

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MONIKA TONEJC

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2017

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

MONIKA TONEJC

**VPLIV NATRIJEVEGA LAVRILSULFATA IN POLISORBATA 20 NA
SPROŠČANJE NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA IZ OGRODNIH TABLET**

**THE EFFECT OF SODIUM LAURYL SULFATE AND POLYSORBATE 20 ON
THE RELEASE OF DICLOFENAC SODIUM FROM MATRICES**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2017

Nalogo sem opravljala na Katedri za biofarmacijo in farmakokinetiko na Fakulteti za farmacijo Univerze v Ljubljani, pod mentorstvom prof. dr. Marije Bogataj, mag. farm.

Zahvala:

Zahvaljujem se mentorici prof. dr. Mariji Bogatij, mag. farm. za strokovno pomoč pri izdelavi magistrske naloge. Prav tako se zahvaljujem tudi Greti Cof in Tjaši Felicijan za tehnično pomoč pri eksperimentalnem delu in za dobro vzdušje v laboratoriju.

Zahvala za vso podporo in spodbudne besede tekom študija je namenjena fantu in družini.

Izjava

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

Monika Tonejc

KAZALO

| | |
|---|-----|
| POVZETEK | IV |
| ABSTRACT | V |
| SEZNAM OKRAJŠAV | VII |
| 1 UVOD | 1 |
| 1.1 TESTIRANJE SPROŠČANJA | 1 |
| 1.1.1 NAPRAVA II (USP) ZA TESTIRANJE SPROŠČANJA | 2 |
| 1.2 POVRŠINSKO AKTIVNE SNOVI IN MICELARNA SOLUBILIZACIJA | 2 |
| 1.2.1 KAPACITIVNOST POVRŠINSKO AKTIVNIH SNOVI | 4 |
| 1.2.2 DESKRIPTORJI ZA OCENO SOLUBILIZACIJE | 5 |
| 1.3 DOLOČANJE KRITIČNE MICELARNE KONCENTRACIJE | 6 |
| 1.3.1 TENZIOMETRIJA | 6 |
| 1.3.2 KONDUKTOMETRIJA | 7 |
| 1.3.3 FLUORESCENČNA SPEKTROSKOPIJA | 7 |
| 1.4 RAZTAPLJANJE UČINKOVINE | 7 |
| 1.5 FIZIKALNO KEMIJSKE LASTNOSTI NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA | 8 |
| 2 NAMEN DELA | 10 |
| 3 MATERIALI IN METODE | 11 |
| 3.1 MATERIALI | 11 |
| 3.1.1 UPORABLJENE SNOVI | 11 |
| 3.1.2 APARATURE IN MATERIALI | 11 |
| 3.2 METODE | 12 |
| 3.2.1 PRIPRAVA MEDIJEV | 12 |
| 3.2.2 KONDUKTOMETRIJA | 15 |
| 3.2.3 TESTI SPROŠČANJA | 16 |
| 3.2.4 DOLOČANJE TOPNOSTI NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH | 20 |
| 4 REZULTATI | 22 |
| 4.1 PREVODNOSTI MEDIJEV IN DOLOČANJE KRITIČNE MICELARNE KONCENTRACIJE NATRIJEVEGA LAVRILSULFATA | 22 |
| 4.1.1 VODA | 22 |
| 4.1.2 REDČENI MCILVAINEOVI PUFRI RAZLIČNIH pH VREDNOSTI | 23 |
| 4.1.3 0,001 M KLOROVODIKOVA KISLINA | 25 |
| 4.1.4 RAZTOPINE NaCl V VODI | 26 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.1.5 | VREDNOSTI CMC SDS-a V RAZLIČNIH MEDIJIH | 28 |
| 4.2 | ENAČBE UMERITVENIH PREMIC | 29 |
| 4.3 | PRELIMINARNI TESTI SPROŠČANJA..... | 30 |
| 4.3.1 | DMB pH 4 | 30 |
| 4.3.2 | SDS pH 4 | 30 |
| 4.3.3 | TWEEN® 20 pH 4 | 32 |
| 4.3.4 | TWEEN® 20 pH 4 + NaCl | 33 |
| 4.3.5 | SLIKANJE TABLET..... | 33 |
| 4.4 | TESTI SPROŠČANJA Z UPORABO UTEŽEVALCEV | 35 |
| 4.4.1 | DMB | 35 |
| 4.4.2 | SDS | 36 |
| 4.4.3 | TWEEN® 20 | 39 |
| 4.4.4 | TWEEN® 80 | 41 |
| 4.4.5 | UČINKOVITOST POVRŠINSKO AKTIVNE SNOVI PRI SPROŠČANJU NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA | 42 |
| 4.5 | TESTIRANJE SPROŠČANJA Z VMESNIM TEHTANJEM TABLET | 43 |
| 4.6 | TOPNOST NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA..... | 45 |
| 5 | DISKUSIJA..... | 47 |
| 5.1 | KONDUKTOMETRIČNO DOLOČANJE KRITIČNE MICELARNE KONCENTRACIJE NATRIJEVEGA LAVRILSULFATA..... | 47 |
| 5.2 | UMERITVENE PREMICE IN PREMIK ABSORPCIJSKEGA MAKSIMUMA NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA | 48 |
| 5.3 | PRELIMINARNI TESTI SPROŠČANJA..... | 48 |
| 5.3.1 | SPROŠČANJE NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH Z SDS-OM | 49 |
| 5.3.2 | SPROŠČANJE NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH S TWEEN®-OM 20..... | 50 |
| 5.3.3 | SPROŠČANJE NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH S TWEEN®-OM 20 IN DODANIM NATRIJEVIM KLORIDOM | 51 |
| 5.4 | SLIKANJE TABLET | 51 |
| 5.5 | TESTI SPROŠČANJA Z UPORABO UTEŽEVALCEV | 53 |
| 5.6 | VPLIV POVRŠINSKO AKTIVNIH SNOVI PRI RAZLIČNIH pH VREDNOSTIH MEDIJA NA SPROŠČANJE NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA IZ TABLET S PRIREJENIM SPROŠČANJEM | 54 |
| 5.6.1 | TESTIRANJE SPROŠČANJA V REDČENIH MCILVAINEOVIH PUFRIH | 54 |
| 5.6.2 | TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH Z SDS-om | 55 |
| 5.6.3 | TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH S TWEEN®-OM 20 | 56 |
| 5.6.4 | TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH S TWEEN®-OM 80 | 58 |
| 5.7 | TESTIRANJE SPROŠČANJA Z VMESNIM TEHTANJEM TABLET | 59 |

| | | |
|-------|---|----|
| 5.8 | TOPNOST NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH Z RAZLIČNO KONCENTRACIJO POVRŠINSKO AKTIVNIH SNOVI V RELACIJI S SPROŠČANJEM NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA IZ TABLET | 61 |
| 5.8.1 | DOLOČANJE TOPNOSTI NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH Z RAZLIČNO KONCENTRACIJO POVRŠINSKO AKTIVNIH SNOVI | 61 |
| 5.8.2 | PRIMERJAVA TOPNOSTI NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA MED POSAMEZNIMI MEDIJI V RELACIJI S SPROŠČANJEM NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA IZ TABLET | 63 |
| 5.8.3 | UČINKOVITOST TWEEN®-a 20 IN SDS-a PRI DOLOČEVANJU TOPNOSTI..... | 64 |
| 5.8.4 | PRIMERJAVA UČINKOVITOSTI TWEEN®-a 20 IN SDS-a PRI DOLOČANJU TOPNOSTI IN TESTIRANJA SPROŠČANJA..... | 65 |
| 6 | SKLEP | 66 |
| 7 | LITERATURA | 68 |

POVZETEK

V nalogi smo raziskovali vpliv natrijevega lavrilsulfata (SDS) in polisorbata 20 (Tween® 20) na sproščanje natrijevega diklofenakata (Na-DF) iz ogrodnih tablet s hipromelozo (HPMC) v 4x redčenih McIlvaineovih pufrih (DMB) z različnimi pH vrednostmi in z dodano površinsko aktivno snovjo (PAS) v koncentracijskem razponu od 0,05 % do 2 %.

Natrijevem lavrilsulfatu smo v različnih medijih (voda, redčeni McIlvaineovi pufri pH vrednosti 3, 4, 5, 5,5 in 7 ter raztopine NaCl v vodi) konduktometrično določili kritične micelarne koncentracije (CMC). Vrednost CMC je bila najvišja v vodi (8,06 mM), v redčenih McIlvaineovih pufrih pa je bila nižja, zmanjšala se je tudi pri povečanju ionske moči raztopine natrijevega klorida v prečiščeni vodi.

Delež sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet pri koncentracijah PAS nad CMC je naraščal z zviševanjem koncentracije PAS (SDS ali Tween® 20). V medijih z dodanim SDS-om se je pri enakih koncentracijah PAS sprostilo več natrijevega diklofenakata kakor v medijih z dodanim Tween®-om 20. Pri zviševanju pH medija se je topnost natrijevega diklofenakata zaradi večjega deleža ionizirane oblike povečevala, posledično se je zviševal tudi delež sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet. Obe testirani PAS sta bili pri sproščanju najbolj učinkoviti v DMB pH 3, kjer je diklofenak zelo slabo topen in se preko vključitve v micle PAS njegova topnost poveča, kar posredno vpliva tudi na povečan delež sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet. Učinkovitost PAS je naraščala s koncentracijo PAS. Da bi ugotovili povezavo med topnostjo natrijevega diklofenakata v uporabljenih medijih in deležem sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet, smo v medijih pH 3 in 5 pri različnih koncentracijah PAS določili njegovo topnost. Topnost je naraščala s povečevanjem koncentracije PAS in pH medija. Za razliko od zanemarljivega učinka na sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet, se je Tween® 20 pri povečevanju topnosti natrijevega diklofenakata izkazal mnogo bolje kakor SDS.

Tablete so se po končanih poskusih sproščanja med seboj razlikovale v videzu in velikosti glede na medij, v katerem so se nahajale, zato smo za okvirno določitev nabrekanja tablet le-te med poskusi sproščanja v določenih časovnih točkah še stehtali in določili parameter relativne spremembe mase tablet. Do razlik v nabrekanju tablet je prišlo v medijih z različno koncentracijo SDS-a, in sicer z večanjem koncentracije PAS je masa tablet naraščala vse počasneje. SDS lahko preko interakcije s HPMC-jem pospešuje njegovo erozijo in zavira nabrekanje, kar je lahko tudi vzrok za večji delež sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet v medijih z SDS-om napram medijem s Tween®-om 20.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the effect of sodium lauryl sulfate (SDS) and polysorbate 20 (Tween® 20) on the release of diclofenac sodium (Na-DF) from matrices with hypromellose (HPMC) in diluted McIlvaine buffers (DMB) with different pH values and addition of surfactant in concentration range of 0,05 % to 2 %.

The critical micellar concentrations (CMC) of sodium lauryl sulfate in different media (water, diluted McIlvaine buffers of pH 3, 4, 5, 5,5 and 7 and NaCl solution) were determined using conductometric method. Values of CMC were higher in water (8.06mM) and dropped in diluted McIlvaine buffers. The CMC value also decreased with an increase in ionic strength of sodium chloride solution in water.

The percentage of released diclofenac sodium from the tablets at surfactant concentrations above CMC increased with increased surfactant concentrations (SDS or Tween® 20). At the same surfactant concentrations in the media with SDS more diclofenac sodium was released than in those with Tween® 20. With increased pH, the solubility of diclofenac sodium increased, as there was more ionized form of diclofenac sodium. Hence the amount of diclofenac sodium released from the tablet also increased. Both surfactants (SDS and Tween® 20) were most efficient in medium with pH value 3 as the diclofenac was poorly soluble and thus through incorporation in micelles its solubility increased, which resulted in increased diclofenac sodium release from the tablets. The efficiency of surfactant increased with increased surfactant concentration. To evaluate the relation between diclofenac sodium solubility in the medium and the amount of diclofenac sodium released from tablets, diclofenac sodium solubility at pH 3 and 5 with different surfactant concentrations was determined. Solubility increased with increased surfactant concentration and pH of medium. In presence of Tween® 20, the solubility of diclofenac sodium was higher compared to solubility in media with SDS, however, there was negligible effect of Tween® 20 on diclofenac sodium release from the tablets.

Changes in tablets' shapes and size were observed depending on the medium in which dissolution testing was performed. Hence, tablets were weighted at chosen time intervals and the parameter of relative mass change was determined. In the experiments, where tablets were exposed to media with different concentrations of SDS, a slower increase in tablet mass in comparison with increase in tablet mass in media without surfactant was observed with higher SDS concentrations. SDS might have interacted with HPMC which increases HPMC matrix erosion and slows swelling which could account for the increased amount of

diclofenac sodium released from the tablet in media with SDS compared to media with Tween® 20.

SEZNAM OKRAJŠAV

GIT – gastrointestinalni trakt

PAS – površinsko aktivna snov

CMC – kritična micelarna koncentracija

DMB – 4x redčen McIlvaineov pufer

BCS (Biopharmaceutical Classification System) – biofarmacevtska klasifikacija zdravil

Na-DF – natrijev diklofenakat

USP (U. S. Pharmacopeia) – Ameriška farmakopeja

χ – molarna solubilizacijska kapaciteta

SDS (Sodium Lauryl Sulfate) – natrijev lavrilsulfat

SD – standardna deviacija

RSD – relativni standardni odklon

1 UVOD

Peroralno aplicirane zdravilne učinkovine se morajo za doseg učinka iz farmacevtske oblike najprej sprostiti, proces sproščanja pa vključuje tudi raztpljanje zdravilne učinkovine v mediju gastrointestinalnega trakta (GIT). Sproščanju sledi absorpcija raztopljene učinkovine preko fosfolipidnega dvosloja (gastrointestinalne sluznice) v centralni krvni obtok. [1] Biofarmacevtska klasifikacija zdravil deli učinkovine glede na njihovo topnost in permeabilnost v štiri skupine. Topnost je pomembna za raztpljanje učinkovine, permeabilnost pa za prehod lipofilnih barier [1]. Ker morajo biti zdravilne učinkovine pred absorpcijo v raztopljeni obliki, je raztpljanje glavni omejitveni dejavnik pri absorpciji dobro permeabilne slabo topne učinkovine. Na raztpljanje učinkovine vplivajo fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine ter fiziološki faktorji, kot so pH, ionska moč, pufrska kapaciteta, sestava in hidrodinamika gastrointestinalnega medija ter prisotnost fizioloških površinsko aktivnih snovi. [2,3] V duodenumu je naravno prisoten žolč, ki vsebuje soli žolčnih kislin, manjše količine holesterola, fosfolipidov in lecitina, ki predstavljajo fiziološke PAS, saj z vgradnjo v miclele solubilizirajo slabo topne molekule [1].

Pri načrtovanju medijev za testiranje sproščanja slabo topnih učinkovin so za doseganje boljše topnosti v smislu izboljšanega raztpljanja uporabni različni pristopi, kot so povečevanje volumna medija ali odstranjevanje raztopljene učinkovine za doseg »sink« pogojev, uporaba sotopil, dodatek ionskih ali neionskih PAS pri koncentraciji nad CMC ter modifikacija pH medija [4]. Od navedenih pristopov za izboljšanje raztpljanja sta dodatek PAS in modifikacija pH medija faktorja, s katerima lahko dobro ponazorimo spremenjanje pH vrednosti vzdolž prebavnega trakta ter prisotnost fizioloških PAS [3].

1.1 TESTIRANJE SPROŠČANJA

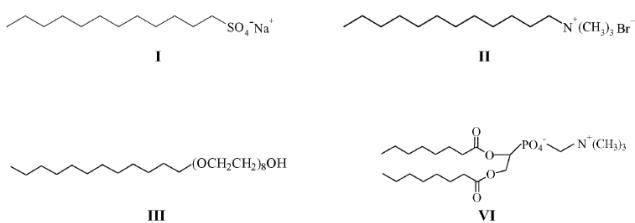
Sproščanje je proces prehajanja zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike v okoliški medij, kjer se učinkovina nahaja v raztopljenem stanju. Testiranje sproščanja se običajno izvaja z namenom predvidevanja *in vivo* obnašanja učinkovin in/ali farmacevtskih oblik ter za kontrolo kakovosti. Ko s sproščanjem napovedujemo *in vivo* situacijo, izbiramo med različnimi napravami in mediji, saj želimo tem bolje posnemati razmere v prebavnem traktu. Zato lahko v ta namen poleg oficialnih naprav in medijev uporabimo tudi neoficialne (niso predpisani v farmakopejah), vendar moramo biti pozorni da so pogoji dela dobro kontrolirani in da nam metode dajejo ponovljive in zanesljive rezultate. [1]

1.1.1 NAPRAVA II (USP) ZA TESTIRANJE SPROŠČANJA

Naprava najpogosteje vsebuje 6 – 8 delovnih posod volumna 1 liter, ki se nahajajo v termostatirani vodni kopeli ($37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$). Posoda je steklena, valjaste oblike s polkrožnim dnom. V posodi je nameščeno veslo, ki se s pomočjo motorja vrti okoli svoje osi. Oblika, dimenzijs in materiali sestavnih delov naprave so točno predpisani. Farmacevtska oblika, ki jo testiramo, se nahaja v mediju znotraj delovne posode, edini mehanski vpliv na farmacevtsko obliko je povzročen s hidrodinamičnimi tokovi zaradi vrtenja vesla. Za farmacevtske oblike, ki plavajo na površini medija ali se lepijo na stene/dno delovne posode, se lahko uporabijo t.i. uteževalci, ki obliko obtežijo ali preprečijo njeno lepljenje. Vzorčenje lahko poteka ročno ali avtomatizirano s pomočjo cevke, ki se ob predhodno nastavljenih časovnih točkah spusti do določene globine medija in preko filtra odvzame določen volumen vzorca. Analiza vzorcev je lahko avtomatska, če je na vzorčevalnik vezana analitska naprava, ali pa ročna. Za analizo vzorcev se uporablja metodi UV – VIS sprektrofotometrija in tekočinska kromatografija visoke ločljivosti. [1]

1.2 POVRŠINSKO AKTIVNE SNOVI IN MICELARNA SOLUBILIZACIJA

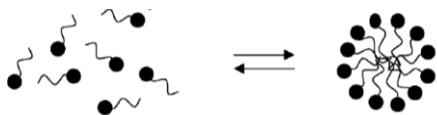
Površinsko aktivne snovi so amfifilne molekule, sestavljeni iz hidrofilnega oz. polarnega dela (*glava*) in hidrofobnega oz. nepolarnega dela (*rep*). Glede na naboj ločimo ionske (kationske in anionske), neionske PAS ter PAS, ki imajo hkrati pozitivni in negativni naboj (»zwitterionske« PAS). Rep PAS je običajno sestavljen iz dolge ogljikovodikove verige, redkeje tudi iz halogenirane ali oksigenirane ogljikovodikove ali siloksanske verige. Slika 1 prikazuje nekaj primerov PAS.



Slika 1: Primeri površinsko aktivnih snovi; I - anionska (SDS), II - kationska (CTAB), III - neionska (C12E4) in IV – »zwitterionska« površinsko aktivna snov (C8 lecitin) [6].

Pri nizkih koncentracijah se molekule PAS adsorbirajo na površine ali medfaze in največkrat znižajo površinsko oz. medfazno prosto energijo. Kadar so molekule PAS v vodni raztopini prisotne pri koncentracijah nad kritično micelarno koncentracijo (CMC), tvorijo agregate, t.i. micele. Znotraj micle se molekule PAS uredijo tako, da hidrofobni repi tvorijo sredico micle in so v čim manjšem stiku z vodo, hidrofilne glave pa ostanejo na površini v stiku z

vodnim medijem. Na sliki 2 je shematski prikaz ravnotežja med tvorbo micela in posamičnimi molekulami PAS.

