	35,8	7,4
2	38,5	36,6	42,1	38,9	39,7	37,5	38,9	7,2
2,5	44,8	42,3	48,5	44,7	45,6	43,2	44,9	6,9
3	50,7	47,5	54,5	50,2	51,0	48,4	50,4	6,9
3,5	56,3	52,5	60,2	55,2	56,0	53,5	55,6	7,0
4	61,5	57,1	65,4	60,1	60,7	58,1	60,5	6,8
4,5	66,2	61,5	70,2	64,5	65,0	62,6	65,0	6,7
5	70,5	65,5	74,8	68,6	68,9	66,6	69,1	6,7
5,5	74,6	69,1	78,8	72,3	72,6	70,4	73,0	6,7
6	78,1	72,7	82,6	75,9	76,7	74,3	76,7	6,5
6,5	81,3	75,9	86,0	79,1	80,5	77,5	80,0	6,4
7	84,2	78,9	88,9	82,0	83,9	80,6	83,1	6,0
7,5	86,9	81,7	91,6	84,7	87,1	83,3	85,9	5,8
8	89,3	84,2	93,9	87,1	88,7	85,4	88,1	5,5
8,5	91,4	86,5	95,8	89,2	91,7	87,8	90,4	5,1
9	93,3	88,6	97,3	91,0	93,7	89,3	92,2	4,7
9,5	94,9	90,5	98,6	92,7	95,7	90,8	93,9	4,3
10	96,4	92,2	99,7	94,2	98,1	92,7	95,5	3,1
10,5	97,7	93,8	100,5	95,2	99,7	94,0	96,8	3,5
11	98,6	95,3	101,0	96,1	100,9	95,2	97,9	2,9
12	100,2	97,5	101,1	97,7	102,0	96,3	99,1	1,9
13	101,0	99,1	101,1	98,9	103,0	98,4	100,3	1,1
14	101,4	100,3	101,1	100,1	105,1	101,0	101,5	0,6
15	101,4	101,0	101,2	100,5	104,9	101,1	101,7	0,2
16	101,4	101,4	101,2	100,7	104,9	101,4	101,8	0,1
17	101,5	101,5	101,1	100,7	104,9	101,3	101,8	0,2
18	101,5	101,6	101,1	100,8	105,1	101,5	102,0	0,3
19	101,5	101,7	101,0	100,7	105,1	101,6	101,9	0,4
20	101,6	101,7	100,8	100,8	105,1	101,6	101,9	0,5
<i>m tab. (mg)</i>	160,2	160,4	160,6	160,3	161,3	160,7		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	870	890	890	890		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	0,5	1,5	0,5	0,5	0,5		

Tabela 42: Rezultati sproščanja v % podanih za devet paralelek z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufru pH 4,5 za vzorec LP-29.

