

**FAKULTETA ZA FARMACIJO
KATEDRA ZA BIOFARMACIJO IN FARMAKOKINETIKO**

VAJE IZ FARMACEVTSKE TEHNOLOGIJE 2

Ime in priimek: _____

Turnus: _____

Ljubljana, 2002

KAZALO

Izotonične in pufrne raztopine	1
Pufna kapaciteta	6
Ionski izmenjevalci	10
Topnost in hitrost raztapljanja	13
Določanje velikosti delcev	17
Mikrokapsule	20
Granulati	26
Tablete	31

Izdala Katedra za biofarmacijo in farmakokinetiko
Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani.
Februar 2002.
Natisnjeno v 120 izvodih.
Za interno uporabo.

1. vaja: IZOTONIČNE IN PUFRNE RAZTOPINE

1. Uvod

Človeško telo je sestavljeno iz 66 % vode in sicer 40 % kot intracelularna tekočina (ICT) in 26 % kot ekstracelularna tekočina (ECT). K ECT sodijo intersticijska tekočina (11 %), plazma (5 %) in transcelularne tekočine. Ta razmerja niso stalna in so odvisna od starosti, spola, razmerja med mišičnim in maščobnim tkivom, ... ECT in ICT vsebujeta različne elektrolite. V ECT so bistveni Na^+ , Cl^- , HCO_3^- , v ICT pa K^+ , Mg^{2+} , beljakovine in fosfati. ICT in ECT sta ločeni s selektivno prepustno membrano, preko katere snovi prehajajo z difuzijo in aktivnim transportom. Tako je možno stalno ravnotežje med vsemi telesnimi tekočinami.

Če se to ravnotežje poruši, je potrebno bolniku parenteralno dajati ustrezne elektrolite. Pri parenteralni aplikaciji moramo poleg splošnih zahtev (sterilnost, apirogenost, izotoničnost, evhidričnost) upoštevati še naslednje:

- Potrebno je dodajati zadostno količino tekočin za kritje fizioloških potreb in izgub.
- Obdržati oziroma uravnati je potrebno elektrolitsko in acidobazno ravnotežje.
- Potrebno je dodajati hranila v zadostni kalorični vrednosti.

Izotonične raztopine

Koligativne lastnosti

Koligativne lastnosti so lastnosti raztopin, ki so odvisne le od števila delcev (molekul oziroma ionov) topljenca v raztopini, ne pa tudi od njihove narave. V idealnem primeru vzamemo, da je prispevek vsakega delca enak, ne glede na kemijsko zgradbo. Razlike med spojinami so pri zelo razredčenih raztopinah zanemarljive. Med koligativne lastnosti uvrščamo:

- znižanje parnega tlaka
- zvišanje temperature vrelišča
- znižanje temperature strdišča
- osmotski tlak

Znižanje parnega tlaka

Parni tlak idealnih raztopin neelektrolitov podamo z Raoultovim zakonom.(1).

$$\begin{array}{l} P_1 = P_1^0 X_1 \quad P_1, P_2, \dots \text{ idealna parna tlaka spojin v raztopini} \\ X_1, X_2, \dots \text{ molska deleža} \\ P_2 = P_2^0 X_2 \quad P_1^0, P_2^0 \dots \text{ parna tlaka čistih spojin} \\ P = P_1 + P_2 \quad P \dots \dots \dots \text{ celokupni parni tlak nad raztopino} \end{array} \quad (1)$$

Kadar raztopimo v nekem topilu nehlapno spojino, je celokupni parni tlak nad raztopino:

$$P = P_1^0 X_1 \quad (2)$$

Parni tlak raztopine je sedaj torej nižji od parnega tlaka čistega topila. Absolutno znižanje parnega tlaka:

$$\Delta P = P_1^0 - P_1 = P_1^0 (1 - X_1) = P_1^0 X_2 \quad (3)$$

Relativno znižanje parnega tlaka:

$$\Delta P / P_1^0 = X_2 \quad (4)$$

Zvišanje temperature vrelišča

Vrelišče je temperatura, ko se parni tlak tekočine izenači z zunanjim tlakom. Zvišanje temperature vrelišča je torej direktna posledica dejstva, da ima raztopina nižji parni tlak kot čisto topilo. Odvisnost parnega tlaka od temperature podamo s Clausius-Clapeyronovo enačbo (5).

$$\frac{dP}{dT} = \frac{P\Delta H_{izp.}}{RT^2} \quad \begin{array}{l} \Delta H_{izp.} \dots\dots\dots \text{molarna izparilna entalpija} \\ R \dots\dots\dots \text{splošna plinska konstanta} \\ T \dots\dots\dots \text{temperatura} \end{array} \quad (5)$$

Iz enačbe lahko s poenostavitvami izpeljemo enačbo za zvišanje temperature vrelišča (6).

$$\Delta T = \frac{RT_0^2 X_2}{\Delta H_{izp.}} = K_e m \quad \begin{array}{l} m \dots\dots\dots \text{molalnost raztopine} \\ K_e \dots\dots\dots \text{ebulioskopska konstanta (voda: 0.513 kgK/mol)} \end{array} \quad (6)$$

Znižanje temperature strdišča

Strdišče je temperatura, pri kateri sta v ravnotežju tekoča in trdna faza pri določenem zunanjem pritisku. S Clausius - Clapeyronovo enačbo izrazimo znižanje temperature strdišča (7).

$$\Delta T = \frac{RT_0^2 X_2}{\Delta H_{tal.}} = K_k m \quad \begin{array}{l} \Delta H_{tal.} \dots\dots\dots \text{molarna talilna entalpija} \\ K_k \dots\dots\dots \text{krioskopska konstanta (voda: 1.86 kgK/mol)} \end{array} \quad (7)$$

Osmotski tlak

Osmoza je difuzija topila skozi polprepustno (semipermeabilno) membrano. Zaradi prisotnosti molekul topljenca v raztopini je entalpija 1 mola molekul topila v raztopini manjša kot v čistem topilu. Prehod molekul topila iz čistega topila v raztopino torej spremlja znižanje proste entalpije ($\Delta G < 0$), kar pomeni, da gre za spontan proces. Molekule topila prehajajo v raztopino toliko časa, dokler se ne vzpostavi ravnotežje, pri čemer nastane osmotski tlak (π). Definiramo ga lahko kot tlak, ki je potreben, da zaustavi prehod molekul topila skozi polprepustno membrano. Eksperimentalno je van't Hoff ugotovil, da je osmotski tlak razredčenih raztopin enak tlaku molekul topljenca, če bi bil ta v plinastem stanju in bi zavzemal enak volumen kot raztopina. Za osmotski tlak razredčenih raztopin torej lahko napišemo kar splošno plinsko enačbo (8).

$$\pi = \frac{nRT}{V} \quad (8)$$

Ta in vse prej navedene enačbe pa veljajo le za razredčene raztopine neelektrolitov, kajti pri elektrolitih prihaja do odstopanj zaradi ionizacije in disociacije. Zato je v tem primeru smiselno upoštevati van't Hoffov faktor i , ki predstavlja razmerje med celokupnim številom delcev v raztopini in prvotnim številom molekul topljenca (9,10).

$$\pi = \frac{inRT}{V} \quad (9)$$

$$i = 1 + \alpha(n-1) \quad \begin{array}{l} \alpha \dots\dots\dots \text{stopnja ionizacije} \\ n \dots\dots\dots \text{število delcev na katere razpade ena molekula topljenca} \end{array} \quad (10)$$

Zaradi enostavnosti določamo π z merjenjem znižanja temperature strdišča. Raztopine z enakim znižanjem temperature strdišča imajo namreč enako število delcev v volumski enoti in enak π , pravimo, da so izosmotične. Znižanje strdišča krvi, solzne tekočine in celičnih tekočin znaša približno $0.52^\circ\text{C} \pm 10\%$. Raztopina je izotonična s telesnimi tekočinami, če je znižanje njenega strdišča znotraj teh meja. Če je znižanje temperature strdišča večje, pravimo, da je raztopina hipertonična, če je manjše, je raztopina hipotonična.

Od raztopin, ki prihajajo v stik s telesnimi tekočinami, zahtevamo, da so jim čimbolj podobne. Ena od zahtev je tudi izotoničnost. Celične membrane namreč niso idealno polprepustne in poleg molekul topila bolj ali manj prepuščajo tudi molekule topljenca. Za take membrane zgornja enačba torej ne

velja popolnoma. Snovi kot so amonijev klorid, borna kislina, etanol, glicerol, urea in uretani lahko povzročijo hemolizo, kljub temu, da so bile raztopine izotonične s krvnim serumom. Raztopina ni izotonična takrat, ko je tendenca prehoda skozi membrane večja za topljenec kot topilo. Izotoničnost določamo tako, da opazujemo, če eritrociti v stiku s preizkušano raztopino hemolizirajo.

Pufrne raztopine

Pufrne raztopine so raztopine ene ali več spojin, ki nasprotujejo spremembi pH ob dodatku manjših količin kislin ali baz. Običajno so raztopine šibke kisline ali baze in njihovih soli z močno bazo ali kislino. pH pufrna lahko izračunamo s pomočjo Hendersen-Hasselbachove enačbe (11).