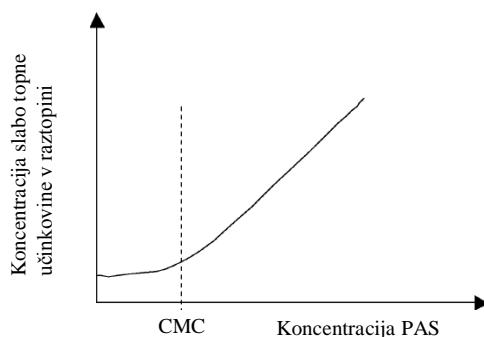


Slika 2: Shematski prikaz termodinamskega ravnotežja med micelom in posamičnimi molekulami PAS. Črni krogi predstavljajo glave PAS (hidrofilni del), vijuge pa njihove repe (hidrofobni del) [6].

Proces micelizacije je rezultat ravnotežja medmolekulskeih sil, kot so hidrofobne, sterične, elektrostatične, van der Waalsove interakcije in vodikove vezi. Glavna privlačna sila izhaja iz hidrofobnega efekta med nepolarnimi repi PAS, odbojna sila, ki nasprotuje tvorbi micelov pa je rezultat steričnih in elektrostatskih interakcij med polarnimi glavami PAS. Če bo proces micelizacije potekel in pri kateri koncentraciji posamičnih molekul PAS se bo to zgodilo, je odvisno od ravnotežja sil, ki micelizacijo spodbujajo in tistih, ki jo zavirajo. [6]

Poleg CMC je parameter za karakterizacijo micelov tudi agregacijsko število (N_{ag}), ki opisuje povprečno število molekul PAS v vsakem od micelov. V micelarni raztopini je agregacijsko število v celotnem koncentracijskem območju običajno konstantno, spreminja se le število micelov. [6]

Pomembna lastnost micelov, ki ima signifikantno vlogo v farmaciji, je njihova sposobnost povečevanja topnosti slabo topnih učinkovin. Solubilizacija je definirana kot spontano razapljanje učinkovine preko tvorbe reverzibilnih interakcij z miceli PAS, pri čemer nastane termodinamsko stabilna izotropična raztopina. Grafični prikaz (slika 3) topnosti slabo topne učinkovine v odvisnosti od koncentracije PAS prikazuje, da je topnost slabo topne učinkovine razmeroma nizka in se ne povečuje, dokler koncentracija PAS ne doseže CMC. Pri koncentracijah PAS nad CMC topnost slabo topne učinkovine običajno linearno narašča s koncentracijo PAS, kar dokazuje povezano med solubilizacijo in tvorbo micelov. [6]



Slika 3: Shematski prikaz koncentracije slabo topne učinkovine v raztopini v odvisnosti od koncentracije PAS [5].

Alkhamis in sodelavci so v raziskavi [8] opazili, da imajo kationske PAS iz družine alkil trimetil amonijevega bromida z različno dolžino verige drugačen mehanizem solubilizacije gliklazida kakor anionske PAS tipa alkil natrijevega sulfata. Predvidevali so, da se gliklazid v kationskih PAS solubilizira predvsem v sredici micela, v anionskih PAS pa na zunanjem delu micela. Lokacijo solubilizacije gliklazida so določili z dvema metodama, in sicer s spektralnim testom in učinkom ionske moči. Preko dodatka manjše količine nevtralnega elektrolita v raztopino ionske PAS se poveča ionska moč le-te, kar ponavadi zveča obseg solubilizacije učinkovin, ki se solubilizirajo v sredici micela ter zmanjša obseg solubilizacije polarnih učinkovin, ki se solubilizirajo v zunanjem delu micela (palisadni sloj). Dodatek NaCl v raztopini kationske PAS ni povzročil signifikantne spremembe v obsegu solubilizacije gliklazida, se je pa le-ta zmanjšal pri dodatku soli raztopini anionske PAS. Za nadaljnjo raziskavo mehanizma solubilizacije gliklazida so izvedli še spektralni test, s katerim so določili absorpcijske maksimume gliklazida v različnih raztopinah (raztopine PAS, heptan, voda, bazični in kisel medij). Za izbris ozadja v UV spektru so uporabili raztopino, v kateri so določali absorpcijski maksimum učinkovine. Če je gliklazid solubiliziran v sredici micela, njegov ultravijolični speker nakazuje na nepolarno okolje solubilizacije (premik absorpcijskih maksimumov učinkovine ultravijoličnega spektra (UV) proti absorpcijskemu maksimumu učinkovine v heptanu), v primeru da je solubiliziran v zunanjem delu micela pa UV spekter indicira na polarno okolje (absorpcijski maksimumi učinkovine se premaknejo proti absorpcijskim maksimumom učinkovine v vodi). [8]

1.2.1 KAPACITIVNOST POVRŠINSKO AKTIVNIH SNOVI

Kapacitivnost PAS (*ang. capacity of surfactants*) je odvisna od številnih faktorjev, kot so kemijska struktura PAS in učinkovine, temperatura, pH in ionska moč. Neionske PAS so zaradi nizke CMC običajno boljši solubilizatorji hidrofobnih učinkovin kakor ionske PAS. [6]. Krishna in Flanagan sta v svoji raziskavi [9] na antimalarični učinkovini β -arteether ugotovila, da se neionske PAS pri dotični spojini izkažejo kot slabši solubilizatorji v primerjavi z ionskimi PAS. Predpostavila sta, da solubilizacija te učinkovine poteka preko vključitve v notranjost micela ter dodatno še preko adsorpcije na medfazo micel – voda.

Količina solubilizirane učinkovine v micelarnem sistemu se povečuje z naraščanjem temperature [6]. Alkhamis in sodelavci [8] so preučevali solubilizacijo gliklazida kot funkcijo koncentracije različnih PAS pri 25 °C in 37 °C. Pri vseh uporabljenih ionskih PAS je bil delež solubilizacije večji pri 37 °C, kar so pripisali temperaturno povzročenemu

povečanju prostora v micelu za solubilizacijo učinkovine in povečani topnosti gliklazida v vodi na račun višje temperature.

Ionska moč vpliva na solubilizacijo učinkovin v micelarnih raztopinah še posebej v primeru ionskih PAS. Dodatek manjših količin soli zmanjša odbojne sile med enako nabitimi glavami ionskih PAS, posledično pride do znižanja CMC, zvečanja agregacijskega števila in volumna micelov. Povečanje agregacijskega števila izboljša solubilizacijo hidrofobnih učinkovin v sredici micela. Sicer pa zmanjšanje skupnega odboja med glavami površinsko aktivne snovi povzroči tesnejšo ureditev molekul PAS v palisadnem sloju, zaradi česar se zmanjša prostor, ki je na voljo za solubilizacijo polarnih učinkovin. [6]

pH micelarne raztopine ima pomemben vpliv na obseg solubilizacije učinkovin, saj spreminja ravnotežje med ionizirano in neionizirano obliko učinkovine. Li in Zhao [10] sta proučevala solubilizacijo flurbiprofena v raztopini polisorbata pri različnih pH vrednostih. Ugotovila sta, da solubilizacija flurbiprofena narašča z zviševanjem pH pri vrednostih pH nad pKa (4,17), saj tako narašča tudi delež ionizirane učinkovine. Do boljše solubilizacije učinkovine pride tudi v primeru kationskih PAS, ko je učinkovina v pretežno ioniziranem stanju in ima nasproten naboj kakor PAS. Med učinkovino in nasprotno nabito glavo PAS se tvorijo elektrostatske interakcije, ki zmanjšajo odbojne sile med samimi molekulami PAS in povzročijo znižanje CMC. [6]

1.2.2 DESKRIPTORJI ZA OCENO SOLUBILIZACIJE

Običajno se solubilizacija molekul v micelih ocenjuje na podlagi dveh deskriptorjev, in sicer z molarno solubilizacijsko kapaciteto (χ) ter porazdelitvenim koeficientom micel-voda (P) [6].

χ predstavlja število molov učinkovine, ki se lahko solubilizira v enim molu micelarne oblike PAS in karakterizira sposobnost PAS za solubilizacijo učinkovin. Solubilizacijsko kapaciteto izračunamo po enačbi (1):

$$\chi = \frac{(Stot - Sw)}{(Csurf - cmc)} \quad \text{enačba (1)}$$

Stot: celokupna topnost učinkovine v raztopini PAS

Sw: topnost učinkovine v vodi

Csurf: molarna koncentracija surfaktanta v raztopini

cmc: kritična micelarna koncentracija

P opisuje razmerje pri določeni koncentraciji PAS med koncentracijo učinkovine v micelu in koncentracijo učinkovine v vodi. Izračunamo ga po enačbi (2):

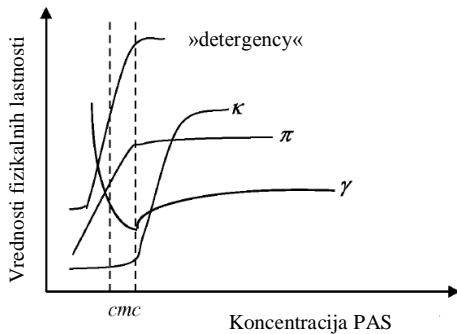
$$P = \frac{(S_{tot} - S_w)}{S_w} \quad \text{enačba (2)}$$

Če enačbi (1) in (2) združimo, dobimo povezavo med obema deskriptorjema, enačba (3):

$$P = \frac{\chi(1-cmc)}{S_w} \quad \text{enačba (3)}$$

1.3 DOLOČANJE KRITIČNE MICELARNE KONCENTRACIJE

Določitev CMC se lahko izvede preko spremeljanja številnih fizikalnih lastnosti PAS, kot so površinska napetost (γ), prevodnost (κ) v primeru ionskih PAS, osmotski pritisk (π) in »detergency« [6]. Pri grafičnem prikazu merjenja zgoraj naštetih fizikalnih parametrov v odvisnosti od koncentracije PAS pride do ostrega preloma v krivuljah, kar nakazuje na nastanek micelov. Slika 4 prikazuje spremenjanje fizikalnih lastnosti v odvisnosti od koncentracije PAS.



Slika 4: Izmerjene vrednosti sprememb fizikalnih lastnosti raztopin PAS (»detergency«, prevodnost, osmotski pritisk, površinska napetost) v odvisnosti od koncentracije PAS. Prelom pri vsaki od krivulj nakazuje na CMC [6].

1.3.1 TENZIOMETRIJA

Dodajanje nizkih koncentracij površinsko aktivnih snovi vodnim raztopinam povzroči zniževanje vrednosti površinske napetosti do točke, ko postane medfaza tekočina – zrak nasičena z molekulami PAS. Pri nadalnjem zviševanju koncentracije PAS se posamične molekule uredijo v micle, površinska napetost pa ostane nespremenjena. Točka preloma v krivulji površinske napetosti v odvisnosti od koncentracije dodane PAS predstavlja CMC. [11]

1.3.2 KONDUKTOMETRIJA

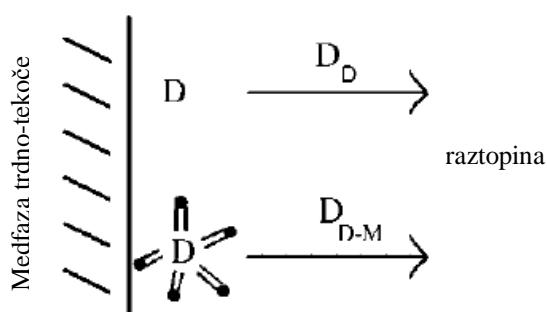
Metoda se uporablja za določanje CMC ionskih površinsko aktivnih snovi. Ionske PAS se v obliki posamičnih molekul PAS pri koncentracijah pod CMC obnašajo kot močni elektroliti in prispevajo k električni prevodnosti raztopine. Pri koncentracijah pod CMC prevodnost strmo narašča z zviševanjem koncentracije PAS, dokler ne pride do tvorbe micelov. V točki micelizacije določen delež nasprotno nabitih ionov iz raztopine kondenzira na micelarno medfazo znotraj Sternovega sloja, zato se neto seštevek ionov, ki lahko prenašajo naboj, zmanjša, kar povzroči počasnejše naraščanje prevodnosti z nadaljnjam zviševanjem koncentracije PAS. V grafičnem prikazu prevodnosti raztopine v odvisnosti od koncentracije dodane PAS je opazen oster prelom krivulje kjer pride do tvorbe micelov (CMC). [11]

1.3.3 FLUORESCENČNA SPEKTROSKOPIJA

Absorpcijski in emisijski spekter organskega barvila se spreminja v odvisnosti od okolja, v katerem se barvilo nahaja. Pri določanju CMC je pomemben izbor organskega barvila, in sicer le-ta mora biti slabo topen v vodi in mora imet visok distribucijski koeficient med micelom in vodno fazo. Pred nastankom micelov se barvilo nahaja v polarnem okolju (voda), po nastanku micelov pa se vključi v notranjost micelov, kar se odrazi v spremenjenem absorpcijskem in emisijskem spektru. [11]

1.4 RAZTAPLJANJE UČINKOVINE

V odsotnosti površinsko aktivne snovi sta glavna faktorja, ki vplivata na raztpljanje, difuzibilnost in topnost učinkovine [12]. Skupen efekt PAS na raztpljanje učinkovine sestoji iz prispevka izboljšane topnosti učinkovine na račun solubilizacije v micelu ter zmanjšane difuzibilnosti micela v primerjavi s samo učinkovino. Slika 5 prikazuje raztpljanje učinkovine s pomočjo micelov.



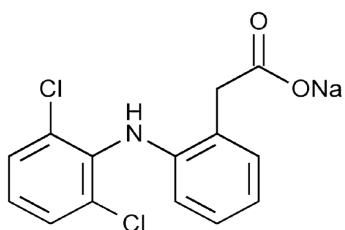
Slika 5: Raztopljanje učinkovine v prisotnosti PAS. D_D predstavlja difuzibilnost proste učinkovine, D_{D-M} pa difuzibilnost učinkovine v micelu (povzeto po [12]).

Raztpljanje proste učinkovine (D) poteka z nastankom nasičene raztopine proste učinkovine na medfazi trdno – tekoče in difuzije preko fiksnega difuzijskega sloja v raztopino. V prisotnosti PAS se raztpljanju proste učinkovine pridruži še proces raztpljanja učinkovine s pomočjo micelov, pri čemer pride do nastanka micelarne raztopine na medfazi trdno – tekoče in nato do difuzije micelov z vgrajeno učinkovino preko fiksnega difuzijskega sloja v raztopino. Celokupno raztpljanje učinkovine torej zajema celoten pritok učinkovine (proste in v micelih) v raztopino. [12]

Balakrishnan in sodelavci so v svoji raziskavi [12] na učinkovini griseofulvin postavili model, s katerim bi ovrednotili prispevek solubilizacije in difuzibilnosti pri raztpljanju učinkovine ob prisotnosti različnih površinsko aktivnih snovi. Uporabili so anionsko (natrijev lavrilsulfat - SDS), kationsko (cetil trimetil amonijev bromid- CTAB) in neionsko (Tween® 80) PAS. S pomočjo postavljenega modela so ocenili prispevke različnih PAS pri raztpljanju griseofulvina. Največji prispevek pri povečevanju raztpljanja se je izkazal pri SDS-u, sledil je CTAB, najmanjši prispevek pa je bil pri dodatku Tween®-a 80 zaradi zmanjšane difuzibilnosti micela z učinkovino (večja masa in velikost micela Tween®-a 80 v primerjavi z ionskima PAS).

1.5 FIZIKALNO KEMIJSKE LASTNOSTI NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA

Diklofenak je nesteroidna protivnetra učinkovina z analgetičnim, antipiretičnim in protivnetnim delovanjem. V farmacevtskih oblikah se najpogosteje nahaja v obliki natrijeve ali kalijeve soli. [5] Slika 6 prikazuje strukturo natrijevega diklofenakata.



Slika 6: Struktura natrijevega diklofenakata.

Porazdelitveni koeficient ($\log P$) diklofenaka med n-oktanom in vodo je 4,40, pKa diklofenaka pa je pri $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ 3,80 [5].

V kislih medijih je topnost natrijevega diklofenakata nizka, z zviševanjem pH medija pa narašča tudi njegova topnost [5]. Preglednica I prikazuje topnost natrijevega diklofenakata v odvisnosti od pH medija.

Preglednica I: Topnost natrijevega diklofenakata v odvisnosti od pH medija. Povzeto po [5].

| pH | medij | Topnost [mg/mL] (23 ± 2 °C) |
|------------|----------------|-----------------------------|
| 1,2 | 0,1 N HCl | 0,0012 |
| 2,0 | 0,01 N HCl | 0,0017 |
| 3,0 | 0,001 N HCl | 0,28 |
| 4,1 | Acetatni pufer | 0,0033 |
| 4,5 | Acetatni pufer | 0,0036 |
| 5,5 | Acetatni pufer | 0,036 |
| 5,8 | Fosfatni pufer | 0,14 |
| 6,0 | Fosfatni pufer | 0,15 |
| 6,8 | Fosfatni pufer | 0,67 |
| 7,0 | Fosfatni pufer | 1,36 |
| 7,4 | Fosfatni pufer | 5,15 |
| 7,8 | Fosfatni pufer | 12,00 |
| 8,0 | Fosfatni pufer | 12,14 |

2 NAMEN DELA

V nalogi bomo določili vpliv površinsko aktivnih snovi (SDS-a in Tween®-a 20) na sproščanje slabo topne učinkovine (natrijev diklofenakat – Na-DF) iz ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem. Ogrodni polimer tablet bo predstavljala hidroksipropil metilceluloza (HPMC), in sicer v 75% deležu. Testiranje sproščanja bomo izvajali v Napravi II po USP v 4x redčenih McIlvaineovih pufrih pH 3, 4 in 5 z različnimi koncentracijami PAS in tako določili vpliv površinsko aktivne snovi pri različnih pH medija na delež sproščenega natrijevga diklofenakata iz tablet.

Ker je natrijev diklofenakat sol šibke kisline, bomo določili topnost natrijevega diklofenakata v redčenih McIlvaineovih pufrih pri nizkih pH vrednostih ob dodatku različnih koncentracij PAS. Preko topnosti natrijevega diklofenakata v določenih medijih bomo poskusili ugotoviti povezavo s sproščanjem natrijevega diklofenakata iz tablet in tako pojasniti možen mehanizem sproščanja.

Za pojasnitev mehanizmov sproščanja natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem bomo med drugim tekom poskusov sproščanja preko mase tablet spremljali tudi nabrekanje le-teh. Ker je HPMC polimer, ki v stiku z medijem nabreka in tako regulira sproščanje vgrajene učinkovine, bomo preko spremeljanja mase tablet določili potencialen vpliv PAS (Tween®-a 20 in SDS-a) na nabrekanje polimernega ogrodja in posledično na sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet.

