UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

TJAŠA FELICIJAN

SPREMLJANJE NABREKANJA IN SPROŠČANJA OGRODNIH TABLET NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA S HIPROMELOZO V SISTEMU S KAMERAMI

MONITORING OF SWELLING AND DISSOLUTION OF DICLOFENAC SODIUM AND HYPROMELLOSE MATRIX TABLETS USING SYSTEM WITH CAMERAS

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJSKI PROGRAM FARMACIJA

Ljubljana, 2015

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

Zahvala

Zahvaljujem se prof.dr. Mariji Bogataj, mag.farm. za strokovno vodenje ter vso pomoč pri izdelavi magistrske naloge. Zahvaljujem se tudi Greti Cof za tehnično pomoč pri delu in prijazne besede.

Posebna zahvala je namenjena fantu in družini, ki so me vsa leta študija podpirali in mi potrpežljivo pomagali v vseh trenutkih.

Izjava

Izjavljam, da sem magistrsko nalogo izdelala samostojno pod vodstvom prof.dr. Marije Bogataj, mag.farm.

Tjaša Felicijan

Kazalo vsebine

POVZETEK III
ABSTRACT V
SEZNAM OKRAJŠAV VII
1 UVOD 1
1.1 pH prebavnega trakta 1
1.1.1 Metode določanja pH v prebavnem traktu 1
1.1.2 Povprečni podatki pH v tankem črevesu 1
1.1.3 Individualni podatki pH v tankem črevesu 6
1.2 Sistem za testiranje sproščanja 9
1.2.1 Predpisi za testiranje sproščanja v aparatu z vesli Evropske farmakopeje 9
2 NAMEN DELA 11
3 MATERIALI IN METODE 12
3.1 Materiali 12
3.1.1 Uporabljene kemikalije 12
3.1.2 Uporabljene aparature in materiali 12
3.2 Metode 13
3.2.1 Priprava sinkerjev in raztopin 13
3.2.1.1 Priprava sinkerjev 13
3.2.1.2 Priprava medijev 13
3.2.2 Tabletiranje 14
3.2.3 Priprava umeritvenih premic 15
3.2.4 Postopek dela 15
3.2.5 Vzorčenje in analiza vzorcev 17
3.2.6 Snemanje s programom dissoGUARD in analiza slik 18
3.2.7 Izračun parametrov 19
4 REZULTATI 22
4.1 Enačbe umeritvenih premic 22
4.2 Preliminarni poskusi z običajnimi sinkerji 22
4.3 Poskusi z novimi sinkerji 25
4.3.1 Poskusi v fosfatnem pufru pH = 6,8 in pH = 7 25
4.3.2 Poskusi v 4-krat redčenih McIlvaine pufrih 33
5 DISKUSIJA 43

5.1 Izbira in priprava medijev za sproščanje ter izbira pogojev sproščanja 43
5.2 Sinkerji in postavitev tablet 44
5.3 Sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet 45
5.3.1 Vpliv pH in sestave medija ter sestave tablet na sproščanje 45
5.3.2 Vpliv vmesnega tehtanja tablet na sproščanje 48
5.4 Vrednotenje metod za spremljanje nabrekanja tablet 49
5.5 Spremljanje nabrekanja s kamerami 51
5.5.1 Povečanje premera in debeline tablet 51
5.5.2 Rast gelskega sloja tablete 53
5.5.3 Vpliv pH medija na merjenje dimenzij tablet s kamerami 54
5.5.4 Vpliv sestave tablet na nabrekanje 55
5.6 Spremljanje nabrekanja preko tehtanja tablet 55
6 SKLEP 57
7 VIRI IN LITERATURA 59

POVZETEK

V magistrski nalogi smo želeli z uporabo sistema s kamerami pod posodami za sproščanje hkrati opazovati in ovrednotiti nabrekanje in sproščanje hidrofilnih ogrodnih tablet natrijevega diklofenakata (Na-DF) s hipromelozo (HPMC). Sproščanje smo izvajali v aparatu z vesli, v 900 mL degaziranega medija pri 37 ± 0,5 °C in 75 obratih/minuto. Uporabili smo tablete s 50% ali 25% natrijevega diklofenakata. Sproščanje smo izvajali v različnih medijih, 50 mM fosfatnem pufru pH = 6,8 in pH = 7,0 ter v 4x redčenih McIlvaine pufrih s pH vrednostmi v območju med 3,0 – 7,0.

Nabrekanje smo spremljali z dvema metodama, z merjenjem dimenzij s kamerami in s tehtanjem tablet. Da smo lahko merili dimenzije tablet s kamerami, smo morali uporabiti drugačne sinkerje, vendar s to metodo spremljanja nabrekanja nismo posegali v sistem za sproščanje. Pri tehtanju tablet smo morali namreč sistem med poskusom ustaviti, vzeti tablete iz posod, z njih obrisati odvečen medij in jih stehtati ter nato čim hitreje prenesti nazaj v posode za sproščanje.

Pri izračunu celokupnega volumna tablet iz dimenzij, določenih s kamerami, smo uporabili enačbo za volumen valja, čeprav smo opazili neenakomerno nabrekanje tablete, ki je bila na sredini rahlo vbočena. Slednjega pa nismo upoštevali pri izračunu. Pri metodi s tehtanjem tablet smo morali s tablet in sinkerjev pred tehtanjem obrisati odvečen medij, s čimer smo lahko ranili ali odstranili gelski sloj ali pa smo nekaj kapljic medija pustili na tableti in sinkerju. Pri izračunu celokupnega volumna iz mas tablet smo v enačbi predpostavili, da sta gostoti suhega jedra tablete in nabreklega dela enaki ter da imata vrednost 1 g/mL. Pri izračunu relativnega celokupnega volumna smo še vedno upoštevali predpostavko o enakosti gostot nabreklega in suhega dela tablete, vendar ni bilo potrebno vnesti vrednosti gostote, s čimer smo naredili nekoliko manjšo napako.

Z obema metodama smo določili enak vrstni red nabrekanja v različnih uporabljenih medijih, tudi korelacija med obema metodama je bila v vseh medijih dobra. Relativni celokupni volumen tablete je bil najmanjši v mediju s pH = 3 in največji v mediju s pH = 4, nato pa je padal z višanjem pH. Sklepali smo, da je na nabrekanje vplivala topnost Na-DF, ki je pri nižjih pH zelo nizka, z višjim pH pa se tudi topnost viša. Pri pH = 3 je bila verjetno topnost prenizka ter je posledično vplivala tudi na nabrekanje. Pri nižjih pH smo na nabreklem delu tablete opazili bele delce, ki smo jih opazili tudi na dnu posode po prenehanju vrtenja vesel. Najverjetneje so bili to delci izoborjenega diklofenaka, saj se je

Na-DF ob stiku z medijem najprej raztopil, nato pa se je učinkovina v obliki kisline zaradi slabe topnosti pri nizkih pH izoborila.
Pri spremljanju nabrekanja tablet z merjenjem premerov in debelin tablet s kamerami smo opazili, da je debelina tablete s časom naraščala precej obsežneje kot njen premer. Pri višjih pH pa smo lahko s slik izmerili tudi velikost gelskega sloja tablete v aksialni in radialni smeri, kjer sta bili velikosti nabreklih delov podobni v obeh smereh.
Sočasno smo spremljali tudi sproščanje učinkovine, in sicer se je najmanj učinkovine sprostilo pri pH = 3, nato je % sproščene učinkovine rasel z višanjem pH, kar je v skladu s povečevanjem topnosti Na-DF v medijih z različnimi pH vrednostmi.
S sistemom s kamerami smo lahko spremljali nabrekanje tablet brez poseganja v postopek sproščanja, metoda pa se je izkazala kot uspešna za grobo oceno ter vpogled v mehanizem nabrekanja hidrofilnih ogrodnih tablet.

Ključne besede: nabrekanje, sproščanje, kamere, natrijev diklofenakat, hipromeloza

ABSTRACT

The aim of this work was to use system with cameras placed underneath the dissolution bath to simultaneously observe and assess swelling and dissolution of hydrophilic matrix tablets containing diclofenac sodium (Na-DF) and hypromellose (HPMC). Dissolution was carried out in a paddle apparatus in 900 mL of degassed medium at 37 ± 0.5 °C and 75 RPM. Tablets contained either 50% or 25% diclofenac sodium. Media used were 50 mM phosphate buffer pH values 6.8 and 7.0 and 4-times diluted McIlvaine buffers with pH values between 3.0 and 7.0.

Swelling was monitored by using two different methods; measuring of tablet dimensions by cameras and tablet weighing. Dimension measurements by cameras were performed with the use of different sinkers. However, by using this method we did not interfere with the dissolution process. In contrast, when weighing the tablets we had to stop the stirring, remove tablets from the vessels, wipe the excess drops of medium on tablets and sinkers before weighing the tablets and then transfer them back to vessels as soon as possible.

For calculating whole tablet volume by cameras we used cylinder volume equation, although we noticed that swelling was not uniform all over tablet surface resulting in concave surface shape which was not included in cylinder volume calculation. To enable correct tablet weighing excess medium had to be wiped away, therefore swelled layer could be harmed or removed during the wiping process or excess medium could not be wiped fully. When calculating absolute whole tablet volume by weighing, we also assumed that densities of dry core and swelled layer were identical and the value of density was 1 g/mL. When calculating relative whole tablet volume (relative to tablet volume at the beginning of the experiment) assumption of equal densities was still necessary although the predetermined value of density (1 g/mL) was not included in calculations anymore which resulted in smaller errors.

With the use of both methods, same trend of swelling in different media was observed, as well as a good correlation between both methods. Relative whole tablet volume was smallest in media with pH value 3 and the largest in pH value 4. Tablet volume then decreased with increasing pH values. At pH 3 solubility was probably too low so in turn it could also affect swelling. We assumed that solubility of Na-DF influenced swelling, because solubility is very small at low pH and increases with increasing pH. In media with lower pH values white particles were observed on swelled tablet layer and at the bottom of

the vessel after stirring was finished. Those particles were probably precipitated diclofenac, because Na-DF first dissolved in contact with medium and then precipitated in the form of diclofenac due to low solubility at lower pH values.

When monitoring swelling of tablets by measuring tablet diameter and thickness by cameras we observed that tablet thickness increased more extensively compared to tablet diameter. At higher pH values measurement of gel layer size in axial and radial direction was also possible, where similar growth of gel layer in both directions was observed.

At the same time dissolution was also observed and the smallest fraction of drug released was calculated at pH value 3, which then increased with increasing pH value of media. This is in concordance with increasing solubility of diclofenac sodium in media with different pH values.

Using cameras underneath the vessels we were able to observe tablet swelling without interfering with the dissolution process. This method proved to be useful for rough assessment of tablet swelling and provided us with insight into swelling mechanism of hydrophilic tablets.

Key words: swelling, dissolution, cameras, diclofenac sodium, hypromellose

SEZNAM OKRAJŠAV

FO - farmacevtska oblika

GIT - gastrointestinalni trakt

TČ - tanko črevo

Na-DF - natrijev diklofenakat

HPMC - hipromeloza (hidroksipropilmetilceluloza)

RPM - revolutions per minute (število obratov na minuto)

1 UVOD

1.1 pH prebavnega trakta

Raziskovalci se že dolgo ukvarjajo s preiskovanjem pH in sestave tekočin vzdolž prebavnega trakta. Na podlagi določitve lastnosti prebavnih tekočin se lahko v *in vitro* testih uporabljajo mediji, ki s svojo sestavo bolje posnemajo fiziološke lastnosti tekočin v prebavnem sistemu. S tem se izboljša tudi napovedna moč *in vitro* testov obnašanja farmacevtskih oblik (FO) po aplikaciji.

1.1.1 Metode določanja pH v prebavnem traktu

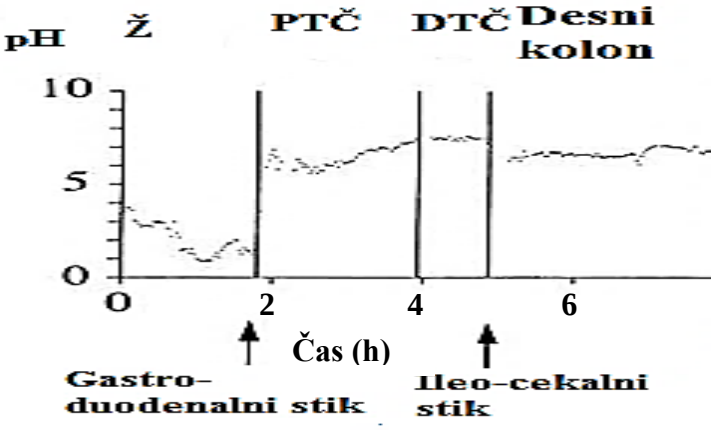
Merjenje pH vrednosti v prebavnem sistemu lahko razdelimo na intubacijske tehnike in ne-intubacijske tehnike. Med intubacijskimi tehnikami sta najpogostejši aspiracija tekočin prebavnega sistema preko katetrov, kjer lahko neposredno merimo pH tekočin prebavnega sistema vzdolž celotnega prebavnega trakta, ter uporaba privezanih pH občutljivih elektrod. Položaj merjenja pri pH občutljivih elektrodah je določen glede na dolžino intubacijske vrvice. Med ne-intubacijskimi tehnikami merjenja pH se najpogosteje uporabljajo radiotelemetrične kapsule, ki so sestavljene iz elektrod, ki merijo pH in so prosto potujoče ter omogočajo merjenje pH tekočin skozi celoten čas potovanja skozi prebavni sistem [1].

Razvoj radiotelemetričnih kapsul skozi čas je omogočil izboljšanje časa delovanja kapsul, točnosti, natančnosti in pogostosti merjenja pH. Prosto potujoče kapsule so manj invazivne za uporabo, z njimi se lahko določa tudi čas prehoda gastrointestinalnega trakta. Vendar pa je natančno določanje položaja kapsule v prebavnem sistemu nekoliko težje, saj same spremembe pH v prebavnem traktu niso dovolj točen kazalec položaja, prav tako tudi ne določitev glede na največjo jakost signala s sprejemnikom na zunanjem delu trebuha. Zaradi tega so mnogi raziskovalci uporabili še dodatne tehnike določanja položaja kapsul. Prav tako pa je lahko signal kapsule še vedno prešibek, če se ta v prebavnem sistemu ne obrne optimalno za oddajanje signala na zunanjo stran trebuha [1;2].

1.1.2 Povprečni podatki pH v tankem črevesu

V literaturi večinoma najdemo povprečne podatke o izmerjenih vrednostih pH tekočin vzdolž gastrointestinalnega trakta. Avtorji sicer uporabljajo različne metode določanja pH ter različne delitve tankega črevesa, zaradi česar je primerjava podatkov nekoliko težja. V preglednici I so podane povprečne vrednosti izmerjenih pH tekočin posameznih delov

tankega črevesa pri preiskovancih v pogojih na tešče. Značilen pH profil celotnega črevesa je prikazan na sliki 1.



Slika 1: *Gastrointestinalni pH profil zdravega prostovoljca. S puščicama sta prikazani značilni spremembi pH, ki nakazujeta prehodov v duodenum in v cekum. Delitev prebavnega sistema je označena: Ž- želodec; PTČ-proksimalni del tankega črevesa; DTČ- distalni del tankega črevesa; povzeto po [9]*

Evans in sodelavci so v raziskavi [3] z radiotelemetrično kapsulo merili pH vzdolž prebavnega trakta zdravih prostovoljcev. Ugotovili so, da se pH proksimalnega dela tankega črevesa (TČ) značilno razlikuje od srednjega in distalnega dela tankega črevesa. Prav tako je bil pH v distalnem TČ precej visok ter je le malo nihal pri preiskovancih. Ravno nasprotno, pa pH v proksimalnem delu TČ precej niha zaradi praznjenja kislega želodčnega medija v duodenum, pH v kolonu pa precej niha zaradi neenakomerne razporeditve prisotnih črevesnih bakterij [14]. Glavna težava v raziskavi Evansa in sodelavcev [3] je bilo določanje lokacije kapsule. Preiskovanci so ob časih merjenja določali položaj največje intenzitete signala kapsule, ki so ga nato vrisali na shemo trebuha, ki je bila razdeljena na 9 delov. Takšna določitev pa je lahko v nekaterih primerih precej nenatančna.

Fallingborg in sodelavci so v raziskavi [4] zdravim preiskovancem merili pH vzdolž GIT z radiotelemetrično kapsulo ter opazovali tudi čas prehoda črevesa. Preiskovanci so se postili čez noč, prvi obrok so smeli zaužiti po prehodu radiotelemetrične kapsule iz želodca. Prehod so potrdili z meritvijo pH nad vrednost 5, lokacijo pa so potrdili tudi radiografsko (x-žarki) neposredno po merjenju pH. Vzdolž tankega črevesa se je pH vseskozi rahlo poviševal, raziskovalci [4] so lahko ugotovili statistično pomembno razliko v izmerjenih vrednostih pH duodenuma in distalnega dela tankega črevesa. Pri nekaterih preiskovancih se je pH v zadnji uri, ko je bila radiotelemetrična kapsula v distalnem delu TČ, rahlo zniževal. 13 preiskovancem so pH merili dvakrat, iz česar so lahko določili meddnevne

variacijske koeficiente pH vzdolž GIT. V tankem črevesu (delitev na področja- proksimalni, srednji in distalni del TČ) so ugotovili nizke variacijske koeficiente (variacijski koeficient distalnega dela TČ je bil 0,04), kar nakazuje na strogo kontrolo pH v tankem črevesa.

Lalezari in sodelavci so v svoji raziskavi [5] prav tako merili pH v tankem črevesu zdravih prostovoljcev in bolnikov s sindromom razdražljivega črevesja. Tanko črevo so enakomerno razdelili v 4 četrtine glede na celoten čas zadrževanja radiotelemetrične kapsule (SmartPill) v TČ, saj niso uporabljali dodatnih metod za določanje položaja. Prehod v tanko črevo so določili glede na oster dvig pH, ki je nakazoval prehod iz kislega medija želodca v duodenum, prehod iz tankega črevesa v cekum pa so določili, ko je pH značilno ostro padel. Ugotovili so signifikantne razlike med pH vzdolž tankega črevesa, kjer je bil pH v proksimalnem delu TČ nižji kot v distalnem delu. Zaradi poviševanja koncentracije bakterij distalno v tankem črevesu (podatke o koncentraciji bakterij vzdolž TČ so raziskovalci [5] pridobili iz podatkov prejšnjih raziskav) so tu pričakovali nižji pH, vendar so ugotovili naraščanje pH distalno v TČ. Možen vzrok za postopen porast pH vzdolž tankega črevesa so pripisali izločanju bikarbonatnih ionov iz epitelija v lumen črevesa [5;6].

Preglednica I: *Povprečne izmerjene vrednosti pH v tankem črevesu v pogojih na tešče. Podani so število zdravih preiskovancev (N) in področje merjenja (kjer se oznaka mesta merjenja razlikuje od oznake v glavi tabele, je to posebej napisano v poševnem tisku in označeno z *). Vrednosti pH so podane kot aritmetična sredina (v oklepaju standardna deviacija (SD)), mediana ali območje izmerjenih vrednosti. (preglednica se nadaljuje na naslednji strani)*

VIR	N	Duodenum			Proksimalni del TČ			Srednji del TČ			Distalni del TČ		
		Aritm.sredina (SD)	mediana	območje	Aritm.sredina (SD)	mediana	območje	Aritm.sredina (SD)	mediana	območje	Aritm.sredina (SD)	mediana	območje
3	72				6,63 (0,53)			7,41 (0,41)			7,49 (0,46)		
4	39		6,4			6,6			7,0			7,3	
6	11		7,0			6,3			6,5			7,3	
8	10				6,9	6,85	6,5-7,7	7,72	7,65	7,2-8,4	8,21	8,15	7,8-8,8
9	4				6,8 (0,4)						7,7 (0,2)		
12	7	7,0 (0,4)			6,8 (0,4)								
14	20				6,0 (0,2)		5,9-6,3				7,7 (0,15)		7,4-7,8
16	12					6,72	6,15-7,35					7,5	6,8-7,88
17	66				6,6 (0,5)			7,4 (0,4)			7,5 (0,5)		
19	13					6,4	5,9-6,8		7,1	6,6-7,9		7,4	6,6-8,1
20	76		6,5	6,2-6,7									
21	22		6,1	5,8-6,5									
22	8	6,81 (0,67)											
25	8	6,3 (0,9)											
26	10	6,7 (0,6)											
33	11					5,9	5,0-6,7		6,8	6,0-7,3		7,5	6,8-8,4
34	10										7,4		
35	60				7,08 (0,54)								
36	12				7,5								
5	10	**1/4 TČ (izhod iz želodca)* 5,61 (0,49)			**2/4 TČ* 6,20 (0,33)			**3/4 TČ* 6,68 (0,32)			**4/4 TČ* 6,88 (0,20)		
7	8				6,5 (0,3)			6,8 (0,3)			**distalni del TČ + ileocekalni stik* 7,2 (0,4)		
11	9				**proksimalni jejunum* 6,1 (1,2)								
18	10	**srednji-distalni del duodenuma* 5,7		5,0-6,9									
23	15	6,76 (0,15)			**površina sluznice jejunuma* 5,97 (0,07)								

nadaljevanje Preglednice I

VIR	N	Duodenum			Proksimalni del TČ (jejunum)			Srednji del TČ			Distalni del TČ (ileum)		
		Aritm.sredina (SD)	mediana	območje	Aritm.sredina (SD)	mediana	območje	Aritm.sredina (SD)	mediana	območje	Aritm.sredina (SD)	mediana	območje
10	21	**duodenalni vrh-sluznica*											
		7,16 (0,13)											
		**duodenalni vrh-lumen*											
		6,89 (0,21)											
		**duodenalna zanka-sluznica*											
		7,03 (0,19)											
		**duodenalna zanka-lumen*											
		6,84 (0,19)											
24	42				**prva ura v TČ*						7,5 (0,46)		
					6,61 (0,58)								
27	13				**proksimalni jejunum*								
					6,7 (0,9)								
28	24				**proksimalni jejunum*								
					7,1 (0,6)	7,2	5,3-8,1						
29	14	**Bulbus duodenuma*			**proksimalni jejunum*								
			3,03	2,77-3,14									
		**srednji del duodenuma*				4,92	4,65-5,70						
			4,9	4,00-5,39									
		**duodeno-jejunalni stik*											
			5,95	5,11-5,98									
30	21	**bulbus duodenuma*											
		4,5 (1,4)											
	36	**descendentni duodenum*											
		6,7 (0,56)											
31	9	**bulbus duodenuma*											
		4,75 (1,6)	4,92	2,0-6,45									
32	7	**duodeno-jejunalni stik*											
		7,0											
37		**Proksimalni descendirajoči del*											
	7	6,81 (0,30)	6,71										
	8	6,60 (0,61)	6,84										

1.1.3 Individualni podatki pH v tankem črevesu

pH vrednosti tekočin vzdolž prebavnega sistema se precej razlikujejo med posamezniki, kljub temu pa le redki raziskovalci v svojih delih podajo individualne pH profile preiskovancev, čeprav le ti bolj nazorno prikažejo dejanske variabilnosti pH med prostovoljci.

Ibekwe in sodelavci so v svoji raziskavi [7] ugotavljali vpliv fizioloških pogojev v prebavnem traktu in različnih pogojev hranjenja zdravih moških na obnašanje farmacevtske oblike, namenjene za ciljano dostavo v kolon. Pri tem so vseskozi spremljali tudi pH s prosto potujočo radiotelemetrično kapsulo (Bravo® pH kapsula). Tanko črevo so razdelili na 3 področja- proksimalni del TČ, srednji del TČ in distalni del TČ, ki je vključeval tudi ileocekalni stik. Kapsula je oddajala signal (izmerjen pH) vsakih 6 sekund, pH pa so nato podali kot povprečje glede na področja prebavnega trakta. Potrditev prisotnosti kapsule v določenem področju prebavnega trakta so dosegli z gama scintigrafijo. Podatki izmerjenih aritmetičnih sredin in standardnih deviacij pH tankega črevesa v pogojih na tešče so podani v preglednici II.

Ugotovili so [7] veliko variabilnost med rezultati preiskovancev, zaradi česar niso uspeli ugotoviti statistične razlike med izmerjenimi vrednostmi pH v želodcu, proksimalnem delu TČ, srednjem delu TČ, distalnem delu TČ z ileocekalnim stikom ali v ascendirajočem kolonu v stanju preiskovancev na tešče in po hranjenju. Izmerjene vrednosti pH v tankem črevesu se skladajo z že znanimi izmerjenimi vrednostmi pH, ki so jih raziskovalci navedli v članku. Enemu izmed preiskovancev so merili pH vzdolž GIT dvakrat, med obema merjenjema je bil enotedenski premor. Kljub enakim pogojem sta bila pH profila GIT različna, iz česar so raziskovalci [7] sklepali na veliko intra-individualno variabilnost.

Tudi Iida in sodelavci so v svoji raziskavi [8] uporabili radiotelemetrično kapsulo (SmartPill) za merjenje pH TČ v stanju na tešče zdravih moških. Tanko črevo so v tem primeru razdelili na tretjine, merili pa so tudi čas prehoda kapsule v tankem črevesu. Individualne vrednosti pH posameznih področij tankega črevesa so podane v preglednici II. Ugotovili so [8], da je radiotelemetrična kapsula uspešna in selektivna neinvazivna metoda merjenja pH prebavnega sistema. Opazili so namreč signifikantne razlike med pH vrednostmi različnih področij TČ in konstanten porast pH vzdolž TČ. Kot možen vzrok za nižji pH v proksimalni tretjini TČ so raziskovalci navedli vpliv kislega želodčnega medija.

Sasaki in sodelavci so v raziskavi [9] za merjenje pH v gastrointestinalnem traktu prav tako uporabili radiotelemetrično kapsulo. Primerjali so pH vzdolž celotnega prebavnega trakta 4

pacientov (3 moški in 1 ženska) s Crohnovo boleznijo ter vrednosti primerjali z zdravimi prostovoljci, ki so ustrezali spolu in starosti bolnikov. Preiskovanci so se pred študijo postili čez noč. Lokacijo kapsule so spremljali s pomočjo značilnih sprememb pH ter z radiografskim slikanjem trebuha. Celoten prebavni trakt je bil razdeljen v 5 področij, tanko črevo so raziskovalci razdelili na proksimalni del TČ in distalni del TČ, kar sicer ne ustreza morebitni dejanski anatomski delitvi. Radiotelemetrična kapsula je oddajala signal v 1 s intervalih, kar je omogočalo še bolj natančno spremljanje nihanja pH. Za posamezna področja prebavnega trakta so po končanem poskusu podali povprečno vrednost vseh meritev in standardno deviacijo. pH profili zdravih prostovoljcev in pacientov s Crohnovo boleznijo se od želodca do ileuma niso razlikovali, bolj kisel pH in večja nihanja vrednosti pH pa so bila opažena pri bolnikih v predelu kolona. Podatki individualnih vrednosti pH v tankem črevesu so podani v preglednici II.