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{neprotonirana oblika}]}{[\text{protonirana oblika}]} \quad (11)$$

Za šibko kislino in njeno sol je (12):

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad [A^-], [HA] \dots \text{molarne koncentraciji soli in kisline} \quad (12)$$

Za šibko bazo in njeno sol pa (13):

$$pH = pK_w - pK_b + \log \frac{[B]}{[HB^+]} \quad [B], [HB^+] \dots \text{molarne koncentracij baze in soli} \quad (13)$$

Zgornji enačbi sta uporabni le za zelo razredčene raztopine, pri bolj koncentriranih je koncentracije potrebno nadomestiti z aktivnostmi (14).

$$a = \gamma C \quad a - \text{aktivnost} \quad \gamma - \text{aktivnostni koeficient} \quad (14)$$

$C - \text{molarne koncentracija}$

Enačbo (12) lahko v tem primeru zapišemo (15):

$$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]} + \log \gamma_{A^-} \quad (15)$$

$$\log \gamma_{HA} = 1$$

Po Debye-Hückel-ovi teoriji lahko izračunamo srednji aktivnostni koeficient oz. aktivnostni koeficient iona i z nabojem z (16).

$$\log \gamma_{\pm} = -Az_+z_- \frac{\sqrt{\mu}}{1 + \sqrt{\mu}} \quad A \dots \text{konstanta (voda: 0.509)} \quad (16)$$

$z_+, z_-, z_i \dots \text{naboja ionov}$

$\mu \dots \text{ionska moč}$

$$\log \gamma_i = -Az_i^2 \frac{\sqrt{\mu}}{1 + \sqrt{\mu}} \quad \gamma_{\pm} \dots \text{srednji aktivnostni koeficient}$$

$\gamma_i \dots \text{aktivnostni koeficient iona } i \text{ z nabojem } z$

$$\mu = 0.5 \sum_i (C_i z_i^2)$$

Na pH pufrnih raztopin vpliva:

- Dodatek nevtralnih soli spremeni pH, ker vpliva na ionsko moč, na enak način vpliva tudi dodatek vode.
- Sprememba temperature znatno vpliva na kemijsko ravnotežje pK_w , pK_a in pK_b , zato vpliva tudi na pH pufov.

2. Namen dela

3. Metode

1. Izračunaj potrebne količine substanc za pripravo izotonične raztopine.
2. Pripravi 100 mL pufra po predpisu, izračunaj njegov pH in ga izmeri s pH-metrom.

4. Meritve in računi

1.

2.

5. Rezultati

1.

2. izmerjeni pH:
 izračunani pH:

6. Diskusija

7. Zaključki

2. vaja: PUFERNA KAPACITETA

1. Uvod

Pufna kapaciteta

Predstavlja kvantitativno oceno sposobnosti neke pufrne raztopine, da nasprotuje spremembi pH. Označujemo jo z β in jo izračunamo po Van Slyke-ovi enačbi (1).

$$\beta = \frac{\Delta X}{\Delta pH} \quad \Delta X \dots \text{dodatek mol/L (mol kisline ali baze na liter raztopine)} \quad (1)$$

Natančneje lahko pufrno kapaciteto izračunamo z drugo Van Slyke-ovo enačbo (2)

$$\beta = \frac{2.303CK_a[H_3O^+]}{(K_a + [H_3O^+])^2} \quad C \dots \text{celokupna koncentracija pufru (HA+A')} \quad (2)$$

Pufna kapaciteta se spreminja v odvisnosti od celokupne koncentracije pufru in od razmerja med soljo in kislino. Pri stalni celokupni koncentraciji pufru je njegova kapaciteta največja takrat, ko je pH enak pK_a .

Iz nevtralizacijske krivulje močne kisline z močno bazo lahko vidimo, da se pH bistveno ne spreminja, dokler se ne nevtralizira skoraj celotna kislina. Zato lahko tudi močne kisline in baze pri pH pod 2 in nad 12 obravnavamo kot pufrne. Van Slyke je pokazal, da je njihova kapaciteta direktno proporcionalna koncentraciji oksonijevih in hidroksilnih ionov (3).

$$\beta = 2.303([H_3O^+] + [OH^-]) \quad (3)$$

Pufri v farmaceutskih in bioloških sistemih

Farmacevtsko pomembne pufrne raztopine se pripravljajo iz:

- šibka kislina in njena sol (ocetna kislina in natrijev acetat)
- šibka baza in njena sol (amoniak in amonijev klorid)
- dve soli poliprotične kisline (mono in dinatrijev fosfat)
- močna kislina in sol šibke kisline (solna kislina in boraks)

Biološke pufrne sisteme, ki pomagajo vzdrževati pH krvi v zelo ozkih mejah okrog 7.4 delimo na primarne (v plazmi) in sekundarne (v eritrocitih). K primarnim štejemo:

- karbonatni pufer (CO_2/HCO_3^-)
- fosfatni pufer (fosforjeva kislina/natrijevi fosfati)
- plazemski proteini

K sekundarnim pa:

- hemoglobin
- fosfatni pufer (fosforjeva kislina/kalijevi fosfati)

Pufrne raztopine uporabljamo pri zdravljenju, ki vsebujejo vodne raztopine. Izbira pH in pufrnega sistema največkrat predstavlja kompromis in je odvisna od številnih dejavnikov. Upoštevati moramo sledeče zahteve:

- Spojine, ki jih uporabljamo za izdelavo pufrnih raztopin, morajo biti fiziološko kompatibilne.
- Pomembna je tudi fizikalna in kemična kompatibilnost.

- pH moramo uravnati tako, da bo optimalen z vidika fiziološke sprejemljivosti, terapevtske učinkovitosti in stabilnosti pripravka.
- Pufirno kapaciteto je potrebno prilagoditi fiziološkim pogojem, kar pomeni, da je lahko v raztopinah, ki imajo pH blizu fiziološkega, velika, raztopine, katerih pH znatno odstopa od fiziološkega, pa morajo imeti majhno pufirno kapaciteto.

2. Namen dela

3. Metode

Izračunaj potrebne količine snovi za pripravo 100 mL pufra po predpisu. Pripravi 100 mL raztopine. 45 mL raztopine določi pufirno kapaciteto ob dodatku kisline, 45 mL pa ob dodatku baze. V ta namen dodajaš iz birete 0.1 M HCl oziroma 0.1 M NaOH tako dolgo, da se pH spremeni za 0.3 enote. To ponavljaš toliko časa, da se pH pufra spremeni približno za eno pH enoto. Izračunaj parcialne kapacitete in povprečno kapaciteto na merjenem pH intervalu in rezultate prikaži v obliki dveh tabel (dodatek kisline in dodatek baze). Odvisnost kapacitete od pH raztopine prikaži tudi v diagramu. Izračunaj še maksimalno pufirno kapaciteto raztopine.

4. Meritve in računi

Dodavanje baze	
pH	mL 0.1 M NaOH
	0

Dodavanje kisline	
pH	mL 0.1 M HCl
	0

5. Rezultati

Dodavanje baze			
pH	Δ pH	ΔX (mol/L NaOH)	β

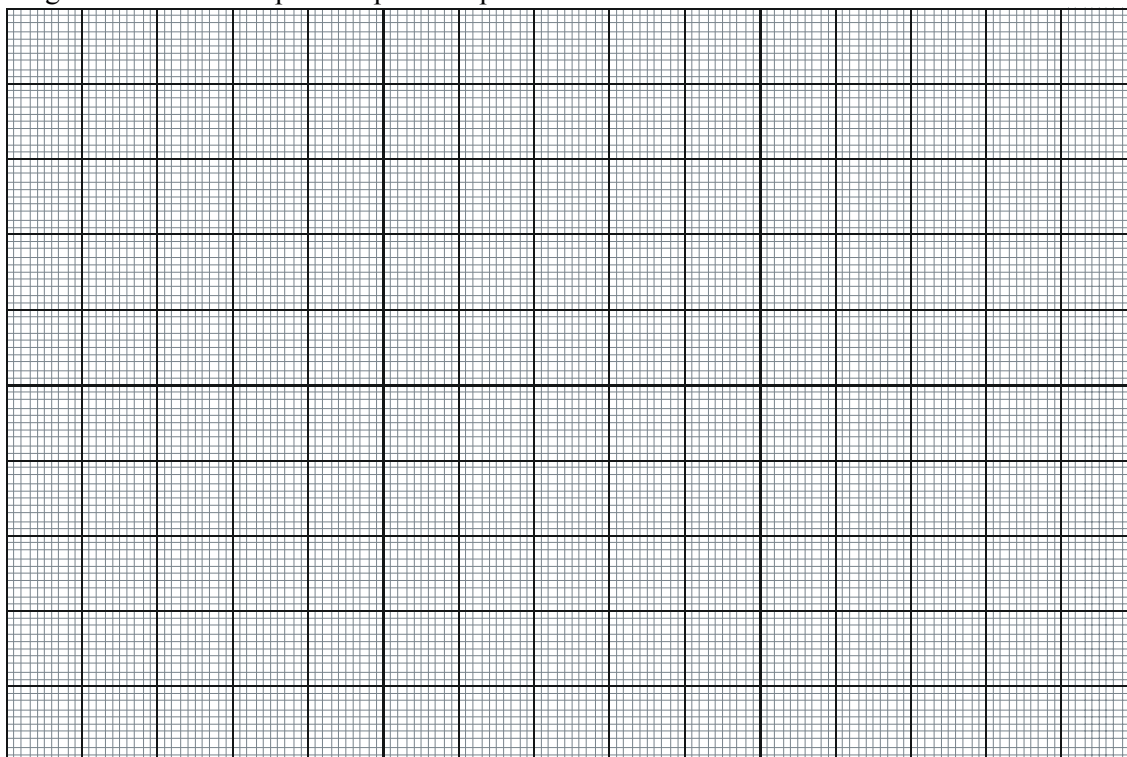
$\bar{\beta} =$

Dodavanje kisline			
pH	Δ pH	ΔX (mol/L HCl)	β

$\bar{\beta} =$

$\beta_{\max} =$

Diagram: Odvisnost kapacitete pufra od pH



6. Diskusija

7. Zaključki

3. vaja: IONSKI IZMENJEVALCI

1. Uvod

2. Namen dela

3. Metode

POSTOPEK ZA DOLOČANJE VRSTE IONSKEGA IZMENJEVALCA

V dve epruveti damo po približno 1 g ionskega izmenjevalca, v prvi ga prelijemo z 10 mL vodovodne vode, v drugi pa z 10 mL demineralizirane vode. V tretjo epruveto nalijemo samo 10 mL demineralizirane vode. V vse tri epruvete damo po nekaj kapljic raztopine indikatorja brom timol modro (interval pH = 6.0 - 7.6; rumena - modra) in opazujemo spremembo barve.