Natrijevem lavrilsulfatu bomo v različnih medijih konduktometrično določili vrednosti kritičnih micelarnih koncentracij, ki nam bodo pomagale pri interpretaciji procesa sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet v dotičnih medijih pri koncentracijah SDS-a pod in nad CMC.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

3.1.1 UPORABLJENE SNOVI

- Dinatrijev hidrogenfosfat (Na_2HPO_4), p.a. Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Citronska kislina monohidrat, p.a. Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Natrijev klorid (NaCl), p.a. Sigma-Aldrich CO, St. Louis, ZDA
- Natrijev diklofenakat (Na-DF), p.a. Sigma-Aldrich CO, St. Louis, ZDA
- Natrijev lavrilsulfat (SDS), p.a. Sigma-Aldrich CO, St. Louis, ZDA
- Tween® 20 (polisorbat 20), p.a. Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Tween® 80 (polisorbat 80), p.a. Sigma-Aldrich CO, St. Louis, ZDA
- Hidroksipropil metilceluloza (HPMC) (METOLOSE® 90SH – 4000 SR), Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokio, Japonska
- Magnezijev stearat, Lex, d.o.o., Koper, Slovenija
- Klorovodikova kislina, Tritisol® za pripravo 1 M HCl, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Pufrna raztopina pH=4 (20 °C), Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Pufrna raztopina pH=7 (20 °C), Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Standardne raztopine za konduktometrijo (12.88 mS/cm, 1,413 $\mu\text{S}/\text{cm}$, 84 $\mu\text{S}/\text{cm}$), Mettler Toledo, Schwarzenbach, Švica

3.1.2 APARATURE IN MATERIALI

- Naprava za testiranje sproščanja Agilent 708-DS, Agilent Technologies, Santa Clara, ZDA
- Črpalka za vzorčenje Syringe pump 806, Agilent Technologies, Santa Clara, ZDA
- Postaja za vzorčenje 8000 Dissolution Sampling Station, Agilent Technologies, Santa Clara, ZDA
- Filtri Full flow 10 micron, Agilent Technologies, Santa Clara, ZDA
- UV/VIS spektrofotometer Agilent 8453, Agilent Technologies, Santa Clara, ZDA
- Stereo mikroskop Olympus SZX12, Olympus Corporation, Tokyo, Japonska
- Digitalna kamera za mikroskop Olympus XC50, Olympus Corporation, Tokyo, Japonska
- Programska oprema CellSens Dimension, Olympus Corporation, Tokyo, Japonska

- Tabletirka na udarec, Kilian SP300, KILLIAN Tableting GmbH, Cologne, Nemčija
- Grelnik in stresalnik VORTEMP 56 EVC, Tehnica, Železniki, Slovenija
- Centrifuga Centrifuge 5415R, Eppendorf Research, Hamburg, Nemčija
- Vortex stresalnik Lab Dancer, IKA®-WERKE GmbH & Co., KG, Staufen, Nemčija
- Analizna tehnica Mettler Toledo AG245, Mettler Toledo GmbH, Schwerzenbach, Švica
- Digitalna tehnica Exacta 300EB, Exacta, Železniki, Slovenija
- pH meter MP 220, Mettler Toledo GmbH, Schwerzenbach, Švica
- Elektroda za pH meter Inlab Expert Pro, Mettler Toledo GmbH, Schwerzenbach, Švica
- Konduktometer Five Easy Conductivity FP 30, Mettler Toledo GmbH, Schwerzenbach, Švica
- Elektroda za konduktometer LE703, Mettler Toledo GmbH, Schwerzenbach, Švica
- Magnetno mešalo Velp Scientifica 120/240 VAC, Velp Scientifica Srl, Usmate, Italija
- Polavtomatske pipete Eppendorf Research 2100, Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- Kanila za ročno vzorčenje
- Brizge za vzorčenje, 5 mL
- Pinceta z dolgimi kraki
- Laboratorijska steklovina
- Jeklena žička premera 0,81 mm
- Štoparica

3.2 METODE

3.2.1 PRIPRAVA MEDIJEV

Najprej smo pripravili osnovni raztopini 0,25 M Na₂HPO₄ in 0,125 M citronsko kislino, iz le-teh pa redčen McIlvainov pufer (DMB) izbrane pH vrednosti. Pri pripravi medijev za sproščanje smo redčenim McIlvaineovim pufom dodali določene količine SDS-a, Tween®-a 20 ali Tween®-a 80 in tako pripravili raztopine PAS v izbranem koncentracijskem območju v DMB-jih različnih pH vrednosti. Osnovni raztopini Na₂HPO₄ in citronske kisline smo pripravljali za približno en teden, medije s PAS pa največ en dan vnaprej.

- **0,25 M Na₂HPO₄:** za pripravo 1 L raztopine smo natehtali 35,5 g Na₂HPO₄ in ga kvantitativno prenesli v 1 L merilno bučko s cca 0,5 L destilirane vode, opremljeno z magnetom. Na magnetnem mešalu smo mešali, dokler se Na₂HPO₄ ni v celoti raztopil, nato pa smo dopolnili raztopino s prečiščeno vodo do oznake.
- **0,125 M citronska kislina:** za pripravo 1 L raztopine smo natehtali 26,3 g citronske kisline monohidrata in jo kvantitativno prenesli v 1 L merilno bučko ter s prečiščeno vodo dopolnili do oznake.
- **Redčen McIlvainov pufer različnih pH vrednosti:** pufer, ki smo ga pripravili iz osnovnih raztopin 0,25 M Na₂HPO₄ in 0,125 M citronske kisline, je bil glede na literaturne podatke [19] 4x redčen. V nadaljevanju za oznako redčenega McIlvaineovega pufra uporabljamo kratico DMB. S pomočjo merilnega valja in polavtomatske pipete (1-10 mL) smo v 1 L merilno bučko odmerili predpisana volumna raztopin citronske kisline in Na₂HPO₄, ter s prečiščeno vodo dopolnili do cca 1 cm pod oznako. Tako pripravljeni raztopini smo z umerjenim pH metrom izmerili pH in ga po potrebi uravnali z nekaj kapljicami raztopine citronske kisline ali Na₂HPO₄. Ko smo dosegli željen pH, smo s prečiščeno vodo raztopino dopolnili do oznake na merilni bučki. V preglednici II so navedeni potrebni volumni raztopin 0,125 M citronske kisline in 0,25 M Na₂HPO₄ za pripravo 1 L pufra željene pH vrednosti.

Preglednica II: Volumni 0,25M Na₂HPO₄ in 0,125M citronske kisline za pripravo 1 L pufra željene pH vrednosti.

| | Volumen 0,25 M Na ₂ HPO ₄ [mL] | Volumen 0,125 M citronske kisline [mL] |
|--------|--|--|
| pH=3 | 34 | 166 |
| pH=4 | 73 | 127 |
| pH=5 | 98 | 102 |
| pH=5,5 | 108 | 92 |
| pH=7 | 160 | 40 |

- **Raztopina natrijevega lavrilsulfata (SDS) v DMB-ju:** za pripravo 1 L DMB-ja z določenim m/V % PAS, smo natehtali SDS, ga kvantitativno prenesli v 1 L merilno bučko in dopolnili do oznake z vnaprej pripravljenim pufrom. Ker se PAS v stiku s pufrom začne peniti, smo dopolnjevanje do oznake v bučki izvedli v več korakih, med posameznimi koraki pa smo počakali, da nastala pena razpade, saj smo le tako lahko medij natančno dopolnili do oznake. Preglednica III prikazuje naše natehte SDS-a za pripravo 1 L vsakega medija z različnimi koncentracijami PAS.

Preglednica III: Natehto SDS-a za pripravo 1 L raztopin površinsko aktivnih snovi različnih koncentracij.

| m/V % SDS | Natehta SDS-a [g] |
|-----------|-------------------|
| 0,05 % | 0,5 |
| 0,1 % | 1,0 |
| 0,25 % | 2,5 |
| 0,5 % | 5,0 |
| 0,75 % | 7,5 |
| 1,0 % | 10,0 |
| 1,5 % | 15,0 |
| 2,0 % | 20,0 |

- **Raztopina Tween®-a 20 v DMB-ju:** za pripravo 1 L DMB-ja določenim m/V % PAS, smo natehtali Tween® 20 v čašo in ga kvantitativno prenesli v 1 L bučko ter dopolnili do oznake z vnaprej pripravljenim pufrom. Ker se PAS v stiku s pufrom začne peniti, smo dopolnjevanje do oznake v bučki izvedli v več korakih, med posameznimi koraki pa smo počakali, da nastala pena razpade, saj smo le tako lahko natančno dopolnili medij do oznake. Preglednica IV prikazuje naše natehte Tween®-a 20 za pripravo 1 L vsakega medija z različnimi koncentracijami PAS.

Preglednica IV: Natehto Tween®-a 20 za pripravo 1 L raztopin PAS različnih koncentracij.

| m/V % Tween®-a 20 | Natehta Tween®-a 20 [g] |
|-------------------|-------------------------|
| 0,05 % | 0,5 |
| 0,1 % | 1,0 |
| 0,25 % | 2,5 |
| 0,5 % | 5,0 |
| 0,75 % | 7,5 |
| 1,0 % | 10,0 |
| 1,5 % | 15,0 |
| 2,0 % | 20,0 |

- **2,0 % raztopina Tween®-a 20 v DMB-ju z dodanim NaCl:** za pripravo 1 L medija z ionsko močjo $\mu=0,07$ M, smo v eno čašo natehtali 20 g Tween®-a 20, v drugo čašo 4,1 g NaCl, ju kvantitativno prenesli v 1 L merilno bučko, ter dopolnili do oznake z DMB-jem.
- **Raztopina Tween®-a 80 v DMB-ju:** za pripravo 1 L medija za sproščanje z določenim m/V % PAS, smo natehtali Tween® 80 v čašo in ga kvantitativno prenesli v 1 L merilno bučko ter dopolnili do oznake z vnaprej pripravljenim pufrom. Za 2 % raztopino smo natehtali 20 g, za 0,05 % raztopino pa 0,5 g Tween®-a 80.
- **0,001 M HCl:** za pripravo 1L 1M HCl smo v 1 L merilno bučko z nekaj prečiščene vode nalili standardno raztopino Titrisol® in dopolnili do oznake s prečiščeno vodo. Tako pripravljeno raztopino smo 1000x redčili. S polavtomatsko pipeto smo prenesli 0,5 mL 1 M HCl v 500 mL bučko z nekaj prečiščene vode, ter s prečiščeno vodo dopolnili do oznake.

- **Raztopina NaCl različnih ionskih moči v vodi:** za pripravo 500 mL vsake od raztopin željenih ionskih moči smo natehtali določeno količino NaCl, ga kvantitativno prenesli v merilno bučko in s prečiščeno vodo dopolnili do oznake. Preglednica V prikazuje natehte NaCl za pripravo raztopin NaCl različnih ionskih moči.

Preglednica V: Natehta NaCl za pripravo 500 mL raztopine različnih ionskih moči.

| Ionska moč [M] | Natehta NaCl [g] |
|----------------|------------------|
| 0,04 | 1,17 |
| 0,1 | 2,92 |
| 0,4 | 11,69 |

3.2.2 KONDUKTOMETRIJA

Prevodnost medijev v odvisnosti od dodanega SDS-a smo določali v naslednjih medijih: DMB s pH vrednostjo 3, 4, 5, 5,5 in 7, v 0,001 M raztopini HCl ter v raztopinah NaCl različnih ionskih moči v vodi.

3.2.2.1 PRIPRAVA 0,1 M RAZTOPINE SDS

0,1 M raztopine natrijevega lavrilsulfata smo pripravili v medijih, katerim smo določali prevodnost. Za pripravo 200 mL 0,1 M raztopine natrijevega lavrilsulfata smo natehtali 5,8 g SDS-a, ga kvantitativno prenesli v 200 mL merilno bučko in dopolnili do oznake z medijem (voda, DMB, 0,001 M HCl, raztopine NaCl).

3.2.2.2 MERJENJE PREVODNOSTI

Pred zacetkom poskusa smo z uporabo standardnih raztopin za konduktometrijo (prevodnosti 12.88 mS/cm, 1,413 µS/cm, 84 µS/cm) umerili konduktometer. Standard za kalibracijo smo izbrali glede na pričakovano prevodnost medijev. V 150 mL čašo, opremljeno z magnetom, smo nalili 100 mL izbranega medija, čašo postavili na magnetno mešalo in nastavili mešanje na nizko hitrost, tako da v mediju ni prišlo do nastajanja lijaka. Elektrodo za merjenje prevodnosti smo potopili v medij in izmerili njegovo prevodnost. V medij smo nato s polavtomatsko pipeto počasi dodajali po 500 µL 0,1 M raztopine SDS do skupnih 15 mL dodatka ter po vsakem 500 µL dodatku izmerili prevodnost. Po 30 500 µL dodatkih smo volumen dodatkov 0,1 M raztopine SDS povečali na 5 mL (5 dodatkov). V vsaki točki dodatka smo izračunali točno koncentracijo SDS-a v mediju. Podatke o prevodnosti in koncentracijah SDS-a v medijih smo prenesli v program Excel in jih grafično predstavili.

3.2.2.3 DOLOČANJE KRITIČNE MICELARNE KONCENTRACIJE SDS-A

V programu Excel smo za vsak medij posebej grafično predstavili odvisnost specifične prevodnosti medija (κ) od koncentracije SDS-a v mediju. Krivulja, ki jo dobimo, se ostro lomi, tako da lahko nanjo prilegamo dve premici z različnima naklonoma. Presečišče teh dveh premic predstavlja kritično micelarno koncentracijo SDS-a v izbranem mediju. CMC smo v posamičnih medijih določili za vsako paralelo posebej in nato v dotičnih medijih izračunali povprečje CMC.

3.2.3 TESTI SPROŠČANJA

Testiranje sproščanja smo izvajali v DMB-jih z različnimi koncentracijami PAS (SDS, Tween® 20, Tween® 80). Priprava medijev je opisana v poglavju 5.5.1. Pri izvajanju testov sproščanja smo uporabili tablete s prirejenim sproščanjem, ki smo jih naredili na Fakulteti za farmacijo.

3.2.3.1 FARMACEVTSKA OBLIKA

Sestava tablet:

- 25 % (m/m) natrijev diklofenakat
- 75 % (m/m) HPMC (tip Metolose 90SH – 4000 SR)
- 0,5 % (glede na skupno maso zmesi) magnezijev stearat

Po pravilu naraščajočih mas smo v pateni zmešali zgoraj navedene praškaste sestavine v določenem masnem razmerju. Mešanico praškastih sestavin smo še dodatno homogenizirali s stresanjem v plastični vrečki. V tehtic smo za vsako tableto posebej ročno natehtali približno 400 mg mešanice in jo prenesli v matrično vdolbino tabletirke. Tablete smo stiskali pri sili stiskanja 11,1 – 12,6 kN s pečatom z ravnimi robovi premera 12 mm.

Odmik spodnjega pečata = 12,4 mm

Odmik zgornjega pečata = 10,0 mm

Trdnost tablet = 100 – 120 N

3.2.3.2 UMERITVENA PREMICA

Za vsak medij, v katerem smo izvajali teste sproščanja, smo izdelali umeritveno premico, s pomočjo katere smo kasneje izračunali koncentracije sproščene učinkovine iz testiranih tablet. Najprej smo pripravili tri osnovne vodne raztopine natrijevega diklofenakata s približno koncentracijo 300 mg/L, ter jih označili z oznakami A, B, C. Osnovne raztopine smo pripravili tako, da smo natančno natehtali približno 30 mg natrijevega diklofenakata, si

zapisali točno maso, ga kvantitativno prenesli v 100 mL merilno bučko, ter s prečiščeno vodo dopolnili do oznake. Te raztopine smo nato redčili z medijem, v katerem smo izvajali sproščanje, da smo dosegli koncentracijski razpon natrijevega diklofenakata od 0,5 – 15 mg/L. Za izdelavo vsake od umeritvenih premic smo uporabili 9 raztopin natrijevega diklofenakata različnih koncentracij v mediju za sproščanje. Preglednica VI prikazuje izbor okvirnih koncentracij natrijevega diklofenakata v mediju za sproščanje za izdelavo umeritvenih premic. Oznake A, B, C nam povejo, katero od treh osnovnih raztopin smo ustrezno redčili do željene koncentracije.

Preglednica VI: Okvirne koncentracije Na-DF za izdelavo umeritvene premice.

| 0,5mg/L | 1mg/L | 2mg/L | 4mg/L | 6mg/L | 8mg/L | 10mg/L | 12mg/l | 15mg/L |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| A | B | C | A | B | C | A | B | C |

Ustrezno redčenim raztopinam smo spektrofotometrično izmerili absorbanco pri maksimumu absorpcije natrijevega diklofenakata (275 – 280 nm) ter pri 400 nm. Umeritvene premice smo grafično predstavili, tako da smo na x os nanašali koncentracijo natrijevega diklofenakata v merjeni raztopini, na y os pa absorbanco pri maksimumu absorpcije. S pomočjo linearne regresije smo določili enačbo premice in Pearsonov koeficient korelacije (R^2).

3.2.3.3 TESTI SPROŠČANJA - POSTOPEK DELA

Napravo za testiranje sproščanja smo prižgali približno 30 min pred začetkom poskusa in pustili, da se je vodna kopel segrela do temperature $37 \pm 0,5$ °C. Z merilnim valjem smo odmerili 900 mL vsakega od medijev za testiranje sproščanja, z njimi napolnili posode za sproščanje ter počakali, da so se mediji segreli na delovno temperaturo ($37 \pm 0,5$ °C). Na vzorčevalniku smo nastavili program za vzorčenje, in sicer časovne točke vzorčenja (0,5 h, 1 h, 1,5 h, 2 h, 2,5 h, 3 h in 4 h po začetku poskusa), volumen vzorčenja (3 mL) ter hitrost vrtenja vesel (75 rpm). Pred začetkom poskusa smo na kanile za vzorčenje namestili filtre ter preizkusili njihovo delovanje, tako da smo zagnali 1 min trajajoč program, pri katerem je prišlo do vzorčenja posameznih medijev. Odvzete vzorce smo nato vrnili v posode za sproščanje, tako da je bil volumen vsakega od medijev pred začetkom poskusa 900 mL. Tablete, uporabljeni pri poskusih, smo pred začetkom testov sproščanja stehtali na analitski tehnicni in si zabeležili njihovo maso. V preliminarnih poskusih sproščanja smo uporabili tablete brez uteževalcev, za nadaljnje poskuse pa smo tablete namestili v žičnate uteževalce, pri tem pa smo pazili, da tablete pri nameščanju v uteževalce nismo poškodovali. Tablete

smo nato namestili v prostore nad posode z mediji, iz katerih aparat tik pred začetkom vrtenja vesel, izpusti tablete v medij. Za začetek poskusa smo zagnali predhodno nastavljen program.

3.2.3.4 ANALIZA VZORCEV

Odvzem vzorcev v določenih časovnih točkah je potekal avtomatsko s pomočjo vzorčevalnika. Po koncu poskusa smo vzorcem spektrofotometrično izmerili absorbanco pri maksimumu absorpcije natrijevega diklofenakata (275 – 280 nm). V posameznem mediju smo absorbanco vzorca merili pri enaki valovni dolžini, kakor pri izdelavi umeritvenih premic. Po potrebi smo vzorce pred spektrofotometrično analizo ustrezno redčili z osnovnim medijem. Preden smo posameznim vzorcem izmerili absorbanco, smo z medijem, v katerem je potekal poskus, izbrisali ozadje.