Raziskovalci [9] so opozorili tudi, da vrednosti izmerjene z radiotelemetrično kapsulo niso pH vrednosti sluznice prebavnega sistema ampak vrednosti luminalne vsebine. Quigley in Turnberg sta v delu [10] merila pH s privezano pH elektrodo v lumnu in na površini sluznice želodca in duodenuma. Opazila sta gradient pH med lumnom in sluznico, kjer je bil pH na želodčni in duodenalni sluznici skoraj nevtralen (pH sluznice duodenalnega vrha = 7,16, pH sluznice duodenalne zanke = 7,03). Ker so tudi pH v lumnu vrha duodenuma izmerili skoraj nevtralen (pH = 6,89), je bil gradient v tem delu manj izrazit.

Z aspiracijsko tehniko zbiranja vzorcev proksimalnega jejunuma so raziskovalci v delu [11] zbirali različne volumne luminalnega aspirata in mu določili pH, Perez de la Cruz Moreno in sodelavci pa so v delu [12] prav tako z aspiracijsko tehniko določali pH v duodenumu in jejunumu. Podatki individualnih vrednosti zdravih prostovoljcev v pogojih na tešče so zbrani v preglednici I.

Raziskovalci v delu [12] so isti osebi določili pH v duodenumu in jejunumu ob dveh različnih priložnostih, med katerima je minil en teden. pH sta bila precej različna (duodenum: 7,4 ob prvem merjenju in 6,8 ob drugem merjenju ter v jejunumu 6,6 ob prvem merjenju in 7,1 ob drugem merjenju), kar nakazuje na intra-individualno variabilnost. Precej različni podatki izmerjenih vrednosti posameznih preiskovancev potrjujejo tudi veliko inter-individualno variabilnost že pri samih zdravih preiskovancih. Dodatno lahko tudi različne bolezni in uporaba nekaterih zdravil spremenijo pH v prebavnem sistemu in čas prehoda skozi GIT [4]. Prav tako pa lahko tudi postopek intubacije za zajem aspirata za določitev pH prebavnih tekočin ali aplikacija

radiotelemetrične kapsule že sama po sebi vplivata na spremembo pH v prebavnem sistemu [1].

Preglednica II: *Individualne pH vrednosti zdravih prostovoljcev v tankem črevesu v pogojih na tešče. Podane so izmerjene vrednosti pH ali povprečje izmerjenih vrednosti in standardna deviacija (v oklepaju). V poševnem tisku z oznako * so označena poimenovanja področij merjenja pH v raziskavah, če so ta razlikujejo od označb podanih v glavi preglednice. TČ- tanko črevo*

VIR	Preiskovanec	Duodenum	Proksimalni del TČ	Srednji del TČ	Distalni del TČ
9	1		7,2 (0,5)		7,9 (0,1)
	2		6,5 (0,7)		7,5 (0,2)
	3		7,0 (0,8)		7,9 (0,1)
	4		6,3 (0,6)		7,4 (0,1)
7					**Distalni del TČ vključno z ileocekalnim stikom*
	1		6,5 (0,2)	7,3 (0,4)	7,5 (0,1)
	2		6,0 (0,4)	7,0 (0,8)	7,2 (0,1)
	3		6,2 (0,8)	6,7 (0,3)	7,6 (0,2)
	4		7,0 (0,4)	6,3 (0,5)	7,5 (0,2)
	5		6,4 (0,3)	6,8 (0,2)	7,3 (03)
	6		6,8 (0,5)	6,7 (0,7)	6,8 (0,3)
	7		6,7 (0,5)	6,7 (0,7)	7,7 (0,2)
	8		6,2 (1,2)	6,7 (1,2)	6,7 (0,9)
8			**tanko črevo je bilo razdeljeno na tretjine-proksimalna, srednja in distalna tretjina*		
	1		6,9	7,7	8,8
	2		6,8	7,2	7,9
	3		7,0	8,4	8,6
	4		6,5	7,6	7,8
	5		6,8	7,4	8,0
	6		6,8	7,5	7,9
	7		6,5	7,3	7,8
	8		7,7	8,2	8.4
	9		7,0	8,1	8,6
	10		7,0	7,8	8,3
11			**Proksimalni jejunum*		
	1		4,3		
	2		6,8		
	3		6,6		
	4		6,8		
	5		6,7		
	6		6,6		
	7		7,4		
	8		4,0		
	9		6,0		
12			**jejunum*		
	1	7,1	7,3		
	2	7,4 (prvič); 6,8 (drugič)	6,6 (prvič); 7,1 (drugič)		
	3	7,5	7,2		
	4	7,2	6,5		
	5	7,0	6,5		
	6	6,3	6,5		

1.2 Sistem za testiranje sproščanja

Študije sproščanja predstavljajo pomemben del vrednotenja farmacevtskih oblik (FO) vse od začetka razvoja. V začetnih fazah razvoja FO s pomočjo testiranja sproščanja lahko določimo ustrezne pomožne snovi in oblikujemo končno sestavo FO, kasneje pa lahko s testi sproščanja nadzorujemo kakokovst različnih serij, stabilnost produkta ter vplive določenih sprememb v proizvodnji ali formulaciji na produkt. S testi sproščanja pa želimo napovedati tudi obnašanje FO po aplikaciji, vendar lahko z napačno izbiro parametrov sproščanja določimo napačen *in vivo* profil. Z dobro *in vitro-in vivo* korelacijo se zmanjšajo tudi število in obseg potrebnih izvedenih kliničnih študij [13]. Predpisi za testiranje sproščanja v Evropski ali Ameriški farmakopeji pa trenutno ne vključujejo dinamičnih pogojev pH prebavnega sistema, prav tako pa ne pravega volumna in sestave prebavnih tekočin [14].

1.2.1 Predpisi za testiranje sproščanja v aparatu z vesli Evropske farmakopeje

Evropska farmakopeja [15] v poglavju 2.9.3 predpisuje nekatere pogoje za izvedbo testov sproščanja za trdne peroralne farmacevtske oblike. Aparat 2 (aparat z vesli) se pogosto uporablja za testiranje sproščanja. Posode, v katerih poteka sproščanje, morajo biti iz stekla ali drugega inertnega in prozornega materiala ter imajo predpisano velikost in obliko ter prostornino. Običajno so posode pokrite tudi s posebnimi pokrovi, da se prepreči izhlapevanje medija. Posode za sproščanje so potopljene v vodno kopel, ki jo grejemo, da v posodah za sproščanje vzdržujemo konstantno temperaturo 37 ± 0,5 °C. Tudi dimenzije vesel so predpisane, prav tako pa morajo biti vesla iz inertnega, rigidnega materiala. Položaj vesla mora biti primerno uravnan, tako da je razdalja med spodnjim delom vesla in dnom posode 25 ± 2 mm ter da je veslo ustrezno sredinsko naravnano. Vesla se morajo vrteti gladko, brez večjih odstopanj od standardne osi vrtenja, saj lahko odstopanja vplivajo na proces sproščanja. Farmacevtska oblika lahko potone na dno posode pred začetkom vrtenja vesel v posodi. Za oblike, ki plavajo, pa se lahko okrog farmacevtske oblike ovije kos nereaktivnega materiala (na primer več zavojev žičke), ter tako povzroči obstoj FO na dnu posode [15].

Farmakopejski predpis določa splošne pogoje testiranja trdnih farmacevtskih oblik s takojšnjim sproščanjem. Predpis določa, da je potrebno pred začetkom poskusa medij v posodah za sproščanje segreti na delovno temperaturo (37 ± 0,5 °C). Temperaturo medija je potrebno vzdrževati enako skozi celoten poskus. Vzorčenje je potrebno izvesti na

polovici dolžine med površino medija in zgornjim robom vesla ali košarice ter vsaj 1 cm stran od stene posode. Pri več točkah vzorčenja je potrebno odvzeti volumen medija ustrezno nadomestiti z enakim segretim medijem ali pa je potrebno zmanjšanje volumna upoštevati v izračunu profila sproščanja. Če je vzorčenje izvedeno avtomatsko, je potrebno tudi opremo za vzorčenje pred poskusom validirati. pH medija, uporabljenega v poskusih sproščanja, ne sme odstopati od predvidenega za več kot ± 0,05 enote. Prisotnost zračnih mehurčkov lahko v nekaterih primerih vpliva na sproščanje, zaradi česar je potrebno medij razpliniti pred poskusom. Čas trajanja poskusa sproščanja je odvisen od farmacevtske oblike. Pri tabletah s takojšnjim sproščanjem zadošča čas, ko odstotek sproščene učinkovine ustreza zahtevam o minimalnem odstotku sproščene učinkovine [15].

2 NAMEN DELA

V magistrski nalogi bomo spremljali sproščanje hidrofilnih ogrodnih tablet natrijevega diklofenakata in hipromeloze v aparatu za sproščanje USP 2. Sočasno bomo s sistemom s kamerami, postavljenim pod posodami za sproščanje, spremljali tudi nabrekanje tablet. Sistem bomo poskušali ovrednotiti z vidika uporabnosti pri napovedovanju obnašanja tablet po aplikaciji.

Uporabili bomo nov sistem s kamerami pod posodami za sproščanje, ki je v osnovi namenjen za spremljanje kontrole določenih parametrov in nastavitev v sistemu za sproščanje. V nalogi bomo sistem uporabili za spremljanje nabrekanja tablet, tako da bomo tablete ob vnaprej določenih časovnih točkah posneli s kamerami in izmerili njihove celotne dimenzije. Ob enakih časih bomo sproščanje za kratek čas prekinili in tablete vzeli iz posod ter jih stehtali. Sistem s kamerami bomo ovrednotili tako, da bomo izmerjene dimenzije tablete pretvorili v celokupni volumen tablete, ki ga bomo primerjali s celokupnim volumnom tablete, izračunanim iz spremembe mase tablete ob enakih časovnih točkah.

Delo bomo izvajali v napravi za sproščanje USP 2, kjer bomo uporabili različne medije, ki ponazarjajo variabilnost pH tekočin vzdolž gastrointestinalnega trakta. Uporabili bomo tablete z natrijevim diklofenakatom in hipromelozo, saj je topnost natrijevega diklofenakata različna v medijih z različnim pH, hipromeloza pa v mediju nabreka. Tako bomo lahko spremljali vpliv različnega pH medija na sproščanje učinkovine ter na nabrekanje hidrofilnih ogrodnih tablet.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 Materiali

3.1.1 *Uporabljene kemikalije*

- kalijev dihidrogen fosfat p.a., Merck KgaA, Darmstadt, Nemčija
- predpripravljena raztopina Tritisol®, za pripravo 1 L 1 M natrijevega hidroksida Merck KgaA, Darmstadt, Nemčija
- dinatrijev hidrogenfosfat p.a., Merck KgaA, Darmstadt, Nemčija
- citronska kislina monohidrat p.a., Merck KgaA, Darmstadt, Nemčija
- pufrna raztopina pH = 3,0 (20 °C), Merck KgaA, Darmstadt, Nemčija
- pufrna raztopina pH = 4,0 (20 °C), Merck KgaA, Darmstadt, Nemčija
- pufrna raztopina pH = 5,0 (20 °C), Merck KgaA, Darmstadt, Nemčija
- pufrna raztopina pH = 6,0 (20 °C), Merck KgaA, Darmstadt, Nemčija
- pufrna raztopina pH = 7,0 (20 °C), Merck KgaA, Darmstadt, Nemčija
- natrijev diklofenakat (Na-DF)p.a., Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinhein, Nemčija
- Metolose 90SH- 4000SR (hipromeloza, HPMC), Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokio, Japonska.

3.1.2 Uporabljene aparature in materiali

- aparat za testiranje sproščanja Agilent 708-DS, Agilent Technologies Santa Clara, ZDA
- sistem za opazovanje sproščanja s kamerami dissoGUARD®, Merel, Selnica ob Dravi, Slovenija
- digitalna tehtnica Exacta 300EB, Železniki, Slovenija
- analizna tehtnica Mettler Toledo AG 245, Schwarzenbach, Švica
- pH meter Mettler Toledo MP 220, Schwarzenbach, Švica
- UV/VIS Spektrofotometer Agilent 8453, Agilent Technologies, Santa Clara, ZDA
- jeklena žička premera 0,81 mm
- kanila za vzorčenje, brizga za vzorčenje z volumnom 5 mL
- membranski filtri z velikostjo por 0,45 µm; Sartorius Stedim Biotech GmbH, Goettingen, Nemčija
- tabletirka na udarec, Kilian SP300, KILIAN Tableting GmbH, Cologne Nemčija
- kljunasto merilo, navadno ravnilo, štoparica

3.2 Metode

3.2.1 Priprava sinkerjev in raztopin

3.2.1.1 Priprava sinkerjev

V prvih poskusih z oznakami pF(6,8)A in pF(6,8)tA smo uporabljali standardne sinkerje, da smo preprečili plavanje tablet. Ti sinkerji so bili sestavljeni iz približno 25 cm dolge žičke, ki smo jo ovili tako, da smo dobili vzmeti podobno žičko. Zaradi težav pri postavitvi tablet v sinkerje smo v nadaljnjih poskusih izdelali in uporabili nove sinkerje. Ti so bili narejeni iz približno 16 cm žičke. Približno centimeter žičke na obeh koncih smo pustili raven, nato smo na obeh straneh žičke naredili zavoj in pol.

Slika 2: *Novi sinker ter postavitev tablete v sinkerju, ki smo jo uporabljali v poskusih*

Tableto smo vpeli v žičke tako, da sta prosta konca žičke tableto držala le v dveh točkah, ostali del tablete pa se žičke ni dotikal. S tem smo tudi zmanjšali možnost oviranja žičke pri nabrekanju tablete. Večinoma smo v poskusih tablete vpenjali tako, da smo lahko s kamerami pod posodami videli nabrekanje tablet preko premera in debeline. Slika 2 prikazuje vpetje tablete v novem sinkerju.

3.2.1.2 Priprava medijev

- 50 mM fosfatni pufer pH = 6,8: v čašo smo zatehtali 6,8 g KH_2PO_4, ga kvantitativno prenesli v bučko z volumnom 1 L, dodali 22 mL 1 M NaOH ter dopolnili z destilirano vodo do oznake.
- 50 mM fosfatni pufer pH = 7,0: v čašo smo zatehtali 6,8 g KH_2PO_4, ga kvantitativno prenesli v bučko z volumnom 1 L, dodali 28mL 1 M NaOH ter bučko dopolnili z destilirano vodo do oznake.
- 1 L 0,250 M Na_2HPO_4 smo pripravili tako, da smo v čašo zatehtali 35,49 g brezvodnega Na_2HPO_4, ga kvantitativno prenesli v bučko, in jo dopolnili do oznake z destilirano vodo.
- 1 L 0,125 M raztopine citronske kisline smo pripravili tako, da smo v čašo zatehtali 26,27 g citronske kisline monohidrata, jo kvantitativno prenesli v bučko in dopolnili z destilirano vodo do oznake.

- 4-krat redčeni McIlvaine pufri: Pripravili smo jih iz 0,250 M Na_2HPO_4 in 0,125 M citronske kisline. V preglednici III so podani volumni osnovnih raztopin, ki smo jih zmešali v bučki z volumnom 1 L ter z destilirano vodo dopolnili do oznake, za pripravo 1 L 4-krat redčenega McIlvaine pufra z določenim pH.

Preglednica III: *Volumni osnovnih raztopin, ki jih zmešamo in dopolnimo z destilirano vodo do 1 L za pripravo 1 L 4-krat redčenega McIlvaine pufra s pH vrednostmi 3,0 - 7,0*

pH pufra	Volumen 0,250 M Na_2HPO_4 (mL)	Volumen 0,125 M citronske kisline (mL)
3,0	34	166
4,0	73	127
5,0	98	102
6,0	120,5	79,5
6,8	151	49
7,0	160	40

3.2.2 Tabletiranje

Vse uporabljene tablete so bile stisnjene na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za farmacevtsko tehnologijo. Sestavine smo zmešali ročno, na začetku in na koncu tabletiranja pa smo preverili trdnost tablete. Masa posamezne tablete je bila približno 400 mg, vsako tableto smo pred uporabo stehtali in nato podatke preračunali glede na točno maso. Podatki o tabletiranju so navedeni preglednici IV.

Preglednica IV: *Sestava in oznake uporabljenih tablet ter datum in pogoji stiskanja tablet*

Oznaka tablet	Sestava tablet	Datum stiskanja	Nastavitev zgornjega pečata (mm)	Nastavitev spodnjega pečata (mm)	Tlaki stiskanja (kN)	Trdnost tablet (N)
A	50% Na-diklofenakat in 50% Metolose 90SH-4000SR	23.12.2013	10,0	12,1	17,5 - 18,5	90 - 120
Ba	25% Na-diklofenakat in 75% Metolose 90SH-4000SR	13.5.2014	10,0	12,1	13,0 - 13,3	100 - 110
Bb	25% Na-diklofenakat in 75% Metolose 90SH-4000SR	18.6.2014	10,0	12,13	10,3 - 10,8	100 - 110
Bc	25% Na-diklofenakat in 75% Metolose 90SH-4000SR	4.7.2014	10,0	12,13	10,0 - 10,3	100 - 110

3.2.3 Priprava umeritvenih premic

Izdelali smo umeritvene premice v vseh medijih, v katerih smo izvajali sproščanje. Standardne raztopine natrijevega diklofenakata so bile raztopine s približno koncentracijo 100 mg/L. Te smo pripravili tako, da smo na tehtič natančno zatehtali približno 10 mg učinkovine, jo kvantitativno prenesli v 100 mL bučko in dopolnili z medijem do oznake. Raztopine smo nato redčili z medijem, da smo dobili ustrezne koncentracije raztopin. Umeritvene premice smo delali iz treh zateht učinkovine za vse uporabljene medije, razen za 4-krat redčen McIlvaine pufer pH = 6 in 50 mM fosfatni pufer pH = 7, kjer smo umeritveno premico izdelali le iz ene zatehte Na-DF. Za pripravo standardnih raztopin v 4-krat redčenih McIlvaine pufrih pH = 3, pH = 4, pH = 5 in pH = 6 najprej izdelali vodne raztopine natrijevega diklofenakata, ki smo jih nato vsaj 20-krat redčili z medijem. Zaradi območja izdelave umeritvenih premic, smo za izdelavo v pufru pH = 4 pripravili vodno osnovno raztopino s približno koncentracijo 200 mg/L, v pufru pH = 5 pa vodno raztopino s približno koncentracijo 500 mg/L. Osnovna vodna raztopina za pripravo umeritvene premice v pufru pH = 6 pa je imela približno koncentracijo 1400 mg/L. Končnim raztopinam smo nato izmerili absorbance z UV-VIS spektrofotometrom pri 276 nm, kjer ima natrijev diklofenakat absorpcijski maksimum. Iz podatkov smo narisali grafe odvisnosti absorbance od koncentracij ter točkam prilegali linearno premico in izpisali njeno enačbo in Pearsonov koeficient korelacije (R^2). Izdelane premice smo nato uporabili pri izračunu koncentracije sproščene učinkovine v vzorcih.

3.2.4 Postopek dela

Pred začetkom poskusa smo prižgali aparat za sproščanje, da se je vodna kopel segrela na delovno temperaturo (37±0,5 °C). Pripravili smo osnovne raztopine ter nato pufre, ki smo jim izmerili pH na ustrezno umerjenem pH metru. Osnovni raztopini za McIlvaine pufer (0,250 M Na_2HPO_4 in 0,125 M citronska kislina) smo pripravili vnaprej za približno en teden dela, 4x redčene McIlvaine pufre pa smo zmešali vsak dan sproti. Medij smo pred začetkom poskusa degazirali ter 900 mL nalili v posode za sproščanje. Pri degaziranju smo medij tudi segreli na približno 37 °C. Na aparatu za sproščanje smo nato namestili vesla in jih spustili v posode ter za kratek čas zavrteli vesla s 75 RPM, da smo na računalniku lahko preverili nastavitev centrov sistema s kamerami. Takrat smo vzeli tudi prvi vzorec ob 0 min, preden smo v posode spustili tablete. Tablete smo pred poskusom stehtali na analitski tehtnici in si zapisali točne mase, nato pa smo jih previdno vstavili v sinkerje, da so bile

tablete postavljene čim bolj naravnost. Kjer smo pri poskusih spremljali nabrekanje tudi iz razlik mas tablet, smo stehtali tudi suho tableto s sinkerjem. Tablete smo v posode spuščali s pomočjo dolge pincete, da smo dosegli želeno postavitev tablete s sinkerjem. Ko smo postavili vse tablete, smo čim prej pričeli s sproščanjem in začeli meriti čas ter s kamerami posneli dogajanje v posodah ob času 0 min. Ob ostalih časih vzorčenja smo med snemanjem tudi ročno vzorčili. V poskusih, kjer smo spremljali nabrekanje preko mas tablet, smo ob časih vzorčenja najprej posneli 10 s posnetek s kamerami in vzorčili, nato pa smo vrtenje ustavili in s pinceto vzeli tablete s sinkerji iz posod. Te smo postavili na tehtiče, tako da so se tablete čim manj dotikale sten tehtičev, in jih nato stehtali. Pred tehtanjem smo vidne kapljice medija na tabletah in sinkerjih obrisali s papirnato brisačo. Takoj po tehtanju smo vse tablete prenesli nazaj v posode ter nadaljevali s sproščanjem. V kasnejših poskusih smo po tehtanju še enkrat posneli 10 s odsek s kamerami. Vzorce smo na koncu poskusa analizirali z UV-VIS spektrofotometrom, vso uporabljeno opremo pa skrbno očistili in sprali še z destilirano vodo.

V preglednici V so podani pogoji poskusov izvedeni s starimi sinkerji- vzmeti podobne žičke. V preglednici VI pa so podani pogoji poskusov v različnih medijih in pH z uporabljenimi novimi sinkerji.

Preglednica V: *Pogoji poskusov, v katerih smo uporabljali običajne sinkerje. Podani so oznaka poskusa, oznaka uporabljenih tablet, uporabljen medij, čas tehtanja tablet s sinkerji in število izvedenih paralelk poskusov*

Oznaka poskusa	***Tablete***	***Medij***	***Tehtanje tablet s sinkerji***	***Število paralelk***
pF(6,8)A	A	Fosfatni pufer, pH = 6,8	Na začetku in na koncu poskusa	17
pF(6,8)tA	A		Na začetku, ob časih vzorčenja, na koncu poskusa	28*

**Število paralelk v poskusu z oznako pF(6,8)tA je precej veliko, saj smo v teh preliminarnih poskusih z običajnimi sinkerji želeli postaviti tableto v čim bolj navpičen položaj. S tem smo želeli omogočiti merjenje tablet s kamerami v aksialni in radialni smeri. Dejansko torej to niso prave paralelke, saj smo vedno nekoliko spreminjali položaj tablete v sinkerju.*

Preglednica VI: *Pogoji poskusov kjer smo uporabljali nove sinkerje. Podani so oznaka poskusa, oznaka uporabljenih tablet, uporabljen medij, čas tehtanja tablet s sinkerji in število izvedenih paralelk poskusov*

Oznaka poskusa	***Tablete***	***Medij***	***Tehtanje tablet s sinkerji***	***Število paralelk***
F(6,8)A	A	Fosfatni pufer pH = 6,8	Na začetku in na koncu poskusa	8
F(6,8)tA	A		Na začetku, ob časih vzorčenja, na koncu poskusa	26**
F(6,8)tBa	Ba			3
F(6,8)tBb	Bb			1
F(6,8)Bb	Bb		Na začetku in na koncu poskusa	4
F(6,8)Bc	Bc			4
F(7)tA	A	Fosfatni pufer pH = 7	Na začetku, ob časih vzorčenja, na koncu	2
F(7)tBb	Bb			4
M(3)tA	A	4x redčen McIlvaine pufer pH = 3	Na začetku, ob časih vzorčenja, na koncu poskusa	2
M(3)tBa	Ba			1
M(3)tBb	Bb			4
M(4)tA	A	4x redčen McIlvaine pufer pH = 4	Na začetku, ob časih vzorčenja, na koncu poskusa	4
M(4)tBa	Ba			2
M(4)tBc	Bc			2
M(5)tA	A	4x redčen McIlvaine pufer pH = 5	Na začetku, ob časih vzorčenja, na koncu poskusa	2
M(5)tBb	Bb			4
M(5)tBc	Bc			1
M(6)tA	A	4x redčen McIlvaine pufer pH = 6	Na začetku, ob časih vzorčenja, na koncu poskusa	4
M(6)tBa	Ba			4
M(6,8)tA	A	4x redčen McIlvaine pufer pH = 6,8	Na začetku, ob časih vzorčenja, na koncu poskusa	4
M(6,8)tBb	Bb			4
M(7)tA	A	4x redčen McIlvaine pufer pH = 7	Na začetku, ob časih vzorčenja, na koncu poskusa	2
M(7)tBb	Bb			4

***Število paralelk v poskusu z oznako F(6,8)tA je veliko, saj smo v teh poskusih želeli določiti optimalni položaj tablete v novem sinkerju, da smo lahko določili dimenzije tablet s kamerami. Prav tako smo preizkušali različne položaje zunanje kamere, s katero smo želeli dodatno posneti dogajanje v določeni posodi. Zaradi različnega položaja tablet v sinkerjih vsi poskusi niso paralelke.*

3.2.5 Vzorčenje in analiza vzorcev

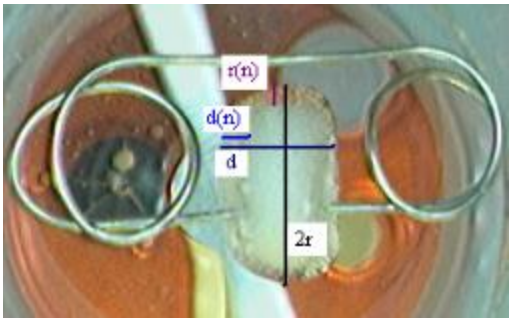
Vzorčenje smo izvajali ročno, s pomočjo 5 mL brizge in kanile. Vzorčili smo ob časih 0, 30, 60, 120, 180 in 240 min. Ob časih vzorčenja smo ročno vzeli približno 5 mL vzorca, ki smo ga nato prefiltrirali skozi membranski filter s porami, velikimi 0,45 µm. Približno 2 mL filtrata smo zavrgli, ostale 3 mL pa smo iztisnili v epruvete. Po končanem poskusu smo vzorce analizirali s pomočjo UV-VIS spektrofotometra. Najprej smo izbrisali ozadje na območju med 200 in 400 nm, za kar smo uporabili medij, v katerem je potekalo sproščanj,. Nato smo analizirali vzorce z merjenjem absorbance pri 276nm, kjer ima natrijev diklofenakat absorpcijski maksimum. Vzorce z absorbanco višjo od vrednosti 1,5 smo ustrezno redčili z enakim medijem, v katerem je potekalo sproščanje. Dobljene

absorbance smo nato s pomočjo umeritvenih premic preračunali v koncentracije sproščene učinkovine.