Sprememba barve v epruveti z vodovodno vodo nam pove, katere vrste je ionski izmenjevalec (rumena - kationski, modra - anionski). Opazovanje spremembe v epruveti z demineralizirano vodo in ionskim izmenjevalcem je potrebna za testiranje vode, epruveta s samo demineralizirano vodo pa služi kot dokaz za spremembo barve indikatorja.

POSTOPEK ZA DOLOČANJE KAPACITETE IONSKEGA IZMENJEVALCA

Točno natehtamo približno 1 g anionskega oziroma kationskega izmenjevalca v erlenmajerico, ga prelijemo s 25 mL 0.1 M HCl oziroma 0.1 M NaOH in močno stresamo pol ure. Dodamo tri kapljice raztopine indikatorja metil oranž (interval pH = 3.1- 4.4; rdeča - rumena) in retitriramo z 0.1 M NaOH oziroma 0.1 M HCl. Kapaciteto ionskega izmenjevalca podajamo kot mg CaO/g ionskega izmenjevalca.

KOMPLEKSOMETRIČNA KONTROLA DEMINERALIZIRANE VODE

20 mL demineralizirane vode dodamo 2.0 mL amoniakalnega pufra (pH = 10), 0.3 mL 0.1 M magnezijevega kompleksonata in noževo konico indikatorja eriokrom črno T. Nastalo raztopino nevtraliziramo z 0.01 M kompleksom III (previdno z nekaj kapljicami do modre barve) in dodamo 100 mL vode iz kationskega stolpa.

Raztopina mora ostati modra, rdeče-vijolična barva je znak prisotnosti Ca^{2+} in Mg^{2+} . Pri šibki reakciji na Ca^{2+} in Mg^{2+} mora zadostovati že nekaj kapljic 0.01 M kompleksona III, da postane raztopina spet modra.

Nasičenost kationskega izmenjevalca pomeni tudi nasičenost anionskega izmenjevalca, saj sta kapaciteti glede na količino ionskega izmenjevalca približno enaki.

4. Meritve in računi

5. Rezultati

vrsta ionskega izmenjevalca:

kapaciteta ionskega izmenjevalca:

prisotnost (odsotnost) Ca^{2+} in Mg^{2+} :

6. Diskusija

7. Zaključki

4. vaja: TOPNOST IN HITROST RAZTAPLJANJA

1. Uvod

2. Namen dela

3. Metode

STOPNJA TOPNOSTI

Natehnamo 0.1 g substance, jo stresamo v 250 mL erlenmajerico in postopoma dodajamo 0.2; do 1; do 3; do 10; do 100 mL topila (topilo je demineralizirana voda). Ob vsakokratnem dodatku topila stresamo zmes 5 minut in opazujemo. Ko se je substanca popolnoma raztopila, določimo stopnjo topnosti glede na skupni volumen dodanega topila. Zapišemo si tudi temperaturo, pri kateri smo določili stopnjo topnosti.

ABSOLUTNA TOPNOST

Za določitev absolutne topnosti spojine pripravimo dve nasičeni raztopini z različnima količinama spojine. Zatehnamo 0.1 in 0.2 g substance v dve 50 mL erlenmajerici, dodamo 10 mL topila (demineralizirana voda) in stresamo 15 minut. Pustimo, da se neraztopljeni delci substance vsedejo, in z injekcijsko brizgo odvezemo ustrezen volumen raztopine. Na brizgo pritrdimo filterni nastavek s filtrom in vzorce prefiltriramo. Raztopino ustrezno redčimo in merimo absorbanco pri valovni dolžini maksimalne absorpcije substance. Iz enačbe umeritvene premice izračunamo koncentracijo spojine v raztopini in iz nje topnost spojine. Zapišemo si temperaturo, pri kateri smo topnost določili.

HITROST RAZTAPLJANJA

Hitrost raztapljanja določamo substanci, ki je stisnjena v tableto. Najprej izračunamo površino tablete. V posodo aparature za določanje hitrosti raztapljanja nalijemo 1 liter demineralizirane vode, uravnamo hitrost mešanja na 100 obr./min. in počakamo, da temperatura doseže 37°C. Vzamemo vzorec ob času 0 in nato damo tableto v posodo te aparature. Iz raztopine odvezemo vzorce s točnim volumnom (5-10 mL) v 10 minutnih presledkih, jih ustrezno redčimo in spektrofotometrično določimo koncentracijo raztopljenih učinkovine. Način jemanja vzorcev je enak kot pri določanju absolutne topnosti. Tudi pri določanju hitrosti raztapljanja izmerimo in zapišemo temperaturo.

Rezultate meritev vnesemo v dva diagrama. V prvem na absciso nanašamo čas in na ordinato logaritem razlike med absolutno topnostjo in določeno koncentracijo, v drugem pa nanašamo na absciso čas in na ordinato koncentracijo. Prvo krivuljo narišemo tudi na semilogaritemski papir. Opazujemo linearnost obeh diagramov in izračunamo naklon obeh premic in obe konstanti hitrosti raztapljanja. Če je mogoče, določimo tudi red raztapljanja.

Umeritvene premice:

substancia	λ (nm)	enačba C (mg/L)	redč. (topnost)	redč. (hitr. razt.)
benzojska kisl.	225	$A = 0.073 \cdot C - 0.009$	1/1000	1/10
acetilsalic. kisl.	278	$A = 0.006 \cdot C - 0.010$	1/100	-
salicilna kisl.	296	$A = 0.028 \cdot C - 0.025$	1/100	1/10

4. Meritve in računi

SUBSTANCA:

T=

STOPNJA TOPNOSTI:

ABSOLUTNA TOPNOST:

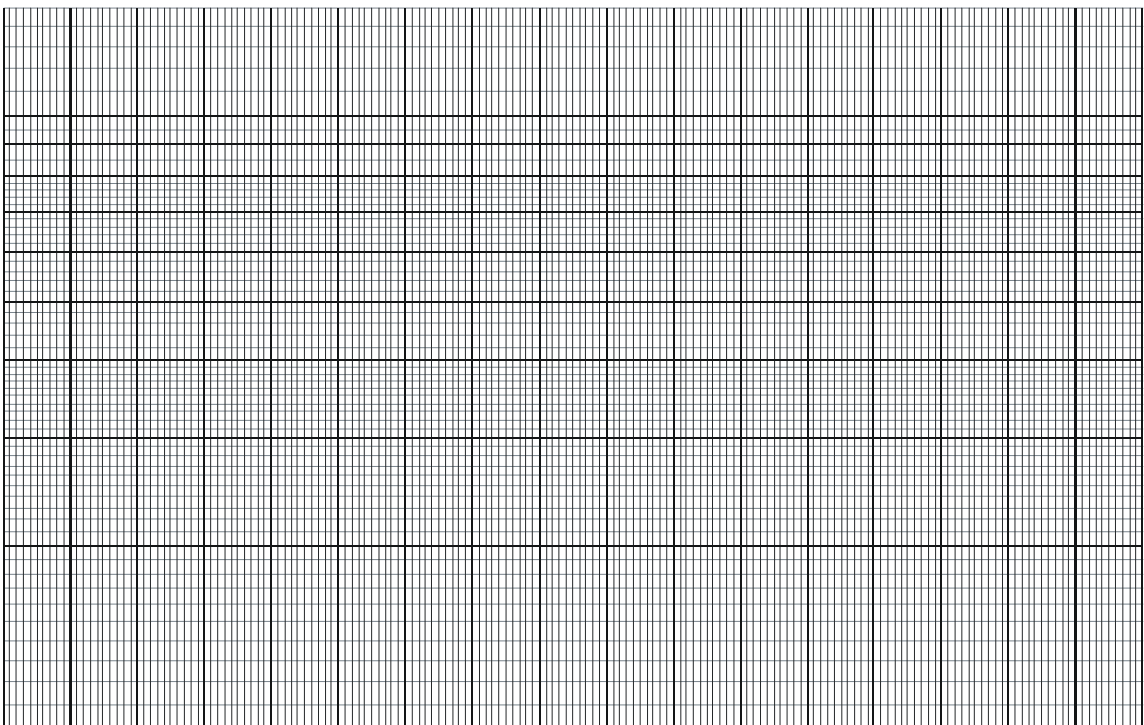
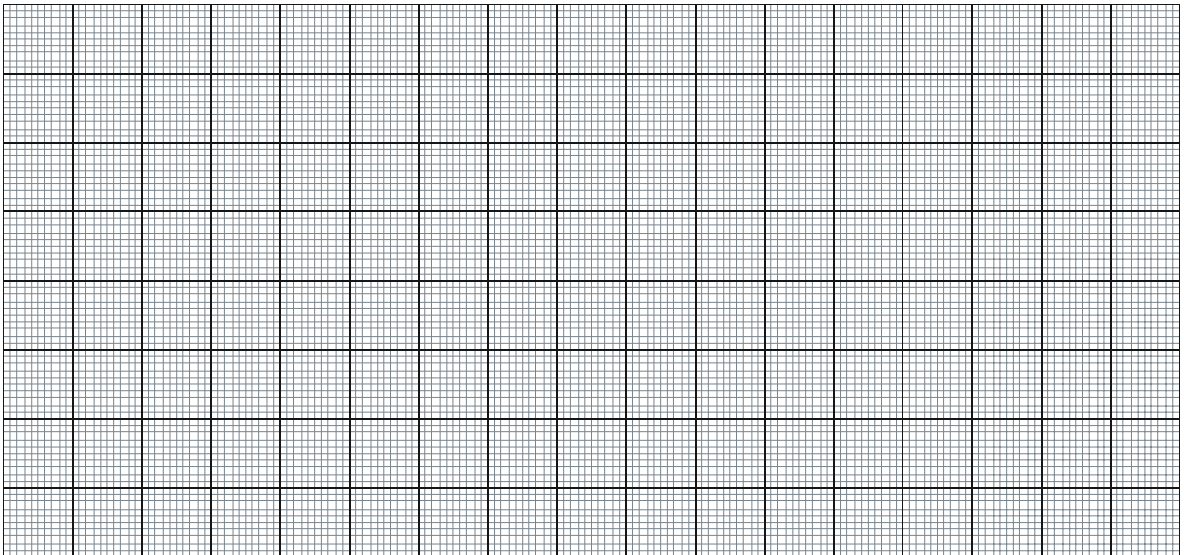
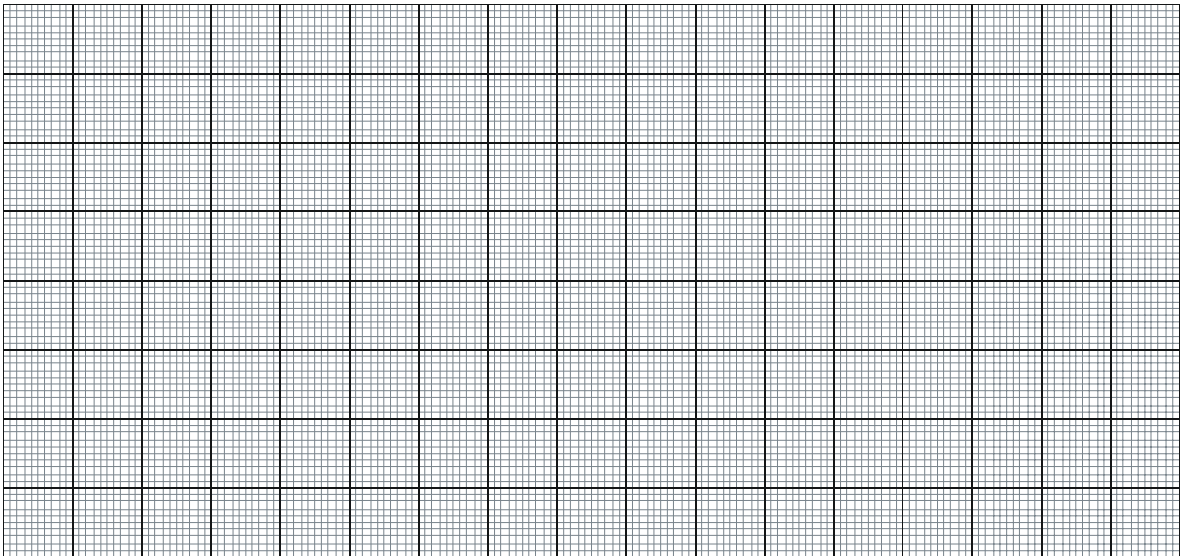
natehta (mg)	A	C (mg/L)	redčenje		

HITROST RAZTAPLJANJA:

t	A	C'	redčenje	C	C _S -C	ln (C _S -C)	k (0.red)	k (1.red)

enačbi:

izračun konstant iz grafov:



5. vaja: DOLOČANJE VELIKOSTI DELCEV

1. Uvod

2. Namen dela

3. Metode

SEDIMENTACIJSKA ANALIZA

Pred začetkom eksperimentalnega dela izračunamo čase, v katerih bodo sedimentirali delci, večji od 20, 15, 10 in 5 μm , pri čemer moramo upoštevati, da se z odvzemom vsakega vzorca (10 mL) nivo suspenzije in zato pot sedimentacije zmanjša za 0.4 cm. Nato stehramo 5 praznih 100 mL čaš, v katere bomo jemali vzorce. Za sedimentacijsko analizo dispergiramo 10 g praška v 1000 mL 0.001 M raztopine kalijevega citrata ($M = 230.2$). Suspenzijo dobro premešamo in zlijemo v merilni valj Andreasenove pipete. Valj zamašimo, ponovno premešamo in vstavimo pipeto. Zgornji nivo suspenzije mora segati do na merilnem valju označene višine. Po vstavitvi pipete takoj odvezamemo prvi (ničelni) vzorec suspenzije in ga pretočimo v stehtano čašo. Vodo odparimo in ostanek sušimo do stalne teže. Pred tehtanjem čašo ohladimo v eksikatorju. Enako postopamo tudi z naslednjimi vzorci, odvzetimi v izračunanih časih. Izračunamo maso delcev testirane substance v frakcijah, pri čemer upoštevamo tudi količino kalijevega citrata, ki je raztopljen v suspenziji. Iz dobljenih podatkov izračunamo srednji premer z ozirom na težo posamezne frakcije in na število delcev v posamezni frakciji. Izračunamo tudi standardni odklon. Pri izračunih upoštevamo, da so vsi delci v vzorcu manjši od 50 μm . V tabeli so prikazane gostote testiranih substanc:

substancia	gostota (g/cm^3)
Bi subkarbonat	6.86
Bi subgalat	6.80
Bi subnitrat	5.96
ZnO	5.69
BaSO ₄	4.50

SEJALNA ANALIZA

Sita in dno naprave za sejhalno analizo stehramo. Na stresalnik namestimo najprej dno in nanj sita tako, da je najredkejša sito na vrhu, nato pa mu slede vse gostejša sita. Na vrhnje sito stresemo 50 g praška, pokrijemo s pokrovom, sito pričvrstimo in vključimo vibracijski stresalnik z maksimalno amplitudo. Sejemo 10 minut. Vsako sito s praškom ponovno stehramo in izračunamo teže posameznih frakcij. Iz njih izračunamo srednji premer delcev v vzorcu z ozirom na težo posamezne frakcije, pri čemer kot meje frakcij upoštevamo logaritme velikosti odprtín.

4. Meritve in računi

SUBSTANCA:

SEDIMENTACIJSKA ANALIZA:

Izračun časov:

meja (d)(μm)	t	m prazne čaše(g)	m polne čaše(g)	m delcev(mg)	m delcev–m K-citrat(mg)
vsi delci					
20					
15					
10					
5					

razred							

SEJALNA ANALIZA:

sp.sito	razred	masa				

5. Rezultati

sedimentacijska analiza:

sejalna analiza:

6. Diskusija

7. Zaključki

6. vaja: MIKROKAPSULE

1. Uvod

Mikrokapsule so delci, veliki od 1 μ m do nekaj mm. Sestavljene so iz substance, ki jo mikrokapsuliramo in nosilne substance. Glede na notranjo strukturo in obliko ločimo:

- mikrokapsule v ožjem pomenu besede ali filmski tip mikrokapsul, kjer je jedro (substanca, ki jo mikrokapsuliramo) obdano z oblogo
- mikrosfere ali matriks tip mikrokapsul so okrogli delci, kjer sta substanca, ki jo mikrokapsuliramo in nosilna substanca razporejeni po celotnem volumnu
- mikrodelci so nepravilnih oblik, substanca, ki jo mikrokapsuliramo in nosilna substanca pa sta tako kot pri mikrosferah, razporejeni po celotnem volumnu

V literaturi se navedeni izrazi ne uporabljajo vedno dosledno - pogosto se kot mikrokapsule označuje delce mikrometrskih velikosti, sestavljene iz substance, ki jo mikrokapsuliramo in nosilne substance, ne glede na notranjo strukturo in obliko delcev. Tako širok izraz za mikrokapsule je uporabljen tudi v nadaljevanju.

V farmaciji predstavljajo mikrokapsule farmacevtsko obliko. Kot jedra se uporabljajo učinkovine, ki so lahko trdne ali tekoče (mikrokapsuliramo lahko tudi plinasta jedra), substance za oblaganje pa so najpogosteje različni polimeri.

Učinkovine vgrajujemo v mikrokapsule z naslednjimi nameni:

- kontrolirano sproščanje učinkovine
- prekrivanje neprijetnega okusa in vonja učinkovin
- priprava gastrozistentnih oblik
- priprava bioadhezivnih oblik
- zaščita učinkovin
- sprememba agregatnega stanja učinkovin (tekoče v trdno)
- sprememba (povečanje) teže ali volumna
- ločitev reaktivnih sestavin zmesi (preprečevanje inkompatibilnosti)

Polimeri, ki se uporabljajo za mikrokapsuliranje, so lahko naravni in sintetski. Med naravne (ki so lahko ustrezno derivatizirani) spadajo celulozni etri in estri, želatina, hitosan, arabski gumi ipd., med sintetske pa derivati poliakrilne kisline (npr. Eudragiti, Carbopoli ...), polivinilpirolidon, poliamidi ipd.