3.2.3.5 TESTI SPROŠČANJA Z VMESNIM TEHTANJIEM TABLET

Za oceno nabrekanja tabletnega ogrodja smo pri določenih medijih s pH 3 izvedli teste sproščanja z vmesnim tehtanjem tablet. Sam postopek priprave in termostatiranja medijev je potekal enako kakor pri ostalih poskusih sproščanja. Tablete smo pred začetkom poskusa stehtali na analitski tehtnici in jih previdno namestili v uteževalce ter stehtali še skupaj z uteževalci. Ob začetku poskusa smo s pinceto z dolgimi kraki tablete v uteževalcih previdno položili v medije na dno delovnih posod in zagnali vrtenje vesel na 75 rpm. Za vzorčenje in tehtanje tablet smo si najprej izbrali 4 časovne točke, in sicer 1 h, 2 h, 3 h in 4 h po začetku poskusa. Ker smo želeli videti, kdaj se začne masa tablet zmanjševati, smo pri nadaljnjih poskusih trajanje poskusa podaljšali na 8 ur, tehtali in vzorčili smo na vsako uro, nato pa poskus nadaljevali še čez noč do naslednjega jutra, ko je preteklo cca 23 ur. Vzorce smo iz posod odvzemali ročno preko filtra s pomočjo kanile in 5 mL brizge za vzorčenje, približno na polovici višine med vrhom vesla in gladino medija, cca 1 min pred določeno časovno točko. Volumen vsakega odvzetega vzorca je bil približno 3 mL. Ob časovni točki smo vrtenje vesel ustavili in iz posod s pinceto odvzeli tablete v uteževalcih, vsako položili na svoj tehtalni čolniček, s papirnato brisačko previdno, s čim manj pritiska, popivnali ostanek medija na površini tablete ter vsako posebej stehtali. Po tehtanju smo tablete vrnili nazaj v posode z mediji in zopet zagnali vrtenje vesel. Ročno odvzete vzorce smo nato spektrofotometrično analizirali pri maksimumu absorpcije natrijevega diklofenakata. Poleg izračuna osnovnih parametrov sproščanja smo izračunali še relativno spremembo mase tablete (enačba (4)).

$$Relativna sprememba mase = \frac{m_{tbl}(t) + m_{zu}(t)}{m_{tbl}(z)} \quad enačba (4)$$

$m_{tbl}(t)$: masa tablete v določeni časovni točki

$m_{zu}(t)$: masa sproščene učinkovine do določene časovne točke

$m_{tbl}(z)$: masa tablete pred začetkom poskusa

3.2.3.6 IZRAČUN PARAMETROV SPROŠČANJA

Z uporabo izmerjenih absorbanc vzorcev in enačb pripadajočih umeritvenih premic smo izračunali koncentracijo učinkovine v vzorcu v določeni časovni točki. Na podlagi volumna medija in upoštevanja mase učinkovine v vzorcu smo izračunali maso sproščene učinkovine iz tablete v medij, z uporabo mase tablete in deleža učinkovine v tableti pa smo določili % sproščene učinkovine v medij v različnih časovnih točkah.

$$\underline{\text{Eračba umeritvene premice:}} \quad A = k * c + n \quad enačba (5)$$

A : izmerjena absorbanca vzorca pri maksimumu absorpcije Na-DF

k : naklon umeritvene premice [L/mg]

c : koncentracija Na-DF v vzorcu [mg/L]

n : presečišče umeritvene premice z osjo y

Koncentracija Na-DF v vzorcu v določeni časovni točki:

$$c(t) = \frac{A-n}{k} \quad enačba (6)$$

Masa Na-DF v vzorcu (3 mL) v določeni časovni točki:

$$m(t) = c * 0,003L \quad enačba (7)$$

$m(t)$: masa Na-DF v vzorcu v določeni časovni točki [mg]

c : koncentracija Na-DF v vzorcu v določeni časovni točki [mg/L]

$0,003 L$: volumen vzorca

Masa sproščenega Na-DF v mediju v določeni časovni točki:

$$m(t)_n = c(t) * V(t) + m(t)_1 + m(t)_2 + \dots + m(t)_{n-1} \quad enačba (8)$$

$m(t)_n$: masa sproščenega Na-DF v mediju v določeni časovni točki [mg]

$V(t)$: volumen medija v določeni časovni točki [L]

$m(t)_1$: masa Na-DF v odvzetem vzorcu ob v prvi časovni točki

$m(t)_2$: masa Na-DF v odvzetem vzorcu v drugi časovni točki

$m(t)_{n-1}$: masa Na-DF v odvzetem vzorcu v (n-1)-ti časovni točki

Procent sproščenega Na-DF v mediju v določeni časovni točki:

$$\% spr = \frac{M(t)n}{0,25mtbl} * 100 \% \quad enačba (9)$$

% spr: procent sproščenega Na-DF v mediju v določeni časovni točki [%]

M(t)_n: masa sproščenega Na-DF v mediju v določeni časovni točki [mg]

0,25: delež Na-DF v tabletu

mtbl: masa tablete [mg]

3.2.3.7 PREGLED TABLET S STEREO MIKROSKOPOM

Po končanem testiranju sproščanja s tabletami brez uteževalcev, smo iz posod za sproščanje s spatulo ali pinceto previdno odstranili tablete in jih postavili na objektna steklca. Ostanek medija na tabletah smo previdno popivnali, tako da se s papirnato brisačko nismo premočno dotikali površine tablete. Posamične tablete smo pregledali s stereo mikroskopom pod 7x povečavo, s pomočjo kamere na mikroskopu in programske opreme CellSens Dimension pa smo tablete tudi slikali in jim okvirno določili velikost.

3.2.3.8 IZRAČUN UČINKOVITOSTI PAS PRI TESTIH SPROŠČANJA

Učinkovitost PAS pri testih sproščanja natrijevega diklofenakata smo definirali kot razmerje med povprečnimi vrednostmi % sproščene učinkovine v mediju z dodano PAS ter % sproščene učinkovine v samem DMB-ju. Učinkovitost smo izračunali v vseh časovnih točkah, kjer je potekalo vzorčenje ter za vse različne koncentracije PAS (SDS, Tween® 20) pri različnih pH vrednostih medija (3, 4 in 5).

3.2.4 DOLOČANJE TOPNOSTI NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH

Topnost natrijevega diklofenakata smo določali v DMB-ju pH 3 in 5, pri različnih koncentracijah PAS (SDS in Tween® 20) ter v samem DMB-ju. V 2 mL epice smo natehtali 1-2 mg natrijevega diklofenakata ter dodali 1,5 mL izbranega medija. Epice z učinkovino in medijem smo stresali na avtomatskem stresalniku (pogoji: 37 °C, 300 rpm, amplituda 2) 6, 24 in 48 ur. Po končanem stresanju smo vzorce centrifugirali 10 minut (pogoji: 37 °C, 10000 × g) in 1 ml supernatanta odpipetirali v epruvete ter jih redčili z 2 mL prvotno uporabljenega medija. Vzorce z 1 % in 2 % koncentracijami PAS smo še dodatno redčili, tako da je bila končna redčitev 15x. Redčenemu vzorcu smo izmerili absorbancijo pri maksimumu absorpcije natrijevega diklofenakata in preko enačbe umeritvene krivulje izračunali koncentracijo natrijevega diklofenakata v vzorcu. Poskuse v posameznih medijih smo za vsako časovno točko izvedli v 3 paralelah. Topnost natrijevega diklofenakata smo definirali

kot koncentracijo raztopljenega natrijevega diklofenakata po 48 urah stresanja. Za vsako koncentracijo PAS smo izračunali razmerje med koncentracijo raztopljenega natrijevega diklofenakata po 48 urah v mediju s PAS ter koncentracijo raztopljenega natrijevega diklofenakata v samem pufru in to definirali kot učinkovitost PAS pri določanju topnosti.

4 REZULTATI

4.1 PREVODNOSTI MEDIJEV IN DOLOČANJE KRITIČNE MICELARNE KONCENTRACIJE NATRIJEVEGA LAVRILSULFATA

Izbranim medijem smo v odvisnosti od dodanega natrijevega lavrilsulfata merili prevodnost ter v vsakem mediju v 3 paralelnih poskusih določili kritično micelarno koncentracijo SDS-a. Odebeljena črta v preglednicah VI – XV označuje, med katerima koncentracijama SDS-a v mediju se nahaja CMC.

4.1.1 VODA

Merjenje prevodnosti vode v odvisnosti od koncentracije SDS-a v mediju smo izvedli v 3 paralelah, kar je prikazano v Preglednici VII.

Preglednica VII: Prevodnost (κ) vode v odvisnosti od koncentracije SDS-a. Odebeljena črta nakazuje, med katerima koncentracijama SDS-a v mediju se nahaja CMC.

| VODA | c (SDS) [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_2 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_3 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] |
|------|--------------|--|--|--|
| | 0,00 | 7,42 | 7,5 | 8,91 |
| | 0,49 | 41,69 | 36,86 | 39,74 |
| | 0,99 | 76,62 | 67,69 | 71,62 |
| | 1,48 | 111,5 | 97,94 | 103,3 |
| | 1,96 | 146,4 | 128,4 | 134,8 |
| | 2,44 | 181 | 159 | 165,9 |
| | 2,91 | 215,4 | 182,9 | 197,3 |
| | 3,38 | 249,5 | 219,3 | 228,8 |
| | 3,85 | 282,7 | 248,9 | 259,1 |
| | 4,31 | 316 | 277,9 | 288,7 |
| | 4,76 | 419,8 | 306,4 | 318,3 |
| | 5,21 | 454,7 | 334,8 | 347,8 |
| | 5,66 | 540,8 | 363 | 376,6 |
| | 6,10 | 597,8 | 390,8 | 404,6 |
| | 6,54 | 647 | 417,9 | 430,5 |
| | 6,98 | 681,2 | 443,1 | 455,8 |
| | 7,41 | 703,9 | 467,3 | 480,1 |
| | 7,83 | 721,7 | 490,1 | 501,7 |
| | 8,26 | 772,6 | 510,7 | 521,1 |
| | 8,68 | 782,5 | 528,5 | 537,6 |
| | 9,09 | 791,1 | 543,8 | 552,1 |
| | 9,50 | 798,5 | 557,5 | 565,2 |
| | 9,91 | 805,8 | 569,3 | 576,8 |
| | 10,31 | 812,7 | 580,6 | 587,8 |
| | 10,71 | 819,9 | 591,1 | 598,4 |
| | 11,11 | 827,1 | 601,3 | 608,6 |
| | 11,50 | 834,2 | 611 | 618,6 |
| | 11,89 | 841,4 | 620,5 | 628,3 |
| | 12,28 | 848,7 | 629,9 | 637,8 |
| | 12,66 | 856,1 | 639,1 | 647 |
| | 13,04 | 863,6 | 648 | 656,2 |
| | 16,67 | 983,9 | 737 | 743,8 |
| | 20,00 | 1013 | 818,4 | 824,6 |
| | 23,08 | 1080 | 894,8 | 899,5 |
| | 25,93 | 1152 | 956,5 | 970,5 |
| | 28,57 | 1221 | 1032 | 1036 |

4.1.2 REDČENI MCILVAINEOVI PUFRI RAZLIČNIH pH VREDNOSTI

Merjenje prevodnosti DMB-ja različnih pH vrednosti v odvisnosti od koncentracije SDS-a v mediju smo izvedli v 3 paralelah, rezultate pa smo predstavili v Preglednicah VIII – X.

Preglednica VIII: Prevodnost (κ) DMB-ja pH 3 in 4 v odvisnosti od koncentracije SDS-a. Odebeljena črta nakazuje, med katerima koncentracijama SDS-a v mediju se nahaja CMC.

| DMB pH=3 | c (SDS) [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_2 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_3 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] |
|----------|--------------|--|--|--|
| | 0,00 | 1379 | 1385 | 1408 |
| | 0,50 | 1404 | 1409 | 1432 |
| | 0,99 | 1431 | 1435 | 1459 |
| | 1,48 | 1472 | 1477 | 1503 |
| | 1,96 | 1500 | 1504 | 1531 |
| | 2,44 | 1527 | 1531 | 1558 |
| | 2,91 | 1554 | 1558 | 1586 |
| | 3,38 | 1580 | 1583 | 1612 |
| | 3,85 | 1603 | 1607 | 1634 |
| | 4,31 | 1621 | 1625 | 1652 |
| | 4,76 | 1636 | 1639 | 1665 |
| | 5,21 | 1648 | 1651 | 1678 |
| | 5,66 | 1659 | 1662 | 1689 |
| | 6,10 | 1670 | 1672 | 1700 |
| | 6,54 | 1681 | 1683 | 1711 |
| | 6,98 | 1691 | 1693 | 1721 |
| | 7,41 | 1702 | 1703 | 1732 |
| | 7,83 | 1712 | 1713 | 1742 |
| | 8,26 | 1722 | 1723 | 1752 |
| | 8,68 | 1731 | 1732 | 1761 |
| | 9,09 | 1741 | 1742 | 1771 |
| | 9,50 | 1750 | 1751 | 1781 |
| | 9,91 | 1760 | 1760 | 1790 |
| | 10,31 | 1769 | 1770 | 1799 |
| | 10,71 | 1778 | 1779 | 1809 |
| | 11,11 | 1787 | 1788 | 1818 |
| | 11,50 | 1796 | 1797 | 1827 |
| | 11,89 | 1805 | 1805 | 1836 |
| | 12,28 | 1814 | 1814 | 1845 |
| | 12,66 | 1823 | 1823 | 1853 |
| | 13,04 | 1831 | 1831 | 1862 |
| | 16,67 | 1911 | 1911 | 1943 |
| | 20,00 | 1986 | 1986 | 2018 |
| | 23,08 | 2057 | 2055 | 2088 |
| | 25,93 | 2118 | 2120 | 2154 |
| | 28,57 | 2174 | 2179 | 2214 |

| DMB pH=4 | c (SDS) [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_2 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_3 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] |
|----------|--------------|--|--|--|
| | 0,00 | 2482 | 2463 | 2535 |
| | 0,50 | 2513 | 2515 | 2562 |
| | 0,99 | 2544 | 2545 | 2588 |
| | 1,48 | 2574 | 2575 | 2615 |
| | 1,96 | 2602 | 2606 | 2641 |
| | 2,44 | 2627 | 2630 | 2665 |
| | 2,91 | 2647 | 2649 | 2685 |
| | 3,38 | 2661 | 2658 | 2699 |
| | 3,85 | 2673 | 2672 | 2711 |
| | 4,31 | 2685 | 2684 | 2723 |
| | 4,76 | 2696 | 2696 | 2734 |
| | 5,21 | 2707 | 2707 | 2745 |
| | 5,66 | 2717 | 2717 | 2755 |
| | 6,10 | 2728 | 2728 | 2765 |
| | 6,54 | 2738 | 2738 | 2776 |
| | 6,98 | 2749 | 2748 | 2786 |
| | 7,41 | 2759 | 2758 | 2796 |
| | 7,83 | 2768 | 2768 | 2806 |
| | 8,26 | 2778 | 2777 | 2815 |
| | 8,68 | 2788 | 2787 | 2825 |
| | 9,09 | 2797 | 2797 | 2834 |
| | 9,50 | 2807 | 2806 | 2844 |
| | 9,91 | 2816 | 2815 | 2853 |
| | 10,31 | 2825 | 2824 | 2862 |
| | 10,71 | 2834 | 2833 | 2872 |
| | 11,11 | 2843 | 2842 | 2881 |
| | 11,50 | 2852 | 2852 | 2890 |
| | 11,89 | 2861 | 2861 | 2899 |
| | 12,28 | 2870 | 2869 | 2908 |
| | 12,66 | 2879 | 2878 | 2917 |
| | 13,04 | 2887 | 2886 | 2926 |
| | 16,67 | 2973 | 2973 | 3009 |
| | 20,00 | 3054 | 3053 | 3087 |
| | 23,08 | 3128 | 3126 | 3159 |
| | 25,93 | 3197 | 3195 | 3227 |
| | 28,57 | 3260 | 3259 | 3290 |

Preglednica IX: Prevodnost (κ) DMB-ja pH 5 in 5,5 v odvisnosti od koncentracije SDS-a. Odebeljena črta nakazuje, med katerima koncentracijama SDS-a v mediju se nahaja CMC.

| DMB pH=5 | c (SDS) [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_2 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_3 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] |
|----------|--------------|--|--|--|
| | 0,00 | 3081 | 3106 | 3094 |
| | 0,50 | 3088 | 3119 | 3105 |
| | 0,99 | 3110 | 3135 | 3138 |
| | 1,48 | 3143 | 3155 | 3170 |
| | 1,96 | 3176 | 3179 | 3200 |
| | 2,44 | 3201 | 3201 | 3226 |
| | 2,91 | 3218 | 3216 | 3242 |
| | 3,38 | 3231 | 3228 | 3254 |
| | 3,85 | 3243 | 3239 | 3266 |
| | 4,31 | 3255 | 3249 | 3277 |
| | 4,76 | 3266 | 3259 | 3288 |
| | 5,21 | 3277 | 3269 | 3299 |
| | 5,66 | 3288 | 3279 | 3309 |
| | 6,10 | 3298 | 3289 | 3318 |
| | 6,54 | 3308 | 3298 | 3328 |
| | 6,98 | 3318 | 3307 | 3339 |
| | 7,41 | 3328 | 3317 | 3348 |
| | 7,83 | 3337 | 3326 | 3357 |
| | 8,26 | 3347 | 3335 | 3367 |
| | 8,68 | 3356 | 3344 | 3377 |
| | 9,09 | 3365 | 3353 | 3386 |
| | 9,50 | 3374 | 3362 | 3395 |
| | 9,91 | 3383 | 3370 | 3404 |
| | 10,31 | 3392 | 3379 | 3413 |
| | 10,71 | 3401 | 3387 | 3423 |
| | 11,11 | 3409 | 3396 | 3431 |
| | 11,50 | 3418 | 3404 | 3440 |
| | 11,89 | 3426 | 3413 | 3448 |
| | 12,28 | 3435 | 3421 | 3457 |
| | 12,66 | 3443 | 3429 | 3466 |
| | 13,04 | 3451 | 3437 | 3474 |
| | 16,67 | 3527 | 3512 | 3551 |
| | 20,00 | 3598 | 3582 | 3624 |
| | 23,08 | 3664 | 3647 | 3693 |
| | 25,93 | 3725 | 3708 | 3756 |
| | 28,57 | 3782 | 3765 | 3813 |

| DMB pH=5,5 | c (SDS) [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_2 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_3 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] |
|------------|--------------|--|--|--|
| | 0,00 | 3697 | 3714 | 3660 |
| | 0,50 | 3717 | 3718 | 3688 |
| | 0,99 | 3740 | 3743 | 3713 |
| | 1,48 | 3764 | 3767 | 3737 |
| | 1,96 | 3787 | 3790 | 3761 |
| | 2,44 | 3805 | 3808 | 3779 |
| | 2,91 | 3818 | 3822 | 3792 |
| | 3,38 | 3829 | 3834 | 3804 |
| | 3,85 | 3840 | 3845 | 3816 |
| | 4,31 | 3851 | 3856 | 3827 |
| | 4,76 | 3862 | 3867 | 3838 |
| | 5,21 | 3872 | 3877 | 3849 |
| | 5,66 | 3883 | 3887 | 3860 |
| | 6,10 | 3893 | 3898 | 3870 |
| | 6,54 | 3903 | 3907 | 3881 |
| | 6,98 | 3913 | 3917 | 3891 |
| | 7,41 | 3923 | 3927 | 3901 |
| | 7,83 | 3933 | 3936 | 3912 |
| | 8,26 | 3943 | 3946 | 3921 |
| | 8,68 | 3953 | 3957 | 3932 |
| | 9,09 | 3962 | 3967 | 3941 |
| | 9,50 | 3972 | 3978 | 3951 |
| | 9,91 | 3982 | 3988 | 3960 |
| | 10,31 | 3991 | 3998 | 3970 |
| | 10,71 | 4000 | 4007 | 3979 |
| | 11,11 | 4009 | 4016 | 3989 |
| | 11,50 | 4019 | 4025 | 3998 |
| | 11,89 | 4027 | 4035 | 4007 |
| | 12,28 | 4036 | 4044 | 4017 |
| | 12,66 | 4045 | 4054 | 4026 |
| | 13,04 | 4054 | 4064 | 4035 |
| | 16,67 | 4137 | 4145 | 4119 |
| | 20,00 | 4210 | 4223 | 4198 |
| | 23,08 | 4282 | 4294 | 4271 |
| | 25,93 | 4349 | 4352 | 4339 |
| | 28,57 | 4413 | 4427 | 4403 |

Preglednica X: Prevodnost (κ) DMB-ja pH 7 v odvisnosti od koncentracije SDS-a. Odebeljena črta nakazuje, med katerima koncentracijama SDS-a v mediju se nahaja CMC.

| DMB pH=7 | c (SDS) [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_2 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_3 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] |
|----------|--------------|---|---|---|
| | 0,00 | 5597 | 5588 | 5612 |
| | 0,50 | 5609 | 5604 | 5629 |
| | 0,99 | 5621 | 5621 | 5649 |
| | 1,48 | 5641 | 5641 | 5668 |
| | 1,96 | 5658 | 5658 | 5685 |
| | 2,44 | 5670 | 5671 | 5697 |
| | 2,91 | 5682 | 5682 | 5708 |
| | 3,38 | 5693 | 5693 | 5719 |
| | 3,85 | 5704 | 5704 | 5729 |
| | 4,31 | 5714 | 5715 | 5740 |
| | 4,76 | 5725 | 5725 | 5750 |
| | 5,21 | 5735 | 5736 | 5761 |
| | 5,66 | 5746 | 5746 | 5771 |
| | 6,10 | 5756 | 5756 | 5781 |
| | 6,54 | 5766 | 5766 | 5791 |
| | 6,98 | 5777 | 5776 | 5801 |
| | 7,41 | 5787 | 5786 | 5811 |
| | 7,83 | 5797 | 5796 | 5820 |
| | 8,26 | 5807 | 5805 | 5830 |
| | 8,68 | 5816 | 5815 | 5839 |
| | 9,09 | 5825 | 5825 | 5848 |
| | 9,50 | 5835 | 5834 | 5858 |
| | 9,91 | 5844 | 5844 | 5867 |
| | 10,31 | 5853 | 5853 | 5876 |
| | 10,71 | 5862 | 5862 | 5886 |
| | 11,11 | 5872 | 5871 | 5895 |
| | 11,50 | 5881 | 5879 | 5904 |
| | 11,89 | 5890 | 5888 | 5913 |
| | 12,28 | 5899 | 5896 | 5922 |
| | 12,66 | 5907 | 5905 | 5930 |
| | 13,04 | 5916 | 5914 | 5939 |
| | 16,67 | 5998 | 5994 | 6021 |
| | 20,00 | 6076 | 6073 | 6099 |
| | 23,08 | 6146 | 6144 | 6170 |
| | 25,93 | 6211 | 6210 | 6235 |
| | 28,57 | 6274 | 6271 | 6297 |

4.1.3 0,001 M KLOROVODIKOVA KISLINA

Merjenje prevodnosti 0,001 M HCl v odvisnosti od koncentracije SDS-a v mediju smo izvedli v 3 paralelah, določili smo še povprečje prevodnosti, standardno deviacijo (SD) in relativni standardni odklon (RSD). Preglednica XI prikazuje navedene parametre.