3.2.6 Snemanje s programom dissoGUARD in analiza slik

DissoGUARD je sistem s kamerami, ki je namenjen opazovanju procesov v posodah za sproščanje in nadzoru parametrov, kot sta število obratov in ustreznost osi vrtenja vesel oziroma košaric. Pod aparatom za sproščanje so nameščene kamere, s pomočjo katerih lahko spremljamo dogajanje v vsaki posodi posebej, dodana pa je tudi zunanja kamera, s katero lahko nadzorujemo celoten sistem za sproščanje. Poleg vsake kamere sistema je dodana tudi lučka, v računalniškem programu pa lahko nastavljamo moč osvetljave bele svetlobe, nastavimo lahko rdečo svetlobo ali pa lučko ugasnemo. Dodatna svetloba omogoča boljšo vidljivost tablete v posodi.

V naših poskusih smo kamere uporabljali za spremljanje nabrekanja tablet. Ob časih vzorčenja smo posneli 10 s posnetek dogajanja v posodah za sproščanje, kjer so bile slike posnete vsakih 100 ms. Po približno 5 s snemanja smo ugasnili dodatno osvetljavo na sistemu s kamerami ter posneli še kratek posnetek, osvetljen samo s svetlobo, ki jo prispevajo luči v prostoru in naravna svetloba. Slike smo nato pregledali in ob vsakem času vzorčenja shranili sliko, kjer se najbolj jasno vidijo robovi tablet in meje med nabreklim ter suhim delom tablete. V poskusih, kjer smo tablete med poskusom tudi tehtali, smo 10 s posnetka posneli pred in po tehtanju ter shranili značilni sliki obeh posnetkov. Tako smo lahko preverili, če smo tablete postavili na približno enako mesto in pod enakim kotom, kot so bile postavljene pred vzetjem iz posod. Ob vsakem časovnem intervalu pa smo shranili tudi po eno sliko z ugasnjenimi lučmi pri kamerah. Slike smo nato odprli s programom Slikar, kjer smo tablete izmerili s pomočjo risanja daljice, katere dolžino nam program izpiše v spodnji vrstici. Izmerili smo premer tablete, ki smo ga nato za računanje pretvorili v polmer ter debelino. Kjer je bilo mogoče, smo izmerili tudi nabrekli del tablete v aksialni in radialni smeri. Merjenje dimenzij tablet s slik je prikazano na sliki 3. Na začetku poskusov smo nekaj tablet izmerili tudi s kljunastim merilom. Z izračunanjem kvocienta med debelino tablete na sliki ob času 0 min in debelino tablete, izmerjene s kljunastim merilom na začetku poskusa, smo dobili



Slika 3: *Merjenje tablet s programom Slikar s slik, posnetih s sistemom dissoGUARD; 2r-premer (cm); d-debelina (cm); r(n)-nabrekli del v radialni smeri tablete (cm); d(n) nabrekli del v aksialni smeri tablete (cm).*

korekcijski faktor, ki smo ga nato upoštevali pri preračunavanju dimenzij tablet. Korekcijski faktor smo izračunali za polmer in debelino vsake tablete in smo ga nato uporabili pri računanju velikosti tablet in velikosti nabreklega dela tablet ob vseh časih vzorčenja.

3.2.7 Izračun parametrov

Izmerjene vrednosti absorbanc iz UV-VIS spektrofotometra smo vnesli v program Excel, kjer smo nato nadaljevali z analizo. Iz absorbanc smo najprej preko enačb umeritvenih premic izračunali posamezne izmerjene koncentracije sproščene učinkovine (mg/L) preko enačbe *1*.

$$c_t = \left(\frac{A_t - n}{k}\right) \times F_r \qquad \text{enačba } 1$$

Nadaljevali smo z računanjem korigiranih mas sproščene učinkovine. Tu smo upoštevali maso učinkovine, ki je v posodi ter mase učinkovine, ki smo jih z vzorčenjem izgubili iz posod za sproščanje. [enačba *2*]

$$m_{t(ZU)} = c_t \times V_{t(medij)} + V_{vz} \times (c_{t-1} + c_{t-2} + \cdots + c_{t0}) \qquad \text{enačba } 2$$

Dobljeno korigirano maso smo nato preračunali v % sproščene učinkovine preko deleža učinkovine v tableti. [enačba *3*]

$$\%_{spr.ZU(t)} = \left(\frac{m_{t\,(ZU)}}{w_{ZU} \cdot m_{tbl}}\right) \times 100\% \qquad \text{enačba } 3$$

Razlaga uporabljenih simbolov v enačbah *1-3*:

A_t – izmerjena absorbanca raztopine ob času t

c_t - koncentracija učinkovine v raztopini ob času t [mg/L]

k – naklon umeritvene premice

n – odsek na ordinati umeritvene premice

F_r – faktor redčenja

$m_{t\,(ZU)}$ – korigirana masa sproščene učinkovine ob času t [mg]

$V_{t\,(medij)}$ – volumen medija v posodi za sproščanje ob času t [L]

V_{vz} – volumen odvzetega vzorca [L]

$\%_{spr.ZU(t)}$ - % sproščene učinkovine ob času t [%]

w_{ZU} – delež učinkovine v tableti

m_{tbl} – masa suhe tablete [mg]

Nabrekanje smo spremljali preko celokupnega volumna tablete, ki smo ga izračunali iz mas tablet in iz dimenzij tablet, izmerjenih s slik, posnetih s kamerami sistema dissoGUARD.

Tablete so bile stisnjene v več serijah, iz vsake serije smo s kljunastim merilom izmerili premer in debelino vsaj ene tablete. Tablete so bile vedno stiskane na enaki matrici z enakimi pečati. Prav tako smo tabletam izmerili premer in debelino na slikah, ki smo jih dobili s snemanjem s programom. Ker na slikah vidimo drugačno velikost tablete, kot je njihova dejanska velikost, zaradi razdalje med tableto in kamerami ter lomov svetlobe zaradi stekla in medijev, smo vsaki tableti izračunali korekcijski faktor (K) z enačbo *4*, ki smo ga nato uporabili pri računanju dejanskih dimenzij tablet.

$$K = \frac{\mathrm{d_{0(slika)}}}{\mathrm{d_{0(prava)}}}$$ enačba *4*

Na slikah ob časih vzorčenja smo nato vsem tabletam izmerili premer in debelino. Premer smo pretvorili v polmer, nato pa smo izračunali dejanski polmer in debelino tablete z upoštevanjem korekcijskega faktorja. Na slikah, kjer smo lahko ločili gelski sloj od suhega dela tablete, pa smo izmerili tudi velikost gelskega dela tablete in ga pretvorili v dejanski gelski sloj tablete v aksialni in radialni smeri [enačbe *5-8*].

$$r_{t(izr)} = \frac{\mathrm{r_{t(slika)}}}{K}$$ enačba *5*

$$r_{\mathrm{t(n-izr)}} = \frac{\mathrm{r_{t(n-slika)}}}{\mathrm{K}}$$ enačba *6*

$$\mathrm{d_{t(izr)}} = \frac{\mathrm{d_{t(slika)}}}{\mathrm{K}}$$ enačba *7*

$$\mathrm{d_{t(n-izr)}} = \frac{\mathrm{d_{t(n-slika)}}}{K}$$ enačba *8*

Celokupni volumen tablete smo izračunali iz dimenzij, določenih s kamerami, in iz mas tablet z enačbama *9* in *10*.

$$V_{t-tbl(r,d)} = \pi \times (r_{t(izr)})^2 \times d_{t(izr)}$$ enačba *9*

$$V_{t-tbl(m)} = (\frac{m_{t(tbl)} - m_s}{\rho_{tbl}})$$ enačba *10*

Izračunali smo tudi relativne celokupne volumne tablet glede na volumen tablete ob času 0min po enačbah *11* in *12*.

$$V_{t-tbl(r,d)rel} = \frac{V_{t-tbl(r,d)}}{V_{0-tbl(r,d)}}$$ *enačba 11*

$$V_{t-tbl(m)rel} = \frac{V_{t-tbl(m)}}{V_{0-tbl(m)}}$$ *enačba 12*

Razlaga uporabljenih simbolov v enačbah *4-12*:

K – korekcijski faktor, ki ga upoštevamo za izračun dejanskih dimenzij tablet

$d_{0(slika)}$ – debelina tablete, izmerjena s slike ob času t=0min [cm]

$d_{0(prava)}$ – debelina tablete, izmerjena s kljunastim merilom ob času t=0min [cm]

$r_{t(izr)}$ – dejanski polmer tablete ob času t [cm]

$r_{t(slika)}$ – polmer tablete, določen s slike, ob času t [cm]

$r_{t(n-izr)}$ – velikost gelskega sloja tablete v radialni smeri ob času t [cm]

$r_{t(n-slika)}$ – velikost gelskega sloja tablete, izmerjenega s slike, ob času t [cm]

$d_{t(izr)}$ – dejanska debelina tablete ob času t [cm]

$d_{t(slika)}$ – debelina tablete, določena s slike, ob času t [cm]

$d_{t(n-izr)}$ – velikost gelskega sloja tablete v aksialni smeri ob času t [cm]

$d_{t(n-slika)}$– velikost gelskega sloja tablete, izmerjenega s slike, ob času t [cm]

$V_{t-tbl(r,d)}$ – celokupni volumen tablete, izračunan iz dimenzij tablete, izmerjenih s kamerami, ob času t [mL]

$V_{t-tbl(m)}$ – celokupni volumen tablete, izračunan iz mase tablete ob času t [mL]

$V_{t-tbl(r,d)rel}$ – relativni celokupni volumen tablete, izračunan iz dimenzij tablete, izmerjenih s kamerami, ob času t [mL]

$V_{t-tbl(m)rel}$ – relativni celokupni volumen tablete, izračunan iz mase tablet ob času t [mL]

$V_{0-tbl(r,d)}$ – celokupni volumen tablete, izračunan iz dimenzij, določenih s kamerami, ob času 0min [mL]

$V_{0-tbl(m)}$ – celokupni volumen tablete, izračunan iz mase tablete ob času 0min [mL]

ρ_{tbl} – gostota tablete (nabreklega in suhega dela) [mg/mL]

4 REZULTATI

4.1 Enačbe umeritvenih premic

V preglednici VII so podane enačbe umeritvenih premic, območje merjenja koncentracij in Pearsonov koeficient korelacije.

Preglednica VII: *Enačbe umeritvenih premic v uporabljenih medijih. Podani so uporabljen medij, območje merjenja koncentracij, enačba umeritvene premice in Pearsonov koeficient korelacije; A-absorbanca, c-koncentracija raztopine [mg/L]*

Uporabljen medij	***Območje merjenja koncentracij (mg/L)***	***Enačba umeritvene premice***	***Pearsonov koeficient korelacije (R^2)***
4x Redčen McIlvaine pufer pH = 3	0,22–4,78	A = 0,029 × c – 0,0011	0,9993
4x Redčen McIlvaine pufer pH = 4	0,21– 9,52	A = 0,0303 × c + 0,0025	0,9995
4x Redčen McIlvaine pufer pH = 5	0,48–20,08	A = 0,0316 × c + 0,0029	0,9999
4x Redčen McIlvaine pufer pH = 6	7,07–56,56	A = 0,0315 × c + 0,0018	0,9995
4x Redčen McIlvaine pufer pH = 6,8	1,17–59,50	A = 0,0318 × c – 0,0238	0,9999
4x Redčen McIlvaine pufer pH = 7	0,54–40,04	A = 0,0317 × c + 0,0057	0,9999
50 mM fosfatni pufer pH = 6,8	1,19–45,36	A = 0,031 × c + 0,0061	0,9996
50 mM fosfatni pufer pH = 7	1,02–40,68	A = 0,0321 × c + 0,0047	0,9999

4.2 Preliminarni poskusi z običajnimi sinkerji

V preliminarnih poskusih smo spremljali sproščanje učinkovine iz tablet s 50% natrijevega diklofenakata (Na-DF), v 50 mM fosfatnem pufru pH = 6,8. Poskuse smo izvajali v običajnih, vzmetem podobnih sinkerjih. V poskusih z oznakami pF(6,8)A smo tablete tehtali le na začetku in koncu poskusa, rezultati so podani v preglednici VIII. V poskusih z oznako pF(6,8)tA pa smo tablete tehtali ob vseh časih vzorčenja. Rezultati merjenih vrednosti paralelk so podani v preglednici IX.

Preglednica VIII: *Rezultati preliminarnih poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 50% Na-DF v 50 mM fosfatnem pufru pH = 6,8 s tehtanjem na začetku in na koncu poskusa. Podani so% sproščene učinkovine, celokupni volumen tablete iz mas ($V_{t\text{-}tbl(m)}$) in relativni celokupni volumen iz mas ($V_{t\text{-}tbl(m)rel}$) posameznih paralelk ter njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD).*

	Čas (min)	**pF (6,8) A/1**	**pF (6,8) A/2**	**pF (6,8) A/3**	**pF (6,8) A/4**	**pF (6,8) A/5**	**pF (6,8) A/6**	**pF (6,8) A/7**	**pF (6,8) A/8**	**pF (6,8) A/9**	**pF (6,8) A/10**	**pF (6,8) A/11**	**pF (6,8) A/12**	**pF (6,8) A/13**	**pF (6,8) A/14**	**pF (6,8) A/15**	**pF (6,8) A/16**	**pF (6,8) A/17**	**povpr.**	**SD**	**RSD (%)**
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	7,25	8,57	7,45	7,75	7,33	7,52	8,25	7,78	6,86	8,07	8,20	7,87	8,35	8,22	7,94	7,98	8,42	7,87	0,47	5,92
	60	12,30	13,50	12,45	12,77	12,16	12,26	13,05	12,75	11,51	12,32	12,25	11,99	12,24	13,10	12,54	12,67	13,37	12,54	0,51	4,07
	120	19,31	21,13	19,40	20,12	18,23	18,31	19,65	18,73	16,54	19,79	19,27	19,35	19,79	20,37	19,14	18,02	20,93	19,30	1,12	5,82
	180	25,89	26,96	25,68	25,36	24,22	24,83	25,51	24,83	23,60	25,71	23,90	24,48	25,78	27,04	25,24	25,85	27,58	25,44	1,09	4,29
	240	31,95	32,62	32,41	33,30	30,52	31,65	32,50	33,31	29,94	30,84	28,08	31,30	32,16	32,51	32,34	31,64	35,01	31,89	1,53	4,79
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,42	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,00	0,00
	240	1,06	1,03	1,04	1,04	1,06	1,02	1,05	1,01	1,11	1,08	1,09	1,06	1,07	1,05	1,08	1,07	1,02	1,06	0,03	2,59
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	240	2,56	2,52	2,52	2,51	2,58	2,49	2,52	2,48	2,70	2,65	2,65	2,58	2,58	2,53	2,63	2,61	2,46	2,56	0,07	2,66

Preglednica IX: *Rezultati preliminarnih poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 50% Na-DF v 50 mM fosfatnem pufru pH = 6,8 s tehtanjem v vseh točkah vzorčenja. Podani so% sproščene učinkovine, celokupni volumen tablete iz mas ($V_{t\text{-}tbl(m)}$) in relativni celokupni volumen iz mas ($V_{t\text{-}tbl(m)rel}$) posameznih paralelk ter njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD).*

	Čas (min)	pF (6,8) tA/1	pF (6,8) tA/2	pF (6,8) tA/3	pF (6,8) tA/4	pF (6,8) tA/5	pF (6,8) tA/6	pF (6,8) tA/7	pF (6,8) tA/8	pF (6,8) tA/9	pF (6,8) tA/10	pF (6,8) tA/11
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	8,05	8,34	8,65	8,30	8,33	8,20	7,60	8,59	7,89	8,33	8,21
	60	12,86	12,21	13,24	12,98	13,12	13,01	12,02	13,66	12,55	13,28	12,93
	120	20,12	19,62	20,24	19,83	20,22	19,72	19,07	21,49	19,62	20,33	18,97
	180	27,49	25,79	27,46	26,87	27,16	27,35	25,61	27,81	26,06	27,29	26,35
	240	35,43	32,05	33,27	32,02	33,23	32,80	31,00	33,96	33,70	31,85	31,97
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41
	30	0,71	0,71	0,74	0,70	0,70	0,70	0,68	0,69	0,70	0,70	0,68
	60	0,83	0,81	0,82	0,80	0,80	0,80	0,77	0,78	0,79	0,82	0,79
	120	0,93	0,93	0,92	0,90	0,93	0,94	0,89	0,89	0,93	0,93	0,91
	180	0,99	0,98	0,99	0,99	1,03	1,07	0,99	1,00	1,02	1,02	1,03
	240	1,02	1,07	1,02	1,06	1,06	1,12	1,03	1,04	1,03	1,08	1,06
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	30	1,73	1,73	1,81	1,69	1,72	1,71	1,66	1,69	1,68	1,70	1,66
	60	2,00	1,98	2,01	1,95	1,95	1,96	1,89	1,91	1,91	1,99	1,94
	120	2,25	2,27	2,25	2,19	2,27	2,31	2,19	2,19	2,24	2,26	2,21
	180	2,41	2,40	2,41	2,41	2,51	2,63	2,42	2,44	2,45	2,48	2,50
	240	2,48	2,60	2,49	2,57	2,59	2,74	2,53	2,54	2,49	2,62	2,59

	Čas (min)	pF (6,8) tA/12	pF (6,8) tA/13	pF (6,8) tA/14	pF (6,8) tA/15	pF (6,8) tA/16	pF (6,8) tA/17	pF (6,8) tA/18	pF (6,8) tA/19	pF (6,8) tA/20	pF (6,8) tA/21	pF (6,8) tA/22
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	8,47	7,77	8,12	9,79	7,34	7,59	7,99	7,94	8,13	7,84	8,13
	60	13,44	12,59	13,21	15,38	12,30	12,50	13,05	12,54	13,03	12,67	12,91
	120	19,34	19,28	21,52	24,33	19,36	19,63	18,93	19,91	20,39	21,02	20,08
	180	24,69	24,55	28,91	31,62	26,31	27,11	25,49	25,56	28,23	26,83	28,09
	240	34,30	31,03	34,89	38,25	30,76	33,79	31,81	32,57	35,33	36,08	35,98
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,40	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41
	30	0,70	0,69	0,69	0,68	0,67	0,71	0,71	0,70	0,69	0,70	0,69
	60	0,82	0,79	0,80	0,83	0,81	0,82	0,81	0,81	0,81	0,80	0,81
	120	0,95	0,91	0,92	0,91	0,94	0,96	0,94	0,96	0,92	0,93	0,94
	180	1,03	1,00	0,99	0,99	1,02	1,01	1,01	0,99	0,97	1,02	1,00
	240	1,09	1,03	1,04	1,02	1,08	1,08	1,08	1,07	1,04	1,09	1,06
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	30	1,70	1,67	1,69	1,69	1,64	1,73	1,72	1,72	1,70	1,71	1,68
	60	1,99	1,92	1,95	2,04	1,97	1,99	1,98	1,99	1,98	1,96	1,97
	120	2,32	2,22	2,24	2,24	2,29	2,31	2,28	2,34	2,25	2,28	2,30
	180	2,51	2,42	2,41	2,45	2,48	2,44	2,45	2,43	2,38	2,49	2,45
	240	2,66	2,50	2,53	2,53	2,61	2,62	2,63	2,61	2,55	2,67	2,59

	Čas (min)	pF (6,8) tA/23	pF (6,8) tA/24	pF (6,8) tA/25	pF (6,8) tA/26	pF (6,8) tA/27	pF (6,8) tA/28	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	7,90	8,49	8,69	8,66	8,56	7,78	8,17	0,50	6,14
	60	12,63	13,42	13,88	13,87	13,49	12,69	12,98	0,69	5,32
	120	19,46	20,39	21,27	20,98	20,98	19,55	20,14	1,21	6,01
	180	26,11	26,02	26,25	26,35	28,42	24,42	26,88	1,56	5,79
	240	33,20	34,34	31,34	34,57	35,88	32,30	33,34	1,90	5,70
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,41	0,42	0,41	0,41	0,00	0,00
	30	0,68	0,71	0,69	0,71	0,71	0,72	0,70	0,01	2,08
	60	0,80	0,81	0,79	0,82	0,84	0,81	0,81	0,02	1,95
	120	0,95	0,92	0,90	0,90	0,96	0,95	0,93	0,02	2,20
	180	1,04	1,02	0,99	0,97	1,03	1,03	1,01	0,02	2,30
	240	1,07	1,02	1,07	1,02	1,08	1,09	1,06	0,03	2,57
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,66	1,71	1,69	1,74	1,70	1,78	1,70	0,04	2,06
	60	1,94	1,95	1,92	1,99	2,01	1,99	1,96	0,04	1,83
	120	2,30	2,23	2,19	2,18	2,29	2,33	2,26	0,05	2,04
	180	2,52	2,47	2,41	2,35	2,45	2,53	2,45	0,06	2,25
	240	2,60	2,46	2,61	2,48	2,57	2,66	2,58	0,07	2,62

4.3 Poskusi z novimi sinkerji

Z uporabo novih sinkerjev smo lahko tableto vpeli v žičko tako, da smo lahko s kamerami pod posodami spremljali tudi nabrekanje tablete. Poleg odstotka sproščene učinkovine smo lahko podali tudi polmer tablete, njeno debelino, nabrekli del tablete v aksialni in radialni smeri ter celokupna volumna tablete, izračunana iz merjenja dimenzij s kamerami in iz razlike mas. Oznaka $V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ označuje celokupni volumen tablete, izračunan iz izmerjenih dimenzij tablete s kamerami, oznaka $V_{t\text{-}tbl(m)}$ pa označuje celokupni volumen tablete, izračunan iz mase tablete. Celokupni volumen smo podali relativno glede na celokupni volumen tablete na začetku poskusa ob času 0min.

4.3.1 Poskusi v fosfatnem pufru pH = 6,8 in pH = 7

V nadaljnjih poskusih smo sproščanje izvajali v 50 mM fosfatnih pufrih pH = 6,8 z novimi sinkerji. Poskuse smo izvedli s tabletami s 25%Na-DF in 50% Na-DF, ki smo jih tehtali samo na začetku in na koncu poskusa ali pa v vsaki točki vzorčenja. Rezultati so zbrani v preglednicah X, XI, XII, XIII.

Poskuse sproščanja smo izvajali tudi v 50 mM fosfatnem pufru pH = 7, prav tako s tabletami s 25 in 50% Na-DF. Tablete smo tehtali v vseh točkah vzorčenja. Rezultati sproščanja in nabrekanja so podani v preglednici XIV.

Preglednica X: *Rezultati poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 50% Na-DF v 50 mM fosfatnem pufru pH = 6,8 s tehtanjem tablet na začetku in na koncu poskusa. Podani so rezultati posameznih paralelk, njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD).*

	Čas (min)	F(6,8) A/1	F(6,8) A/2	F(6,8) A/3	F(6,8) A/4	F(6,8) A/5	F(6,8) A/6	F(6,8) A/7	F(6,8) A/8	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	7,72	8,33	7,66	8,23	7,98	7,96	8,18	8,36	8,05	0,27	3,31
	60	12,25	13,02	12,12	13,19	12,46	12,64	12,76	13,11	12,69	0,40	3,14
	120	18,85	20,01	19,12	21,02	19,38	20,14	19,52	20,55	19,82	0,74	3,73
	180	24,95	26,53	25,00	27,17	25,76	26,59	26,00	27,58	26,20	0,95	3,63
	240	31,08	31,71	30,72	33,14	31,29	32,19	31,56	33,88	31,95	1,08	3,37
Polmer (cm)	0	0,62	0,60	0,60	0,61	0,60	0,60	0,58	0,60	0,60	0,01	1,87
	30	0,67	0,64	0,64	0,66	0,65	0,64	0,63	0,65	0,65	0,01	1,98
	60	0,68	0,67	0,65	0,68	0,68	0,66	0,63	0,66	0,66	0,02	2,66
	120	0,70	0,68	0,66	0,68	0,70	0,68	0,65	0,66	0,68	0,02	2,73
	180	0,70	0,69	0,68	0,70	0,72	0,70	0,66	0,66	0,69	0,02	3,05
	240	0,71	0,69	0,69	0,70	0,72	0,70	0,67	0,67	0,69	0,02	2,55
Gelski sloj – radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,03	0,03	0,03	0,02	0,02	0,03	0,03	0,04	0,03	0,01	22,29
	60	0,06	0,06	0,06	0,05	0,05	0,05	0,05	0,07	0,06	0,01	13,23
	120	0,07	0,08	0,07	0,08	0,07	0,08	0,08	0,09	0,08	0,01	9,12
	180	0,10	0,09	0,10	0,09	0,08	0,10	0,09	0,10	0,09	0,01	7,94
	240	0,12	0,11	0,10	0,10	0,11	0,13	0,09	0,10	0,11	0,01	11,92
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,30	0,26	0,30		0,30	0,26	0,29	0,02	6,76
	30	0,47	0,45	0,44	0,47	0,45		0,45	0,46	0,46	0,01	2,49
	60	0,54	0,49	0,48	0,54	0,53		0,53	0,54	0,52	0,03	4,88
	120	0,59	0,57	0,58	0,58	0,56		0,57	0,60	0,58	0,01	2,33
	180	0,62	0,60	0,61	0,62	0,62		0,63	0,64	0,62	0,01	2,08
	240	0,68	0,63	0,63	0,64	0,65		0,65	0,65	0,65	0,02	2,63
Gelski sloj - aksialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,03	0,05	0,04	0,03	0,03		0,05	0,03	0,04	0,01	25,61
	60	0,06	0,07	0,06	0,06	0,05		0,06	0,07	0,06	0,01	11,23
	120	0,07	0,08	0,08	0,11	0,11		0,10	0,10	0,09	0,02	17,27
	180	0,09	0,09	0,10	0,13	0,11		0,11	0,11	0,11	0,01	13,22
	240	0,11	0,12	0,13	0,13	0,13		0,11	0,11	0,12	0,01	8,33
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,36	0,34	0,33	0,29	0,34		0,33	0,29	0,33	0,03	8,14
	30	0,66	0,58	0,55	0,64	0,60		0,56	0,61	0,60	0,04	6,70
	60	0,78	0,68	0,64	0,78	0,76		0,66	0,75	0,72	0,06	8,18
	120	0,91	0,83	0,78	0,86	0,87		0,76	0,83	0,83	0,05	6,22
	180	0,97	0,89	0,89	0,96	1,00		0,85	0,88	0,92	0,06	6,20
	240	1,09	0,93	0,93	0,99	1,06		0,91	0,91	0,97	0,07	7,54
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,42	0,41	0,41	0,00	0,64
	240	1,11	1,09	1,13	1,06	1,12	1,04	1,10	1,04	1,09	0,04	3,23
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,83	1,72	1,68	2,19	1,75		1,72	2,12	1,86	0,21	11,24
	60	2,18	2,03	1,94	2,64	2,21		2,04	2,60	2,23	0,28	12,60
	120	2,53	2,47	2,37	2,91	2,52		2,33	2,90	2,57	0,24	9,21
	180	2,69	2,65	2,68	3,27	2,91		2,63	3,06	2,84	0,25	8,74
	240	3,02	2,76	2,80	3,37	3,07		2,81	3,19	3,00	0,23	7,60
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	0,00
	240	2,69	2,66	2,75	2,58	2,74	2,52	2,64	2,53	2,64	0,09	3,42