t (h)	LP-29 1 par. (%)	LP-29 2 par. (%)	LP-29 3 par. (%)	LP-29 4 par. (%)	LP-29 5 par. (%)	LP-29 6 par. (%)	LP-29 7 par. (%)	LP-29 8 par. (%)	LP-29 9 par. (%)	LP-29 povp. (%)	RSD (%)
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	25,9	25,9	18,8	18,9	17,5	24,7	22,1	21,3	21,6	21,8	18,8
0,5	32,9	31,6	24,3	24,3	22,5	32,0	28,0	27,2	27,0	27,7	16,7
0,75	38,3	35,9	28,6	28,5	26,4	36,4	32,4	31,6	31,0	32,1	15,8
1	43,1	39,6	32,4	32,2	29,8	39,7	36,2	35,3	34,9	35,9	15,2
1,25	46,9	42,8	35,8	35,5	32,9	42,6	40,2	38,6	38,3	39,3	14,4
1,5	50,5	45,9	38,8	38,6	35,7	45,3	43,6	41,6	41,4	42,4	13,9
1,75	53,9	48,8	42,2	41,5	38,3	47,8	46,7	44,3	44,2	45,3	13,0
2	57,0	51,4	45,2	44,8	40,8	50,2	49,5	47,3	46,9	48,1	12,2
2,5	62,8	56,4	50,6	50,4	45,5	54,6	54,5	52,4	51,7	53,2	11,4
3	67,6	60,7	55,4	55,2	50,0	58,5	59,2	57,1	56,3	57,8	10,6
3,5	72,2	65,0	59,8	59,5	54,3	62,3	63,4	61,6	60,5	62,1	10,0
4	75,2	68,4	63,0	63,7	58,5	65,8	67,4	65,7	64,8	65,8	9,3
4,5	78,9	71,9	67,0	67,5	62,4	69,2	71,0	69,4	68,5	69,6	8,6
5	80,9	73,8	68,9	71,0	65,9	70,5	74,2	72,7	71,6	72,2	8,3
5,5	86,1	78,9	74,1	74,1	69,1	73,7	77,6	75,8	74,5	76,0	7,9
6	88,7	81,5	76,8	76,8	71,9	76,5	79,8	78,2	76,1	78,5	7,6
6,5	90,9	83,9	79,2	78,0	73,5	78,8	82,6	80,8	78,9	80,8	7,3
7	92,9	86,1	81,5	80,7	76,1	80,9	84,5	83,0	80,6	82,9	7,0
7,5	93,8	87,6	82,7	83,0	78,0	83,3	86,7	84,7	82,8	84,7	6,6
8	95,2	88,8	83,9	84,4	79,5	84,9	88,7	86,0	84,6	86,2	6,6
8,5	97,3	91,8	87,7	86,3	84,5	86,5	90,7	88,1	86,7	88,8	5,5
9	98,3	93,3	89,4	88,1	83,2	88,0	92,4	89,8	88,5	90,1	5,0
9,5	99,0	94,6	91,0	89,5	84,8	89,6	94,0	91,3	90,1	91,5	4,4
10	99,7	95,8	92,4	91,2	86,7	91,0	95,2	92,6	91,2	92,9	3,9
10,5	100,1	96,8	93,6	92,4	88,1	92,3	96,6	93,9	92,6	94,1	3,5
11	100,3	97,4	93,8	93,5	89,3	93,3	97,8	95,2	93,9	94,9	3,4
12	100,6	99,2	96,6	94,5	90,2	94,0	100,3	98,6	97,5	96,8	2,1
13	100,6	99,3	96,7	96,1	91,9	94,5	100,9	98,8	97,5	97,4	2,0
14	100,8	100,1	98,1	99,8	95,6	97,3	101,8	100,2	98,6	99,1	1,4
15	100,8	100,7	98,9	99,8	95,8	98,7	102,8	101,3	99,1	99,8	1,1
16	101,6	101,3	99,8	100,4	96,3	98,8	103,1	102,1	99,7	100,3	1,0
17	101,5	101,6	100,8	101,1	96,8	99,1	103,5	102,9	100,4	100,8	0,5
18	101,5	101,8	101,2	101,1	97,2	99,6	103,6	103,4	100,9	101,2	0,3
19	101,7	102,1	101,8	101,8	97,8	99,9	103,7	103,9	101,1	101,5	0,2
20	101,9	102,1	102,5	101,9	98,0	100,1	103,9	104,1	101,4	101,8	0,3
<i>m tab. (mg)</i>	160,5	160,1	160,7	160,6	161,4	160,2	162,6	162,9	162,3		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	890	890	890	870	890	890	870		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	1,5	0,5	0,5	1,5		

Tabela 43: Rezultati sproščanja v % podanih za devet paralelek z upoštevanjem izhlapevanja medija za karvedilol iz tablete s podaljšanim sproščanjem 25 mg v acetatnem pufri pH 4,5 za vzorec LP-30.

t (h)	LP-30 1 par. (%)	LP-30 2 par. (%)	LP-30 3 par. (%)	LP-30 povp.	RSD (%)
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0,25	17,2	18,8	16,9	17,6	5,8
0,5	23,4	25,4	22,6	23,8	6,1
0,75	28,6	30,9	27,2	28,9	6,6
1	32,5	35,9	31,2	33,2	7,2
1,25	36,1	40,0	35,0	37,0	7,2
1,5	39,4	43,6	38,5	40,5	6,7
1,75	42,5	47,0	41,7	43,7	6,6
2	45,5	50,2	44,9	46,8	6,2
2,5	51,2	55,9	50,7	52,6	5,5
3	56,6	61,0	56,2	57,9	4,7
3,5	61,8	65,9	61,4	63,0	4,0
4	66,5	70,2	66,1	67,6	3,4
4,5	70,8	74,4	70,5	71,9	3,0
5	74,8	78,1	74,4	75,7	2,7
5,5	78,6	81,4	78,1	79,3	2,2
6	82,1	84,4	81,5	82,6	1,8
6,5	85,1	87,0	84,5	85,6	1,5
7	87,8	89,5	87,3	88,2	1,3
7,5	90,2	91,5	89,7	90,5	1,0
8	92,4	93,4	91,9	92,6	0,9
8,5	94,2	94,9	93,7	94,3	0,7
9	95,8	96,3	95,2	95,8	0,5
9,5	97,2	97,5	96,6	97,1	0,5
10	98,4	98,5	97,8	98,5	0,1
10,5	99,3	99,2	98,7	99,1	0,3
11	99,9	99,8	99,5	99,8	0,2
12	100,5	100,3	100,6	100,5	0,1
13	100,7	100,4	100,9	100,7	0,2
14	100,8	100,5	100,9	100,7	0,2
15	100,9	100,5	100,8	100,8	0,2
16	100,9	100,7	100,8	100,8	0,1
17	101,0	100,7	100,9	100,9	0,2
18	101,0	100,8	100,9	100,9	0,1
19	101,1	100,9	100,8	100,9	0,1
20	101,1	100,9	100,8	100,9	0,1
<i>m tab. (mg)</i>	160,3	160,2	160,1		
<i>V izhl.me. (ml)</i>	890	890	870		
<i>V izhl.me. (%)</i>	0,5	0,5	1,5		