Preglednica XI: Prevodnost (κ) 0,001 M HCl v odvisnosti od koncentracije SDS-a. Odebeljena črta nakazuje, med katerima koncentracijama SDS-a v mediju se nahaja CMC.

| 0,001 M HCl | | | |
|--------------------|---|---|---|
| c (SDS) [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_2 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | κ_3 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] |
| 0,00 | 381,3 | 400,5 | 406,5 |
| 0,50 | 411,2 | 431,4 | 438,3 |
| 0,99 | 440,9 | 462,2 | 469,9 |
| 1,48 | 475,4 | 493,9 | 501,4 |
| 1,96 | 506,5 | 524,5 | 532,9 |
| 2,44 | 537,5 | 555,0 | 564,4 |
| 2,91 | 568,4 | 585,3 | 594,8 |
| 3,38 | 598,5 | 615,1 | 624,9 |
| 3,85 | 628 | 644,2 | 654,3 |
| 4,31 | 657,5 | 672,7 | 683,6 |
| 4,76 | 686,2 | 701,6 | 713,1 |
| 5,21 | 714,2 | 729,5 | 741,4 |
| 5,66 | 739,4 | 757,2 | 769,2 |
| 6,10 | 763,4 | 782,3 | 794,2 |
| 6,54 | 786,2 | 805,0 | 817,7 |
| 6,98 | 806,3 | 826,8 | 838,9 |
| 7,41 | 823,8 | 844,7 | 856,2 |
| 7,83 | 837,0 | 858,0 | 868,2 |
| 8,26 | 846,8 | 866,9 | 876,4 |
| 8,68 | 854,3 | 873,3 | 882,3 |
| 9,09 | 860,3 | 878,2 | 887,1 |
| 9,50 | 865,5 | 882,4 | 891,3 |
| 9,91 | 870,5 | 886,4 | 895,3 |
| 10,31 | 875,3 | 890,4 | 899,4 |
| 10,71 | 880,3 | 894,4 | 903,7 |
| 11,11 | 885,1 | 898,6 | 908,1 |
| 11,50 | 890,2 | 903,0 | 912,7 |
| 11,89 | 895,5 | 907,7 | 917,4 |
| 12,28 | 901,0 | 912,5 | 922,5 |
| 12,66 | 906,4 | 917,6 | 927,7 |
| 13,04 | 912,1 | 922,9 | 933,0 |
| 16,67 | 972,6 | 981,5 | 992,2 |
| 20,00 | 1037 | 1045 | 1056 |
| 23,08 | 1102 | 1108 | 1120 |
| 25,93 | 1165 | 1170 | 1183 |
| 28,57 | 1225 | 1230 | 1243 |

4.1.4 RAZTOPINE NaCl V VODI

Merjenje prevodnosti raztopine natrijevega klorida različnih koncentracij v vodi (0,04 M, 0,1 M in 0,4 M) v odvisnosti od koncentracije SDS-a v mediju smo izvedli v 3 paralelah, razen v 0,4 M raztopini NaCl v 1 paraleli. Rezultati so predstavljeni v Preglednicah XII in XIII.

Preglednica XII: Prevodnost (κ) 0,04M in 0,1 M raztopine NaCl v vodi v odvisnosti od koncentracije SDS-a. Odebeljena črta nakazuje, med katerima koncentracijama SDS-a v mediju se nahaja CMC.

| 0,04 M NaCl | | 0,1 M NaCl | |
|--------------|---|--------------|---|
| c (SDS) [mM] | | c (SDS) [mM] | |
| | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] | | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] |
| 0,00 | 4416 | 4410 | 4396 |
| 0,50 | 4442 | 4438 | 4428 |
| 0,99 | 4469 | 4460 | 4458 |
| 1,48 | 4494 | 4482 | 4484 |
| 1,96 | 4521 | 4507 | 4510 |
| 2,44 | 4545 | 4530 | 4533 |
| 2,91 | 4562 | 4546 | 4549 |
| 3,38 | 4575 | 4559 | 4561 |
| 3,85 | 4585 | 4570 | 4572 |
| 4,31 | 4596 | 4581 | 4583 |
| 4,76 | 4607 | 4591 | 4593 |
| 5,21 | 4617 | 4601 | 4603 |
| 5,66 | 4626 | 4611 | 4613 |
| 6,10 | 4636 | 4621 | 4623 |
| 6,54 | 4645 | 4630 | 4632 |
| 6,98 | 4655 | 4640 | 4642 |
| 7,41 | 4664 | 4650 | 4651 |
| 7,83 | 4674 | 4659 | 4661 |
| 8,26 | 4683 | 4668 | 4670 |
| 8,68 | 4692 | 4677 | 4679 |
| 9,09 | 4701 | 4686 | 4689 |
| 9,50 | 4710 | 4696 | 4698 |
| 9,91 | 4719 | 4704 | 4707 |
| 10,31 | 4728 | 4713 | 4715 |
| 10,71 | 4737 | 4722 | 4724 |
| 11,11 | 4746 | 4731 | 4733 |
| 11,50 | 4754 | 4739 | 4742 |
| 11,89 | 4763 | 4748 | 4750 |
| 12,28 | 4772 | 4757 | 4759 |
| 12,66 | 4781 | 4765 | 4768 |
| 13,04 | 4789 | 4774 | 4776 |
| 16,67 | 4877 | 4858 | 4855 |
| 20,00 | 4958 | 4935 | 4926 |
| 23,08 | 5030 | 5005 | 4995 |
| 25,93 | 5089 | 5069 | 5058 |
| 28,57 | 5150 | 5129 | 5117 |

Preglednica XIII: Prevodnost (κ) 0,4 M raztopine NaCl v vodi v odvisnosti od koncentracije SDS-a.

| 0,4 M NaCl | |
|--------------|--|
| c (SDS) [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{cm}$] |
| 0,00 | 37940 |
| 0,50 | 37940 |
| 0,99 | 37960 |
| 1,48 | 37960 |
| 1,96 | 37960 |
| 2,44 | 37970 |
| 2,91 | 37980 |
| 3,38 | 37990 |
| 3,85 | 38000 |
| 4,31 | 38010 |
| 4,76 | 38020 |
| 5,21 | 38030 |
| 5,66 | 38040 |
| 6,10 | 38050 |
| 6,54 | 38050 |
| 6,98 | 38060 |
| 7,41 | 38060 |
| 7,83 | 38070 |
| 8,26 | 38090 |
| 8,68 | 38090 |
| 9,09 | 38100 |
| 9,50 | 38110 |
| 9,91 | 38110 |
| 10,31 | 38120 |
| 10,71 | 38130 |
| 11,11 | 38140 |
| 11,50 | 38140 |
| 11,89 | 38150 |
| 12,28 | 38160 |
| 12,66 | 38160 |
| 13,04 | 38170 |
| 16,67 | 38250 |
| 20,00 | 38320 |
| 23,08 | 38370 |
| 25,93 | 38420 |
| 28,57 | 38450 |

4.1.5 VREDNOSTI CMC SDS-a V RAZLIČNIH MEDIJIH

V preglednici XIV so navedene kritične micelarne koncentracije SDS-a v različnih medijih.

Izračunali smo še povprečje CMC, standardno deviacijo in relativni standardni odklon.

Preglednica XIV: Kritične micelarne koncentracija SDS-a v različnih medijih; povprečje, SD in RSD.

| medij | CMC ₁ [mM] | CMC ₂ [mM] | CMC ₃ [mM] | Povprečje CMC [mM] | SD | RSD [%] |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|------|---------|
| VODA | 7,22 | 8,54 | 8,41 | 8,06 | 0,73 | 9,03 |
| DMB pH=3 | 4,17 | 4,13 | 4,08 | 4,13 | 0,05 | 1,11 |
| DMB pH=4 | 2,71 | 2,50 | 2,98 | 2,73 | 0,24 | 8,81 |
| DMB pH=5 | 3,42 | 3,35 | 2,94 | 3,24 | 0,26 | 8,04 |
| DMB pH=5,5 | 2,53 | 3,07 | 2,46 | 2,69 | 0,33 | 12,42 |
| DMB pH=7 | 2,63 | 2,22 | 1,98 | 2,28 | 0,33 | 14,44 |
| 0,001 M HCl | 6,76 | 6,81 | 6,87 | 6,81 | 0,06 | 0,81 |
| 0,04 M NaCl | 2,59 | 2,69 | 2,61 | 2,63 | 0,05 | 2,01 |
| 0,1 M NaCl | 1,86 | 1,57 | 1,72 | 1,72 | 0,15 | 8,45 |

4.2 ENAČBE UMERITVENIH PREMIC

Preglednica XV prikazuje enačbe umeritvenih premic natrijevega diklofenakata v različnih medijih, v katerih smo izvajali teste sproščanja. Izračunali smo tudi Pearsonov koeficient korelacije in območje merjenja koncentracij.

Preglednica XV: Enačbe umeritvenih premic v različnih medijih, Pearsonov koeficient korelacije in območje merjenja koncentracij.

| | Medij | Enačba umeritvene premice; c [mg/L] | Pearsonov koeficient korelacije (R^2) | Območje merjenja [mg/L] |
|-------------|-------------------------|-------------------------------------|---|-------------------------|
| pH=4 | DMB | A = 0,0292c + 0,0047 | 0,9995 | 0,52 – 14,73 |
| | 0,05 % SDS | A = 0,0299c + 0,002 | 0,9997 | 0,52 – 14,73 |
| | 0,1 % SDS | A = 0,033c - 0,001 | 0,9998 | 0,52 – 14,73 |
| | 0,25 % SDS | A = 0,0358c + 0,0028 | 0,9980 | 0,51 – 14,67 |
| | 0,5 % SDS | A = 0,0355c - 0,0014 | 0,9990 | 0,48 – 15,16 |
| | 0,75 % SDS | A = 0,0362c - 0,001 | 0,9995 | 0,48 – 15,16 |
| | 1,0 % SDS | A = 0,0355c + 0,0054 | 0,9990 | 0,47 – 14,51 |
| | 1,5 % SDS | A = 0,0362c + 0,0043 | 0,9999 | 0,47 – 14,51 |
| | 2,0 % SDS | A = 0,0345c + 0,0057 | 0,9984 | 0,47 – 14,5 |
| | 0,05 % Tween® 20 | A = 0,0353c - 0,0029 | 0,9997 | 0,47 – 14,51 |
| | 0,1 % Tween® 20 | A = 0,0364c + 0,0087 | 0,9986 | 0,47 – 14,51 |
| | 0,25 % Tween® 20 | A = 0,0369c - 0,0026 | 0,9998 | 0,47 – 14,51 |
| | 0,5 % Tween® 20 | A = 0,0373c + 0,0069 | 0,9994 | 0,47 – 14,51 |
| | 0,75 % Tween® 20 | A = 0,0371c - 0,004 | 0,9998 | 0,47 – 14,51 |
| | 1,0 % Tween® 20 | A = 0,0367c + 0,0003 | 0,9997 | 0,47 – 14,51 |
| pH=3 | DMB | A= 0,0291c + 0,0003 | 0,9995 | 0,51 – 14,72 |
| | 0,05 % SDS | A= 0,0278c - 0,0016 | 0,9997 | 0,49 – 14,63 |
| | 0,1 % SDS | A= 0,0278c - 0,0023 | 0,9993 | 0,51 – 14,72 |
| | 0,5 % SDS | A= 0,0363c + 0,0035 | 0,9990 | 0,51 – 14,72 |
| | 1,0 % SDS | A= 0,0371c - 0,0001 | 0,9996 | 0,51 – 14,72 |
| | 2,0 % SDS | A = 0,0359c + 0,0006 | 0,9997 | 0,49 – 14,63 |
| | 0,05 % Tween® 20 | A = 0,0367c + 0,0037 | 0,9996 | 0,49 – 14,63 |
| | 0,5 % Tween® 20 | A= 0,0393c - 0,0017 | 0,9999 | 0,58 – 15,08 |
| | 1,0 % Tween® 20 | A= 0,0392c - 0,0026 | 0,9996 | 0,58 – 15,08 |
| | 2,0 % Tween® 20 | A = 0,0374c + 0,0035 | 0,9995 | 0,49 – 14,63 |
| | 0,05 % Tween® 80 | A = 0,0367c + 0,0008 | 0,9995 | 0,49 – 14,63 |
| | 2,0 % Tween® 80 | A = 0,0339c - 0,0031 | 0,9995 | 0,49 – 14,63 |
| | pH=5 | DMB | A= 0,0316c + 0,0022 | 0,9999 |
| | 0,05 % SDS | A= 0,0319c - 0,0007 | 0,9997 | 0,51 – 14,72 |
| | 0,1 % SDS | A= 0,033c + 0,0015 | 0,9996 | 0,51 – 14,72 |
| | 0,5 % SDS | A= 0,0362c - 0,0002 | 0,9996 | 0,51 – 14,72 |
| | 1,0 % SDS | A= 0,0369c - 0,0079 | 0,9994 | 0,49 – 14,95 |
| | 2,0 % SDS | A= 0,0347c + 0,0015 | 0,9999 | 0,49 – 14,95 |
| | 0,05 % Tween® 20 | A= 0,0346c + 0,001 | 0,9990 | 0,58 – 15,08 |
| | 0,5 % Tween® 20 | A= 0,0387c - 0,0015 | 0,9997 | 0,58 – 15,08 |
| | 1,0 % Tween® 20 | A= 0,0386c - 0,0007 | 0,9987 | 0,58 – 15,08 |
| | 2,0 % Tween® 20 | A= 0,0384c - 0,0004 | 0,9991 | 0,58 – 15,08 |

4.3 PRELIMINARNI TESTI SPROŠČANJA

Preliminarne teste sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet s priejenim sproščanjem smo izvajali v DMB pH 4 z različnimi koncentracijami izbrane PAS (SDS ali Tween® 20) ter v samem DMB-ju pH 4. Tablet v preliminarnih testih sproščanja nismo vstavljali v uteževalce. V vsakem mediju smo izvedli 3 - 5 paralel, izračunali delež sproščenega natrijevega diklofenakata v določenih časovnih točkah, določili povprečje, standardno deviacijo in relativni standardni odklon.

4.3.1 DMB pH 4

Preglednica XVI prikazuje delež sproščenega natrijevega diklofenakata v DMB pH 4 v različnih časovnih točkah. Izvedli smo 5 paralel, izračunali povprečje, standardno deviacijo (SD) in relativni standardni odklon (RSD).

Preglednica XVI: Delež sproščenega Na-DF v DMB pH=4 v različnih časovnih točkah, povprečje, SD in RSD.

| DMB | čas [h] | % sproščenega Na-DF | | | | | SD | RSD [%] |
|-----|---------|---------------------|------------|------------|------------|------------|------|---------|
| | | 1.paralela | 2.paralela | 3.paralela | 4.paralela | 5.paralela | | |
| 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,48 | 0,48 | 0,65 | 0,61 | 0,44 | 0,53 | 0,09 | 17,29 |
| | 1 | 0,89 | 0,91 | 1,08 | 0,93 | 0,84 | 0,93 | 0,09 |
| | 1,5 | 1,15 | 1,15 | 1,35 | 1,10 | 1,18 | 1,19 | 0,10 |
| | 2 | 1,51 | 1,55 | 1,82 | 1,44 | 1,41 | 1,55 | 0,16 |
| | 2,5 | 1,75 | 1,84 | 2,11 | 1,68 | 1,61 | 1,80 | 0,19 |
| | 3 | 2,05 | 2,18 | 2,46 | 1,94 | 1,92 | 2,11 | 0,22 |
| | 4 | 2,52 | 2,64 | 3,03 | 2,55 | 2,41 | 2,63 | 0,24 |

4.3.2 SDS pH 4

Preglednica XVII prikazuje delež sproščenega natrijevega diklofenakata v določenih časovnih točkah v DMB pH 4 z različno koncentracijo SDS-a. V vsakem mediju smo izvedli 3 paralele, izračunali povprečje, standardno deviacijo (SD) in relativni standardni odklon (RSD). Rezultati v zeleni barvi pomenijo, da je bila tableta v tisti časovni točki prilepljena na dno delovne posode z medijem.