Preglednica XI: *Rezultati poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 50% Na-DF v 50 mM fosfatnem pufru pH = 6,8, kjer smo tablete tehtali v vseh točkah vzorčenja. Podani so rezultati paralelk, njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD). (preglednica se nadaljuje na naslednjih straneh)*

	Čas (min)	**F(6,8) tA/1**	**F(6,8) tA/2**	**F(6,8) tA/3**	**F(6,8) tA/4**	**F(6,8) tA/5**	**F(6,8) tA/6**	**F(6,8) tA/7**	**F(6,8) tA/8**	**F(6,8) tA/9**	**F(6,8) tA/10**	**F(6,8) tA/11**
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	8,07	8,51	8,10	8,14	8,22	8,24	7,89	8,15	7,75	7,98	8,02
	60	13,15	13,77	13,13	12,89	13,39	13,40	13,25	13,19	12,75	13,02	12,98
	120	20,54	21,55	20,48	20,42	21,78	20,77	19,95	20,16	20,22	21,16	20,64
	180	27,93	27,71	28,22	26,20	29,00	28,31	27,35	27,13	26,65	28,75	27,92
	240	31,33	31,83	34,47	32,77	35,78	34,77	34,77	32,55	32,57	32,76	34,14
Polmer (cm)	0	0,60	0,61	0,61	0,60		0,60	0,60	0,60	0,58	0,61	0,61
	30	0,65	0,64	0,66	0,65		0,66	0,65	0,64	0,64	0,67	0,66
	60	0,67	0,68	0,67	0,65		0,67	0,67	0,64	0,64	0,69	0,70
	120	0,69	0,69	0,68	0,66		0,67	0,67	0,65	0,66	0,70	0,68
	180	0,69	0,69	0,68	0,68		0,68	0,68	0,66	0,67	0,71	0,69
	240	0,72	0,71	0,72	0,68		0,68	0,68	0,66	0,68	0,72	0,69
Gelski sloj – radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,03	0,05	0,05	0,05		0,04	0,05	0,03	0,05	0,05	0,05
	60	0,06	0,05	0,07	0,05		0,05	0,05	0,06	0,06	0,05	0,05
	120	0,09	0,07	0,08	0,09		0,08	0,08	0,07	0,08	0,09	0,09
	180	0,11	0,10	0,09	0,10		0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,10
	240	0,11	0,11	0,11	0,11		0,11	0,11	0,10	0,11	0,12	0,11
Debelina (cm)	0	0,30	0,29	0,30	0,30		0,30	0,30	0,30	0,31	0,29	0,30
	30	0,49	0,51	0,48	0,50		0,52	0,50	0,46	0,49	0,51	0,49
	60	0,56	0,55	0,55	0,57		0,55	0,58	0,55	0,54	0,61	0,58
	120	0,67	0,67	0,70	0,66		0,60	0,62	0,62	0,62	0,70	0,66
	180	0,71	0,73	0,75	0,72		0,70	0,70	0,68	0,66	0,74	0,71
	240	0,76	0,78	0,76	0,76		0,77	0,74	0,71	0,70	0,79	0,74
Gelski sloj – aksialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,05	0,05	0,05		0,03	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
	60	0,07	0,07	0,07	0,07		0,05	0,05	0,06	0,06	0,05	0,05
	120	0,10	0,09	0,08	0,08		0,07	0,08	0,08	0,08	0,08	0,09
	180	0,10	0,11	0,11	0,09		0,09	0,09	0,09	0,09	0,10	0,10
	240	0,12	0,12	0,13	0,11		0,12	0,11	0,12	0,11	0,11	0,11
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,34	0,34	0,34	0,34		0,34	0,34	0,34	0,33	0,35	0,34
	30	0,66	0,66	0,65	0,67		0,71	0,67	0,58	0,63	0,72	0,67
	60	0,80	0,79	0,79	0,76		0,77	0,81	0,71	0,68	0,91	0,89
	120	1,00	1,00	1,02	0,91		0,86	0,88	0,82	0,84	1,07	0,95
	180	1,07	1,11	1,09	1,05		1,02	1,02	0,91	0,92	1,17	1,06
	240	1,23	1,22	1,23	1,10		1,12	1,10	0,96	1,01	1,28	1,10
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,42	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,42	0,41
	30	0,72	0,69	0,71	0,69	0,70	0,72	0,72	0,70	0,71	0,71	0,71
	60	0,83	0,79	0,82	0,81	0,80	0,86	0,84	0,84	0,83	0,83	0,82
	120	0,96	0,92	0,97	0,95	0,92	0,93	0,95	0,93	0,96	0,98	0,96
	180	1,05	1,01	1,02	1,02	0,98	1,04	1,04	1,05	1,08	1,07	1,05
	240	1,12	1,09	1,07	1,10	1,03	1,10	1,08	1,08	1,13	1,13	1,10
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	30	1,92	1,92	1,91	1,97		2,11	1,97	1,73	1,90	2,09	1,97
	60	2,35	2,28	2,30	2,23		2,27	2,40	2,11	2,07	2,65	2,58
	120	2,93	2,91	2,98	2,70		2,55	2,61	2,42	2,55	3,10	2,78
	180	3,12	3,21	3,17	3,11		3,04	3,02	2,71	2,80	3,40	3,09
	240	3,59	3,53	3,58	3,25		3,32	3,24	2,85	3,07	3,71	3,22
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	30	1,73	1,69	1,73	1,69	1,70	1,75	1,74	1,70	1,72	1,72	1,71
	60	2,00	1,95	2,00	1,99	1,94	2,09	2,02	2,05	2,03	2,01	1,99
	120	2,32	2,26	2,35	2,34	2,22	2,27	2,28	2,27	2,33	2,36	2,33
	180	2,54	2,50	2,48	2,51	2,37	2,54	2,51	2,55	2,62	2,57	2,55
	240	2,70	2,69	2,62	2,70	2,49	2,69	2,61	2,62	2,74	2,72	2,67

Nadaljevanje Preglednice XI

	Čas (min)	F(6,8) tA/12	F(6,8) tA/13	F(6,8) tA/14	F(6,8) tA/15	F(6,8) tA/16	F(6,8) tA/17	F(6,8) tA/18	F(6,8) tA/19	F(6,8) tA/20	F(6,8) tA/21	F(6,8) tA/22
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	8,08	7,97	8,28	8,10	7,53	8,16	8,01	8,60	8,17	8,53	8,83
	60	13,07	12,86	13,40	13,15	13,76	13,23	12,90	13,84	13,20	13,93	14,10
	120	20,23	20,38	21,75	20,42	21,10	20,96	19,96	20,79	19,96	19,73	21,44
	180	27,50	27,32	31,01	26,93	28,24	27,62	26,38	27,39	26,75	25,81	28,82
	240	33,76	33,62	36,57	32,57	34,66	34,38	32,56	34,64	32,95	33,94	33,49
Polmer (cm)	0	0,60	0,60	0,61	0,60	0,61	0,60	0,60	0,59	0,61	0,60	0,60
	30	0,64	0,65	0,65	0,63	0,64	0,63	0,64	0,64	0,66	0,65	0,67
	60	0,67	0,67	0,68	0,64	0,66	0,65	0,66	0,65	0,67	0,67	0,68
	120	0,67	0,67	0,71	0,67	0,68	0,65	0,68	0,66	0,68	0,67	0,68
	180	0,69	0,69	0,71	0,68	0,69	0,67	0,69	0,67	0,69	0,67	0,68
	240	0,69	0,69	0,71	0,68	0,70	0,67	0,69	0,68	0,71	0,68	0,70
Gelski sloj – radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,03	0,05	0,05	0,03	0,03	0,04	0,03	0,03	0,03	0,05	0,03
	60	0,06	0,07	0,06	0,04	0,05	0,05	0,06	0,09	0,06	0,07	0,07
	120	0,08	0,09	0,07	0,08	0,08	0,08	0,08	0,09	0,08	0,10	0,09
	180	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,11	0,11	0,11
	240	0,11	0,11	0,12	0,10	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,12	0,13
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,29	0,30	0,30
	30	0,46	0,49	0,49	0,50	0,50	0,47	0,48	0,44	0,46	0,49	0,47
	60	0,58	0,58	0,57	0,57	0,55	0,56	0,55	0,55	0,57	0,56	0,57
	120	0,65	0,63	0,66	0,65	0,66	0,66	0,66	0,69	0,66	0,68	0,65
	180	0,69	0,67	0,73	0,69	0,70	0,68	0,69	0,72	0,69	0,70	0,70
	240	0,75	0,71	0,76	0,76	0,78	0,75	0,75	0,75	0,76	0,76	0,73
Gelski sloj – aksialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,05	0,05	0,04	0,04	0,05	0,03	0,05	0,05	0,05	0,03
	60	0,07	0,07	0,06	0,05	0,07	0,05	0,06	0,08	0,07	0,08	0,07
	120	0,09	0,09	0,09	0,08	0,09	0,08	0,08	0,10	0,09	0,10	0,09
	180	0,11	0,10	0,10	0,11	0,11	0,09	0,10	0,11	0,11	0,11	0,11
	240	0,11	0,11	0,10	0,13	0,12	0,11	0,11	0,12	0,13	0,12	0,13
$V_{t\text{-}tbl(r,d)\ (mL)}$	0	0,34	0,34	0,34	0,34	0,35	0,34	0,34	0,33	0,35	0,34	0,34
	30	0,58	0,66	0,65	0,64	0,65	0,59	0,61	0,56	0,63	0,66	0,65
	60	0,80	0,83	0,84	0,74	0,75	0,74	0,77	0,74	0,81	0,79	0,83
	120	0,91	0,90	1,03	0,91	0,95	0,88	0,95	0,96	0,95	0,95	0,95
	180	1,03	1,00	1,16	0,99	1,04	0,97	1,03	1,01	1,05	0,99	1,02
	240	1,11	1,06	1,23	1,11	1,18	1,06	1,14	1,10	1,20	1,08	1,12
$V_{t\text{-}tbl(m)\ (mL)}$	0	0,41	0,41	0,42	0,41	0,41	0,41	0,42	0,41	0,41	0,41	0,41
	30	0,71	0,71	0,71	0,70	0,70	0,69	0,70	0,70	0,71	0,70	0,69
	60	0,83	0,83	0,81	0,83	0,82	0,81	0,84	0,83	0,84	0,83	0,81
	120	0,98	0,95	0,93	0,98	0,96	0,98	0,98	0,97	0,98	0,97	0,93
	180	1,03	1,03	1,04	1,08	1,04	1,07	1,08	1,06	1,08	1,06	1,01
	240	1,11	1,10	1,04	1,12	1,07	1,13	1,13	1,11	1,15	1,11	1,03
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	30	1,70	1,92	1,89	1,89	1,89	1,74	1,81	1,70	1,81	1,96	1,92
	60	2,34	2,44	2,44	2,19	2,16	2,19	2,27	2,22	2,33	2,33	2,44
	120	2,67	2,63	3,00	2,71	2,75	2,62	2,80	2,89	2,76	2,83	2,81
	180	3,01	2,91	3,37	2,95	3,02	2,86	3,03	3,03	3,03	2,92	3,01
	240	3,24	3,10	3,56	3,28	3,41	3,13	3,36	3,33	3,47	3,21	3,31
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	30	1,71	1,71	1,69	1,72	1,70	1,70	1,69	1,71	1,72	1,72	1,67
	60	2,01	2,01	1,95	2,03	2,00	1,99	2,02	2,02	2,03	2,03	1,98
	120	2,37	2,31	2,22	2,38	2,36	2,39	2,36	2,36	2,37	2,39	2,26
	180	2,50	2,50	2,48	2,62	2,54	2,61	2,60	2,61	2,61	2,60	2,45
	240	2,67	2,66	2,49	2,74	2,61	2,76	2,72	2,72	2,77	2,73	2,50

Nadaljevanje Preglednice XI

	Čas (min)	F(6,8) tA/23	F(6,8) tA/24	F(6,8) tA/25	F(6,8) tA/26	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	8,63	8,06	7,71	8,20	8,15	0,29	3,58
	60	13,56	12,87	12,86	13,19	13,26	0,37	2,77
	120	20,91	18,69	20,41	20,29	20,57	0,68	3,30
	180	27,14	26,53	27,65	27,16	27,59	1,07	3,88
	240	33,13	32,20	34,63	33,72	33,64	1,23	3,66
Polmer (cm)	0	0,60	0,61	0,60	0,59	0,60	0,01	1,12
	30	0,64	0,65	0,65	0,66	0,65	0,01	1,73
	60	0,66	0,67	0,66	0,68	0,67	0,01	2,25
	120	0,67	0,67	0,67	0,68	0,67	0,01	1,96
	180	0,68	0,68	0,67	0,68	0,68	0,01	1,76
	240	0,68	0,68	0,69	0,69	0,69	0,02	2,32
Gelski sloj – radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,04	0,05	0,03	0,05	0,04	0,01	16,31
	60	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06	0,01	15,06
	120	0,10	0,09	0,09	0,09	0,08	0,01	9,36
	180	0,11	0,10	0,10	0,10	0,10	0,01	7,53
	240	0,12	0,11	0,13	0,12	0,11	0,01	5,84
Debelina (cm)	0		0,30	0,30	0,30	0,30	0,00	1,10
	30		0,50	0,47	0,50	0,49	0,02	4,13
	60		0,55	0,58	0,58	0,57	0,02	2,93
	120		0,63	0,64	0,62	0,65	0,03	3,88
	180		0,67	0,69	0,70	0,70	0,02	3,19
	240		0,70	0,74	0,75	0,75	0,02	3,23
Gelski sloj – aksialna smer (cm)	0		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30		0,05	0,05	0,05	0,05	0,01	11,20
	60		0,07	0,07	0,06	0,06	0,01	11,86
	120		0,09	0,10	0,08	0,09	0,01	10,31
	180		0,10	0,11	0,10	0,10	0,01	8,54
	240		0,12	0,12	0,13	0,12	0,01	7,89
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0		0,35	0,34	0,33	0,34	0,00	1,35
	30		0,67	0,63	0,69	0,65	0,04	6,09
	60		0,78	0,79	0,83	0,79	0,05	6,66
	120		0,89	0,90	0,91	0,93	0,06	6,56
	180		0,97	0,99	1,02	1,03	0,06	6,07
	240		1,02	1,11	1,11	1,12	0,08	6,93
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,00	0,73
	30	0,70	0,71	0,70	0,71	0,70	0,01	1,32
	60	0,83	0,83	0,83	0,83	0,83	0,01	1,73
	120	0,95	0,96	0,97	0,99	0,96	0,02	2,18
	180	1,03	1,06	1,04	1,06	1,05	0,03	2,42
	240	1,09	1,13	1,08	1,13	1,10	0,03	2,92
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0		1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30		1,94	1,88	2,06	1,90	0,11	5,83
	60		2,24	2,35	2,48	2,32	0,14	6,05
	120		2,58	2,67	2,73	2,75	0,16	5,91
	180		2,79	2,94	3,07	3,02	0,16	5,37
	240		2,93	3,29	3,32	3,30	0,21	6,28
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,69	1,73	1,71	1,72	1,71	0,02	1,07
	60	2,00	2,04	2,01	2,01	2,01	0,03	1,64
	120	2,30	2,35	2,36	2,39	2,33	0,05	2,18
	180	2,49	2,58	2,53	2,58	2,54	0,06	2,43
	240	2,62	2,76	2,62	2,73	2,67	0,08	3,04

Preglednica XII: *Rezultati poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 25% Na-DF v 50 mM fosfatnem pufru pH = 6,8; kjer smo tablete tehtali le na začetku in na koncu poskusa. Podani so rezultati paralelk, njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD).*

	Čas (min)	F(6,8) Bb/1	F(6,8) Bb/2	F(6,8) Bb/3	F(6,8) Bb/4	F(6,8) Bc/1	F(6,8) Bc/2	F(6,8) Bc/3	F(6,8) Bc/4	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	7,98	8,13	8,31	8,09	8,05	8,36	8,03	8,20	8,14	0,14	1,67
	60	13,01	13,12	13,22	12,83	13,45	13,85	13,23	13,55	13,28	0,32	2,44
	120	20,82	20,96	20,99	20,44	21,41	21,91	20,92	21,31	21,10	0,44	2,10
	180	27,67	27,59	27,71	27,12	28,10	28,85	27,58	28,06	27,84	0,51	1,84
	240	33,25	33,60	33,89	33,11	34,16	34,98	33,56	34,14	33,84	0,60	1,77
Polmer (cm)	0	0,61	0,60	0,59	0,59	0,62	0,60	0,59	0,59	0,60	0,01	1,88
	30	0,66	0,65	0,64	0,63	0,65	0,65	0,63	0,65	0,65	0,01	1,66
	60	0,67	0,67	0,65	0,64	0,67	0,67	0,65	0,66	0,66	0,01	1,81
	120	0,68	0,68	0,66	0,66	0,69	0,68	0,66	0,68	0,67	0,01	1,76
	180	0,69	0,69	0,67	0,66	0,70	0,69	0,67	0,68	0,68	0,01	1,99
	240	0,69	0,70	0,67	0,67	0,70	0,69	0,68	0,69	0,69	0,01	1,73
Gelski sloj – radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,05	0,04	0,05	0,03	0,05	0,05	0,04	0,05	0,01	16,80
	60	0,07	0,07	0,05	0,06	0,06	0,07	0,06	0,06	0,06	0,01	11,31
	120	0,08	0,09	0,09	0,08	0,09	0,09	0,09	0,08	0,09	0,01	6,00
	180	0,10	0,11	0,10	0,09	0,11	0,10	0,10	0,11	0,10	0,01	6,90
	240	0,11	0,11	0,10	0,10	0,12	0,11	0,11	0,12	0,11	0,01	6,87
Debelina (cm)	0	0,31	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,00	1,17
	30	0,50	0,48	0,48	0,48	0,50	0,52	0,48	0,50	0,49	0,01	3,02
	60	0,55	0,56	0,55	0,54	0,58	0,58	0,57	0,56	0,56	0,01	2,60
	120	0,65	0,65	0,64	0,63	0,67	0,68	0,65	0,65	0,65	0,02	2,42
	180	0,71	0,70	0,69	0,71	0,70	0,72	0,71	0,72	0,71	0,01	1,46
	240	0,77	0,79	0,77	0,76	0,78	0,77	0,77	0,76	0,77	0,01	1,28
Gelski sloj – aksialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,00	0,00
	60	0,07	0,07	0,06	0,07	0,07	0,05	0,07	0,07	0,07	0,01	11,23
	120	0,09	0,08	0,09	0,09	0,09	0,08	0,08	0,08	0,09	0,01	6,29
	180	0,10	0,10	0,10	0,10	0,11	0,10	0,11	0,10	0,10	0,00	4,52
	240	0,11	0,12	0,11	0,11	0,13	0,12	0,13	0,12	0,12	0,01	7,03
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,36	0,34	0,33	0,32	0,35	0,34	0,33	0,33	0,34	0,01	3,87
	30	0,68	0,63	0,61	0,59	0,67	0,69	0,61	0,67	0,64	0,04	6,19
	60	0,76	0,79	0,74	0,69	0,81	0,81	0,75	0,76	0,76	0,04	5,38
	120	0,95	0,94	0,87	0,85	0,99	0,99	0,88	0,93	0,93	0,05	5,74
	180	1,06	1,05	0,98	0,97	1,06	1,09	1,00	1,03	1,03	0,04	3,93
	240	1,16	1,22	1,09	1,06	1,18	1,16	1,13	1,12	1,14	0,05	4,50
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,40	0,40	0,40	0,41	0,40	0,40	0,40	0,40	0,00	1,05
	240	1,17	1,20	1,16	1,18	1,19	1,15	1,18	1,22	1,18	0,02	1,78
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,91	1,86	1,86	1,84	1,92	2,03	1,84	2,03	1,91	0,07	3,78
	60	2,13	2,32	2,24	2,14	2,31	2,36	2,27	2,31	2,26	0,08	3,46
	120	2,65	2,78	2,65	2,66	2,81	2,89	2,68	2,83	2,74	0,09	3,32
	180	2,96	3,09	2,99	3,03	3,01	3,17	3,05	3,13	3,05	0,07	2,19
	240	3,24	3,60	3,31	3,31	3,36	3,39	3,45	3,42	3,39	0,10	3,07
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	240	2,87	2,99	2,91	2,95	2,94	2,90	2,92	3,07	2,94	0,06	2,04

Preglednica XIII: *Rezultati poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 25% Na-DF v 50 mM fosfatnem pufru pH = 6,8; kjer smo tablete tehtali v vseh točkah vzorčenja. Podani so rezultati paralelk, njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD).*

	Čas (min)	F(6,8) tBa/1	F(6,8) tBa/2	F(6,8) tBa/3	F(6,8) tBb/1	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	8,50	8,78	8,57	8,53	8,60	0,13	1,47
	60	14,29	14,37	14,41	14,38	14,36	0,05	0,36
	120	22,81	22,45	22,97	22,48	22,68	0,25	1,12
	180	30,08	29,50	30,04	29,75	29,84	0,27	0,91
	240	36,19	35,67	36,28	35,95	36,02	0,27	0,76
Polmer (cm)	0	0,60	0,60	0,61	0,59	0,60	0,01	0,90
	30	0,64	0,64	0,66	0,65	0,65	0,01	1,31
	60	0,66	0,67	0,66	0,67	0,66	0,01	0,89
	120	0,67	0,67	0,68	0,68	0,68	0,00	0,65
	180	0,67	0,68	0,68	0,69	0,68	0,01	1,46
	240	0,68	0,69	0,68	0,69	0,69	0,01	0,99
Gelski sloj – radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,05	0,03	0,03	0,04	0,01	16,00
	60	0,05	0,07	0,06	0,06	0,06	0,01	10,29
	120	0,09	0,09	0,08	0,08	0,08	0,00	3,62
	180	0,10	0,09	0,09	0,09	0,09	0,00	5,18
	240	0,11	0,11	0,11	0,10	0,11	0,00	1,52
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,29	0,30	0,30	0,00	1,00
	30	0,52	0,53	0,52	0,55	0,53	0,02	2,89
	60	0,61	0,60	0,60	0,62	0,61	0,01	2,04
	120	0,67	0,69	0,70	0,72	0,70	0,02	2,45
	180	0,74	0,77	0,76	0,80	0,77	0,02	3,19
	240	0,79	0,82	0,80	0,83	0,81	0,02	2,12
Gelski sloj – aksialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,00	8,17
	60	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,00	2,58
	120	0,09	0,09	0,09	0,08	0,09	0,00	3,30
	180	0,11	0,11	0,10	0,09	0,10	0,01	7,48
	240	0,12	0,12	0,12	0,10	0,12	0,01	7,03
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,34	0,34	0,34	0,33	0,34	0,00	0,98
	30	0,67	0,69	0,71	0,73	0,70	0,03	3,62
	60	0,83	0,83	0,82	0,89	0,84	0,03	3,49
	120	0,95	0,99	1,00	1,04	1,00	0,04	3,73
	180	1,05	1,12	1,12	1,21	1,12	0,07	5,96
	240	1,15	1,22	1,18	1,26	1,20	0,05	4,09
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,40	0,40	0,40	0,41	0,40	0,00	0,41
	30	0,73	0,72	0,73	0,73	0,73	0,01	0,92
	60	0,87	0,85	0,86	0,86	0,86	0,01	1,10
	120	1,02	1,03	1,00	1,02	1,02	0,01	1,27
	180	1,12	1,17	1,12	1,11	1,13	0,03	2,32
	240	1,21	1,23	1,20	1,21	1,21	0,01	1,12
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,96	2,05	2,08	2,18	2,07	0,09	4,38
	60	2,43	2,46	2,42	2,66	2,49	0,11	4,49
	120	2,80	2,92	2,94	3,13	2,95	0,13	4,58
	180	3,07	3,30	3,28	3,63	3,32	0,23	6,88
	240	3,38	3,61	3,46	3,78	3,56	0,18	5,02
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,80	1,78	1,81	1,79	1,80	0,01	0,79
	60	2,15	2,10	2,12	2,12	2,12	0,02	0,89
	120	2,51	2,57	2,49	2,50	2,52	0,04	1,40
	180	2,76	2,90	2,78	2,73	2,79	0,07	2,63
	240	2,99	3,06	2,98	2,97	3,00	0,04	1,34

Preglednica XIV: *Rezultati poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 50% Na-DF (oznaka poskusov F(7)tA) in tablet s 25% Na-DF (oznaka poskusov F(7)tB v 50 mM fosfatnem pufru pH = 7. Tablete smo tehtali v vseh točkah vzorčenja. Podane so vrednosti posameznih paralelk, njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD).*