Metode priprave mikrokapsul delimo:

1. Kemijske
 - medpovršinska polimerizacija
 - "in situ" polimerizacija
2. Fizikalno-kemijske
 - metoda koacervacije
 - metode z odstranjevanjem topila
 - metode z ohlajevanjem dispergirane taline
3. Mehanske
 - mikrokapsuliranje z razprševanjem (fluid bed)
 - sušenje z razprševanjem (spray drying)
 - mikrokapsuliranje v dražirnih kotlih
 - centrifugalno prekrivanje

1. Kemijske metode

Medpovršinska (interfacialna) polimerizacija

Medpovršinska polimerizacija se uporablja za kapsuliranje tekočin, pri čemer uporabljamo dva različna monomera. Eden od monomerov je raztopljen v notranji, drugi pa v zunanji fazi pripravljene emulzije. Reakcija poteka na stični površini obeh faz, polimer, ki nastane, pa mora biti netopen v obeh fazah in zato obda kapljice notranje faze.

"In situ" polimerizacija

S to metodo kapsuliramo trdna ali tekoča jedra. Monomer in katalizator sta ali znotraj ali zunaj jedrnega materiala. Reakcija poteka na površini delcev ali kapljic, polimer, ki nastane, je netopen in obda jedro.

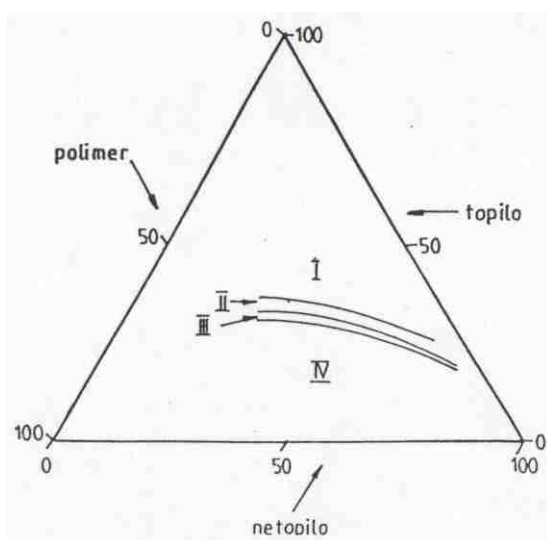
2. Fizikalno-kemijske metode

Metoda koacervacije (metoda ločitve faz)

Koacervacija je pojav, ki ga lahko zasledimo pri koloidnih raztopinah. Gre za ravnotežje med fazo, bogato s koloidom (faza z visoko koncentracijo koloidno raztopljenega polimera) in fazo, revno s koloidom (faza z nizko koncentracijo koloida), ki se ločita, če raztopina koloida miruje. Če raztopino koloida premešamo, se s koloidom bogata faza v kapljicah dispergira v fazi, revni s koloidom. Stopnjo koacervacije dosežemo z zmanjševanjem topnosti polimera v raztopini in predstavlja vmesno stopnjo med koloidno raztopino in končno stopnjo - oborino.

Enostavno koacervacijo lahko dosežemo z zmanjšanjem topnosti polimera z dodatkom visoko koncentrirane raztopine soli (npr. Na_2SO_4), organskega topila (npr. etanol), z dodatkom inkompatibilnega polimera ali z zniževanjem temperature. Pojav koacervacije v teh primerih je posledica odvzema topila molekulam polimera. Poznamo tudi kompleksno koacervacijo, kjer je zmanjšanje topnosti posledica nevtralizacije nasprotnih nabojev polimerov.

Razmerja komponent, udeleženih pri koacervaciji, lahko shematsko ponazorimo s trofaznim diagramom. Vsaka točka v diagramu predstavlja točno določeno razmerje polimer - topilo - netopilo (topilo, s katerim zmanjšujemo topnost polimera).



Trofazni diagram enostavne koacervacije.

I.-raztopina, II.-koacervacija, III.-koacervacija + oborina, IV.-oborina.

Mikrokapsuliranje s koacervacijo poteka tako, da jedrno substanco suspendiramo ali emulgiramo v raztopini polimera in nato zmanjšujemo topnost polimera do stopnje koacervacije. Koacervatne kapljice morajo obdati jedra (potrebna je določena afiniteta med obema komponentama), nakar topnost polimera v kapljicah toliko zmanjšamo, da se obori in obda jedra. Ker običajno v polimerni ovojnici ostane še nekaj topila, moramo, da bi preprečili zlepljanje, steno nastalih mikrokapsul še utrditi. Mikrokapsule nato izoliramo in posušimo.

Metode z odstranjevanjem topila

Osnovni sistem, iz katerega izhajamo, je emulzija, kjer je v notranji fazi raztopljen polimer in dispergirana učinkovina ter pomožne substance. Nobena od uporabljenih komponent ne sme biti topna v topilu zunanje faze (če se katerakoli komponenta topi v zunanji fazi, jo med postopkom izgubljamo). Topilo notranje faze nato odstranimo, kar lahko storimo na različne načine. Vse komponente, ki so bile v notranji fazi, se med seboj povežejo in dobimo mikrosfere, suspendirane v zunanji fazi. Sledi izolacija, spiranje in sušenje mikrosfer. Glede na način odstranjevanja topila notranje faze ločimo več postopkov. Največkrat se uporablja metoda z odparevanjem topila, kjer se celoten sistem segreje in topilo notranje faze odpari, pogosto pa tudi metoda z dodajanjem netopila, kjer se v sistem doda topilo, ki se vsaj delno meša z notranjo fazo in v katerem polimer ni topen. Netopilo odtegne topilo notranje faze in polimer preide v netopno obliko.

3. Mehanske metode

Mikrokapsuliranje z razprševanjem (air suspension coating, fluidized bed coating)

Ta metoda se uporablja za oblaganje nehlapnih jeder, ki jih zračni tok vzdržuje v lebdečem stanju. Skozi šobo razpršujemo raztopino substance za oblogo, ki obda jedra, topel zrak pa odpari topilo in tako nastanejo mikrokapsule. Ena od možnih izvedb aparature za "air suspension coating" oblaganje je Wursterjeva aparatura.

Sušenje z razprševanjem (spray drying)

Jedra, ki jih želimo mikrokapsulirati, dispergiramo v raztopini substance za oblogo (polimera). Disperzijo nato razpršujemo s tokom toplega zraka, ki odpari topilo in oblikujejo se mikrokapsule.

Lastnosti mikrokapsul, ki se uporabljajo v farmacevtske namene, morajo ustrezati točno določenim zahtevam, zato moramo poznati metode, s katerimi jih lahko kontroliramo. Večina metod, ki se uporabljajo za kontrolo in vrednotenje mikrokapsul, je bila razvita za kontrolo drugih trdnih farmacevtskih oblik in se v ta namen še vedno uporablja. Lastnosti mikrokapsul, ki jih najpogosteje določamo, so:

- vsebnost učinkovine v mikrosferah: odstranimo vse moteče substance in uporabimo ustrezno analitsko metodo za kvantitativno analizo učinkovine (npr. UV spektrofotometrijo)
- sproščanje učinkovine iz mikrokapsul: za vse mikrokapsule je zelo pomembno, s kakšno kinetiko se učinkovina sprošča, tudi za mikrokapsule, pri katerih kontrola sproščanja ni osnoven namen mikrokapsuliranja. Kinetika sproščanja je odvisna od strukture mikrokapsul in od lastnosti učinkovine in polimera - predvsem od njune topnosti (pri polimeru tudi od možnosti razpada) v mediju, kjer sproščanje poteka. Pomemben je tudi mehanizem sproščanja, ki je tudi odvisen od strukture mikrokapsul in lastnosti učinkovine in polimera. Učinkovina se lahko sprošča z difuzijo skozi membrano, z difuzijo iz polimernega matriksa, pri čemer lahko polimerni matriks nabreka, se raztaplja, razpada,
- velikost mikrokapsul: določamo s sejarno analizo, z optično ali elektronsko mikroskopijo, z elektronskim števcem (Coulter counter),
- druga testiranja: določanje površine, por, gostote, določanje debeline obloge ... in testiranja, ki so vezana na specifično uporabo mikrokapsul, npr. vrednotenje bioadhezivnih sposobnosti.

2. Namen dela

3. Metode

PRIPRAVA MIKROKAPSUL Z METODO ENOSTAVNE KOACERVACIJE

a) Priprava koacervatne zmesi

0.5 g aktivnega oglja suspendiramo v 55 mL 9.1 % (ut/vol) raztopine želatine, segrete na 40°C. Med mešanjem z magnetnim mešalom s pipeto počasi dodajamo zmesi 20 % raztopino Na₂SO₄, segreto na 40°C in opazujemo spremembe pod mikroskopom. Z dodajanjem raztopine Na₂SO₄ prenehamo, ko nastanejo v zmesi koacervatne kapljice želatine in obdajo delce aktivnega oglja. Količina 20 % Na₂SO₄, potrebna za nastanek koacervatnih kapljic pri omenjenih pogojih, je 50-60 mL.