Preglednica XVII: Delež sproščenega Na-DF v določenih časovnih točkah v DMB pH 4 z različno koncentracijo SDS-a; povprečje, SD, RSD. Zelena barva pomeni, da je bila tableta v tej časovni točki prilepljena na dno posode z medijem.

| | | % sproščenega Na-DF | | | | | |
|------------|------------|---------------------|------------|------------|-----------|------|---------|
| | čas [h] | 1.paralela | 2.paralela | 3.paralela | povprečje | SD | RSD [%] |
| SDS 0,05 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,12 | 0,11 | 0,35 | 0,19 | 0,14 | 70,95 |
| | 1 | 0,34 | 0,21 | 0,26 | 0,27 | 0,07 | 25,91 |
| | 1,5 | 0,41 | 0,47 | 0,14 | 0,34 | 0,18 | 51,57 |
| | 2 | 0,52 | 0,37 | 0,3 | 0,4 | 0,11 | 28,16 |
| | 2,5 | 0,5 | 0,34 | 0,31 | 0,39 | 0,1 | 26,19 |
| | 3 | 0,58 | 0,46 | 0,38 | 0,48 | 0,1 | 21,16 |
| | 4 | 0,79 | 0,68 | 0,61 | 0,7 | 0,09 | 13,18 |
| SDS 0,1 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,71 | 0,56 | 0,48 | 0,58 | 0,12 | 20,45 |
| | 1 | 1,06 | 0,83 | 0,74 | 0,88 | 0,16 | 18,68 |
| | 1,5 | 1,48 | 1,23 | 1,07 | 1,26 | 0,20 | 16,18 |
| | 2 | 1,96 | 1,44 | 1,43 | 1,61 | 0,30 | 18,77 |
| | 2,5 | 2,51 | 1,79 | 1,68 | 1,99 | 0,45 | 22,55 |
| | 3 | 2,95 | 2,16 | 2,24 | 2,45 | 0,43 | 17,66 |
| | 4 | 3,93 | 2,93 | 3,37 | 3,41 | 0,50 | 14,57 |
| SDS 0,25 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,90 | 0,85 | 0,84 | 0,86 | 0,04 | 4,10 |
| | 1 | 1,86 | 1,78 | 1,82 | 1,82 | 0,04 | 2,28 |
| | 1,5 | 3,06 | 2,92 | 2,95 | 2,97 | 0,07 | 2,43 |
| | 2 | 4,32 | 4,20 | 4,22 | 4,24 | 0,07 | 1,54 |
| | 2,5 | 5,56 | 5,51 | 5,58 | 5,55 | 0,04 | 0,72 |
| | 3 | 7,46 | 6,90 | 6,97 | 7,11 | 0,30 | 4,26 |
| | 4 | 10,90 | 9,81 | 9,81 | 10,17 | 0,63 | 6,21 |
| SDS 0,5 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 1,45 | 1,96 | 1,59 | 1,67 | 0,26 | 15,72 |
| | 1 | 3,31 | 3,95 | 3,37 | 3,55 | 0,35 | 9,91 |
| | 1,5 | 5,27 | 6,20 | 5,36 | 5,61 | 0,51 | 9,09 |
| | 2 | 7,60 | 8,52 | 7,63 | 7,92 | 0,52 | 6,58 |
| | 2,5 | 10,03 | 10,69 | 9,72 | 10,15 | 0,49 | 4,87 |
| | 3 | 12,38 | 12,81 | 11,86 | 12,35 | 0,48 | 3,88 |
| | 4 | 16,92 | 17,18 | 16,22 | 16,77 | 0,49 | 2,95 |
| SDS 0,75 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 2,38 | 2,33 | 2,79 | 2,50 | 0,25 | 10,10 |
| | 1 | 5,27 | 4,86 | 5,80 | 5,31 | 0,47 | 8,91 |
| | 1,5 | 8,22 | 7,90 | 8,94 | 8,35 | 0,53 | 6,34 |
| | 2 | 11,22 | 10,87 | 11,98 | 11,35 | 0,57 | 5,02 |
| | 2,5 | 14,43 | 13,70 | 14,87 | 14,34 | 0,59 | 4,10 |
| | 3 | 17,60 | 16,47 | 17,88 | 17,32 | 0,74 | 4,30 |
| | 4 | 23,15 | 21,67 | 23,49 | 22,77 | 0,97 | 4,26 |
| SDS 1,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 2,12 | 2,22 | 2,92 | 2,42 | 0,43 | 17,94 |
| | 1 | 4,71 | 5,17 | 6,25 | 5,38 | 0,79 | 14,71 |
| | 1,5 | 7,74 | 8,30 | 9,75 | 8,60 | 1,04 | 12,04 |
| | 2 | 10,71 | 11,43 | 13,46 | 11,87 | 1,43 | 12,01 |
| | 2,5 | 13,68 | 14,50 | 17,16 | 15,11 | 1,82 | 12,06 |
| | 3 | 16,56 | 17,36 | 20,55 | 18,16 | 2,11 | 11,62 |
| | 4 | 21,47 | 23,65 | 26,77 | 23,96 | 2,66 | 11,12 |
| SDS 1,5 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 2,16 | 2,99 | 3,16 | 2,77 | 0,54 | 19,36 |
| | 1 | 4,92 | 6,88 | 6,79 | 6,20 | 1,11 | 17,91 |
| | 1,5 | 8,18 | 11,07 | 10,98 | 10,08 | 1,65 | 16,33 |
| | 2 | 11,36 | 14,78 | 15,12 | 13,75 | 2,08 | 15,14 |
| | 2,5 | 14,45 | 18,29 | 18,79 | 17,18 | 2,37 | 13,81 |
| | 3 | 17,56 | 21,61 | 22,53 | 20,57 | 2,64 | 12,85 |
| | 4 | 23,32 | 27,86 | 29,18 | 26,79 | 3,07 | 11,47 |
| SDS 2,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,87 | 3,50 | 3,05 | 3,47 | 0,41 | 11,86 |
| | 1 | 8,53 | 7,39 | 6,67 | 7,53 | 0,94 | 12,46 |
| | 1,5 | 12,86 | 11,18 | 10,45 | 11,50 | 1,24 | 10,75 |
| | 2 | 17,02 | 14,87 | 14,33 | 15,41 | 1,42 | 9,25 |
| | 2,5 | 20,86 | 18,51 | 18,51 | 19,29 | 1,36 | 7,04 |
| | 3 | 24,56 | 22,90 | 23,18 | 23,55 | 0,89 | 3,78 |
| | 4 | 31,61 | 29,86 | 30,93 | 30,80 | 0,88 | 2,86 |

4.3.3 TWEEN® 20 pH 4

Preglednica XVIII prikazuje delež sproščenega natrijevega diklofenakata v določenih časovnih točkah v DMB pH 4 z različno koncentracijo Tween®-a 20. V vsakem mediju smo izvedli 3 paralele, izračunali povprečje, standardno deviacijo (SD) in relativni standardni odklon (RSD). Rezultati v zeleni barvi pomenijo, da je bila tableta v tisti časovni točki prilepljena na dno delovne posode z medijem.

Preglednica XVIII: Delež sproščenega Na-DF v DMB pH 4 z različno koncentracijo Tween®-a 20; povprečje, SD, RSD. Zelena barva pomeni, da je bila tableta v tisti časovni točki prilepljena na dno delovne posode z medijem. Nadaljevanje preglednice XVIII je na naslednji strani.

| | | % sproščenega Na-DF | | | | | | |
|------------------|---------|---------------------|------------|------------|-----------|------|--------|--|
| | čas [h] | 1.paralela | 2.paralela | 3.paralela | povprečje | SD | RSD[%] | |
| Tween® 20 0,05 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | |
| | 0,5 | 0,55 | 0,52 | 0,47 | 0,51 | 0,04 | 7,61 | |
| | 1 | 0,77 | 0,75 | 0,7 | 0,74 | 0,03 | 4,69 | |
| | 1,5 | 1,03 | 1,06 | 0,96 | 1,02 | 0,05 | 5,18 | |
| | 2 | 1,34 | 1,38 | 1,22 | 1,31 | 0,08 | 6,44 | |
| | 2,5 | 1,56 | 1,54 | 1,43 | 1,51 | 0,07 | 4,65 | |
| | 3 | 1,97 | 1,75 | 1,71 | 1,81 | 0,14 | 7,81 | |
| | 4 | 2,73 | 2,28 | 2,32 | 2,44 | 0,25 | 10,18 | |
| Tween® 20 0,1 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | |
| | 0,5 | -0,03 | 0,00 | 0,17 | 0,05 | 0,11 | 243,44 | |
| | 1 | 0,16 | 0,31 | 0,37 | 0,28 | 0,11 | 38,37 | |
| | 1,5 | 0,53 | 0,53 | 0,63 | 0,56 | 0,06 | 10,59 | |
| | 2 | 0,75 | 0,90 | 0,91 | 0,85 | 0,09 | 10,76 | |
| | 2,5 | 1,09 | 1,68 | 1,48 | 1,42 | 0,30 | 21,18 | |
| | 3 | 1,50 | 2,39 | 2,11 | 2,00 | 0,45 | 22,57 | |
| | 4 | 2,29 | 3,72 | 3,37 | 3,12 | 0,74 | 23,79 | |
| Tween® 20 0,25 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | |
| | 0,5 | 0,53 | 0,53 | 0,36 | 0,47 | 0,10 | 20,37 | |
| | 1 | 0,81 | 0,65 | 0,49 | 0,65 | 0,16 | 24,48 | |
| | 1,5 | 1,09 | 1,04 | 0,80 | 0,97 | 0,15 | 15,90 | |
| | 2 | 1,46 | 1,44 | 1,17 | 1,36 | 0,16 | 12,09 | |
| | 2,5 | 1,88 | 1,85 | 1,65 | 1,79 | 0,12 | 6,91 | |
| | 3 | 2,65 | 2,44 | 2,14 | 2,41 | 0,26 | 10,64 | |
| | 4 | 3,49 | 3,19 | 3,32 | 3,33 | 0,15 | 4,45 | |
| Tween® 20 0,5 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | |
| | 0,5 | 0,33 | 0,31 | 0,23 | 0,29 | 0,06 | 19,86 | |
| | 1 | 0,61 | 0,82 | 0,44 | 0,63 | 0,19 | 30,24 | |
| | 1,5 | 0,97 | 1,41 | 0,87 | 1,08 | 0,29 | 26,98 | |
| | 2 | 1,38 | 2,03 | 1,39 | 1,60 | 0,37 | 23,33 | |
| | 2,5 | 1,90 | 2,54 | 1,96 | 2,13 | 0,35 | 16,49 | |
| | 3 | 2,53 | 3,25 | 2,70 | 2,82 | 0,38 | 13,30 | |
| | 4 | 3,85 | 5,27 | 4,01 | 4,38 | 0,78 | 17,75 | |
| Tween® 20 0,75 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | |
| | 0,5 | 0,51 | 0,72 | 0,56 | 0,60 | 0,11 | 18,28 | |
| | 1 | 0,71 | 1,12 | 0,70 | 0,84 | 0,24 | 28,66 | |
| | 1,5 | 1,18 | 1,63 | 1,19 | 1,33 | 0,26 | 19,27 | |
| | 2 | 1,68 | 2,18 | 1,72 | 1,86 | 0,28 | 14,93 | |
| | 2,5 | 2,29 | 2,95 | 2,24 | 2,49 | 0,39 | 15,83 | |
| | 3 | 2,96 | 3,69 | 2,87 | 3,18 | 0,45 | 14,14 | |
| | 4 | 4,42 | 5,72 | 4,15 | 4,76 | 0,84 | 17,56 | |
| Tween® 20 1,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | |
| | 0,5 | 0,37 | 0,39 | 0,50 | 0,42 | 0,07 | 16,17 | |
| | 1 | 1,28 | 0,68 | 1,02 | 0,99 | 0,30 | 30,56 | |
| | 1,5 | 1,84 | 1,11 | 1,68 | 1,54 | 0,39 | 25,01 | |
| | 2 | 2,45 | 1,64 | 2,40 | 2,16 | 0,45 | 20,93 | |
| | 2,5 | 3,23 | 2,27 | 3,10 | 2,87 | 0,52 | 18,05 | |
| | 3 | 4,25 | 2,96 | 4,06 | 3,76 | 0,69 | 18,44 | |
| | 4 | 6,23 | 4,53 | 5,90 | 5,55 | 0,90 | 16,19 | |

*Nadaljevanje preglednice XVIII

| | | % sproščenega Na-DF | | | | | |
|-----------------|---------|---------------------|------------|------------|-----------|------|---------|
| | Čas [h] | 1.paralela | 2.paralela | 3.paralela | povprečje | SD | RSD [%] |
| Tween® 20 1,5 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,60 | 0,84 | 0,53 | 0,66 | 0,16 | 24,01 |
| | 1 | 1,33 | 1,27 | 1,01 | 1,20 | 0,17 | 14,33 |
| | 1,5 | 2,13 | 1,95 | 1,56 | 1,88 | 0,29 | 15,62 |
| | 2 | 2,94 | 2,75 | 2,15 | 2,61 | 0,41 | 15,88 |
| | 2,5 | 3,86 | 3,70 | 2,72 | 3,43 | 0,62 | 17,98 |
| | 3 | 4,68 | 4,62 | 3,54 | 4,28 | 0,64 | 14,92 |
| | 4 | 6,47 | 6,59 | 5,22 | 6,09 | 0,76 | 12,46 |
| Tween® 20 2,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,26 | 0,47 | 0,67 | 0,47 | 0,21 | 44,07 |
| | 1 | 0,65 | 0,86 | 1,45 | 0,99 | 0,42 | 42,27 |
| | 1,5 | 1,16 | 1,37 | 2,07 | 1,53 | 0,48 | 31,28 |
| | 2 | 1,78 | 1,96 | 2,72 | 2,15 | 0,50 | 23,06 |
| | 2,5 | 2,60 | 2,60 | 3,47 | 2,89 | 0,50 | 17,33 |
| | 3 | 3,37 | 3,31 | 4,23 | 3,64 | 0,51 | 14,11 |
| | 4 | 4,79 | 4,82 | 5,77 | 5,13 | 0,56 | 10,89 |

4.3.4 TWEEN® 20 pH 4 + NaCl

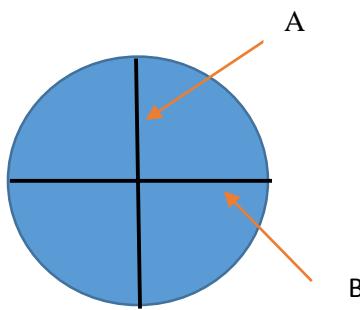
Preglednica XIX prikazuje delež sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet v DMB pH 4 z 2 % Tween®-om 20 in dodanim NaCl v določenih časovnih točkah v 2 paralenih poskusih, določili smo še povprečje, standardno deviacijo (SD) in relativni standardni odklon (RSD). Tableti sta bili celoten čas poskusa prilepljeni na dno delovne posode z medijem.

Preglednica XIX: Delež sproščenega Na-DF v DMB pH=4 s koncentracijo Tweena®-20 2 % in dodatkom NaCl; povprečje, SD, RSD.

| | | % sproščenega Na-DF | | | | | |
|------------------------|---------|---------------------|------------|-----------|------|---------|--|
| | čas [h] | 1.paralela | 2.paralela | povprečje | SD | RSD [%] | |
| 2,0 % Tween® 20 + NaCl | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | |
| | 0,5 | 0,46 | 0,27 | 0,37 | 0,13 | 35,80 | |
| | 1 | 0,84 | 0,58 | 0,71 | 0,18 | 25,96 | |
| | 1,5 | 1,01 | 0,97 | 0,99 | 0,03 | 3,29 | |
| | 2 | 1,50 | 1,81 | 1,66 | 0,22 | 13,47 | |
| | 2,5 | 1,98 | 2,27 | 2,12 | 0,20 | 9,61 | |
| | 3 | 2,60 | 2,75 | 2,67 | 0,11 | 3,93 | |
| | 4 | 3,73 | 3,81 | 3,77 | 0,06 | 1,58 | |

4.3.5 SLIKANJE TABLET

Tablete, ki jih pred začetkom poskusov nismo vstavili v uteževalce, smo po koncu testiranja sproščanja pregledali s stereo mikroskopom pod 7x povečavo ter jih s pomočjo priklopljene kamere in programske opreme CellSens Dimension slikali in jim okvirno določili velikost. Preglednice XX, XXI in XXII prikazujejo premer tablet (A in B) ter njihovo debelino v medijih z različnimi koncentracijami PAS in v samem DMB-ju pH 4. Ker smo središče tablete le ocenili, smo tablete izmerili v dveh smereh, kakor to prikazuje slika 7.



Slika 7: Shema merjenja premera tablete v dveh smereh.

Preglednica XX: Premer tablet v dveh smereh (A in B) ter debelina tablet v DMB pH 4 z različno koncentracijo SDS-a.

| Koncentracija SDS-a [%] | A [μm] | B [μm] | Debelina [μm] |
|-------------------------|--------|--------|---------------|
| 0,05 | 14668 | 14918 | |
| 0,25 | 14107 | 14565 | 7480 |
| 0,75 | 13728 | 13825 | 6902 |
| 2,0 | 12203 | 12484 | |

Preglednica XXI: Premer tablet v dveh smereh (A in B) ter debelina tablet v DMB pH 4 z različno koncentracijo Tween®-a 20.

| Koncentracija Tween®-a 20 [%] | A [μm] | B [μm] | Debelina [μm] |
|-------------------------------|--------|--------|---------------|
| 0,05 | 14769 | 14407 | |
| 0,25 | 13916 | 14290 | |
| 0,50 | 14541 | 14821 | |
| 0,75 | 14262 | 14483 | |
| 1,0 | 14532 | 14696 | |
| 1,50 | 14419 | 14136 | 6426 |
| 2,0 | 14378 | 14541 | 6580 |

Preglednica XXII: Premer tablete v dveh smereh(A in B) ter debelina tablete v DMB pH 4.

| | A [μm] | B [μm] | Debelina [μm] |
|-----|--------|--------|---------------|
| DMB | 15002 | 15051 | 8970 |

4.4 TESTI SPROŠČANJA Z UPORABO UTEŽEVALCEV

Z namenom, da bi se izognili variabilnosti v rezultatih zaradi lepljenja tablet na dno posode za sproščanje, smo tablete pred začetkom poskusov namestili v uteževalce. Teste sproščanja smo izvedli v DMB pri pH vrednostih 3, 4 in 5 ter v DMB pri pH 3, 4 in 5 z različno koncentracijo PAS (SDS, Tween® 20 in Tween® 80). V vsakem mediju smo naredili 3 - 5 paralel, razen v mediju s Tween®-om 80 po 2 paraleli. Dobrijenim rezultatom smo določili povprečje, standardno deviacijo in relativni standardni odklon.

4.4.1 DMB

Preglednica XXIII prikazuje deleže sproščenega natrijevega diklofenakata v DMB pri pH vrednostih 3, 4 in 5. Izračunali smo še povprečje, standardno deviacijo in relativni standardni odklon.

Preglednica XXIII: Delež sproščenega Na-DF v različnih časovnih točkah v DMB pH 3, 4 in 5; povprečje, SD, RSD.

| % sproščenega Na-DF | | | | | | | |
|---------------------|---------|------------|------------|-------------|-----------|------|---------|
| | čas [h] | 1.paralela | 2.paralela | 3. paralela | povprečje | SD | RSD [%] |
| DMB pH=3 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,29 | 0,32 | 0,35 | 0,32 | 0,03 | 10,23 |
| | 1 | 0,49 | 0,51 | 0,62 | 0,54 | 0,07 | 13,05 |
| | 1,5 | 0,63 | 0,73 | 0,82 | 0,73 | 0,09 | 12,93 |
| | 2 | 0,80 | 0,89 | 1,08 | 0,93 | 0,14 | 15,32 |
| | 2,5 | 1,00 | 1,14 | 1,33 | 1,15 | 0,16 | 14,10 |
| | 3 | 1,18 | 1,33 | 1,66 | 1,39 | 0,25 | 17,71 |
| | 4 | 1,51 | 1,73 | 2,11 | 1,79 | 0,31 | 17,10 |
| DMB pH=4 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,68 | 0,71 | 0,84 | 0,74 | 0,09 | 11,80 |
| | 1 | 1,15 | 1,17 | 1,27 | 1,20 | 0,06 | 5,17 |
| | 1,5 | 1,42 | 1,41 | 1,52 | 1,45 | 0,06 | 4,41 |
| | 2 | 1,65 | 1,72 | 1,88 | 1,75 | 0,12 | 6,96 |
| | 2,5 | 1,85 | 1,98 | 2,21 | 2,02 | 0,18 | 8,92 |
| | 3 | 2,11 | 2,26 | 2,57 | 2,32 | 0,23 | 10,05 |
| | 4 | 2,50 | 2,80 | 3,26 | 2,85 | 0,38 | 13,44 |
| DMB pH=5 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,52 | 3,62 | 3,86 | 3,67 | 0,17 | 4,75 |
| | 1 | 4,99 | 4,98 | 5,48 | 5,15 | 0,29 | 5,57 |
| | 1,5 | 6,10 | 6,04 | 6,57 | 6,24 | 0,29 | 4,66 |
| | 2 | 7,03 | 6,82 | 7,50 | 7,12 | 0,35 | 4,89 |
| | 2,5 | 7,96 | 7,63 | 8,42 | 8,00 | 0,40 | 4,96 |
| | 3 | 8,67 | 8,28 | 9,23 | 8,73 | 0,48 | 5,47 |
| | 4 | 10,03 | 9,53 | 10,56 | 10,04 | 0,52 | 5,13 |

4.4.2 SDS

V preglednicah XXIV, XXV, XXVI so zbrani rezultati sproščanja natrijevega diklofenakata v določenih časovnih točkah v DMB z različno koncentracijo SDS-a pri pH vrednostih medija 3, 4 in 5. Podano je še povprečje, standardna deviacija in relativni standardni odklon.