	Čas (min)	F(7) tA/1	F(7) tA/2	povpr.	SD	RSD (%)	F(7) tBb/1	F(7) tBb/2	F(7) tBb/3	F(7) tBb/4	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	7,94	7,77	7,86	0,12	1,53	8,65	9,26	8,11	8,13	8,54	0,54	6,36
	60	12,95	12,90	12,93	0,04	0,27	13,86	14,89	13,29	13,36	13,85	0,74	5,33
	120	20,11	20,33	20,22	0,16	0,77	22,06	23,05	21,15	21,52	21,95	0,83	3,76
	180	27,02	26,36	26,69	0,47	1,75	28,92	30,64	28,09	28,51	29,04	1,12	3,85
	240	32,96	32,95	32,96	0,01	0,02	34,98	36,98	34,43	35,19	35,40	1,10	3,12
Polmer (cm)	0	0,61	0,60	0,61	0,01	0,98	0,61	0,60	0,59	0,60	0,60	0,01	1,36
	30	0,67	0,64	0,65	0,01	2,26	0,65	0,64	0,62	0,63	0,64	0,01	2,03
	60	0,68	0,66	0,67	0,01	1,77	0,67	0,66	0,65	0,67	0,66	0,01	1,45
	120	0,68	0,68	0,68	0,00	0,44	0,68	0,69	0,66	0,68	0,68	0,01	1,86
	180	0,70	0,68	0,69	0,01	1,71	0,69	0,69	0,67	0,68	0,68	0,01	1,40
	240	0,70	0,68	0,69	0,01	1,71	0,70	0,70	0,68	0,69	0,69	0,01	1,38
Gelski sloj– radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,03	0,05	0,04	0,01	22,33	0,05	0,05	0,04	0,05	0,05	0,01	10,53
	60	0,07	0,07	0,07	0,00	0,00	0,07	0,06	0,05	0,07	0,06	0,01	15,32
	120	0,09	0,09	0,09	0,00	0,00	0,08	0,08	0,07	0,08	0,08	0,01	6,45
	180	0,11	0,10	0,10	0,01	5,66	0,10	0,10	0,09	0,10	0,10	0,01	5,13
	240	0,11	0,11	0,11	0,00	2,67	0,12	0,11	0,11	0,11	0,11	0,01	4,44
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,30	0,00	0,00	0,31	0,30	0,30	0,30	0,30	0,01	1,65
	30	0,50	0,46	0,48	0,02	4,92	0,49	0,46	0,48	0,46	0,47	0,02	3,17
	60	0,58	0,58	0,58	0,00	0,00	0,55	0,55	0,56	0,55	0,55	0,01	0,90
	120	0,62	0,63	0,63	0,01	1,42	0,65	0,63	0,64	0,65	0,64	0,01	1,49
	180	0,67	0,71	0,69	0,02	3,43	0,69	0,71	0,71	0,70	0,70	0,01	1,36
	240	0,72	0,73	0,72	0,01	1,23	0,77	0,75	0,76	0,76	0,76	0,01	1,07
Gelski sloj – aksialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,05	0,05	0,00	0,00	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,00	0,00
	60	0,07	0,07	0,07	0,00	0,00	0,07	0,06	0,05	0,07	0,06	0,01	15,32
	120	0,09	0,10	0,09	0,01	9,43	0,08	0,08	0,08	0,09	0,08	0,01	6,06
	180	0,10	0,11	0,10	0,01	5,66	0,10	0,11	0,10	0,10	0,10	0,01	4,88
	240	0,11	0,13	0,12	0,02	14,63	0,13	0,12	0,11	0,11	0,12	0,01	8,15
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,35	0,34	0,34	0,01	1,95	0,36	0,34	0,33	0,33	0,34	0,02	4,41
	30	0,69	0,61	0,65	0,06	9,43	0,65	0,59	0,59	0,58	0,60	0,03	5,23
	60	0,83	0,79	0,81	0,03	3,53	0,77	0,75	0,74	0,78	0,76	0,02	2,54
	120	0,90	0,91	0,91	0,00	0,55	0,95	0,94	0,87	0,93	0,92	0,03	3,69
	180	1,03	1,03	1,03	0,00	0,00	1,03	1,06	1,01	1,00	1,03	0,03	2,55
	240	1,10	1,06	1,08	0,02	2,20	1,19	1,16	1,09	1,13	1,14	0,04	3,82
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,00	0,55	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,00	0,87
	30	0,71	0,71	0,71	0,00	0,56	0,71	0,70	0,72	0,71	0,71	0,01	1,12
	60	0,82	0,81	0,81	0,00	0,19	0,85	0,85	0,85	0,85	0,85	0,00	0,28
	120	0,97	0,96	0,96	0,00	0,42	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00	0,00	0,25
	180	1,06	1,06	1,06	0,00	0,24	1,12	1,07	1,13	1,11	1,11	0,02	2,05
	240	1,08	1,12	1,10	0,03	2,53	1,17	1,18	1,17	1,19	1,18	0,01	0,79
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,99	1,79	1,89	0,14	7,48	1,79	1,76	1,79	1,74	1,77	0,03	1,56
	60	2,39	2,34	2,37	0,04	1,58	2,11	2,21	2,25	2,35	2,23	0,10	4,30
	120	2,60	2,69	2,64	0,07	2,50	2,62	2,78	2,66	2,79	2,71	0,09	3,28
	180	2,97	3,05	3,01	0,06	1,95	2,86	3,14	3,07	3,01	3,02	0,12	3,95
	240	3,15	3,14	3,15	0,01	0,25	3,29	3,43	3,31	3,39	3,35	0,07	1,95
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,72	1,74	1,73	0,02	1,11	1,77	1,76	1,78	1,77	1,77	0,01	0,42
	60	1,98	1,99	1,98	0,01	0,36	2,13	2,13	2,11	2,10	2,12	0,02	0,71
	120	2,34	2,35	2,34	0,00	0,13	2,50	2,51	2,48	2,47	2,49	0,02	0,80
	180	2,56	2,59	2,57	0,02	0,79	2,80	2,71	2,79	2,77	2,77	0,04	1,47
	240	2,61	2,73	2,67	0,08	3,08	2,95	2,98	2,90	2,95	2,94	0,03	1,16

4.3.2 Poskusi v 4-krat redčenih McIlvaine pufrih

Sproščanje in nabrekanje smo spremljali tudi v 4-krat redčenih McIlvaine pufrih, saj smo lahko tako iz enakih osnovnih raztopin (citronske kisline in Na_2HPO_4) pripravili pufre v širšem pH območju (pH = 3 – 7). Zaradi nizke topnosti natrijevega diklofenakata v medijih z nižjimi pH [38] pa pri pH 3, 4 in 5 ni bilo mogoče izmeriti velikosti gelskega sloja tablete s kamerami. Rezultati poskusov v redčenih McIlvaine pufrih so zbrani v preglednicah XV-XX.

Preglednica XV: *Rezultati poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 50% Na-DF (oznaka poskusov M(3)tA) in s 25% Na-DF (oznaka poskusom M(3)tB v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 3. Podane so vrednosti posameznih paralelk, njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD).*

	Čas (min)	M(3) tA/1	M(3) tA/2	povpr.	SD	RSD (%)	M(3) tBa/1	M(3) tBb/1	M(3) tBb/2	M(3) tBb/3	M(3) tBb/4	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,38	0,44	0,41	0,04	10,58	0,30	0,44	0,34	0,34	0,34	0,35	0,05	14,11
	60	0,50	0,65	0,58	0,11	18,63	0,48	0,59	0,53	0,56	0,49	0,53	0,05	8,58
	120	0,74	0,73	0,73	0,01	1,20	0,93	0,96	0,95	1,05	0,91	0,96	0,05	5,33
	180	0,95	0,92	0,93	0,02	2,05	1,46	1,39	1,47	1,59	1,42	1,47	0,08	5,28
	240	1,05	1,04	1,04	0,01	0,83	2,01	1,87	1,92	2,13	1,96	1,98	0,10	5,07
Polmer (cm)	0	0,60	0,60	0,60	0,00	0,10	0,59	0,60	0,60	0,60	0,59	0,59	0,01	0,87
	30	0,66	0,64	0,65	0,01	2,31	0,63	0,64	0,65	0,65	0,64	0,64	0,01	1,10
	60	0,66	0,64	0,65	0,01	2,29	0,66	0,65	0,67	0,67	0,66	0,66	0,01	1,44
	120	0,67	0,65	0,66	0,01	2,27	0,68	0,67	0,69	0,68	0,71	0,69	0,02	2,40
	180	0,67	0,65	0,66	0,01	1,80	0,71	0,70	0,71	0,71	0,70	0,70	0,01	0,84
	240	0,69	0,65	0,67	0,02	3,53	0,74	0,71	0,73	0,73	0,72	0,73	0,01	1,59
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,30	0,00	0,10	0,31	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,00	1,23
	30	0,48	0,46	0,47	0,02	4,16	0,49	0,47	0,48	0,48	0,47	0,48	0,01	1,29
	60	0,59	0,56	0,57	0,02	4,27	0,55	0,54	0,53	0,55	0,54	0,54	0,01	2,03
	120	0,63	0,65	0,64	0,01	1,82	0,65	0,62	0,63	0,63	0,64	0,63	0,01	1,59
	180	0,67	0,67	0,67	0,00	0,01	0,70	0,69	0,70	0,68	0,69	0,69	0,01	1,28
	240	0,70	0,70	0,70	0,01	0,89	0,76	0,75	0,76	0,75	0,73	0,75	0,01	1,96
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,34	0,34	0,34	0,00	0,30	0,33	0,34	0,33	0,34	0,34	0,33	0,00	0,84
	30	0,66	0,58	0,62	0,05	8,78	0,61	0,60	0,63	0,63	0,61	0,62	0,01	2,36
	60	0,82	0,72	0,77	0,07	8,85	0,76	0,71	0,74	0,79	0,73	0,75	0,03	3,89
	120	0,88	0,85	0,86	0,02	2,73	0,95	0,88	0,94	0,90	1,02	0,94	0,05	5,80
	180	0,95	0,90	0,92	0,03	3,59	1,10	1,06	1,11	1,07	1,04	1,08	0,03	2,54
	240	1,03	0,95	0,99	0,06	6,17	1,31	1,18	1,28	1,25	1,17	1,24	0,06	4,80
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,00	0,07	0,41	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,01	1,37
	30	0,69	0,67	0,68	0,02	2,43	0,71	0,66	0,66	0,67	0,68	0,68	0,02	3,21
	60	0,78	0,75	0,76	0,02	2,69	0,82	0,79	0,79	0,78	0,80	0,79	0,02	2,03
	120	0,90	0,83	0,87	0,05	6,03	1,01	0,95	0,95	0,95	0,97	0,97	0,02	2,53
	180	0,99	0,91	0,95	0,06	6,56	1,15	1,09	1,09	1,08	1,11	1,10	0,03	2,31
	240	1,06	0,96	1,01	0,07	7,28	1,27	1,23	1,23	1,21	1,23	1,24	0,02	1,73
$V_{t\text{-}tbl(r,0)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,94	1,72	1,83	0,16	8,48	1,86	1,77	1,89	1,88	1,83	1,85	0,05	2,53
	60	2,40	2,13	2,27	0,19	8,55	2,31	2,12	2,22	2,33	2,16	2,23	0,09	4,20
	120	2,59	2,50	2,55	0,06	2,43	2,89	2,61	2,81	2,67	3,04	2,80	0,17	6,10
	180	2,80	2,67	2,73	0,09	3,29	3,32	3,15	3,32	3,17	3,11	3,21	0,10	3,16
	240	3,05	2,80	2,92	0,17	5,87	3,96	3,51	3,82	3,72	3,49	3,70	0,20	5,48
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,69	1,63	1,66	0,04	2,36	1,73	1,66	1,66	1,67	1,69	1,68	0,03	1,82
	60	1,91	1,84	1,87	0,05	2,62	1,98	1,97	1,97	1,94	1,99	1,97	0,02	1,02
	120	2,21	2,04	2,13	0,13	5,96	2,45	2,39	2,39	2,38	2,39	2,40	0,03	1,19
	180	2,43	2,22	2,33	0,15	6,49	2,78	2,73	2,73	2,70	2,74	2,74	0,03	1,03
	240	2,59	2,34	2,47	0,18	7,21	3,09	3,09	3,09	3,03	3,05	3,07	0,03	0,90

Preglednica XVI: *Rezultati poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 50% Na-DF (oznaka poskusov M(4)tA) in tablet s 25% Na-DF (oznaka poskusov M(4)tB) v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 4. Podane so vrednosti posameznih paralelk, njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD). (preglednica se nadaljuje na naslednji strani)*

	Čas (min)	M(4) tA/1	M(4) tA/2	M(4) tA/3	M(4) tA/4	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,92	0,82	1,04	0,74	0,88	0,13	14,57
	60	0,95	1,06	1,24	0,94	1,05	0,14	13,12
	120	1,51	1,39	1,55	1,32	1,44	0,11	7,64
	180	1,81	1,57	1,83	1,64	1,71	0,13	7,32
	240	1,99	1,78	2,05	1,94	1,94	0,12	5,96
Polmer (cm)	0	0,60	0,60	0,61	0,59	0,60	0,01	1,21
	30	0,64	0,66	0,66	0,64	0,65	0,01	1,10
	60	0,65	0,67	0,68	0,65	0,66	0,01	2,04
	120	0,69	0,69	0,70	0,69	0,69	0,01	0,75
	180	0,71	0,70	0,72	0,70	0,71	0,01	1,21
	240	0,72	0,71	0,73	0,73	0,72	0,01	1,72
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,29	0,30	0,30	0,00	1,45
	30	0,48	0,48	0,48	0,49	0,48	0,00	0,84
	60	0,56	0,56	0,57	0,54	0,56	0,01	2,26
	120	0,64	0,66	0,67	0,62	0,65	0,02	3,43
	180	0,69	0,69	0,71	0,68	0,69	0,01	1,34
	240	0,75	0,78	0,76	0,75	0,76	0,01	1,41
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,00	1,21
	30	0,63	0,65	0,65	0,63	0,64	0,01	1,82
	60	0,75	0,79	0,82	0,73	0,77	0,04	5,43
	120	0,95	0,97	1,03	0,92	0,97	0,04	4,53
	180	1,10	1,06	1,14	1,06	1,09	0,04	3,43
	240	1,21	1,22	1,29	1,26	1,24	0,04	2,83
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,00	0,32
	30	0,72	0,73	0,74	0,73	0,73	0,01	1,23
	60	0,84	0,86	0,87	0,86	0,86	0,01	1,14
	120	1,02	1,05	1,04	1,01	1,03	0,02	1,68
	180	1,16	1,19	1,16	1,15	1,17	0,02	1,32
	240	1,31	1,28	1,27	1,25	1,28	0,02	1,86
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,85	1,94	1,89	1,89	1,89	0,04	1,93
	60	2,20	2,35	2,39	2,17	2,28	0,11	4,71
	120	2,81	2,88	2,98	2,74	2,85	0,10	3,54
	180	3,24	3,17	3,32	3,16	3,22	0,07	2,22
	240	3,57	3,63	3,74	3,74	3,67	0,08	2,19
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,76	1,78	1,81	1,79	1,79	0,02	1,18
	60	2,07	2,10	2,13	2,09	2,10	0,02	1,11
	120	2,50	2,56	2,56	2,47	2,52	0,04	1,67
	180	2,85	2,90	2,86	2,81	2,86	0,04	1,23
	240	3,21	3,13	3,11	3,05	3,12	0,06	2,03

nadaljevanje Preglednice XVI

	Čas (min)	M(4) tBa/1	M(4) tBa/2	M(4) tBc/1	M(4) tBc/2	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	1,13	1,12	0,93	0,89	1,02	0,12	12,26
	60	1,33	1,41	1,48	1,27	1,37	0,09	6,89
	120	2,02	2,16	2,10	1,90	2,04	0,11	5,35
	180	2,57	2,78	2,73	2,50	2,65	0,13	5,02
	240	3,11	3,35	3,31	2,99	3,19	0,17	5,34
Polmer (cm)	0	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,00	0,48
	30	0,65	0,65	0,64	0,65	0,65	0,01	0,95
	60	0,66	0,66	0,65	0,66	0,66	0,01	1,10
	120	0,68	0,68	0,67	0,68	0,68	0,00	0,52
	180	0,71	0,71	0,69	0,71	0,71	0,01	1,25
	240	0,72	0,74	0,71	0,72	0,72	0,01	1,42
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,00	0,72
	30	0,53	0,52	0,51	0,52	0,52	0,01	1,59
	60	0,60	0,61	0,60	0,60	0,60	0,00	0,69
	120	0,69	0,68	0,71	0,70	0,70	0,01	2,07
	180	0,74	0,76	0,79	0,79	0,77	0,03	3,33
	240	0,83	0,83	0,84	0,82	0,83	0,01	0,96
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,00	0,24
	30	0,69	0,69	0,64	0,69	0,68	0,02	3,31
	60	0,81	0,84	0,79	0,84	0,82	0,02	2,87
	120	1,00	0,99	1,02	1,00	1,00	0,01	1,10
	180	1,18	1,20	1,19	1,23	1,20	0,02	1,98
	240	1,37	1,41	1,33	1,35	1,37	0,03	2,54
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,40	0,41	0,40	0,40	0,40	0,00	0,57
	30	0,72	0,72	0,71	0,73	0,72	0,01	1,11
	60	0,87	0,86	0,84	0,85	0,85	0,01	1,35
	120	1,04	1,03	1,02	1,05	1,04	0,01	1,11
	180	1,21	1,18	1,17	1,19	1,19	0,02	1,34
	240	1,31	1,32	1,31	1,33	1,32	0,01	0,85
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	2,04	2,03	1,91	2,05	2,01	0,06	3,20
	60	2,40	2,48	2,34	2,48	2,42	0,07	2,82
	120	2,96	2,93	3,02	2,98	2,97	0,04	1,28
	180	3,48	3,54	3,54	3,66	3,56	0,08	2,14
	240	4,03	4,18	3,95	4,01	4,04	0,09	2,35
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,78	1,78	1,76	1,79	1,78	0,01	0,68
	60	2,14	2,11	2,10	2,09	2,11	0,02	1,15
	120	2,58	2,54	2,55	2,59	2,56	0,02	0,91
	180	2,98	2,91	2,91	2,93	2,93	0,03	1,14
	240	3,25	3,24	3,26	3,29	3,26	0,02	0,73

Preglednica XVII: *Rezultati poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 50% Na-DF (oznaka poskusov M(5)tA) in tablet s 25% Na-DF (oznaka poskusov M(5)tB) v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 5. Podane so vrednosti posameznih paralelk, njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD).*

	Čas (min)	M(5) tA/1	M(5) tA/2	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	3,36	2,87	3,11	0,35	11,18
	60	4,87	4,19	4,53	0,48	10,54
	120	6,74	5,75	6,24	0,70	11,25
	180	8,15	6,98	7,56	0,83	10,98
	240	9,43	8,19	8,81	0,88	10,02
Polmer (cm)	0	0,60	0,60	0,60	0,00	0,00
	30	0,65	0,64	0,64	0,01	1,39
	60	0,67	0,66	0,66	0,01	0,90
	120	0,69	0,68	0,68	0,01	1,31
	180	0,70	0,71	0,70	0,01	0,85
	240	0,72	0,73	0,72	0,01	1,24
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,30	0,00	1,00
	30	0,46	0,46	0,46	0,00	0,00
	60	0,54	0,52	0,53	0,01	1,69
	120	0,58	0,59	0,59	0,01	1,02
	180	0,62	0,63	0,63	0,01	0,95
	240	0,71	0,68	0,70	0,02	2,99
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,34	0,34	0,34	0,00	1,00
	30	0,60	0,58	0,59	0,02	2,78
	60	0,75	0,71	0,73	0,03	3,49
	120	0,87	0,85	0,86	0,01	1,61
	180	0,96	1,00	0,98	0,03	2,64
	240	1,15	1,14	1,15	0,01	0,52
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,00	0,47
	30	0,72	0,73	0,73	0,00	0,41
	60	0,85	0,85	0,85	0,00	0,14
	120	1,02	1,02	1,02	0,00	0,10
	180	1,15	1,15	1,15	0,00	0,11
	240	1,26	1,22	1,24	0,03	2,09
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,76	1,72	1,74	0,03	1,78
	60	2,18	2,11	2,15	0,05	2,49
	120	2,53	2,50	2,51	0,02	0,61
	180	2,81	2,96	2,88	0,11	3,65
	240	3,36	3,39	3,38	0,02	0,49
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,76	1,79	1,77	0,02	0,88
	60	2,07	2,08	2,08	0,01	0,33
	120	2,49	2,50	2,50	0,01	0,37
	180	2,80	2,82	2,81	0,02	0,58
	240	3,07	3,00	3,03	0,05	1,63

Nadaljevanje Preglednice XVII

	Čas (min)	M(5) tBb/1	M(5) tBb/2	M(5) tBb/3	M(5) tBb/4	M(5) tBc/1	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	3,49	2,92	3,11	3,33	3,57	3,28	0,27	8,22
	60	5,37	4,77	5,16	5,03	5,40	5,15	0,26	5,05
	120	7,92	7,85	8,21	7,68	7,95	7,92	0,19	2,41
	180	10,58	10,69	11,34	10,03	10,24	10,58	0,50	4,75
	240	13,08	13,38	14,08	12,46	12,23	13,04	0,74	5,66
Polmer (cm)	0	0,60	0,60	0,59	0,59	0,59	0,59	0,01	0,92
	30	0,66	0,67	0,65	0,64	0,61	0,65	0,02	3,34
	60	0,68	0,68	0,68	0,66	0,64	0,67	0,02	2,61
	120	0,69	0,71	0,69	0,68	0,67	0,68	0,02	2,35
	180	0,72	0,73	0,70	0,68	0,67	0,70	0,02	3,31
	240	0,73	0,73	0,73	0,70	0,70	0,72	0,01	2,03
Debelina (cm)	0	0,31	0,30	0,30	0,30	0,31	0,30	0,00	1,43
	30	0,55	0,55	0,54	0,54	0,52	0,54	0,01	2,01
	60	0,64	0,62	0,62	0,62	0,61	0,62	0,01	1,76
	120	0,72	0,70	0,69	0,72	0,69	0,71	0,01	2,01
	180	0,79	0,80	0,80	0,78	0,75	0,78	0,02	2,59
	240	0,86	0,85	0,84	0,83	0,82	0,84	0,02	2,09
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,35	0,34	0,33	0,33	0,34	0,34	0,01	2,81
	30	0,76	0,77	0,71	0,70	0,62	0,71	0,06	8,40
	60	0,92	0,92	0,88	0,85	0,79	0,87	0,06	6,37
	120	1,06	1,11	1,03	1,03	0,96	1,04	0,06	5,37
	180	1,28	1,33	1,21	1,12	1,07	1,20	0,11	8,84
	240	1,44	1,40	1,38	1,26	1,27	1,35	0,08	5,90
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,40	0,40	0,41	0,40	0,40	0,40	0,00	0,85
	30	0,73	0,72	0,73	0,72	0,73	0,73	0,00	0,61
	60	0,90	0,85	0,86	0,87	0,85	0,87	0,02	2,14
	120	1,05	1,02	1,03	1,05	1,04	1,04	0,01	1,39
	180	1,18	1,15	1,15	1,19	1,16	1,17	0,02	1,40
	240	1,26	1,22	1,25	1,27	1,25	1,25	0,02	1,39
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	2,15	2,27	2,16	2,11	1,84	2,11	0,16	7,61
	60	2,62	2,71	2,69	2,56	2,35	2,58	0,14	5,60
	120	3,01	3,29	3,13	3,11	2,86	3,08	0,16	5,16
	180	3,62	3,93	3,70	3,37	3,20	3,56	0,28	8,00
	240	4,06	4,15	4,21	3,80	3,78	4,00	0,20	4,96
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,81	1,82	1,80	1,80	1,83	1,81	0,01	0,64
	60	2,22	2,15	2,13	2,17	2,12	2,16	0,04	1,84
	120	2,60	2,57	2,54	2,62	2,60	2,59	0,03	1,24
	180	2,93	2,91	2,84	2,96	2,91	2,91	0,04	1,45
	240	3,13	3,09	3,09	3,16	3,14	3,12	0,03	0,95

Preglednica XVIII: *Rezultati poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 50% Na-DF (oznaka poskusov M(6)tA) in tablet s 25% Na-DF (oznaka poskusov M(6)tB) v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 6. Podane so vrednosti posameznih paralelk, njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD). (preglednica se nadaljuje na naslednji strani)*

	Čas (min)	M(6) tA/1	M(6) tA/2	M(6) tA/3	M(6) tA/4	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	6,54	6,37	6,99	5,99	6,47	0,41	6,41
	60	10,39	10,37	10,74	9,76	10,32	0,41	3,95
	120	16,20	16,47	17,25	15,36	16,32	0,78	4,78
	180	21,59	21,35	22,79	19,56	21,32	1,33	6,25
	240	26,18	25,24	26,33	24,12	25,47	1,02	4,00
Polmer (cm)	0	0,61	0,60	0,61	0,61	0,61	0,01	0,89
	30	0,65	0,67	0,66	0,66	0,66	0,01	1,22
	60	0,67	0,67	0,68	0,67	0,67	0,00	0,58
	120	0,68	0,69	0,69	0,69	0,69	0,00	0,43
	180	0,70	0,70	0,70	0,70	0,70	0,00	0,39
	240	0,72	0,72	0,71	0,71	0,71	0,01	0,87
Gelski sloj - radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,03	0,03	0,04	0,03	0,04	0,00	11,24
	60	0,07	0,06	0,06	0,06	0,06	0,01	11,02
	120	0,09	0,08	0,08	0,07	0,08	0,01	11,38
	180	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,00	1,02
	240	0,10	0,11	0,12	0,11	0,11	0,01	7,49
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,00	0,94
	30	0,47	0,50	0,47	0,46	0,47	0,02	3,17
	60	0,54	0,52	0,52	0,52	0,52	0,01	1,72
	120	0,60	0,59	0,61	0,60	0,60	0,01	1,56
	180	0,65	0,63	0,68	0,68	0,66	0,02	3,37
	240	0,71	0,70	0,70	0,71	0,70	0,01	0,88
Gelski sloj - aksialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,06	0,05	0,05	0,05	0,00	9,72
	60	0,08	0,08	0,08	0,07	0,08	0,01	8,73
	120	0,09	0,09	0,11	0,09	0,10	0,01	10,72
	180	0,11	0,11	0,12	0,11	0,11	0,01	5,15
	240	0,12	0,13	0,14	0,14	0,13	0,01	7,10
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,34	0,34	0,36	0,35	0,35	0,01	2,40
	30	0,62	0,69	0,65	0,62	0,65	0,03	4,99
	60	0,76	0,74	0,75	0,73	0,74	0,01	1,59
	120	0,88	0,87	0,91	0,89	0,89	0,02	1,87
	180	1,00	0,97	1,04	1,05	1,01	0,04	3,94
	240	1,16	1,12	1,12	1,11	1,13	0,02	1,85
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,00	0,64
	30	0,71	0,72	0,71	0,71	0,71	0,00	0,56
	60	0,84	0,83	0,82	0,81	0,83	0,01	1,57
	120	1,00	1,02	0,97	0,98	0,99	0,02	2,31
	180	1,09	1,08	1,05	1,08	1,08	0,02	1,50
	240	1,17	1,15	1,12	1,13	1,14	0,02	1,98
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,83	2,03	1,83	1,76	1,86	0,12	6,19
	60	2,22	2,18	2,09	2,07	2,14	0,07	3,20
	120	2,58	2,56	2,55	2,54	2,56	0,02	0,76
	180	2,92	2,84	2,90	3,00	2,92	0,06	2,20
	240	3,39	3,31	3,14	3,15	3,25	0,12	3,82
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,73	1,73	1,73	1,75	1,73	0,01	0,47
	60	2,04	2,01	2,02	1,99	2,02	0,02	1,17
	120	2,42	2,48	2,38	2,40	2,42	0,04	1,71
	180	2,64	2,62	2,58	2,65	2,62	0,03	1,23
	240	2,84	2,79	2,74	2,77	2,78	0,04	1,53