Vzorke reakcijske zmesi odvezemo s kapalko ali stekleno palčko pred dodatkom raztopine Na₂SO₄, po dodatku 46 mL, 48 mL, 50 mL in nato po dodatku vsakega 0.5 mL raztopine Na₂SO₄. Vzorke opazujemo pod mikroskopom, brez krovnege stekelca.

b) Utrjevanje in izolacija mikrokapsul

Po dodatku optimalne količine Na₂SO₄ mešamo reakcijsko zmes še 15 minut pri 40-50°C, nato jo zlijemo v 500 mL na 5°C ohlajene 7.5 % raztopine Na₂SO₄. Počakamo, da se mikrokapsule vsedejo, nato odlijemo bistro raztopino, dodamo 100 mL izopropanola, ohlajenega na 5°C in mešamo 15 minut. Postopek spiranja z izopropanolom ponavljamo, dokler ne speremo vse odvečne želatine, katere prisotnost kontroliramo z opazovanjem vzorcev pod mikroskopom. Namen spiranja z izopropanolom je dehidracija želatinske stene mikrokapsul. Dobljeno suspenzijo mikrokapsul filtriramo in sušimo pri znižanem pritisku pri sobni temperaturi. Pred sušenjem lahko steno mikrokapsul utrdimo z 10 % raztopino formaldehida v izopropanolu.

Mikrokapsule z utrjeno steno lahko sušimo tudi v razprševalnem sušilniku (spray-dryer).

PRIPRAVA MIKROSFER Z METODO ODPAREVANJA TOPILA

2 g polimera Eudragit E raztopimo v 8 mL acetona v 50 mL erlenmajerici. V dobljeni raztopini suspendiramo 0.3 g magnezijevega stearata in raztopimo (suspendiramo) 1 g učinkovine. Po nekaj minutah mešanja na magnetnem mešalu nastane homogena zmes, ki jo med mešanjem z mehanskim mešalom (250 obr/min) vlijemo k 80 mL tekočega parafina. Emulzijo segrejemo na 50°C in mešamo, dokler topilo notranje faze ne odpari (20 minut). Tako dobljeni suspenziji mikrosfer v tekočem parafinu dolijemo 40 mL n-heksana. Suspenzijo mešamo še 5 minut, nato pustimo mikrosfere sedimentirati in jih odfiltriramo s presesavanjem. Dobljen produkt dvakrat speremo z n-heksanom in posušimo pri znižanem pritisku in sobni temperaturi.

4. Rezultati

KOACERVACIJA

- volumen 20% Na₂SO₄ v stopnji koacervacije:
- mikroskopske slike:

ODPAREVANJE TOPILA

- mikroskopska slika produkta:

SPRAY DRYING

- mikroskopski sliko pred in po sušenju z razprševanjem

5. Diskusija

6. Zaključki

7. vaja: GRANULATI

1. UVOD

2. Namen dela

3. Metode

POSTOPEK PRIPRAVE GRANULATOV:

A) Granulat Simplex:

Laktoza	30 g
Koruzni škrob	70 g
Želatina	0.8 g
Prečiščena voda	19.2 g

Laktozo in koruzni škrob zmešamo v homogeno zmes in jo enakomerno pregnetemo z želatino, ki smo jo predhodno nabrekli v vodi pri 40°C. Zmes še mokro potisnemo skozi sito 2 in sušimo pri temperaturi 60°C v sušilniku.

B) Granulat HPMC 20%-Lak.

Laktoza	70 g
Metolose 60 SH-10000	20 g
Benzojska kislina	10g
Etanol 90%(vol)	40ml

Laktozo, Metolose in benzojsko kislino zmešamo v homogeno zmes, počasi dodamo etanol (tik pred graniliranjem) ter enakomerno pregnetemo. Zmes še mokro potisnemo skozi sito 2 in sušimo pri sobni temperaturi v digestoriju. Če je benzojska kislina v obliki grudic, jo predhodno uprašimo.

C) Granulat HPMC 8%-Lak.

Laktoza	82 g
Metolose 60 SH-10000	8 g
Benzojska kislina	10g
Etanol 90%(vol)	25ml

Laktozo, Metolose in benzojsko kislino zmešamo v homogeno zmes, počasi dodamo etanol (tik pred graniliranjem) ter enakomerno pregnetemo. Zmes še mokro potisnemo skozi sito 2 in sušimo pri sobni temperaturi v digestoriju. Če je benzojska kislina v obliki grudic, jo predhodno uprašimo.

KONTROLA USTREZNOSTI GRANULATA:

a) Kontrola sušenja granulata

Granulat simplex sušimo v sušilniku pri temperaturi 60°C. Sušenje granulata spremljamo s tehtanjem v naslednjih časovnih intervalih: pred začetkom sušenja (t_0), po 5, 10, 15, 20, 30 in 40 minutah ter čez en teden (t_{∞}). Sušenje granulotov HPMC 20%-Lak. in HPMC 8%-Lak. (pri sobni temperaturi v digestoriju) spremljamo s tehtanjem v naslednjih časovnih intervalih: pred začetkom sušenja (t_0), po

10, 20, 30, 40 in 60 minutah ter čez en teden (t_{∞}). Rezultate podamo v tabeli in grafično, kjer nanašamo težo granulata na ordinato in čas na absciso. Na diagramu označimo tudi $t_{1/2}$ sušenja, iz dobljenih podatkov pa izračunamo tudi hitrostno konstanto sušenja granulata. Narišite tudi graf, kjer je prikazana odvisnost $\ln(w-w_{\infty})$ od časa.

b) Sejalna analiza

Granulat sejemo skozi sita z velikostjo odprtin 1.25, 0.8, 0.5, 0.315, 0.2, 0.125 mm 5 minut na mehanskem stresalniku. Posamezne frakcije stehamo in rezultate prikažemo v tabeli.

c) Hitrost pretoka

Posamezno frakcijo granulata spustimo skozi odprtino lijaka. Merimo čas od trenutka, ko se pretok prične, do takrat, ko se pretoči ves prašek. Hitrost podamo v gramih na sekundo.

d) Nasipni kot

Ko prašek zdrsne iz lijaka na ravno površino, nastane kup stožčaste oblike. Kot, ki ga oklepata polmer osnovne ploskve in stranica plašča, je karakterističen za določen granulat in mora biti med 27° in 45° . Tangens kota izračunamo iz višine in polmera stožca.

Ustrezne frakcije združimo in shranimo za tabletiranje.

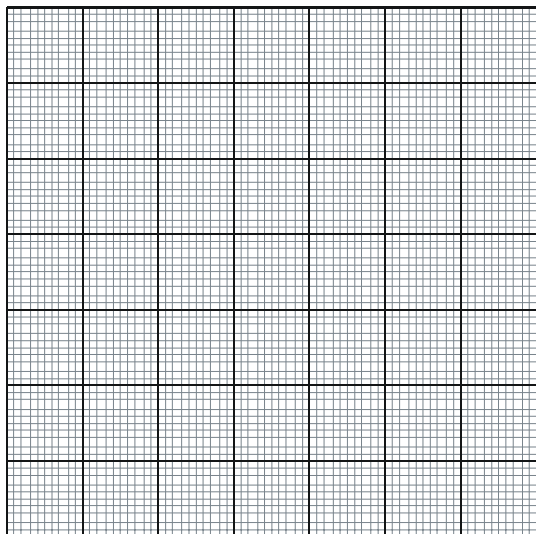
4. Meritve in računi

SUŠENJE GRANULATA:

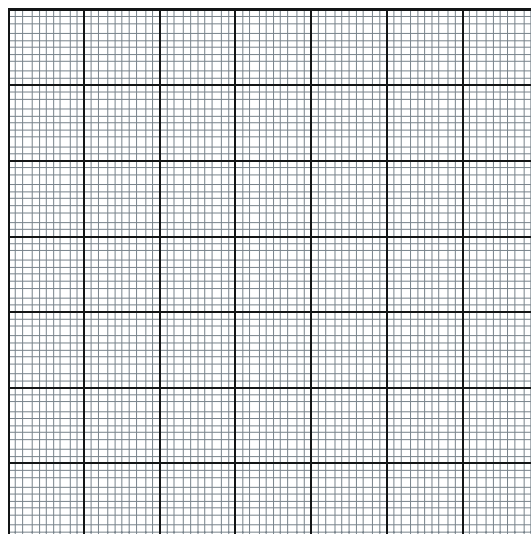
Izračun konstante:

t(min)	m(g)

Graf: $w=w(t)$



Graf: $\ln(w-w_\infty)=\ln(w-w_\infty)(t)$



SEJALNA ANALIZA:

sito (μm)	razred (μm)	prazno sito(g)	polno sito (g)	masa gran. (g)

Izračun povprečne velikosti delcev:

razred				
d_1-d_2 (μm)	$\log d_1 - \log d_2$	$\log d_i$	m_i (g)	

HITROST PRETOKA IN NASIPNI KOT:

razred (μm)	čas pretoka (s)	hitrost (g/s)	d stožca (cm)	viš.stožca (cm)	nasipni kot ($^{\circ}$)

5. Rezultati

konstanta hitrosti sušenja:

$t_{1/2}$:

povprečna velikost delcev:

hitrost pretoka in nasipni kot:

razred (μm)	hitrost (g/s)	nasipni kot ($^{\circ}$)

6. Diskusija

7. Zaključki

8. vaja: TABLETE

1. Uvod

2. Namen dela

3. Metode

IZDELAVA TABLET:

A) Tablete simplex

Združenim ustreznim frakcijam predhodno pripravljenega granulata simplex dodamo tolikšno količino benzojske kisline, da je njena vsebnost v končni zmesi 10 %. Če je učinkovina v obliki grudic, jo predhodno stremo ali, če je potrebno, tudi presejemo. Celotna masa zmesi granulata in učinkovine naj bo 60 g. Iz tako pripravljene zmesi za tabletiranje stisnemo na tabletirki približno 30 tablet. Pred tabletiranjem zmesi določimo nasipno gostoto (določite maso, ki jo zavzame 50 ml zmesi).