Preglednica XXIV: Delež sproščenega Na-DF v določenih časovnih točkah v DMB pH 3 z različno koncentracijo SDS-a; povprečje, SD, RSD.

| pH=3 | | % sproščenega Na-DF | | | | | | | |
|------------|---------|---------------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------|---------|
| | čas [h] | 1.paralela | 2.paralela | 3. paralela | 4.paralela | 5. paralela | povprečje | SD | RSD [%] |
| SDS 0,05 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,35 | 0,31 | 0,41 | | | 0,33 | 0,05 | 14,82 |
| | 1 | 0,53 | 0,53 | 0,55 | | | 0,53 | 0,01 | 1,13 |
| | 1,5 | 0,65 | 0,73 | 0,66 | | | 0,68 | 0,04 | 6,11 |
| | 2 | 0,85 | 0,94 | 0,81 | | | 0,87 | 0,07 | 7,53 |
| | 2,5 | 1,02 | 1,20 | 1,00 | | | 1,07 | 0,11 | 10,30 |
| | 3 | 1,16 | 1,41 | 1,12 | | | 1,23 | 0,16 | 12,80 |
| | 4 | 1,48 | 1,79 | 1,39 | | | 1,55 | 0,21 | 13,73 |
| SDS 0,1 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,29 | 0,34 | 0,31 | | | 0,31 | 0,02 | 7,94 |
| | 1 | 0,44 | 0,47 | 0,44 | | | 0,45 | 0,02 | 3,55 |
| | 1,5 | 0,60 | 0,61 | 0,55 | | | 0,59 | 0,03 | 5,22 |
| | 2 | 0,78 | 0,83 | 1,03 | | | 0,88 | 0,13 | 14,88 |
| | 2,5 | 0,92 | 1,00 | 1,15 | | | 1,03 | 0,12 | 11,25 |
| | 3 | 1,16 | 1,25 | 1,18 | | | 1,20 | 0,05 | 3,95 |
| | 4 | 1,57 | 1,83 | 1,49 | | | 1,63 | 0,18 | 11,03 |
| SDS 0,5 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 1,14 | 0,90 | 1,01 | | | 1,02 | 0,12 | 11,94 |
| | 1 | 2,75 | 2,15 | 2,47 | | | 2,46 | 0,30 | 12,20 |
| | 1,5 | 4,44 | 3,54 | 4,17 | | | 4,05 | 0,46 | 11,36 |
| | 2 | 6,28 | 5,09 | 6,04 | | | 5,80 | 0,63 | 10,88 |
| | 2,5 | 8,17 | 6,65 | 7,94 | | | 7,59 | 0,81 | 10,74 |
| | 3 | 10,15 | 8,31 | 9,88 | | | 9,44 | 0,99 | 10,53 |
| | 4 | 14,05 | 11,75 | 13,60 | | | 13,13 | 1,22 | 9,30 |
| SDS 1,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,00 | 2,40 | 2,60 | | | 2,67 | 0,30 | 11,38 |
| | 1 | 6,27 | 5,03 | 5,53 | | | 5,61 | 0,62 | 11,12 |
| | 1,5 | 9,67 | 7,96 | 8,47 | | | 8,70 | 0,88 | 10,12 |
| | 2 | 13,15 | 10,85 | 11,55 | | | 11,85 | 1,18 | 9,95 |
| | 2,5 | 16,75 | 13,89 | 14,67 | | | 15,10 | 1,48 | 9,80 |
| | 3 | 20,33 | 16,88 | 17,88 | | | 18,36 | 1,78 | 9,68 |
| | 4 | 27,12 | 23,05 | 23,95 | | | 24,71 | 2,14 | 8,67 |
| SDS 2,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,13 | 2,90 | 2,99 | 2,78 | 2,47 | 2,85 | 0,25 | 8,87 |
| | 1 | 6,36 | 5,70 | 6,35 | 5,64 | 5,36 | 5,88 | 0,45 | 7,63 |
| | 1,5 | 9,62 | 8,42 | 9,84 | 8,89 | 8,58 | 9,07 | 0,63 | 6,94 |
| | 2 | 12,91 | 11,03 | 13,50 | 12,40 | 11,70 | 12,31 | 0,97 | 7,91 |
| | 2,5 | 16,17 | 13,69 | 17,30 | 15,83 | 14,96 | 15,59 | 1,35 | 8,68 |
| | 3 | 19,43 | 16,37 | 21,15 | 19,20 | 18,29 | 18,89 | 1,75 | 9,26 |
| | 4 | 25,97 | 21,58 | 29,01 | 25,76 | 24,74 | 25,41 | 2,67 | 10,51 |

Preglednica XXV: Delež sproščenega Na-DF v DMB pH 4 z različnimi koncentracijami SDS-a; povprečje, SD, RSD.

| pH=4 | | % sproščenega Na-DF | | | | | | | |
|------------|---------|---------------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|------|---------|
| | čas [h] | 1.paralela | 2.paralela | 3. paralela | 4.paralela | 5. paralela | povprečje | SD | RSD [%] |
| SDS 0,05 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,40 | 0,41 | 0,32 | | | 0,37 | 0,04 | 11,97 |
| | 1 | 0,51 | 0,60 | 0,49 | | | 0,54 | 0,06 | 11,04 |
| | 1,5 | 0,68 | 0,72 | 0,60 | | | 0,67 | 0,06 | 9,27 |
| | 2 | 0,72 | 0,80 | 0,74 | | | 0,75 | 0,04 | 5,60 |
| | 2,5 | 0,81 | 0,94 | 0,81 | | | 0,85 | 0,07 | 8,55 |
| | 3 | 0,98 | 1,03 | 1,03 | | | 1,01 | 0,03 | 2,68 |
| | 4 | 1,12 | 1,24 | 1,27 | | | 1,21 | 0,08 | 6,45 |
| SDS 0,1 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,73 | 0,61 | 0,71 | 0,91 | | 0,74 | 0,12 | 16,58 |
| | 1 | 1,43 | 0,93 | 1,16 | 1,46 | | 1,25 | 0,25 | 20,11 |
| | 1,5 | 2,23 | 1,41 | 1,69 | 2,00 | | 1,83 | 0,36 | 19,50 |
| | 2 | 3,00 | 1,86 | 2,26 | 2,30 | | 2,36 | 0,47 | 20,08 |
| | 2,5 | 3,72 | 2,39 | 3,02 | 2,96 | | 3,02 | 0,54 | 17,95 |
| | 3 | 4,33 | 2,91 | 3,84 | 3,61 | | 3,68 | 0,59 | 16,05 |
| | 4 | 5,66 | 4,06 | 5,25 | 4,88 | | 4,96 | 0,68 | 13,77 |
| SDS 0,5 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,01 | 1,79 | 2,78 | 2,41 | 2,74 | 2,54 | 0,47 | 18,64 |
| | 1 | 6,84 | 4,19 | 5,55 | 5,06 | 6,21 | 5,57 | 1,02 | 18,40 |
| | 1,5 | 10,79 | 7,20 | 8,29 | 8,02 | 9,77 | 8,81 | 1,44 | 16,37 |
| | 2 | 14,71 | 10,17 | 11,00 | 11,00 | 13,11 | 12,00 | 1,87 | 15,55 |
| | 2,5 | 18,58 | 12,92 | 13,75 | 14,02 | 16,27 | 15,11 | 2,30 | 15,23 |
| | 3 | 22,32 | 15,58 | 16,48 | 16,99 | 19,37 | 18,15 | 2,72 | 14,98 |
| | 4 | 29,37 | 20,69 | 21,77 | 22,64 | 25,40 | 23,97 | 3,49 | 14,55 |
| SDS 1,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,57 | 3,13 | 3,40 | | | 3,37 | 0,22 | 6,57 |
| | 1 | 7,89 | 7,05 | 7,25 | | | 7,39 | 0,44 | 5,92 |
| | 1,5 | 11,99 | 10,94 | 11,11 | | | 11,35 | 0,56 | 4,97 |
| | 2 | 16,06 | 14,83 | 14,81 | | | 15,23 | 0,72 | 4,70 |
| | 2,5 | 19,91 | 18,64 | 18,52 | | | 19,02 | 0,77 | 4,05 |
| | 3 | 23,69 | 22,31 | 22,04 | | | 22,68 | 0,88 | 3,90 |
| | 4 | 30,91 | 29,33 | 28,88 | | | 29,71 | 1,06 | 3,58 |
| SDS 2,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,50 | 4,13 | 3,72 | 4,70 | 4,52 | 4,11 | 0,51 | 12,37 |
| | 1 | 7,52 | 11,03 | 8,08 | 10,13 | 9,72 | 9,30 | 1,46 | 15,72 |
| | 1,5 | 11,71 | 17,51 | 12,19 | 15,35 | 14,68 | 14,29 | 2,38 | 16,66 |
| | 2 | 15,70 | 23,40 | 16,39 | 20,23 | 19,53 | 19,05 | 3,11 | 16,34 |
| | 2,5 | 19,57 | 28,54 | 20,36 | 24,54 | 24,15 | 23,43 | 3,62 | 15,43 |
| | 3 | 23,36 | 32,17 | 24,28 | 28,51 | 28,69 | 27,40 | 3,59 | 13,12 |
| | 4 | 30,39 | 40,69 | 31,61 | 35,58 | 37,74 | 35,20 | 4,26 | 12,11 |

Preglednica XXVI: Delež sproščenega Na-DF v DMB pH 5 z različno koncentracijo SDS-a; povprečje, SD, RSD

| pH=5 | | % sproščenega Na-DF | | | | | | |
|------------|---------|---------------------|------------|-------------|------------|-----------|------|---------|
| | čas [h] | 1.paralela | 2.paralela | 3. paralela | 4.paralela | povprečje | SD | RSD [%] |
| SDS 0,05 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 2,16 | 2,20 | 2,25 | | 2,21 | 0,05 | 2,04 |
| | 1 | 3,06 | 2,91 | 3,09 | | 3,02 | 0,09 | 3,14 |
| | 1,5 | 3,75 | 3,48 | 3,75 | | 3,66 | 0,16 | 4,30 |
| | 2 | 4,48 | 4,19 | 4,31 | | 4,33 | 0,14 | 3,34 |
| | 2,5 | 4,98 | 4,47 | 4,86 | | 4,77 | 0,27 | 5,61 |
| | 3 | 5,32 | 4,87 | 5,32 | | 5,17 | 0,26 | 4,98 |
| SDS 0,1 % | 4 | 6,21 | 5,75 | 6,24 | | 6,06 | 0,27 | 4,51 |
| | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,29 | 2,52 | 2,63 | 2,76 | 2,80 | 0,34 | 12,12 |
| | 1 | 5,18 | 4,05 | 4,26 | 4,45 | 4,49 | 0,49 | 10,95 |
| | 1,5 | 6,98 | 5,50 | 6,02 | 6,00 | 6,13 | 0,62 | 10,11 |
| | 2 | 8,97 | 6,98 | 7,91 | 7,64 | 7,88 | 0,83 | 10,50 |
| | 2,5 | 10,79 | 8,42 | 9,82 | 9,28 | 9,58 | 0,99 | 10,35 |
| SDS 0,5 % | 3 | 12,68 | 10,03 | 11,84 | 11,01 | 11,39 | 1,14 | 9,96 |
| | 4 | 16,25 | 12,82 | 15,58 | 13,51 | 14,54 | 1,64 | 11,25 |
| | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,46 | 3,51 | 3,16 | 3,35 | 3,37 | 0,15 | 4,55 |
| | 1 | 7,02 | 6,68 | 5,77 | 6,59 | 6,51 | 0,53 | 8,14 |
| | 1,5 | 10,58 | 9,87 | 8,46 | 9,98 | 9,73 | 0,90 | 9,23 |
| | 2 | 14,14 | 13,06 | 11,09 | 13,26 | 12,89 | 1,29 | 9,99 |
| SDS 1,0 % | 2,5 | 17,47 | 16,04 | 13,67 | 16,43 | 15,90 | 1,60 | 10,08 |
| | 3 | 20,57 | 18,85 | 16,22 | 19,50 | 18,79 | 1,85 | 9,87 |
| | 4 | 25,93 | 24,15 | 20,94 | 25,36 | 24,10 | 2,23 | 9,25 |
| | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 4,49 | 5,44 | 5,72 | 4,75 | 5,10 | 0,58 | 11,31 |
| | 1 | 8,32 | 10,90 | 11,21 | 9,34 | 9,94 | 1,36 | 13,66 |
| | 1,5 | 12,25 | 16,14 | 16,26 | 13,64 | 14,57 | 1,97 | 13,49 |
| SDS 2,0 % | 2 | 15,90 | 21,07 | 20,80 | 17,77 | 18,89 | 2,49 | 13,19 |
| | 2,5 | 19,46 | 25,68 | 25,00 | 21,71 | 22,96 | 2,91 | 12,66 |
| | 3 | 22,87 | 29,92 | 29,01 | 25,55 | 26,84 | 3,25 | 12,10 |
| | 4 | 29,33 | 37,70 | 36,01 | 32,88 | 33,98 | 3,69 | 10,86 |
| | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 6,30 | 5,49 | 5,28 | | 5,69 | 0,54 | 9,49 |
| | 1 | 12,21 | 10,70 | 10,88 | | 11,26 | 0,82 | 7,32 |
| SDS 4,0 % | 1,5 | 17,89 | 15,82 | 16,09 | | 16,60 | 1,12 | 6,77 |
| | 2 | 22,86 | 20,78 | 20,86 | | 21,50 | 1,18 | 5,47 |
| | 2,5 | 27,76 | 25,66 | 25,31 | | 26,24 | 1,32 | 5,05 |
| | 3 | 32,43 | 30,25 | 29,54 | | 30,74 | 1,51 | 4,90 |
| | 4 | 40,79 | 39,00 | 37,09 | | 38,96 | 1,85 | 4,76 |

4.4.3 TWEEN® 20

Preglednice XXVII, XXVIII in XXIX vsebujejo podatke o deležu sproščenega natrijevega diklofenakata v DMB pri pH vrednostih 3, 4 in 5 z različno koncentracijo Tween®-a 20. Poleg deleža sproščenega natrijevega diklofenakata v različnih časovnih točkah smo izračunali še povprečje, standardno deviacijo in relativni standardni odklon.

Preglednica XXVII: Delež sproščenega Na-DF v DMB pH 3 z različno koncentracijo Tween®-a20; povprečje, SD, RSD.

| pH=3 | čas [h] | % sproščenega Na-DF | | | povprečje | SD | RSD [%] |
|------------------|---------|---------------------|------------|------------|-----------|------|---------|
| | | 1.paralela | 2.paralela | 3.paralela | | | |
| Tween® 20 0,05 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,12 | 0,14 | 0,09 | 0,11 | 0,03 | 22,94 |
| | 1 | 0,24 | 0,29 | 0,26 | 0,26 | 0,03 | 10,76 |
| | 1,5 | 0,39 | 0,52 | 0,39 | 0,43 | 0,07 | 17,00 |
| | 2 | 0,66 | 0,76 | 0,61 | 0,68 | 0,07 | 10,74 |
| | 2,5 | 0,82 | 0,93 | 0,78 | 0,84 | 0,08 | 9,28 |
| | 3 | 1,04 | 1,13 | 0,98 | 1,05 | 0,07 | 6,95 |
| | 4 | 1,51 | 1,69 | 1,50 | 1,57 | 0,11 | 7,00 |
| Tween® 20 0,5 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,47 | 0,32 | 0,37 | 0,39 | 0,08 | 19,55 |
| | 1 | 0,77 | 0,57 | 0,64 | 0,66 | 0,10 | 15,10 |
| | 1,5 | 1,23 | 0,91 | 1,04 | 1,06 | 0,16 | 15,13 |
| | 2 | 1,68 | 1,35 | 1,46 | 1,50 | 0,17 | 11,04 |
| | 2,5 | 2,24 | 1,80 | 1,89 | 1,98 | 0,23 | 11,59 |
| | 3 | 2,75 | 2,31 | 2,29 | 2,45 | 0,26 | 10,64 |
| | 4 | 3,97 | 3,40 | 3,27 | 3,55 | 0,37 | 10,45 |
| Tween® 20 1,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,43 | 0,35 | 0,35 | 0,37 | 0,05 | 13,44 |
| | 1 | 0,83 | 0,68 | 0,75 | 0,75 | 0,08 | 10,16 |
| | 1,5 | 1,34 | 1,07 | 1,19 | 1,20 | 0,14 | 11,23 |
| | 2 | 1,96 | 1,60 | 1,75 | 1,77 | 0,18 | 10,37 |
| | 2,5 | 2,51 | 2,15 | 2,30 | 2,32 | 0,18 | 7,85 |
| | 3 | 3,17 | 2,79 | 2,87 | 2,94 | 0,20 | 6,72 |
| | 4 | 4,46 | 4,13 | 4,51 | 4,37 | 0,21 | 4,76 |
| Tween® 20 2,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,45 | 0,36 | 0,49 | 0,43 | 0,07 | 15,63 |
| | 1 | 0,88 | 0,78 | 1,03 | 0,89 | 0,12 | 13,93 |
| | 1,5 | 1,40 | 1,37 | 1,93 | 1,57 | 0,32 | 20,32 |
| | 2 | 1,99 | 2,12 | 2,28 | 2,13 | 0,14 | 6,72 |
| | 2,5 | 2,66 | 2,84 | 3,08 | 2,86 | 0,21 | 7,34 |
| | 3 | 3,41 | 3,64 | 3,71 | 3,59 | 0,16 | 4,45 |
| | 4 | 5,02 | 5,39 | 5,13 | 5,18 | 0,19 | 3,65 |

Preglednica XXVIII: Delež sproščenega Na-DF v DMB pH 4 z različno koncentracijo Tween®-a20; povprečje, SD, RSD.