**Nadaljevanje Preglednice XVIII*

	Čas (min)	M(6) tBa/1	M(6) tBa/2	M(6) tBa/3	M(6) tBa/4	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	8,35	7,96	8,08	7,95	8,09	0,19	2,30
	60	12,48	12,08	12,78	12,00	12,34	0,36	2,95
	120	19,66	19,19	19,93	19,04	19,46	0,41	2,12
	180	26,21	25,38	26,49	25,08	25,79	0,67	2,59
	240	32,08	30,92	32,18	30,71	31,47	0,77	2,43
Polmer (cm)	0	0,60	0,60	0,60	0,60	0,60	0,00	0,18
	30	0,66	0,65	0,65	0,66	0,65	0,00	0,60
	60	0,66	0,67	0,67	0,68	0,67	0,01	1,03
	120	0,68	0,68	0,67	0,68	0,68	0,00	0,55
	180	0,68	0,68	0,68	0,69	0,68	0,00	0,32
	240	0,69	0,70	0,69	0,70	0,69	0,00	0,70
Gelski sloj - radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,04	0,05	0,05	0,05	0,05	0,00	2,77
	60	0,07	0,06	0,07	0,07	0,07	0,00	4,46
	120	0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,00	2,77
	180	0,11	0,10	0,11	0,10	0,11	0,00	3,65
	240	0,11	0,12	0,12	0,13	0,12	0,01	5,88
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,00	0,25
	30	0,53	0,53	0,52	0,54	0,53	0,01	1,26
	60	0,60	0,61	0,60	0,63	0,61	0,01	1,87
	120	0,67	0,69	0,69	0,71	0,69	0,02	2,76
	180	0,75	0,76	0,77	0,77	0,76	0,01	1,10
	240	0,78	0,80	0,81	0,82	0,80	0,02	1,95
Gelski sloj - aksialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,00	7,64
	60	0,07	0,07	0,09	0,07	0,07	0,01	17,60
	120	0,10	0,09	0,10	0,09	0,09	0,01	6,39
	180	0,12	0,11	0,12	0,11	0,11	0,00	3,89
	240	0,13	0,12	0,13	0,12	0,12	0,00	3,34
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,34	0,34	0,34	0,34	0,34	0,00	0,25
	30	0,72	0,71	0,69	0,73	0,71	0,02	2,19
	60	0,83	0,84	0,84	0,90	0,85	0,03	3,96
	120	0,97	0,99	0,98	1,03	0,99	0,03	2,84
	180	1,10	1,12	1,13	1,13	1,12	0,02	1,38
	240	1,17	1,22	1,20	1,24	1,21	0,03	2,56
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,40	0,40	0,41	0,40	0,40	0,00	0,78
	30	0,75	0,75	0,76	0,74	0,75	0,01	1,03
	60	0,88	0,87	0,86	0,87	0,87	0,01	0,82
	120	1,04	1,03	1,02	1,03	1,03	0,01	0,72
	180	1,13	1,15	1,14	1,15	1,14	0,01	0,73
	240	1,21	1,24	1,23	1,22	1,22	0,01	1,02
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	2,13	2,09	2,05	2,15	2,11	0,04	2,10
	60	2,46	2,49	2,49	2,67	2,53	0,09	3,76
	120	2,86	2,93	2,90	3,04	2,93	0,08	2,61
	180	3,27	3,30	3,35	3,34	3,31	0,04	1,26
	240	3,47	3,61	3,54	3,66	3,57	0,08	2,32
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,87	1,85	1,87	1,85	1,86	0,01	0,58
	60	2,21	2,16	2,13	2,19	2,17	0,03	1,54
	120	2,59	2,55	2,51	2,57	2,56	0,04	1,44
	180	2,84	2,84	2,81	2,89	2,84	0,03	1,21
	240	3,03	3,07	3,04	3,06	3,05	0,02	0,63

Preglednica XIX: *Rezultati poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 50% Na-DF (oznaka poskusov M(6,8)tA) in tablet s 25% Na-DF (oznaka poskusov M(6,8)tB) v 4X redčenem McIlvaine pufru pH = 6,8.. Podane so vrednosti posameznih paralelk, njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD). (preglednica se nadaljuje na naslednji strani)*

	Čas (min)	M(6,8) tA/1	M(6,8) tA/2	M(6,8) tA/3	M(6,8) tA/4	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	7,26	7,31	7,29	7,13	7,25	0,08	1,12
	60	11,73	11,74	11,99	11,91	11,84	0,13	1,08
	120	19,45	18,89	19,88	19,21	19,36	0,42	2,15
	180	23,78	23,11	24,82	23,53	23,81	0,73	3,06
	240	27,79	28,76	29,53	28,66	28,69	0,71	2,48
Polmer (cm)	0	0,61	0,60	0,60	0,60	0,60	0,00	0,76
	30	0,65	0,65	0,64	0,64	0,65	0,00	0,65
	60	0,66	0,67	0,65	0,66	0,66	0,01	1,11
	120	0,69	0,68	0,66	0,67	0,67	0,01	1,63
	180	0,69	0,68	0,68	0,68	0,68	0,01	0,77
	240	0,69	0,69	0,68	0,68	0,69	0,00	0,70
Gelski sloj - radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,00	0,74
	60	0,05	0,05	0,06	0,06	0,05	0,01	10,36
	120	0,07	0,08	0,07	0,08	0,07	0,01	9,93
	180	0,08	0,09	0,08	0,10	0,09	0,01	9,62
	240	0,09	0,09	0,11	0,10	0,10	0,01	11,04
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,00	1,35
	30	0,47	0,49	0,48	0,46	0,48	0,01	2,51
	60	0,53	0,53	0,53	0,51	0,52	0,01	2,40
	120	0,63	0,68	0,64	0,62	0,64	0,03	4,46
	180	0,66	0,67	0,69	0,65	0,67	0,01	2,19
	240	0,71	0,74	0,72	0,70	0,72	0,02	2,36
Gelski sloj - aksialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,05	0,03	0,05	0,04	0,01	14,29
	60	0,07	0,07	0,06	0,06	0,07	0,00	5,63
	120	0,08	0,09	0,08	0,09	0,09	0,00	5,82
	180	0,09	0,10	0,10	0,10	0,10	0,01	6,88
	240	0,10	0,11	0,11	0,11	0,11	0,00	4,37
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,35	0,33	0,33	0,34	0,34	0,01	2,19
	30	0,62	0,66	0,62	0,60	0,63	0,02	3,64
	60	0,71	0,75	0,71	0,70	0,72	0,02	3,36
	120	0,93	0,99	0,87	0,87	0,91	0,05	5,98
	180	0,99	0,98	1,00	0,94	0,98	0,03	2,72
	240	1,06	1,11	1,05	1,03	1,06	0,03	3,28
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,41	0,41	0,00	0,30
	30	0,70	0,70	0,71	0,70	0,70	0,01	0,79
	60	0,82	0,82	0,81	0,81	0,82	0,01	0,66
	120	0,93	0,93	0,94	0,96	0,94	0,01	1,31
	180	1,04	1,02	1,02	1,08	1,04	0,03	3,03
	240	1,09	1,09	1,10	1,10	1,09	0,01	0,57
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,79	1,98	1,87	1,77	1,85	0,09	5,06
	60	2,05	2,26	2,15	2,04	2,13	0,10	4,82
	120	2,68	2,96	2,63	2,55	2,71	0,18	6,56
	180	2,85	2,94	3,03	2,77	2,90	0,12	3,97
	240	3,06	3,34	3,17	3,02	3,15	0,14	4,56
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,71	1,70	1,72	1,70	1,71	0,01	0,65
	60	2,00	1,98	1,96	1,97	1,98	0,02	0,90
	120	2,26	2,25	2,27	2,32	2,27	0,03	1,26
	180	2,53	2,45	2,45	2,62	2,51	0,08	3,13
	240	2,64	2,64	2,65	2,66	2,65	0,01	0,39

Nadaljevanje Preglednice XIX

	Čas (min)	M(6,8) tBb/1	M(6,8) tBb/2	M(6,8) tBb/3	M(6,8) tBb/4	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	8,33	8,27	8,29	7,98	8,22	0,16	1,95
	60	13,53	13,72	13,60	13,40	13,56	0,13	0,99
	120	21,37	21,88	21,76	21,38	21,60	0,26	1,21
	180	28,24	28,92	28,83	28,67	28,67	0,30	1,05
	240	34,55	35,03	35,01	35,22	34,95	0,28	0,81
Polmer (cm)	0	0,59	0,60	0,60	0,60	0,60	0,01	0,97
	30	0,64	0,65	0,65	0,65	0,65	0,00	0,50
	60	0,66	0,67	0,66	0,66	0,66	0,00	0,64
	120	0,67	0,68	0,67	0,67	0,67	0,01	0,83
	180	0,67	0,69	0,68	0,68	0,68	0,01	0,92
	240	0,68	0,69	0,69	0,68	0,69	0,01	0,76
Gelski sloj - radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,04	0,05	0,03	0,05	0,04	0,01	14,03
	60	0,05	0,05	0,05	0,07	0,06	0,01	11,73
	120	0,09	0,08	0,09	0,08	0,08	0,00	5,47
	180	0,10	0,11	0,11	0,09	0,10	0,01	8,77
	240	0,11	0,12	0,13	0,12	0,12	0,00	4,16
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,00	0,60
	30	0,49	0,50	0,51	0,50	0,50	0,01	2,28
	60	0,62	0,62	0,62	0,60	0,61	0,01	1,33
	120	0,70	0,70	0,73	0,69	0,71	0,02	2,42
	180	0,75	0,75	0,75	0,75	0,75	0,00	0,24
	240	0,82	0,80	0,80	0,78	0,80	0,02	2,20
Gelski sloj - aksialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,00	1,37
	60	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,00	1,37
	120	0,10	0,09	0,10	0,09	0,09	0,01	7,35
	180	0,12	0,12	0,12	0,10	0,12	0,01	8,47
	240	0,14	0,14	0,14	0,11	0,13	0,01	9,83
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,33	0,34	0,34	0,34	0,34	0,00	1,47
	30	0,63	0,66	0,68	0,66	0,66	0,02	3,01
	60	0,86	0,86	0,84	0,82	0,85	0,02	2,34
	120	0,99	1,01	1,02	0,98	1,00	0,02	1,86
	180	1,06	1,11	1,08	1,09	1,09	0,02	1,87
	240	1,21	1,21	1,19	1,13	1,19	0,04	3,15
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,00	0,68
	30	0,72	0,71	0,71	0,71	0,71	0,01	1,05
	60	0,85	0,83	0,85	0,84	0,84	0,01	0,86
	120	1,02	0,98	0,99	1,00	1,00	0,02	1,76
	180	1,13	1,10	1,09	1,08	1,10	0,02	1,85
	240	1,18	1,18	1,20	1,16	1,18	0,01	1,27
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,91	1,91	2,02	1,95	1,95	0,05	2,63
	60	2,60	2,50	2,48	2,43	2,50	0,07	2,82
	120	2,98	2,93	3,02	2,90	2,96	0,05	1,79
	180	3,21	3,24	3,20	3,22	3,22	0,02	0,47
	240	3,65	3,51	3,53	3,35	3,51	0,12	3,55
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,79	1,79	1,77	1,76	1,77	0,02	0,89
	60	2,10	2,09	2,10	2,10	2,10	0,00	0,23
	120	2,53	2,47	2,45	2,48	2,48	0,03	1,27
	180	2,79	2,77	2,70	2,69	2,74	0,05	1,80
	240	2,92	2,96	2,97	2,88	2,93	0,04	1,38

Preglednica XX: *Rezultati poskusov sproščanja in nabrekanja tablet s 50% Na-DF (oznaka poskusov M(7)tA) in tablet s 25% Na-DF (oznaka poskusov M(7)tB) v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 7. Podane so vrednosti posameznih paralelk, njihovo povprečje, standardna deviacija (SD) in relativna standardna deviacija (RSD).*

	Čas (min)	M(7) tA/1	M(7) tA/2	povpr.	SD	RSD (%)		M(7) tBb/1	M(7) tBb/2	M(7) tBb/3	M(7) tBb/4	povpr.	SD	RSD (%)
% sproščene učinkovine	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	7,45	7,66	7,55	0,15	1,99		9,50	8,01	8,02	8,03	8,39	0,74	8,80
	60	12,22	12,53	12,38	0,22	1,75		15,38	13,20	13,55	13,21	13,84	1,04	7,55
	120	19,38	19,70	19,54	0,23	1,17		23,93	21,06	21,40	20,98	21,84	1,40	6,43
	180	26,23	26,58	26,41	0,24	0,91		30,97	27,98	28,36	27,92	28,81	1,45	5,05
	240	32,38	32,46	32,42	0,06	0,19		37,26	34,16	34,49	33,82	34,93	1,58	4,51
Polmer (cm)	0	0,60	0,60	0,60	0,00	0,30		0,59	0,60	0,58	0,58	0,59	0,01	1,61
	30	0,63	0,65	0,64	0,01	1,34		0,64	0,65	0,63	0,63	0,64	0,01	1,65
	60	0,65	0,66	0,65	0,01	1,35		0,66	0,67	0,65	0,65	0,66	0,01	1,68
	120	0,66	0,66	0,66	0,00	0,44		0,67	0,68	0,66	0,66	0,67	0,01	0,99
	180	0,66	0,67	0,67	0,01	0,91		0,68	0,69	0,66	0,66	0,67	0,01	1,90
	240	0,67	0,68	0,67	0,00	0,47		0,68	0,69	0,67	0,67	0,68	0,01	1,89
Gelski sloj - radialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,03	0,05	0,04	0,01	24,09		0,05	0,05	0,03	0,05	0,04	0,01	14,56
	60	0,05	0,06	0,06	0,00	1,81		0,05	0,05	0,05	0,07	0,06	0,01	11,10
	120	0,09	0,09	0,09	0,00	1,81		0,08	0,09	0,08	0,08	0,08	0,00	5,91
	180	0,10	0,10	0,10	0,00	1,20		0,11	0,11	0,10	0,10	0,10	0,00	4,51
	240	0,10	0,11	0,11	0,01	7,47		0,12	0,12	0,11	0,12	0,12	0,01	4,98
Debelina (cm)	0	0,30	0,30	0,30	0,00	0,21		0,30	0,30	0,31	0,31	0,30	0,00	1,58
	30	0,46	0,50	0,48	0,03	6,86		0,49	0,50	0,50	0,50	0,50	0,00	0,67
	60	0,55	0,57	0,56	0,02	2,89		0,59	0,62	0,60	0,58	0,60	0,02	2,94
	120	0,60	0,61	0,61	0,01	1,32		0,69	0,72	0,68	0,68	0,69	0,02	2,83
	180	0,68	0,67	0,67	0,00	0,43		0,78	0,80	0,75	0,76	0,77	0,02	2,71
	240	0,69	0,70	0,70	0,01	0,95		0,82	0,82	0,80	0,79	0,81	0,02	2,03
Gelski sloj - aksialna smer (cm)	0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	30	0,05	0,05	0,05	0,00	1,81		0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,00	7,19
	60	0,07	0,07	0,07	0,00	1,81		0,07	0,08	0,07	0,07	0,07	0,00	6,84
	120	0,10	0,10	0,10	0,00	1,81		0,09	0,09	0,09	0,09	0,09	0,00	1,04
	180	0,11	0,11	0,11	0,00	4,58		0,11	0,12	0,10	0,11	0,11	0,01	8,40
	240	0,11	0,13	0,12	0,01	9,52		0,12	0,13	0,12	0,13	0,12	0,01	5,56
$V_{t\text{-}tbl(r,d)}$ (mL)	0	0,34	0,34	0,34	0,00	0,40		0,33	0,34	0,32	0,33	0,33	0,01	1,68
	30	0,57	0,66	0,61	0,06	9,53		0,63	0,67	0,62	0,62	0,63	0,02	3,70
	60	0,72	0,78	0,75	0,04	5,59		0,79	0,88	0,78	0,78	0,81	0,05	6,04
	120	0,82	0,85	0,83	0,02	2,20		0,97	1,04	0,94	0,94	0,97	0,05	4,84
	180	0,93	0,95	0,94	0,01	1,38		1,12	1,19	1,03	1,05	1,10	0,07	6,50
	240	0,98	1,00	0,99	0,02	1,88		1,20	1,24	1,12	1,11	1,17	0,07	5,67
$V_{t\text{-}tbl(m)}$ (mL)	0	0,41	0,41	0,41	0,00	0,17		0,40	0,40	0,40	0,40	0,40	0,00	0,43
	30	0,70	0,69	0,70	0,01	0,85		0,72	0,71	0,72	0,72	0,72	0,00	0,47
	60	0,81	0,80	0,81	0,01	1,29		0,86	0,85	0,86	0,87	0,86	0,01	0,78
	120	0,92	0,91	0,91	0,01	0,67		1,00	1,02	1,01	1,01	1,01	0,01	0,57
	180	1,02	0,98	1,00	0,03	2,51		1,12	1,12	1,11	1,12	1,12	0,00	0,27
	240	1,05	1,05	1,05	0,00	0,07		1,17	1,19	1,19	1,21	1,19	0,02	1,62
$V_{t\text{-}tbl(r,d)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,70	1,93	1,81	0,17	9,13		1,90	1,97	1,90	1,87	1,91	0,04	2,19
	60	2,13	2,29	2,21	0,11	5,19		2,39	2,61	2,40	2,38	2,44	0,11	4,52
	120	2,43	2,49	2,46	0,04	1,80		2,93	3,07	2,88	2,86	2,93	0,10	3,24
	180	2,75	2,79	2,77	0,03	0,98		3,37	3,52	3,18	3,19	3,32	0,16	4,87
	240	2,90	2,96	2,93	0,04	1,48		3,61	3,68	3,44	3,35	3,52	0,15	4,23
$V_{t\text{-}tbl(m)rel}$	0	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00		1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,00	0,00
	30	1,71	1,70	1,71	0,01	0,68		1,81	1,78	1,80	1,78	1,79	0,01	0,74
	60	1,99	1,96	1,97	0,02	1,12		2,15	2,13	2,15	2,15	2,14	0,01	0,57
	120	2,24	2,23	2,24	0,01	0,49		2,52	2,53	2,53	2,52	2,53	0,01	0,41
	180	2,48	2,40	2,44	0,06	2,33		2,81	2,78	2,78	2,78	2,79	0,01	0,50
	240	2,57	2,58	2,57	0,01	0,25		2,92	2,98	2,98	3,01	2,97	0,04	1,21

5 DISKUSIJA

V magistrski nalogi smo želeli preučiti uporabnost sistema s kamerami za opazovanje nabrekanja, kjer smo sočasno spremljali tudi sproščanje učinkovine iz tablet z natrijevim diklofenakatom in hipromelozo. Osredotočili smo se na spremljanje nabrekanja hidrofilnih ogrodnih tablet oziroma na hidratacijo tablete v določenih časovnih točkah, hkrati pa smo spremljali tudi sproščanje učinkovine. Ogrodje tablet je sestavljala hipromeloza (HPMC), ki v vodi nabreka in tvori gelsko plast, kar podaljša sproščanje učinkovine iz sistema. Uporabljena učinkovina je bila natrijev diklofenakat (Na-DF), ki je nesteroidna protivnetna učinkovina, ki deluje analgetično, antipiretično in protivnetno [39]. Tablete z oznako A so vsebovale 50% učinkovine, tablete z oznako B pa 25% natrijevega diklofenakata. Tablete z manjšo vsebnostjo učinkovine smo stisnili v več serijah, pri čemer smo pazili, da je bila trdnost tablete vedno v ustreznem okviru (90 - 120 N). Pri stiskanju tablet smo uporabljali vedno enake pečate s premerom 12 mm z ravnimi robovi, masa tablet pa je bila približno 400 mg. Tablete smo pred poskusom vedno najprej stehtali ter pri računanju upoštevali dejansko maso tablete.

5.1 Izbira in priprava medijev za sproščanje ter izbira pogojev sproščanja

Glede na lastnosti prebavnega trakta in predvsem tankega črevesa, kjer v veliki meri poteka absorpcija učinkovine, smo najprej izbrali medij za sproščanje. Najpogostejši določen pH tankega črevesa v literaturi je bil med pH 6 in 7,5. Zaradi tega smo najprej kot medij za sproščanje izbrali 50 mM fosfatni pufer s pH = 6,8, ki je pogosto uporabljen medij za sproščanje in dobro ponazarja pH tankega črevesa. Ker je variabilnost pH v želodcu in tankem črevesu precejšnja, smo želeli ponazoriti sproščanje na širšem območju pH med 3 in 7. Zaradi disociacijskih konstant fosforne kisline (pKa_1 = 2,12, pKa_2 = 7,21 in pKa_3 = 12,66 [40]), bi imel pripravljeni fosfatni pufer s pH med 3 in 5 nizko pufersko kapaciteto. Zato smo se odločili, da za opazovanje dogajanja v širšem pH območju izberemo 4x redčen McIlvaine pufer. McIlvaine pufer je namreč sestavljen iz različnih deležev dveh osnovnih raztopin, dinatrijevega hidrogenfosfata (Na_2HPO_4) in citronske kisline, s katerima lahko pripravimo pufre s pH med 2,2 in 8 [41]. Pri pripravi raztopine Na_2HPO_4 smo pazili, da je bila raztopina res bistra, saj se Na_2HPO_4 počasi raztaplja v vodi, zato smo morali raztopino pripraviti z mešanjem z magnetnim mešalom ali s pomočjo

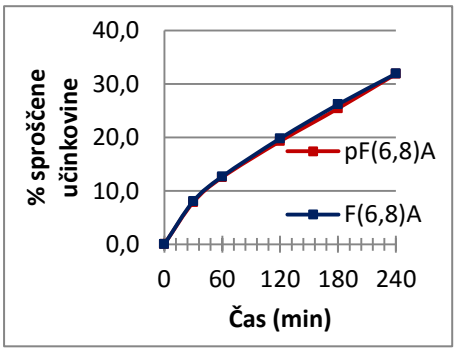
ultrazvočne kopeli. Osnovne raztopine za pufre smo pripravljali na zalogo za približno 1 teden dela, 4x redčene McIlvaine pufre pa smo pripravili vsak dan tik pred uporabo. Osnovna raztopina citronske kisline je po nekaj več kot enem tednu po pripravi postala rahlo motna, medtem ko so pripravljeni redčeni McIlvaine pufri postali motni že po nekaj dneh. Fosfatni pufri so bolj obstojni, kot pripravljeni 4x redčeni McIlvaine pufri, zato njihova uporaba nekaj dni po pripravi ni bila problematična. Vsem pripravljenim medijem smo pred izvedbo poskusa izmerili pH, ki je glede na farmakopejski predpis od predpisanega pH smel odstopati za največ ± 0,05 enote. Za pripravo redčenih McIlvaine pufrov smo najprej izračunali približne volumne osnovnih raztopin za pripravo pufra določenega pH, glede na tabelo za neredčene McIlvaine pufre [41]. Pri pripravi redčenih McIlvaine pufrov iz enakih volumskih razmerij osnovnih raztopin, kot jih uporabimo za neredčene pufre, zaradi redčenja nismo dobili enakega pH, kot pri neredčenih pufrih, zaradi česar smo morali pH medijev uravnati z osnovnima raztopinama. Pred začetkom poskusa smo medij vedno razplinili ter ga pri tem tudi segreli na približno 37 °C. Z degaziranjem smo odstranili zračne mehurčke iz raztopine, ki bi se lahko drugače nabirali na stenah posod, na tableti ali na veslu ter tako motili opazovanje s kamerami ali celo vplivali na sproščanje. Ko smo medij nalili v posode, smo vesla spustili do delovne višine in posode zaprli s pokrovi, ki so preprečili izhlapevanje medija in s tem zmanjšanje volumna. Za naš poskus smo izbrali 900 mL medija, ki se pogosto uporablja kot volumen medija v poskusih sproščanja. Medija med poskusom nismo nadomeščali, zmanjšanje volumna in mase sproščene učinkovine v posodi zaradi vzorčenja, pa smo upoštevali pri izračunih.

5.2 Sinkerji in postavitev tablet

Uporabljene tablete so hidrofilne ogrodne tablete, kjer polimer s časom absorbira vodo in tvori gelsko plast. Pri poskusih smo uporabljali žičnate sinkerje, ki so držali tablete na dnu posod in omogočali dostop medija do tablete z vseh strani. Tableta bi se brez uporabe sinkerja na začetku poskusa verjetno prilepila na dno posode, kar bi onemogočilo dostop vode s spodnje strani.

Običajni sinkerji so žičke, podobne vzmetem, v katere vstavimo tableto. V naših poskusih smo s temi žičkami opravili začetne poskuse, s katerimi smo želeli ugotoviti najbolj optimalen položaj tablete v sinkerju in v posodi, da bi lahko s kamerami merili dimenzije

tablete. Vendar pa žičk ni bilo možno vedno postaviti enako v posode za sproščanje, v posodah so se včasih tudi vrtele in premikale. Tablete je bilo zelo težko postaviti popolnoma navpično v žičke, da bi lahko s kamerami pod posodami za sproščanje videli nabrekanje tablete v aksialni in radialni smeri. Predvsem na začetku poskusa pa so se lahko tablete v sinkerjih tudi premaknile. Če smo hoteli tableto postaviti v čim bolj ustrezen položaj za merjenje dimenzij, pa smo morali žičko tudi precej tesno stisniti ob tableto. S tem bi lahko tableto poškodovali že na začetku poskusa, žička pa bi lahko pri poskusu tudi ovirala nabrekanje tablete. Zaradi tega smo izdelali nove sinkerje, ki so tableto držali le v dveh točkah. S tem smo lažje kontrolirali postavitev tablet v sinkerjih in posodah, žičke pa so le minimalno ovirale nabrekanje. Pri postavitvi tablet v nove sinkerje pa smo morali biti prav tako precej previdni, da smo tableto postavili čim bolj navpično, tako da smo lahko opazovali nabrekanje tablet v aksialni in radialni smeri. V posodo za sproščanje smo sisteme tablete in sinkerja spuščali z dolgo pinceto, da smo jih postavili čim bolj nas sredino posode ter vedno na približno enako mesto. Tablete so bile v novih sinkerjih bolj dvignjene od dna posode, kot pri običajnih sinkerjih, kar bi lahko vplivalo na sproščanje in nabrekanje. Ker so bile tablete v novih sinkerjih bližje veslu, bi lahko na tableto delovale drugačne sile medija v posodi. S primerjavo povprečij odstotkov sproščene učinkovine poskusov v novih in običajnih sinkerjih, ki je prikazana na sliki 4, smo ugotovili, da postavitev tablete v novih sinkerjih ni vplivala na sproščanje. Tako smo ocenili, da so novi sinkerji primerni za izvedbo poskusov sproščanja in nabrekanja naših tablet.