B) Tablete HPMC 20%-Lak.

Združenim ustreznim frakcijam predhodno pripravljenega granulata HPMC 20%-Lak. določimo nasipno gostoto (določite maso, ki jo zavzame 50 ml zmesi) ter stisnemo na tabletirki približno 30 tablet.

C) Tablete HPMC 8%-Lak.

Združenim ustreznim frakcijam predhodno pripravljenega granulata HPMC 8%-Lak. določimo nasipno gostoto (določite maso, ki jo zavzame 50 ml zmesi) ter stisnemo na tabletirki približno 30 tablet.

KONTROLA USTREZNOSTI TABLET:

a) Videz

Tablete morajo biti enakomerne oblike, velikosti in barve, gladke površine in ostrih, nepoškodovanih robov.

b) Povprečna masa tablet

Posamično stehamo 20 tablet in izračunamo povprečno maso ene tablete ter standardno deviacijo. Preverimo, če dobljeni rezultati ustrezajo farmakopejskim zahtevam.

c) Obrabnost

Stehamo 10 tablet iz vsake serije in jih damo v aparat za obrabnost. Tablete naj rotirajo v aparatu 5 minut, nato jih ponovno stehamo in izračunamo % obrabnosti.

$$\text{obrabnost} = 1 - \frac{m(\text{po})}{m(\text{pred})}$$

d) Trdnost

Tableto postavimo pokončno med kovinska valja v aparaturi in izmerimo pritisk, ki je potreben, da se tableta zdrobi. Trdnost določimo desetim tabletam iz vsake serije in izračunamo povprečno vrednost in standardno deviacijo.

e) Hitrost sproščanja učinkovine

V posodo aparature za določanje hitrosti raztapljanja nalijemo 1 liter demineralizirane vode, uravnamo hitrost mešanja na 100 obr./min. in počakamo, da temperatura doseže 37°C. Vzamemo vzorec ob času 0 in nato damo tableto, ki jo predhodno stehamo, v posodo te aparature. Pri **tabletah simplex** jemljemo vzorce s točnim volumnom (5-10 mL) po 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 in 105 minutah. Pri tabletah **HPMC 20%-Lak.** in **HPMC 8%-Lak.** jemljemo vzorce s točnim volumnom (5-10 mL) po 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 in 120 minutah. Vzorce filtriramo, po potrebi ustrezno redčimo (10× pri tabletah simplex) in merimo absorbanco pri valovni dolžini 228 nm. S pomočjo umeritvene premice izračunamo koncentracije in dobljene rezultate prikažemo tabelarično in grafično ($C=C(t)$). Za **tablete simplex** izračunamo konstanto sproščanja prvega reda (k_s) ter čas penetracije in razpada (t_{R+P}). Za tablete **HPMC 20%-Lak.** in **HPMC 8%-Lak.** določimo konstanto sproščanja 0. reda. Ali lahko sproščanje učinkovine iz **tablete simplex** opišemo s kinetiko 0. reda, sproščanje iz tablet **HPMC 20%-Lak.** in **HPMC 8%-Lak.** pa s kinetiko 1. reda? Dokažite! Narišemo tudi graf, kjer je prikazana odvisnost % sproščene učinkovine od časa za vse tri tablete.

Umeritvena premica:

- benzojska kislina: $\lambda = 228 \text{ nm}$, $A = 0.073 \cdot C - 0.009$ C(mg/L)

Izračun povprečnih vrednosti in standardnih deviacij:

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{i=1}^n x_i \quad s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

4. Meritve in računi

POVPREČNA MASA TABLET:

Tablete simplex

masa (g)	
1.	11.
2.	12.
3.	13.
4.	14.
5.	15.
6.	16.
7.	17.
8.	18.
9.	19.
10.	20.

Tablete HPMC 20%-Lak.

masa (g)	
1.	11.
2.	12.
3.	13.
4.	14.
5.	15.
6.	16.
7.	17.
8.	18.
9.	19.
10.	20.

Tablete HPMC 8%-Lak.

masa (g)	
1.	11.
2.	12.
3.	13.
4.	14.
5.	15.
6.	16.
7.	17.
8.	18.
9.	19.
10.	20.

OBRABNOST TABLET:

	Tablete simplex	Tablete HPMC 20%-Lak.	Tablete HPMC 8%-Lak.
m pred testom (g)			
m po testu (g)			
% obrabnosti			

TRDNOST TABLET:

Simplex

P
1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
10.

HPMC 20%-Lak.

P
1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
10.

HPMC 8% -Lak.

P
1.
2.
3.
4.
5.
6.
7.
8.
9.
10.

Izračuni:

SPROŠČANJE UČINKOVINE IZ TABLET:

Simplex

t(min)	A	C um.prem.(mg/L)	redčenje	C (mg/L)	% sproščene uč.

HPMC 20%-Lak.

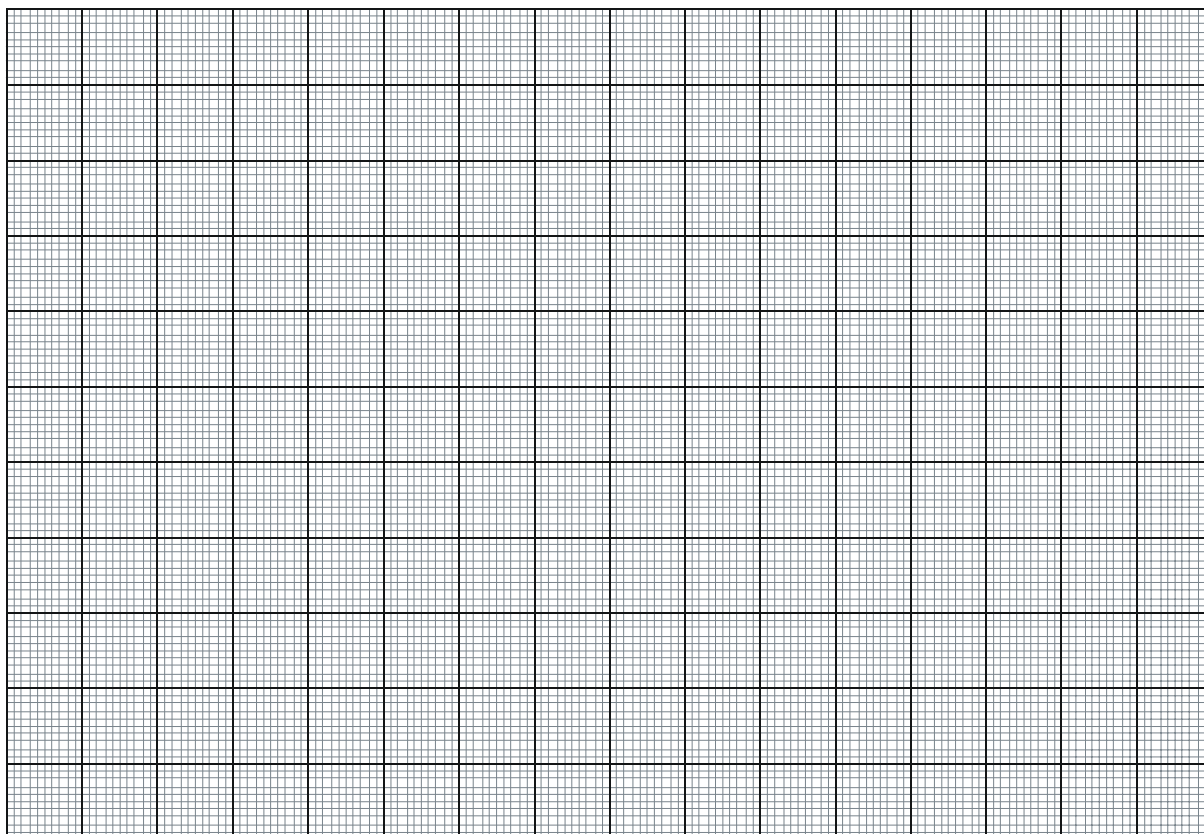
t(min)	A	C um.prem.(mg/L)	redčenje	C (mg/L)	% sproščene uč.

HPMC 8%-Lak.