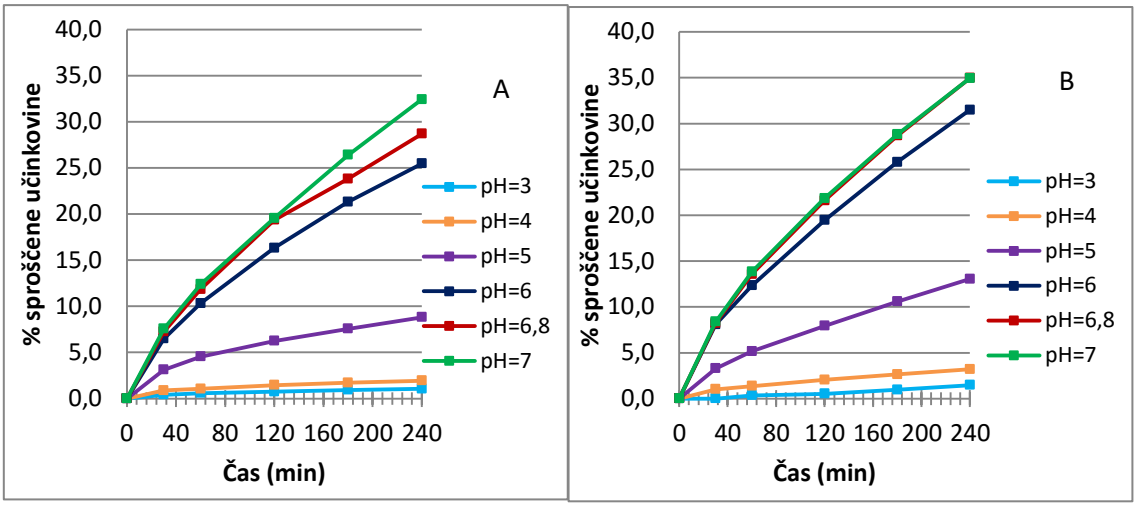
Slika 4: *Primerjava % sproščene učinkovine v odvisnosti od časa pri tabletah s 50% Na-DF v fosfatnem pufru pH=6,8. Prikazani sta povprečji profilov sproščanja tablet v običajnih sinkerjih (oznaka pF(6,8)A) ter v novih sinkerjih (oznaka F(6,8)A).*

5.3 Sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet

5.3.1 Vpliv pH in sestave medija ter sestave tablet na sproščanje

Že pri pripravi umeritvenih premic smo opazili, da se natrijev diklofenakat slabo raztaplja v medijih z nižjim pH, kar se je pokazalo tudi pri testih sproščanja. Slika 5 prikazuje profile sproščanja tablet s 50% Na-DF (A) in s 25% Na-DF (B) v 4x redčenih McIlvaine pufrih z različnim pH. Odstotek sproščene učinkovine je rasel z naraščanjem pH, pri pH =

3 in 4 sta bila % sproščene učinkovine po 4 urah poskusa zelo majhna, pri pH = 5 pa se je



Slika 5: *Profili sproščanja tablet s 50% Na-DF (A) in s 25% Na-DF (B) v 4x redčenih McIlvaine pufrih z različnim pH. Prikazana so povprečja paralelk poskusov sproščanj.*

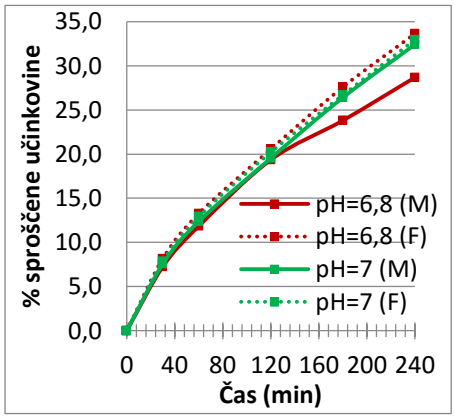
sprostilo že precej več učinkovine, kot pri nižjih pH. Pri pH višjih od 6 so bili odstotki sproščene učinkovine precej podobni, ne glede na pH, ter precej višji kot pri nižjih pH. Topnost natrijevega diklofenakata se povečuje z višanjem pH, kar vpliva tudi na sproščanje učinkovine pri različnih pH. Na odstotek sproščene učinkovine je lahko vplivala tudi ionska moč medija, ki nekoliko narašča z višanjem pH. V preglednici XXI so podane ionske moči neredčenih McIlvaine pufrov, pridobljene iz literature [43]. Podane vrednosti sicer niso ionske moči redčenih pufrov, ki smo jih uporabljali v naših poskusih, vendar lahko iz preglednice vidimo trend naraščanja ionske moči z višanjem pH, ki je enak za neredčene in redčene McIlvaine pufre. Topnost Na-DF se sicer z višanjem ionske moči zmanjšuje, vendar pa je ta lastnost odvisna tudi od sestave uporabljenega medija [38]. Pri naših tabletah in medijih verjetno vpliv ionske moči na topnost vpliva manj kot sam pH medija.

Pri vseh pH je bil odstotek sproščene učinkovine malo višji pri tabletah s 25% vsebnostjo učinkovine, glede na tablete s 50% učinkovine, kar je tudi pričakovano. Za enak dosežen odstotek se mora namreč pri večji vsebnosti učinkovine v tableti iz nje sprostiti in v enaki količini medija raztopiti večja masa učinkovine. Predvsem pri nižjih pH, kjer je topnost natrijevega diklofenakata nizka, se lahko pri večji masi sproščene učinkovine približamo topnosti. V poskusih sproščanja pri pH = 3 in pH = 4 že ob postavitvi tablete v posodo z medijem opazimo, da se okrog tablet pojavijo beli delci, ki so verjetno posledica obarjanja diklofenaka s površine tablete. Prav tako smo lahko na koncu poskusa, ko smo ustavili

vrtenje vesel, pri pH 3 - 6 na dnu posode opazili bele delčke, ki jih je bilo več pri nižjih pH in pri tabletah z večjim odstotkom učinkovine. Tudi tu smo predvidevali, da so to oborjeni delci diklofenaka.

Preglednica XXI: *Ionske moči neredčenih McIlvaine pufrov z različnimi pH vrednostmi (pH določeni pri 25 °C) (povzeto po [43])*

pH pufra	Ionska moč (M)
2,2	0,0108
2,4	0,0245
2,6	0,0410
2,8	0,0592
3,0	0,0771
3,2	0,0934
3,4	0,112
3,6	0,128
3,8	0,142
4,0	0,157
4,2	0,173
4,4	0,190
4,6	0,210
4,8	0,232
5,0	0,256
5,2	0,278
5,4	0,302
5,6	0,321
5,8	0,336
6,0	0,344
6,2	0,358
6,4	0,371
6,6	0,385
6,8	0,392
7,0	0,427
7,2	0,457
7,4	0,488
7,6	0,516
7,8	0,540
8,0	0,559



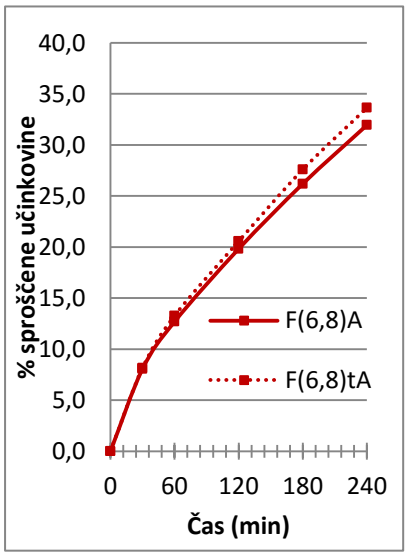
Slika 6: *Profili sproščanja tablet s 50% Na-DF v 50 mM fosfatnih pufrih pH = 6,8 in pH = 7 (oznaka F, črtkana črta) in v 4x redčenih McIlvaine pufrih pH = 6,8 in pH = 7 (oznaka M, polna črta)*

Tudi sestava medija je nekoliko vplivala na sproščanje. Slika 6 prikazuje profile sproščanja tablet s 50% Na-DF v 50 mM fosfatnih in 4x redčenih McIlvaine pufrih s pH = 6,8 in pH = 7. Ugotovili smo, da se v fosfatnih pufrih sprosti nekoliko več učinkovine v enakem času glede na redčene McIlvaine pufre, vendar pa so relativne razlike večinoma majhne. Največja razlika je bila opažena pri tabletah s 50% Na-DF v medijih s pH = 6,8, medtem ko so pri tabletah s 25% Na-DF v obeh pH razlike precej manjše. Zaradi podobnih rezultatov pri višjih pH, podobne ionske moči pufrov in enakega pH smo

predvidevali, da je manjši odstotek sproščene učinkovine v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 6,8 glede na 50 mM fosfatni pufer pH = 6,8 verjetno posledica eksperimentalnih napak pri delu ter manjšega števila paralelk. V 4x redčene McIlvaine pufru pH = 6,8 smo naredili le 4 paralelke, medtem ko je bilo v fosfatnem pufru pH = 6,8 narejenih 26 paralelk.

5.3.2 Vpliv vmesnega tehtanja tablet na sproščanje

Pri večini izvedenih poskusov smo mešanje ob vseh časih vzorčenja ustavili in tablete s sinkerji tudi stehtali. Slika 7 prikazuje primerjavo profilov sproščanja tablet, ki smo jih stehtali le na začetku in na koncu poskusa (oznaka F(6,8)A) in tablet, kjer smo mešanje med poskusom za kratek čas ustavili ter tablete s sinkerji ob vsakem času vzorčenja tudi stehtali (oznaka F(6,8)tA). Vmesno tehtanje tablet je vplivalo na % sproščene učinkovine, saj je bil le-ta pri paralelkah, kjer smo tablete tehtali tudi med poskusom, nekoliko višji kot pri poskusu, kjer tablet med poskusom nismo tehtali. Vzrok za višji odstotek sproščene učinkovine je lahko mehanska poškodba nabrekle plasti tablete, ki jo povzročimo z brisanjem odvečne vode s tablete pred tehtanjem. S tem se lahko nabrekla plast poškoduje ali celo odstrani, kar olajša sproščanje učinkovine, saj gelska plast tablete sicer deluje kot bariera in upočasni prehod ter tako omogoča podaljšano sproščanje iz tablet.

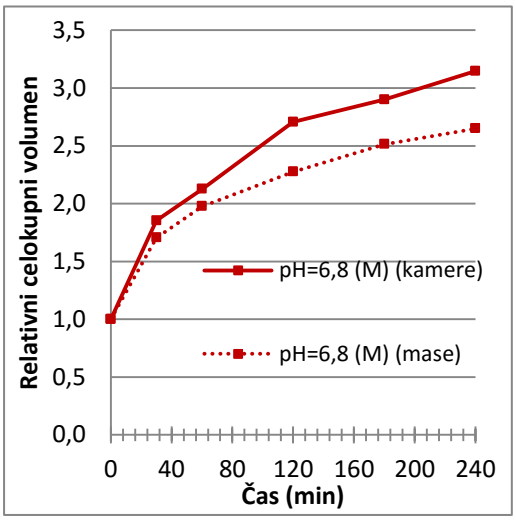


Slika 7: *Primerjava profilov sproščanja tablet s 50% Na-DF v 50 mM fosfatnem pufru pH=6,8, kjer smo tablete tehtali samo na začetku in na koncu poskusa (polna črta) in kjer smo tablete tehtali ob vsakem času vzorčenja (črtkana črta).*

5.4 Vrednotenje metod za spremljanje nabrekanja tablet

Nabrekanje tablet smo opazovali z dvema metodama, z merjenjem dimenzij tablet s kamerami in s tehtanjem tablet. Da smo lahko rezultate (premer in debelino tablet ter mase tablet ob določenih časovnih točkah) primerjali med seboj, smo rezultate obeh metod pretvorili v celokupni volumen tablete. Pri tem smo za izračun celokupnega volumna iz mas tablet predpostavili, da sta gostoti nabreklega in suhega dela tablete enaki. Pri medijih s pH ≥ 6 smo lahko opazovali tudi rast velikosti gelskega sloja tablete v aksialni in radialni smeri. Pri obeh metodah smo lahko storili nekaj napak, ki so prispevale k visoki variabilnost rezultatov.

Pri merjenju dimenzij s kamerami je položaj tablete v sinkerju in v posodi vplival na meritve. Dimenzije tablete, ki ni bila v sinkerju postavljena optimalno navpično ali če se je tekom poskusa premaknila, smo lahko izmerili napačno. Dimenzije tablet smo merili na delu, kjer smo jih lahko najbolj natančno določili. Vendar pa zaradi neenakomernega nabrekanja tablet s tem načinom nismo vedno uspeli določiti pravega polmera ali debeline tablete. Pri nekaterih paralelkah se na slikah, posnetih s kamerami gelski sloj ni jasno ločil od medija oziroma od ozadja tablete. Tako je lahko prišlo do napake tudi zaradi subjektivnega določanja velikosti tablet. Poleg tega pa smo po končanem poskusu večkrat opazili, da je tableta na sredini rahlo vbočena, zaradi česar smo debelino s kamerami merili na robu tablete. Vbočenost pa ni bila enaka pri vseh tabletah in pri vseh preizkušenih pH. Pri izračunu celokupnih volumnov iz dimenzij tablet, določenih s kamerami, smo uporabili enačbo za volumen valja, kjer pa nismo upoštevali vbočenosti tablete na sredini. Zaradi tega smo lahko izračunali prevelike celokupne volumne tablet.

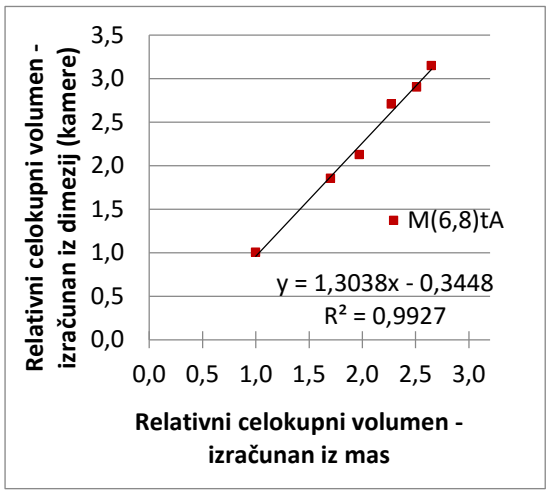


Slika 8: *Primerjava relativnih celokupnih volumnov tablet s 50% Na-DF v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 6,8, izračunanih iz dimenzij, določenih s kamerami (polna črta) in iz mas tablet (črtkana črta).*

Tudi pri tehtanju tablet ob vseh časih vzorčenja, smo lahko iz mas tablet izračunali netočen celokupni volumen, glede na pravi celokupni volumen tablete. Pred tehtanjem smo tablete rahlo obrisali s papirnato brisačo, da smo popivnali odvečno vodo s tablete in s sinkerja. Pri

tem smo lahko gelsko plast tablete ranili ali celo odstranili, lahko pa smo tableto in sinker premalo obrisali ter tako stehtali tudi nekaj odvečne vode. V obeh primerih smo pri tehtanju določili drugačno maso, kot je bila dejanska masa nabrekle tablete ob določenem času, posledično pa je bil tudi izračunan celokupni volumen tablete netočen. Pri izračunu absolutnih celokupnih volumnov tablet smo privzeli, da sta gostoti gelskega sloja in suhega jedra tablete enaki ter imata vrednost 1 g/mL, kar zagotovo ne drži. Pri izračunu relativnega celokupnega volumna (glede na celokupni volumen tablete na začetku poskusa) sicer še vedno predpostavimo, da sta gostoti nabreklega in suhega dela tablete enaki, vendar pa se izognemo predpostavki o vrednosti gostote 1 g/mL ter tako naredimo nekoliko manjšo napako.

Zaradi tega smo celokupne volumne tablet, izračunane z obema metodama pretvorili v relativne celokupne volumne tablet glede na volumen tablete, določen s posamezno metodo, ob času 0min. Primerjava izračunanih relativnih celokupnih volumnov tablet z obema metodama pri tabletah s 50% Na-DF v 4x redčenem McIlvaine pufru, je prikazana na sliki 8. Vidimo lahko, da smo z obema metodama dobili različne relativne celokupne volumne, v vseh medijih pa smo vedno izračunali večji relativni celokupni volumen tablete iz dimenzij, določenih s kamerami, glede na relativni celokupni volumen, izračunan iz mas tablet. Različne dobljene vrednosti lahko pripišemo zgoraj omenjenim napakam pri merjenju in računanju volumnov.



Slika 9: *Korelacija med relativnim celokupnim volumnom, izračunanim iz dimenzij, določenih s kamerami in relativnim celokupnim volumnom, izračunanim iz mas, pri tabletah s 50% Na-DF v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 6,8. Podana sta tudi enačba umeritvene premice in Pearsonov koeficient korelacije (R^2), točke pa predstavljajo povprečje vrednosti paralelk.*

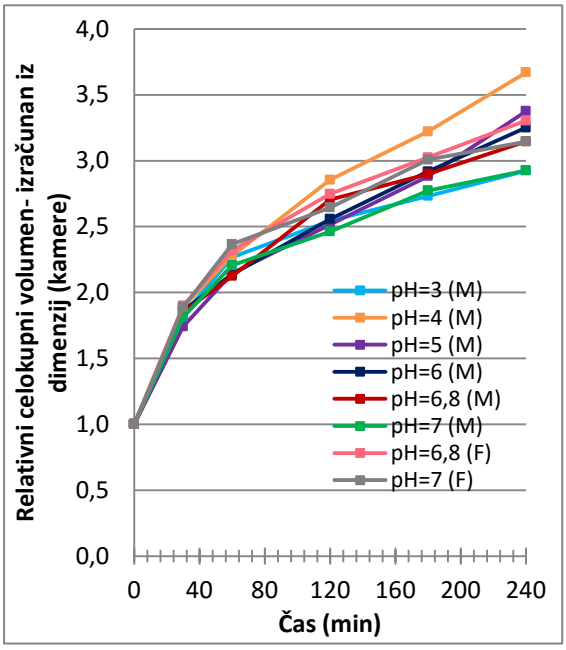
Kljub vsem možnim napakam pri vrednotenju nabrekanja, smo v poskusih dobili precej dobro korelacijo med relativnima celokupnima volumnoma, izračunanima po obeh metodah. Slika 9 prikazuje korelacijo med povprečjem paralelk relativnega celokupnega volumna, izračunanega iz dimenzij s kamerami in relativnega celokupnega volumna, izračunanega iz razlik mas, v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 6,8 pri tabletah s 50% Na-DF. Točke na grafu smo povezali s premico, enačba in Pearsonov koeficient

korelacije (R^2) sta prav tako napisana na sliki 8. Vidimo lahko, da točke ležijo na premici ter da je koeficient korelacije precej visok. Tudi pri medijih z drugačnim pH smo dobili podobne enačbe premice ter prav tako dobre koeficiente korelacije. Kljub vsem napakam pri merjenju in računanju pri obeh metodah smo ugotovili, da sta tako spremljanje nabrekanja s kamerami in tehtanje tablet ob časovnih točkah primerni metodi za spremljanje nabrekanja tablet.

5.5 Spremljanje nabrekanja s kamerami

5.5.1 Povečanje premera in debeline tablet

S kamerami pod posodami smo lahko spremljali nabrekanje tablet, pri tem pa nismo vplivali na proces sproščanja. S slik, posnetih s kamerami pod posodami, smo lahko izmerili polmere in debeline tablet, iz katerih smo nato izračunali celokupne volumne tablet.



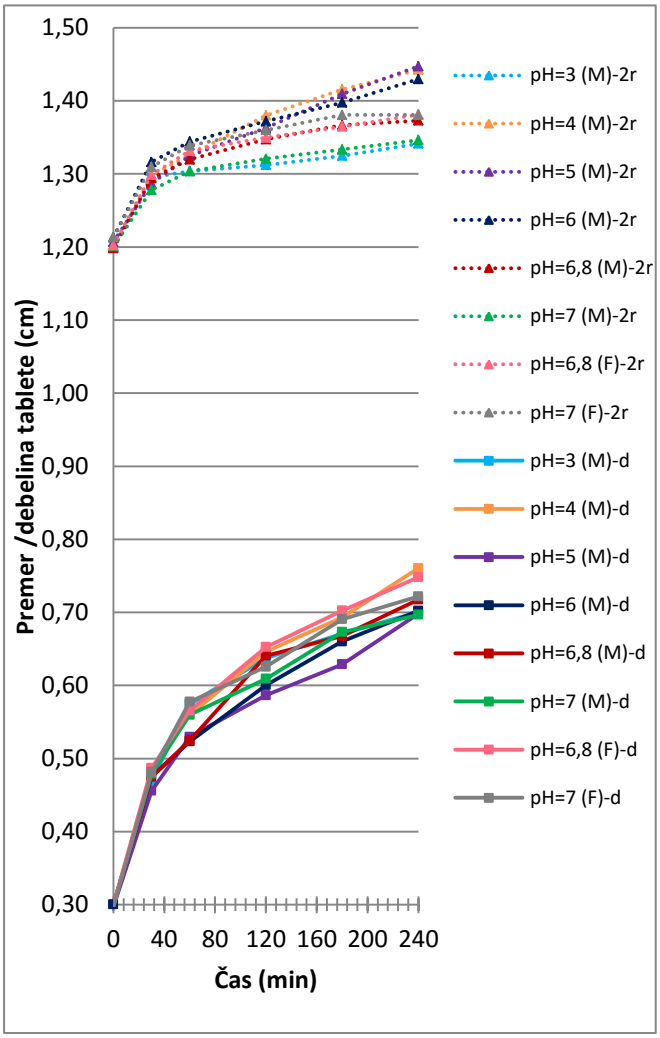
Slika 10: *Odvisnost relativnega celokupnega volumna, izračunanega iz dimenzij tablet, od časa pri tabletah s 50% Na-DF v različnih medijih. Prikazana so povprečja celokupnih volumnov v 4x redčenih McIlvaine pufrih z različnim pH (oznaka M v oklepaju) ter v 50 mM fosfatnih pufrih (oznaka F v oklepaju).*

Na sliki 10 so prikazani relativni celokupni volumni tablet, izračunani iz dimenzij tablet s kamerami, v različnih medijih v odvisnosti od časa pri tabletah s 50% Na-DF. Ugotovili smo, da celokupni volumen tablete ne narašča v enakem zaporedju, kot raste odstotek sproščene učinkovine pri sproščanju v pufrih z različnimi pH vrednostmi. Največji celokupni volumen smo izračunali pri poskusih v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 4, najmanjšega pa v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 3. V redčenih McIlvaine pufrih pri pH≥4 z naraščanjem pH celokupni volumen pada. Celokupni volumen v fosfatnih pufrih je bil večji, kot v redčenih McIlvaine pufrih z enakim pH, kar nakazuje, da sestava pufra, njegov pH ter ionska moč vplivajo tudi na nabrekanje tablet in ne samo na sproščanje učinkovine iz tablet.

Slika 11 prikazuje izmerjene premere in debeline tablet s 50% Na-DF v različnih medijih. Opazili smo, da so tablete v poskusih naraščale precej obsežneje v aksialni (debelina

tablet) kot v radialni smeri (premer tablet), kar lahko vidimo iz slike 11. Začetna debelina tablet je bila 0,3 cm, začetni premer pa 1,21 cm. Večje povečanje debeline tablet glede na polmer so v svoji študiji ugotovili tudi Rajabi-Siahboomi in sodelavci [44].

S slik 10 in 11 lahko vidimo veliko variabilnost rezultatov nabrekanja tablet v različnih medijih, ki so verjetno posledica napak pri merjenju dimenzij s kamerami in kasneje pri izračunu volumnov.

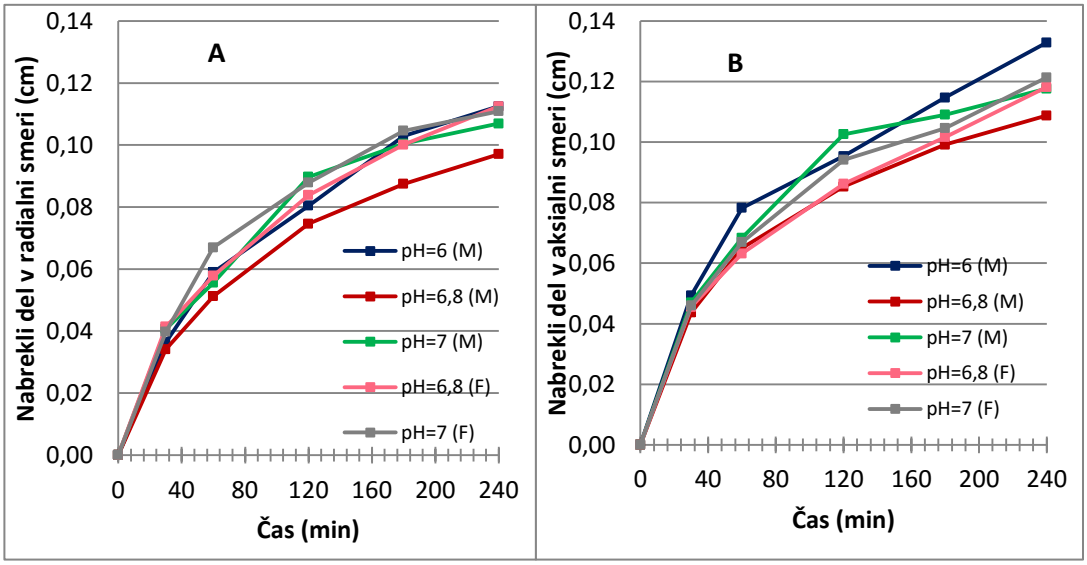


Slika 11: *Naraščanje polmera in debeline tablet v odvisnosti od časa pri tabletah s 50% Na-DF. Podana so povprečja poskusov v 4x redčenih McIlvaine pufrih (oznaka M) in v 50 mM fosfatnih pufrih (oznaka F) z različnimi pH. Oznaka -2r pomeni premer (črtkane črte), oznaka -d pa debelino (polne črte).*

Med posameznimi paralelkami poskusov v različnih medijih smo izračunali precej velike relativne standardne deviacije (RSD). Pri meritvah premerov tablet smo pri paralelkah izračunali RSD do 4%, pri meritvah debelin tablete pa do 7%. Večje napake smo storili pri meritvi debeline tablet, saj je bila velikost debeline precej manjša od velikosti premera tablet, zaradi česar smo težje določili pravo vrednost. Tudi RSD paralelk meritev debeline so bili v kasnejših časovnih točkah manjši (do 4%). Pri preračunu dimenzij v celokupni volumen so se napake pomnožile, zaradi česar so bili izračunani RSD paralelk celokupnih volumnov še višji, kot pri samih izmerjenih dimenzijah. Izračunani RSD so bili precej različni v različnih medijih, odstopanja med celokupnimi volumni paralelk pa so dosegla tudi 9,5%.