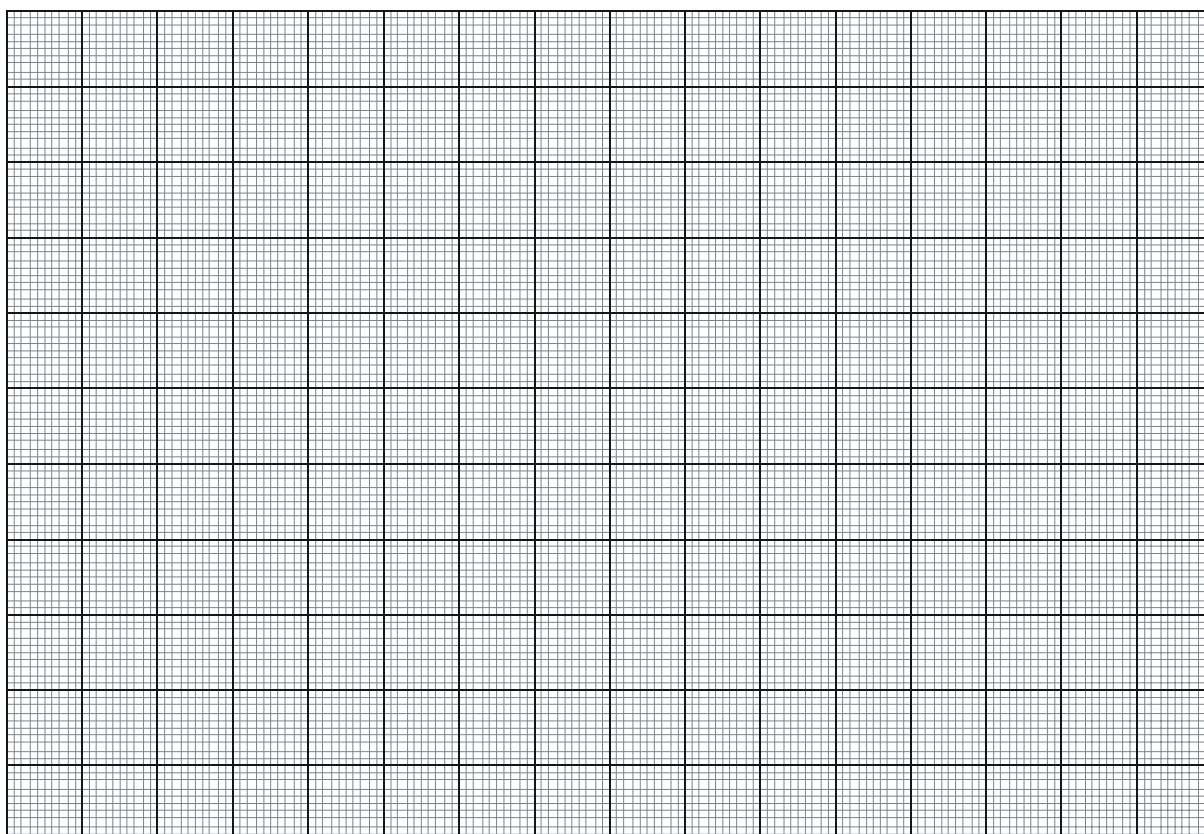
t(min)	A	C um.prem.(mg/L)	redčenje	C (mg/L)	% sproščene uč.

Izračun konstant:

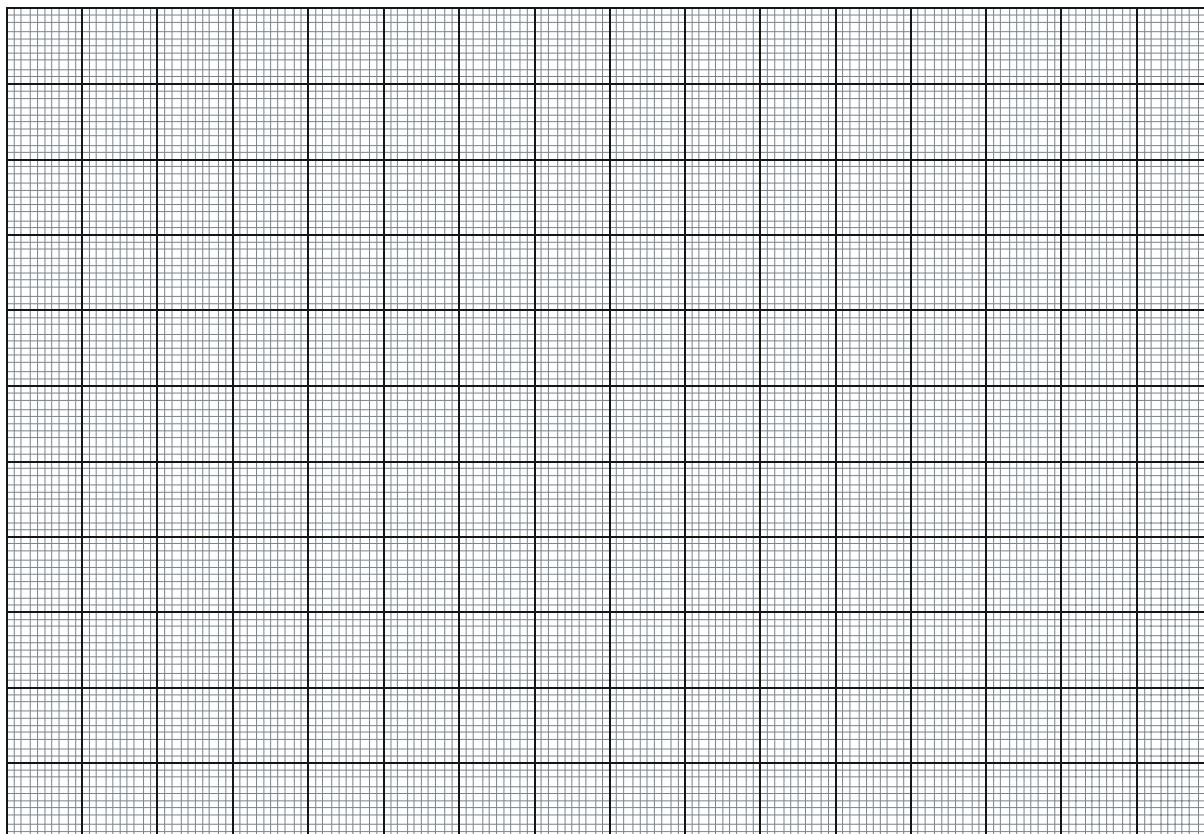
Graf: Tableta simplex C=C (t)



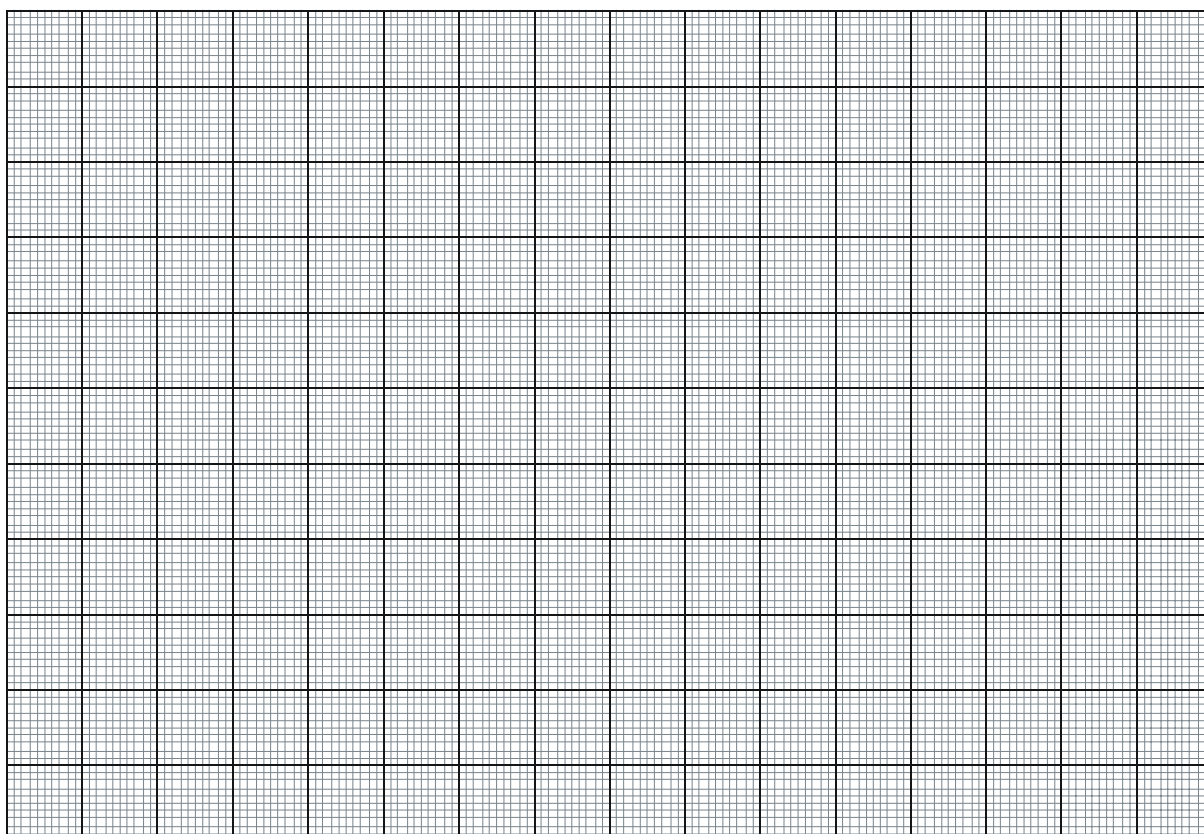
Graf: Tableta HPMC 20%-Lak. C=C (t)



Graf: Tableta HPMC 8%-Lak. C=C (t)



Graf: Tablete: Simplex, HPMC 20%-Lak. in HPMC 8%-Lak.
% sproščene učinkovine = % sproščene učinkovine (t)



5. Rezultati

nasipna gostota:

videz:

povprečna masa tablet:

obrabnost:

trdnost:

sproščanje:

6. Diskusija

7. Zaključki