5.5.2 Rast gelskega sloja tablete

Na sliki 12 so prikazane velikosti gelske plasti tablete v radialni smeri (A) in v aksialni smeri (B) pri medijih z višjim pH (pH≥6), kjer smo lahko merili tudi velikost gelske plasti



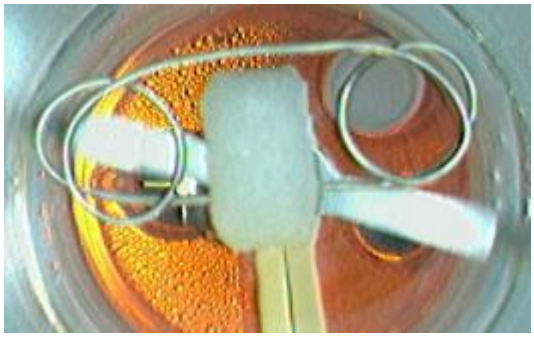
Slika 12: *Odvisnost nabreklega dela v radialni smeri (A) in v aksialni smeri (B) od časa pri tabletah s 50% Na-DF v različnih medijih. Podana so povprečja poskusov v 4x redčenih McIlvaine pufrih (oznaka M) in v 50 mM fosfatnih pufrih(oznaka F) z različnimi pH.*

tablete. Pri merjenju velikosti gelskega sloja smo naleteli na težave, saj se na nekaterih slikah nabrekli del tablete ni jasno ločil od suhega jedra tablete. Tudi velikost gelskega sloja je v aksialni smeri naraščala nekoliko bolj kot v radialni smeri, vendar pa so bile razlike precej manjše, kot pri velikosti celotnega premera in debeline tablete. Rajabi-Siahboomi in sodelavci v svoji študiji [44] izmerili enako velikost nabreklega dela v aksialni in radialni smeri (izmerili so enaki velikosti gelskega sloja v obeh smereh), zato lahko predvidevamo, da so nekoliko različne vrednosti velikosti gelskega sloja v naših poskusih posledica napak.

Variabilnosti izmerjenega dela so bile precej velike tudi pri merjenju velikosti gelskega sloja tablet v aksialni in v radialni smeri. Zaradi majhnih dimenzij gelske plasti smo pri merjenju naredili še več napak, kar se odraža tudi v veliki variabilnosti med posameznimi paralelkami. Pri začetnih merjenjih (0, 30 min) smo izračunali RSD do približno 20%, pri kasnejših časih merjenja pa do približno 10%.

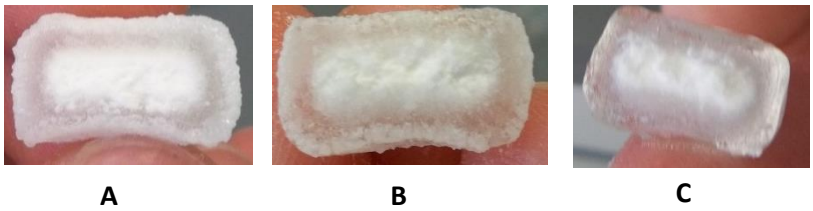
5.5.3 Vpliv pH medija na merjenje dimenzij tablet s kamerami

Topnost natrijevega diklofenakata je vplivala tudi na nabrekanje tablet in na merjenje dimenzij tablet s kamerami. Pri pH medija 3, 4 in 5 s slik, posnetih s kamerami pod posodami za sproščanje nismo mogli ločiti gelske plasti od suhega jedra tablete, saj gelska plast ni bila prosojna, kot pri višjih pH, ampak je bil sloj belkast in na videz bolj grob. Na sliki 13 lahko vidimo tableto s 25% Na-DF v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 3, kot smo jo videli s kamerami. Nabreklega dela tablete s kamerami nismo mogli ločiti od suhega dela tablete.



Slika 13: *Slika tablete s 25% Na-DF v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 3 po 240 minutah sproščanja, kot jo vidimo s kamerami*

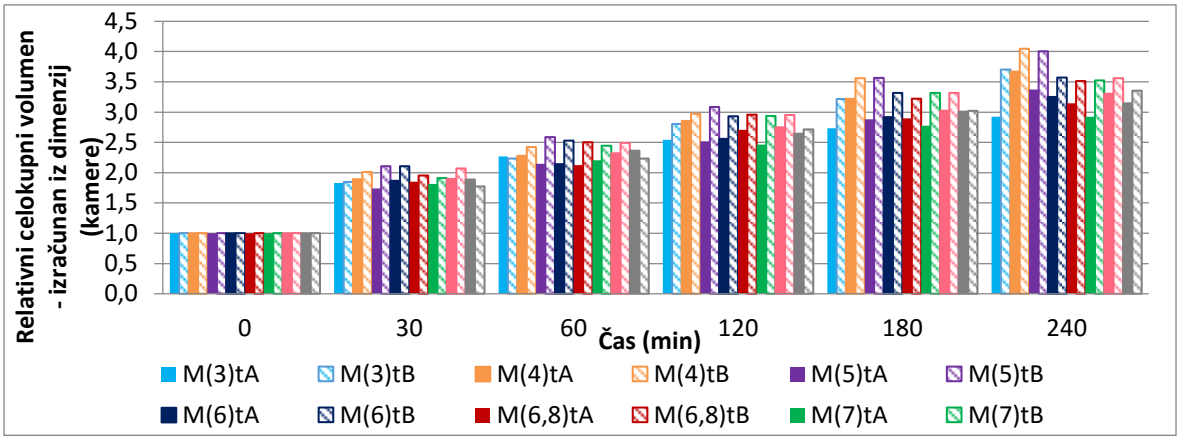
Slika 14 prikazuje tablete s 25% Na-DF po 4 urah sproščanja v 4x redčenem McIlvaine pufru pH = 4 (A) pH = 5 (B) in 50 mM fosfatnem pufru pH = 6,8 (C), ki smo jih prerezali na koncu poskusa ter fotografirali. Vidimo lahko, da je samo zunanji del gelskega sloja bele barve, medtem ko je notranji del še vedno prosojen, kot pri poskusu v višjih pH. Tako smo sklepali, da se ob stiku z medijem nekaj natrijevega diklofenakata na zunanjem delu tablete raztopi, nato pa se kisla oblika učinkovine zaradi slabe topnosti pri nižjih pH verjetno obori. Z višanjem pH se topnost diklofenaka izboljšuje, posledično se obori vedno manj učinkovine, kar lahko vidimo tudi iz slike 14B, kjer je v mediju s pH = 5 beli rob tablete manj viden, kot pri pH = 4 (slika 14A). Pri višjih pH belih delcev na zunanjem robu gelskega sloja ne vidimo več (slika 14C). Tableta lahko pri pH≥4 kljub slabi topnosti vseeno neovirano nabreka, saj smo pri tem pH izračunali največji celokupni volumen. Pri pH = 3 pa je verjetno topnost diklofenaka prenizka in lahko moti tudi nabrekanje, saj smo pri pH = 3 izračunali najmanjši celokupni volumen. Topnost natrijevega diklofenakata pri različnih pH lahko torej vpliva tudi na nabrekanje tablet s hipromelozo in ne samo na sproščanje.



Slika 14: *Prerezi tablet s 25% Na-DF po 240 minutah sproščanja v različnih medijih. A- 4x redčen McIlvaine pufer pH = 4; B- 4x redčen McIlvaine pufer pH = 5; C- 50 mM fosfatni pufer pH = 6,8*

5.5.4 Vpliv sestave tablet na nabrekanje

Sestava tablet je vplivala na nabrekanje kot tudi na sproščanje iz tablet. Slika 15 prikazuje naraščanje relativnega celokupnega volumna, izračunanega iz merjenja dimenzij s kamerami, poskusov s tabletami s 50% Na-DF (polni stolpci) in 25% Na-DF (črtasti stolpci) v 4x redčenih McIlvaine pufrih z različnim pH. Pričakovano so tablete s 25% učinkovine v vseh medijih zaradi večjega deleža HPMC dosegle večji celokupni volumen



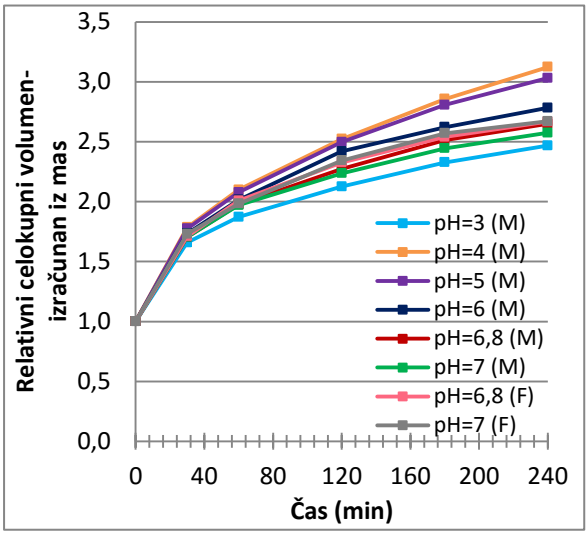
Slika 15: *Odvisnost relativnega celokupnega volumna od časa. Podane so povprečne vrednosti poskusov. Oznaka M označuje poskuse v 4x redčenem McIlvaine pufru, v oklepaju je vpisan pH medija. Oznaka A pa označuje tablete s 50% Na-DF (polni stolpci), oznaka B pa tablete s 25% Na-DF (črtasti stolpci).*

kot tablete s 50% Na-DF. Vendar pa smo iz merjenj ugotovili, da je bil večji celokupni volumen tablete s 25% Na-DF predvsem posledica večje debeline tablet ob časih merjenja. Polmera obeh sestav tablet sta namreč naraščala zelo podobno ter sta dosegla podobno končno velikost. Nekoliko večjo končno velikost tablet s 25% Na-DF (in s tem tudi končni večji volumen) smo lahko opazili tudi s prostim očesom oziroma s kamerami. Sestava tablet ni vplivala na naraščanje velikosti gelskega sloja v aksialni in radialni smeri, saj so bile velikosti gelskega tablet podobne pri obeh sestavah in v vseh smereh, pa tudi variabilnost rezultatov je bila pri tabletah s 50% in 25% Na-DF podobna.

5.6 Spremljanje nabrekanja preko tehtanja tablet

V večini poskusov smo tablete tehtali v vseh točkah vzorčenja, s čimer smo lahko izračunali časovno rast celokupnega volumna tablete. Tudi iz rezultatov celokupnih volumnov, izračunanih iz mas tablet, smo ugotovili, da celokupni volumen tablet ne narašča v enakem zaporedju, kot raste odstotek sproščene učinkovine. Slika 16 prikazuje odvisnost relativnega celokupnega volumna, izračunanega iz mas tablet, od časa pri tabletah s 50% Na-DF v različnih medijih. Relativni celokupni volumen tablete je naraščal

v enakem vrstnem redu, kot smo ga izračunali iz izmerjenih dimenzij s kamerami (slika 10).



Slika 16: *Odvisnost relativnega celokupnega volumna, izračunanega iz mas tablet, od časa pri tabletah s 50% Na-DF v različnih medijih. Prikazana so povprečja celokupnih volumnov v 4x redčenih McIlvaine pufrih z različnim pH (oznaka M v oklepaju) ter v 50mM fosfatnih pufrih (oznaka F v oklepaju).*

Gelska plast tablete je občutljiva na mehanski stres, zaradi česar se zlahka poškoduje, spremeni obliko ali odstrani. Zaradi tega smo pri postavljanju tablete iz posod na steklene tehtiče, s katerimi smo tablete tehtali, pazili, da se je tableta čim manj dotikala sten. Pri tehtanju je bilo pomembno tudi čim hitrejše delo, saj se je masa tablete hitro zniževala z daljšanjem časa do tehtanja, zaradi izhlapevanja vode. Običajno smo vse tablete poskusov istega dne vzeli iz posod, jih stehtali in postavili nazaj v posode v manj kot 5 minutah. Tako smo lahko pri tehtanju tablet storili precej napak - brisanje odvečne vode s tablete in sinkerja ter čas do tehtanja pa sta bila ključna procesa, kjer bi lahko prišlo do visoke variabilnosti rezultatov. Kljub možnim napakam, pa smo pri izračunih celokupnih volumnov tablet s tehtanjem izračunali manjše relativne standardne deviacije rezultatov, kot pri izračunu relativnih celokupnih volumnov iz dimenzij tablet, določenih s kamerami.

6 SKLEP

V magistrski nalogi smo želeli sočasno opazovati in ovrednotiti procesa sproščanja in nabrekanja hidrofilnih ogrodnih tablet natrijevega diklofenakata (Na-DF) in hipromeloze (HPMC). Nabrekanje smo želeli spremljati s sistemom s kamerami pod posodami za sproščanje, s čimer smo želeli pridobiti tudi vpogled v mehanizem nabrekanja. Primerjalno smo nabrekanje spremljati tudi s tehtanjem tablet ob vseh časih vzorčenja. Sproščanje smo izvajali v različnih medijih z različnim pH, primerjali pa smo tablete s 50% in 25% natrijevega diklofenakata. V poskusih smo ugotovili:

- Da smo lahko merili dimenzije tablet s kamerami, smo morali tablete postaviti navpično, kar smo težko izvedli z običajnimi sinkerji. Zaradi tega smo uporabili nove sinkerje, ki pa kljub drugačni postavitvi tablet (glede na običajne sinkerje), niso vplivali na nabrekanje in na sproščanje učinkovine iz tablet.
- Opazovanje tablet s sistemom s kamerami pod posodami za sproščanje se je izkazalo kot ustrezna metoda za oceno procesa nabrekanja, kjer lahko sočasno spremljamo tudi sproščanje. Za še bolj natančne in manj variabilne rezultate bi lahko proces merjenja dimenzij tablet in računanja volumnov še optimizirali, z izboljšano kvaliteto slik in s kalibracijo kamer, z vključitvijo merila znotraj sistema za sproščanje pa bi bilo merjenje dimenzij tudi lažje.
- Tehtanje tablet ob vseh časih vzorčenja je vplivalo tudi na proces sproščanja iz tablet. Odstotek sproščene učinkovine pri poskusih, kjer smo tablete tehtali ob vseh časih vzorčenja, je bil večinoma višji, kot pri poskusih, kjer smo tablete tehtali le na začetku in na koncu poskusa. Absolutne razlike so bile v vseh medijih majhne, medtem ko so bile relativne razlike poskusov s tehtanjem v vseh točkah vzorčenja in poskusov s tehtanjem samo na začetku ter koncu poskusa pri višjih pH do 10%, pri nižjih pH pa tudi do 50%.
- Nabrekanje tablet smo spremljali preko izračuna relativnih celokupnih volumnov tablet iz izmerjenih dimenzij (polmer, debelina) s kamerami ter iz mas tablet ob določenih časovnih točkah. Največje nabrekanje (relativni celokupni volumen) smo izmerili pri pH = 4, nato je volumen padal z višanjem pH. Najmanjši relativni celokupni volumen smo izračunali pri pH = 3.
- Pri pH ≥ 6 smo lahko s kamerami izmerili tudi velikost gelskega sloja tablete. Pri nižjih pH smo na nabreklemu delu tablete opazili belkast, grob sloj, ki je

onemogočal merjenje velikosti gelskega sloja. Bel sloj je bil verjetno izoborjen diklofenak, saj se Na-DF ob stiku z medijem najprej raztopi, nato pa se diklofenak zaradi slabe topnosti izobori. Tudi pri višjih pH pa je bilo merjenje velikosti gelske plasti zahtevno, saj je ta sloj precej majhen, prav tako pa smo težko ločili nabrekli del od suhega jedra tablete.

- Velikost tablete se je tekom poskusa obsežneje povečevala v aksialni smeri (debelina tablete) kot v radialni smeri (premer tablete). Prav tako tablete niso nabrekale enakomerno po celotni površini, ampak so nekoliko bolj nabrekale na robovih. Velikost gelskega sloja tablete je bila v aksialni in radialni smeri precej podobna.
- Manjše relativne standardne deviacije izračunanih celokupnih volumnov smo opazili pri izračunu iz mas tablet. Merjenje dimenzij tablet s kamerami je bilo precej subjektivno, saj smo se morali odločiti na katerem delu tablete bomo merili dimenzije ter do kje segajo robovi tablet, saj se le-ti niso vedno jasno videli.
- Pri obeh metodah za spremljanje nabrekanja tablet smo lahko naredili kar precej napak, vseeno pa smo z obema metodama dobili enako zaporedje naraščanja celokupnih volumnov tablet v različnih uporabljenih medijih. Tudi korelacija med obema metodama je bila v vseh medijih dobra. V vseh medijih smo izračunali večji relativni celokupni volumen tablet iz izmerjenih dimenzij tablet s kamerami, glede na relativni celokupni volumen tablet izračunan iz mas tablet.
- Sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet je odvisno od topnosti učinkovine v različnih medijih. Topnost pa je verjetno vplivala tudi na nabrekanje tablet, saj je bilo nabrekanje najmanjše pri pH = 3, kjer je topnost učinkovine zelo nizka. Največje nabrekanje pa je bilo opaženo pri pH = 4, kjer je topnost natrijevega diklofenakata že boljša, hipromeloza pa lahko neovirano nabreka.

7 VIRI IN LITERATURA

1. Fallingborg J: Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract. Danish Medical Bulletin 1999; 46(3): 183-96
2. Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF: Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. Gut 2001; 48 (4): 571-7
3. Evans DF, Pye G, Bramley R, Clark AG, Dyson TJ, Hardcastle JD, Hardcastle JD: Measurement of gastrointestinal pH profiles in normal ambulant human subjects. Gut 1988; 29: 1035-1041
4. Fallingborg J, Christensen LA, Ingeman-Nielsen M, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH: pH profile and regional transit times of normal gut measured by a radiotelemetry device. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 1989; 3: 605-613
5. Lalezari D: Gastrointestinal pH profile in subjects with irritable bowel syndrome. Annals of Gastroenterology 2012; 25: 333-337
6. Fallingborg J, Christensen LA, Ingeman-Nielsen M, Jacobsen BA, Abildgaard K, Rasmussen HH, Rasmussen SN: Gastrointestinal pH and transit times in healthy subjects with ileostomy; Alimentary Pharmacology & Therapeutics 1990; 4: 247-253
7. Ibekwe VC, Fadda HM, McConnell EL, Khela MK, Evans D, Basit AW: Interplay Between Intestinal pH, Transit Time and Feed Status on the *In Vivo* Performance of pH Responsive Ileo-Colonic Release System. Pharmaceutical Research 2008; 25 (8): 1828-1835
8. Iida H, Endo H, Sekino Y, Sakai E, Uchiyama T, Hosono K, Nonaka T, Sakamoto Y, Fujita K, Yoneda M, Koide T, Takahashi H, Tokoro C, Goto A, Abe Y, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M: A New Non-Invasive Modality for Recording Sequential Images and the pH of the Small Bowel. Hepato-gastroenterology 2012; 59: 413-414
9. Sasaki Y, Hada R, Nakajima H, Fukuda, Munakata A: Improved Localizing Method of Radiopill in Measurement of Entire Gastrointestinal pH Profiles: Colonic Luminal pH in Normal Subjects and Patients with Crohn's Disease. The American Journal of Gastroenterology 1997; 92 (1): 114-118
10. Quigley EM, Turnberg LA: pH of the Microclimate Lining Human Gastric and Duodenal Mucosa In Vivo. Gastroenterology 1987; 92: 1876-84

11. Pedersen BL, Brønsted H, Lennernäs H, Christensen FN, Müllertz A, Kristensen HG: Dissolution of Hydrocortisone in Human and Simulated Intestinal Fluids. Pharmaceutical Research 2000; 17 (2): 183-189
12. Perez de la Cruz Moreno M, Oth M. Deferme S, Lammert F, Tack J, Dressman J, Augustijns P: Characterization of fasted-state human intestinal fluids collected from duodenum and jejunum. Journal of Pharmacy and Pharmacology 2006; 58: 1079-1089
13. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C. Shah VP: Dissolution Testing as a Prognostic Tool for Oral Drug Absorption: Immediate Release Dosage Forms. Pharmaceutical Research 1998; 15(1): 11-22
14. Koziolek M, Grimm M, Becker D, Iordanov V, Zou H, Shimizu J, Wanke C, Garbacz G, Weitschies W: Investigation of pH and Temperature Profiles in the GI Tract of Fasted Human Subjects using Intellicap® System. Journal of Pharmaceutical Sciences 2014; e-objava Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com), dostop: 25.8.2015
15. European Pharmacopoeia 8th Edition, European Directorate for the Quality of Medicines. Council of Europe. Strasbourg 2014
16. Press AG, Hauptmann IA, Hauptmann L, Fuchs B, Fuchs M, Ewe K, Ramadori G: Gastrointestinal pH profiles in patients with inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 1998; 12: 673-678
17. Pye G, Evans DF, Ledingham S, Hardcastle JD: Gastrointestinal intraluminal pH in normal subjects and those with colorectal adenoma or carcinoma. Gut 1990; 31: 1355-1357
18. Youngberg CA, Berardi RR, Howatt WF, Hyneck ML, Amidon GL, Meyer JH, Dressman JB: Comparison of Gastrointestinal pH in Cystic Fibrosis and Healthy Subjects. Digestive Diseases and Sciences 1987; (5): 472-48032
19. Fallingborg J, Pedersen P, Jacobsen BA: Small Intestinal Transit Time and Intraluminal pH in Ileocecal Resected Patients with Crohn's Disease. Digestive Diseases and Sciences 1998; 43 (4): 702-705
20. Russell TL, Berardi RR, Barnett JL, Dermentzoglou LC, Jarvenpaa KM, Schmaltz SP, Dressman JB: Upper Gastrointestinal pH in Seventy-Nine Healthy, Elderly, North American Men and Women. Pharmaceutical Research 1993; 10 (2): 187-196
21. Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, Jarvenpaa KM: Upper Gastrointestinal (GI) pH in Young, Healthy Men and Women, Pharmaceutical Research 1990; 7 (7): 756-761

22. McCloy RF, Greenberg GR, Baron JH: Duodenal pH in health and duodenal ulcer disease: effect of a meal, Coca-Cola, smoking and cimetidine. Gut, 1984; 25: 386-392
23. Rawlings JM, Lucas ML, Russell RI: Measurement of Jejunal Surface pH in Situ by Plastic pH Electrode in Patients With Coeliac Disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1987; 22: 377-384
24. Gilbert J, Kelleher J, Littlewood JM, Evans DF: Ileal pH in Cystic Fibrosis. Scandinavian Journal of Gastroenterology 1988; 23: 132-134
25. Rune SJ, Viskum K: Duodenal pH values in normal controls and in patients with duodenal ulcer. Gut 1969; 10: 569-571
26. Eriksen CA, Sadek SA; Cuschieri A: 24-Hour Ambulatory Dual Gastroduodenal pH Monitoring; Annals of Surgery 1988; 208 (6): 702-707
27. Pedersen BL. Muellertz A. Brøndsted H. Kristensen HG: A Comparison of the Solubility of Danazol in Human and Simulated Gastrointestinal Fluids. Pharmaceutical Research 2000; 17 (7): 891-894
28. Lindahl A, Ungell AL, Knutson L, Lennernäs H: Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women. Pharmaceutical Research 1997; 14 (4): 497-502
29. Ovesen L, Bendtsen F, Tage-Jensen U, Pedersen NT, Gram BR, Rune SJ: Intraluminal pH in the Stomach, Duodenum and Proximal Jejunum in Normal Subjects and Patients with Exocrine Pancreatic Insufficiency. Gastroenterology 1986; 90: 985-62
30. Archambault AP, Rovelstad RA, Carlson HC: In situ pH of duodenal bulb contents in normal and duodenal ulcer subjects. Gastroenterology 1967; 52(6): 940-947
31. Lawson HH, Rovelstad RA: Continuous recording of pH in the duodenal bulb after food and alkali. Gut 1969; 10: 215-218
32. Dutta SK, Russel RM, Iber FL: Influence of Exocrine Pancreatic Insufficiency on the Intraluminal pH of the Proximal Small Intestine. Digestive Diseases and Sciences 1979; 24 (7): 529-534
33. Bown RL, Gibson JA, Sladen GE, Hicks B, Dawson AM: Effects of lactulose and other laxatives on ileal and colonic pH as measured by a radiotelemetry device. Gut 1974; 15: 999-1004
34. Camilleri M, Thorne NK, Ringel Y, Hasler WL, Kuo B, Rsfandyari T, Gupta A, Scott SM, McCallum R, Parkman HP, Soffer E, Wilding GE, Semler JR, Rao SSC: Wireless

pH-Motility Capsule for Colonic Transit: Prospective Comparison with Radiopaque Markers in Chronic Constipation; Neurogastroenterology & Motility 2010; 22 (8)

35. Fadda HM, Sousa T, Carlsson AS, Abrahamsson B, Williams JG, Kumar D, Basit AW: Drug Solubility in Luminal Fluids from Different Regions of the Small and Large Intestine of Humans. Molecular Pharmaceutics 2010; 7 (5): 1527-1532
36. Perrson EM, Gustafsson AS, Carlsson AS, Nilsson RG, Knutson L, Forsell P, Hanisch G, Lennernäs H, Abrahamsson B: The Effects of Food on the Dissolution of Poorly Soluble Drugs in Human and in Model Small Intestinal Fluids. Pharmaceutical Research 2005; 22(12): 2141-2151
37. Annaert P, Brouwers J, Bijnens A, Lammert F, Tack J, Augustijns P: *Ex vivo* permeability experiments in excised rat intestinal tissue and *in vitro* solubility measurements in aspirated human intestinal fluids support age-dependent oral drug absorption. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2010; 39: 15-22
38. Kincl M, Meleh M, Veber M, Vrečer F: Study of physicochemical parameters affecting the release of diclofenac sodium from lipophilic matrix tablets. Acta Chimica Slovenica 2004; 51: 409−425
39. Adeyeye CA, Li PK: Diclofenac Sodium. Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients 1990; 19(C): 123-144
40. Bettelheim FA, Brown WH, Campbell MK, Farrell SO (2010). Acids and Bases CD Winters (ur.). Introduction to Organic and Biochemistry 7th Ed. (strani 133-170). Belmont ZDA. Brooks/Cole
41. McIlvaine´s Buffer system http://stanxterm.aecom.yu.edu/wiki/index.php?page=McIlvaine_buffer, dostop 25.8.2015
42. Chiarini A, Tartarini A: pH-Solubility Relationship and Partition Coefficients for some Anti-Inflammatory Arylaliphatic Acids. Archiv der Pharmazie 1984; 317: 268-273
43. Elving PJ, Markowitz JM, Rosenthal I: Preparation of Buffer Systems of Constant Ionic Strength. Analytical Chemistry 1956; 28 (7): 1179–1180
44. Rajabi-Siahboomi AR, Bowtell RW, Mansfield P, Henderson A, Davies MC, Melia CD: Structure and behaviour in hydrophilic matrix sustained release dosage Forms: 2. NMR-imaging studies of dimensional changes in the gel layer and core of HPMC tablets undergoing hydration. Journal of Controlled Release 1994; 31: 121-128