| pH=4 | čas [h] | % sproščenega Na-DF | | | | povprečje | SD | RSD [%] |
|------------------|------------|---------------------|------------|------------|------------|-----------|------|---------|
| | | 1.paralela | 2.paralela | 3.paralela | 4.paralela | | | |
| Tween® 20 0,05 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,63 | 0,81 | 0,60 | 0,65 | 0,67 | 0,09 | 13,96 |
| | 1 | 0,83 | 1,15 | 0,82 | 0,84 | 0,91 | 0,16 | 17,47 |
| | 1,5 | 1,16 | 1,63 | 0,99 | 1,10 | 1,22 | 0,28 | 23,13 |
| | 2 | 1,44 | 2,10 | 1,26 | 1,45 | 1,56 | 0,37 | 23,73 |
| | 2,5 | 1,77 | 2,37 | 1,54 | 1,73 | 1,85 | 0,36 | 19,55 |
| | 3 | 2,18 | 2,62 | 1,89 | 2,07 | 2,19 | 0,31 | 14,13 |
| | 4 | 2,70 | 3,42 | 2,64 | 2,70 | 2,86 | 0,37 | 12,91 |
| Tween® 20 0,5 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,39 | 0,44 | 0,40 | | 0,41 | 0,03 | 6,35 |
| | 1 | 0,75 | 0,80 | 0,68 | | 0,74 | 0,06 | 8,48 |
| | 1,5 | 1,14 | 1,15 | 1,09 | | 1,13 | 0,03 | 2,61 |
| | 2 | 1,65 | 1,70 | 1,45 | | 1,60 | 0,13 | 8,22 |
| | 2,5 | 2,25 | 2,21 | 1,95 | | 2,13 | 0,16 | 7,67 |
| | 3 | 2,84 | 2,88 | 2,50 | | 2,74 | 0,21 | 7,63 |
| | 4 | 4,01 | 4,14 | 3,62 | | 3,93 | 0,27 | 6,88 |
| Tween® 20 1,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,64 | 0,76 | 0,70 | | 0,70 | 0,06 | 8,93 |
| | 1 | 1,06 | 1,32 | 1,18 | | 1,19 | 0,13 | 10,79 |
| | 1,5 | 1,65 | 1,74 | 1,85 | | 1,75 | 0,10 | 5,80 |
| | 2 | 2,45 | 2,40 | 2,52 | | 2,45 | 0,06 | 2,47 |
| | 2,5 | 3,08 | 3,10 | 3,32 | | 3,17 | 0,13 | 4,14 |
| | 3 | 3,86 | 3,91 | 4,15 | | 3,97 | 0,16 | 3,91 |
| | 4 | 5,39 | 5,51 | 6,03 | | 5,64 | 0,34 | 6,05 |
| Tween® 20 2,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,99 | 0,94 | 0,77 | | 0,90 | 0,12 | 13,00 |
| | 1 | 1,55 | 1,55 | 1,20 | | 1,43 | 0,20 | 13,96 |
| | 1,5 | 2,20 | 2,11 | 1,74 | | 2,02 | 0,24 | 11,92 |
| | 2 | 2,94 | 2,88 | 2,34 | | 2,72 | 0,33 | 12,14 |
| | 2,5 | 3,74 | 3,71 | 3,17 | | 3,54 | 0,32 | 9,11 |
| | 3 | 4,63 | 4,68 | 4,12 | | 4,48 | 0,31 | 6,99 |
| | 4 | 6,55 | 6,69 | 5,82 | | 6,35 | 0,47 | 7,34 |

Preglednica XXIX: Delež sproščenega Na-DF v DMB pH 5 z različno koncentracijo Tween®-a20; povprečje, SD, RSD.

| pH=5 | | % sproščenega Na-DF | | | | | | |
|------------------|---------|---------------------|------------|------------|------------|-----------|------|---------|
| | čas [h] | 1.paralela | 2.paralela | 3.paralela | 4.paralela | povprečje | SD | RSD [%] |
| Tween® 20 0,05 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 2,00 | 1,84 | 1,84 | 1,66 | 1,84 | 0,14 | 7,44 |
| | 1 | 2,56 | 2,62 | 2,48 | 2,22 | 2,47 | 0,18 | 7,19 |
| | 1,5 | 3,22 | 3,53 | 3,13 | 2,81 | 3,17 | 0,29 | 9,25 |
| | 2 | 3,82 | 4,32 | 3,81 | 3,39 | 3,84 | 0,38 | 10,00 |
| | 2,5 | 4,48 | 5,14 | 4,47 | 4,09 | 4,54 | 0,44 | 9,63 |
| | 3 | 5,16 | 6,02 | 5,18 | 4,64 | 5,25 | 0,57 | 10,90 |
| | 4 | 6,40 | 7,74 | 6,50 | 5,81 | 6,61 | 0,81 | 12,26 |
| Tween® 20 0,5 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 1,69 | 1,69 | 1,50 | | 1,63 | 0,11 | 6,64 |
| | 1 | 2,31 | 2,41 | 2,08 | | 2,27 | 0,17 | 7,34 |
| | 1,5 | 3,12 | 3,17 | 2,75 | | 3,01 | 0,23 | 7,62 |
| | 2 | 3,92 | 3,87 | 3,49 | | 3,76 | 0,24 | 6,27 |
| | 2,5 | 4,91 | 4,79 | 4,33 | | 4,67 | 0,31 | 6,61 |
| | 3 | 5,87 | 5,67 | 5,26 | | 5,60 | 0,31 | 5,60 |
| | 4 | 7,73 | 7,46 | 6,91 | | 7,37 | 0,42 | 5,71 |
| Tween® 20 1,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 1,83 | 1,47 | 1,72 | | 1,67 | 0,18 | 10,80 |
| | 1 | 2,63 | 1,86 | 2,48 | | 2,32 | 0,41 | 17,48 |
| | 1,5 | 3,29 | 2,59 | 3,16 | | 3,01 | 0,37 | 12,38 |
| | 2 | 4,23 | 3,33 | 3,93 | | 3,83 | 0,46 | 11,97 |
| | 2,5 | 5,06 | 4,07 | 4,88 | | 4,67 | 0,53 | 11,32 |
| | 3 | 6,00 | 5,08 | 5,78 | | 5,62 | 0,48 | 8,59 |
| | 4 | 8,11 | 7,03 | 7,67 | | 7,60 | 0,54 | 7,13 |
| Tween® 20 2,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 1,97 | 2,22 | 1,86 | | 2,02 | 0,18 | 9,13 |
| | 1 | 2,91 | 3,02 | 2,70 | | 2,88 | 0,16 | 5,57 |
| | 1,5 | 3,55 | 3,74 | 3,57 | | 3,62 | 0,10 | 2,83 |
| | 2 | 4,46 | 4,63 | 4,45 | | 4,51 | 0,10 | 2,29 |
| | 2,5 | 5,44 | 5,41 | 5,37 | | 5,41 | 0,03 | 0,63 |
| | 3 | 6,47 | 6,27 | 6,30 | | 6,35 | 0,10 | 1,64 |
| | 4 | 7,99 | 8,19 | 8,12 | | 8,10 | 0,10 | 1,24 |

4.4.4 TWEEN® 80

Preglednici XXX in XXXI prikazujeta delež sproščenega natrijevega diklofenakata v določenih časovnih točkah v DMB pri pH 3 in 4, s koncentracijo Tween®-a 80 0,05 % in 2 %. V vsakem mediju smo izvedli 2 paraleli, izračunali povprečje, standardno deviacijo (SD) in relativni standardni odklon (RSD).

Preglednica XXX: Delež sproščenega Na-DF v DMB pH 3 s koncentracijo Tween-a 80 0,05 % in 2 %; povprečje, SD, RSD.

| pH=3 | čas [h] | % sproščenega Na-DF | | povprečje | SD | RSD [%] |
|------------------|---------|---------------------|------------|-----------|------|---------|
| | | 1.paralela | 2.paralela | | | |
| Tween® 80 0,05 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,28 | 0,26 | 0,27 | 0,02 | 6,23 |
| | 1 | 0,46 | 0,37 | 0,42 | 0,07 | 16,47 |
| | 1,5 | 0,63 | 0,55 | 0,59 | 0,06 | 10,48 |
| | 2 | 0,86 | 0,79 | 0,83 | 0,05 | 5,63 |
| | 2,5 | 1,11 | 0,92 | 1,02 | 0,13 | 12,58 |
| | 3 | 1,43 | 1,15 | 1,29 | 0,20 | 15,34 |
| | 4 | 2,07 | 1,56 | 1,81 | 0,36 | 19,91 |
| Tween® 80 2,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,68 | 1,20 | 0,94 | 0,37 | 38,98 |
| | 1 | 1,32 | 1,35 | 1,33 | 0,02 | 1,85 |
| | 1,5 | 2,25 | 1,86 | 2,05 | 0,28 | 13,74 |
| | 2 | 3,04 | 2,52 | 2,78 | 0,37 | 13,13 |
| | 2,5 | 3,86 | 3,28 | 3,57 | 0,41 | 11,56 |
| | 3 | 4,71 | 4,17 | 4,44 | 0,38 | 8,56 |
| | 4 | 6,79 | 6,34 | 6,56 | 0,32 | 4,91 |

Preglednica XXXI: Delež sproščenega Na-DF v DMB pH 4 s koncentracijo Tween®-a 80 0,05 % in 2 %; povprečje, SD, RSD.

| pH=4 | čas [h] | % sproščenega Na-DF | | povprečje | SD | RSD [%] |
|------------------|---------|---------------------|------------|-----------|------|---------|
| | | 1.paralela | 2.paralela | | | |
| Tween® 80 0,05 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,66 | 0,68 | 0,67 | 0,02 | 2,56 |
| | 1 | 0,90 | 1,00 | 0,95 | 0,07 | 7,47 |
| | 1,5 | 1,05 | 1,30 | 1,17 | 0,17 | 14,56 |
| | 2 | 1,27 | 1,38 | 1,33 | 0,08 | 6,00 |
| | 2,5 | 1,45 | 1,62 | 1,54 | 0,12 | 7,51 |
| | 3 | 1,74 | 1,90 | 1,82 | 0,12 | 6,37 |
| | 4 | 2,38 | 2,47 | 2,42 | 0,07 | 2,71 |
| Tween® 80 2,0 % | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,96 | 0,85 | 0,91 | 0,08 | 8,34 |
| | 1 | 1,87 | 1,93 | 1,90 | 0,04 | 2,17 |
| | 1,5 | 2,90 | 3,02 | 2,96 | 0,09 | 3,04 |
| | 2 | 4,07 | 4,26 | 4,17 | 0,14 | 3,27 |
| | 2,5 | 5,37 | 5,65 | 5,51 | 0,20 | 3,56 |
| | 3 | 6,66 | 7,15 | 6,90 | 0,35 | 5,06 |
| | 4 | 9,30 | 10,39 | 9,85 | 0,77 | 7,80 |

4.4.5 UČINKOVITOST POVRŠINSKO AKTIVNE SNOVI PRI SPROŠČANJU

NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA

Učinkovitost PAS smo izračunali z uporabo rezultatov o sproščanju natrijevega diklofenakata, pridobljenih v poskusih sproščanja z uteževalci. Učinkovitost PAS smo definirali kot razmerje med povprečno vrednostjo deleža sproščenega natrijevega diklofenakata v DMB določene pH vrednosti z dodano PAS ter povprečno vrednostjo deleža sproščenega natrijevega diklofenakata v samem DMB iste pH vrednosti. Preglednica XXXII prikazuje učinkovitosti različnih koncentracij PAS v DMB različnih pH vrednosti v 7 časovnih točkah.

Preglednica XXXII: Učinkovitost PAS v DMB pH 3, 4 in 5 pri različnih koncentracijah SDS-a in Tween®-a 20

| | | učinkovitost PAS | | | | | | | | | |
|------------|-------------------|------------------|--------|-------|------------------|-------------------|--------|-------|-------|--|--|
| MEDIJ | časovna točka [h] | pH = 3 | pH=4 | pH=5 | MEDIJ | časovna točka [h] | pH = 3 | pH=4 | pH=5 | | |
| SDS 0,05 % | 0,5 | 1,028 | 0,503 | 0,602 | Tween® 20 0,05 % | 0,5 | 0,355 | 0,899 | 0,517 | | |
| | 1 | 0,992 | 0,449 | 0,587 | | 1 | 0,485 | 0,761 | 0,496 | | |
| | 1,5 | 0,868 | 0,459 | 0,586 | | 1,5 | 0,595 | 0,841 | 0,528 | | |
| | 2 | 0,874 | 0,431 | 0,609 | | 2 | 0,731 | 0,892 | 0,560 | | |
| | 2,5 | 0,875 | 0,423 | 0,596 | | 2,5 | 0,731 | 0,918 | 0,587 | | |
| | 3 | 0,841 | 0,438 | 0,593 | | 3 | 0,753 | 0,945 | 0,625 | | |
| | 4 | 0,830 | 0,424 | 0,604 | | 4 | 0,878 | 1,004 | 0,685 | | |
| | 0,5 | 0,982 | 0,994 | 0,763 | | 0,5 | 1,212 | 0,548 | 0,444 | | |
| | 1 | 0,834 | 1,042 | 0,871 | | 1 | 1,225 | 0,621 | 0,440 | | |
| | 1,5 | 0,811 | 1,265 | 0,982 | | 1,5 | 1,457 | 0,777 | 0,483 | | |
| | 2 | 0,950 | 1,348 | 1,107 | | 2 | 1,617 | 0,914 | 0,529 | | |
| | 2,5 | 0,888 | 1,500 | 1,197 | | 2,5 | 1,712 | 1,058 | 0,584 | | |
| | 3 | 0,861 | 1,586 | 1,306 | | 3 | 1,763 | 1,184 | 0,642 | | |
| | 4 | 0,912 | 1,741 | 1,449 | | 4 | 1,987 | 1,378 | 0,734 | | |
| SDS 0,5 % | 0,5 | 3,178 | 3,416 | 0,922 | | 0,5 | 1,172 | 0,942 | 0,456 | | |
| | 1 | 4,553 | 4,659 | 1,267 | | 1 | 1,392 | 0,993 | 0,451 | | |
| | 1,5 | 5,570 | 6,076 | 1,561 | | 1,5 | 1,656 | 1,203 | 0,483 | | |
| | 2 | 6,265 | 6,858 | 1,813 | | 2 | 1,910 | 1,403 | 0,539 | | |
| | 2,5 | 6,570 | 7,495 | 1,988 | | 2,5 | 2,010 | 1,570 | 0,584 | | |
| | 3 | 6,787 | 7,832 | 2,154 | | 3 | 2,114 | 1,715 | 0,644 | | |
| | 4 | 7,355 | 8,409 | 2,401 | | 4 | 2,446 | 1,980 | 0,757 | | |
| | 0,5 | 8,362 | 4,519 | 1,423 | | 0,5 | 1,351 | 1,207 | 0,550 | | |
| | 1 | 10,420 | 6,184 | 1,970 | | 1 | 1,659 | 1,200 | 0,559 | | |
| | 1,5 | 11,980 | 7,823 | 2,385 | | 1,5 | 2,156 | 1,390 | 0,580 | | |
| | 2 | 12,797 | 8,707 | 2,706 | | 2 | 2,299 | 1,555 | 0,634 | | |
| | 2,5 | 13,086 | 9,438 | 2,922 | | 2,5 | 2,478 | 1,757 | 0,676 | | |
| | 3 | 13,200 | 9,789 | 3,125 | | 3 | 2,579 | 1,932 | 0,728 | | |
| | 4 | 13,841 | 10,421 | 3,421 | | 4 | 2,900 | 2,229 | 0,807 | | |
| SDS 1,0 % | 0,5 | 9,280 | 5,524 | 1,550 | | | | | | | |
| | 1 | 11,361 | 7,775 | 2,187 | | | | | | | |
| | 1,5 | 13,017 | 9,850 | 2,661 | | | | | | | |
| | 2 | 13,861 | 10,890 | 3,022 | | | | | | | |
| | 2,5 | 14,096 | 11,625 | 3,279 | | | | | | | |
| | 3 | 14,176 | 11,827 | 3,523 | | | | | | | |
| | 4 | 14,880 | 12,349 | 3,880 | | | | | | | |
| SDS 2,0 % | 0,5 | | | | | | | | | | |
| | 1 | | | | | | | | | | |
| | 1,5 | | | | | | | | | | |
| | 2 | | | | | | | | | | |
| | 2,5 | | | | | | | | | | |
| | 3 | | | | | | | | | | |
| | 4 | | | | | | | | | | |

4.5 TESTIRANJE SPROŠČANJA Z VMESNIM TEHTANJEM TABLET

Pri testiranju sproščanja z vmesnim tehtanjem tablet smo v prvih poskusih tablete tehtali v 5 časovnih točkah, in sicer pred začetkom poskusa in 1 h, 2 h, 3 h in 4 h po začetku poskusa. Ker smo želeli videti, kdaj se masa tablete začne zmanjševati, smo ostale poskuse podaljšali na 8 ur in tehtali tablete ob vsaki uri, nato pa jih pustili še čez noč in jih stehtali naslednje jutro po cca 23 urah od začetka poskusa. Teste sproščanja smo izvedli v 3 paralelah v DMB pH 3 z različnimi koncentracijami dodane PAS ter v samem pufru. Naknadno smo izračunali še relativno spremembo mase tablet (*enačba (4)*). Navedeni rezultati so podani v preglednici XXXIII, izračunali smo še povprečje vrednosti, standardno deviacijo in relativni standardni odklon.

Preglednica XXXIII: Mase tablet v DMB pH 3 z različnimi koncentracijami PAS (SDS ali Tween® 20) in relativna sprememba mase tablet v 3 paralelnih poskusih (P); povprečja vrednosti, SD, RSD. Preglednica XXXII se nadaljuje na naslednji strani.

| | | Masa tablete [g] | | | | | | Relativna sprememba mase tablet [%] | | | | | | | |
|------------|---------|------------------|------|------|-----------|------|---------|-------------------------------------|------|------|-----------|------|---------|--|--|
| | čas [h] | 1.P | 2. P | 3.P | povprečje | SD | RSD [%] | 1. P | 2.P | 3.P | povprečje | SD | RSD [%] | | |
| DMB | 0 | 0,40 | 0,40 | 0,39 | 0,39 | 0,00 | 0,30 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 1 | 0,76 | 0,85 | 0,79 | 0,80 | 0,04 | 5,27 | 1,93 | 2,14 | 2,01 | 2,03 | 0,10 | 5,17 | | |
| | 2 | 0,91 | 1,01 | 0,97 | 0,96 | 0,05 | 5,06 | 2,30 | 2,55 | 2,46 | 2,44 | 0,12 | 5,06 | | |
| | 3 | 1,08 | 1,15 | 1,10 | 1,11 | 0,04 | 3,23 | 2,72 | 2,90 | 2,81 | 2,81 | 0,09 | 3,16 | | |
| | 4 | 1,17 | 1,25 | 1,24 | 1,22 | 0,04 | 3,36 | 2,97 | 3,16 | 3,14 | 3,09 | 0,11 | 3,44 | | |
| | 5 | | 1,34 | 1,34 | | | | | | 3,41 | 3,41 | | | | |
| | 6 | | 1,41 | 1,41 | | | | | | 3,58 | 3,58 | | | | |
| | 7 | | 1,50 | 1,50 | | | | | | 3,82 | 3,82 | | | | |
| | 8 | | 1,61 | 1,61 | | | | | | 4,10 | 4,10 | | | | |
| | 23,5 | | 2,39 | 2,39 | | | | | | 6,08 | 6,08 | | | | |
| SDS 0,05 % | 0 | 0,40 | 0,40 | 0,40 | 0,40 | 0,00 | 0,05 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 1 | 0,81 | 0,86 | 0,82 | 0,83 | 0,02 | 2,97 | 2,05 | 2,16 | 2,06 | 2,09 | 0,06 | 2,96 | | |
| | 2 | 1,03 | 1,07 | 1,01 | 1,03 | 0,03 | 3,05 | 2,59 | 2,70 | 2,55 | 2,61 | 0,08 | 3,02 | | |
| | 3 | 1,20 | 1,21 | 1,19 | 1,20 | 0,01 | 0,75 | 3,04 | 3,06 | 3,02 | 3,04 | 0,02 | 0,71 | | |
| | 4 | 1,30 | 1,33 | 1,33 | 1,32 | 0,02 | 1,47 | 3,28 | 3,36 | 3,37 | 3,34 | 0,05 | 1,51 | | |
| | 5 | | 1,43 | 1,43 | | | | | | 3,61 | 3,61 | | | | |
| | 6 | | 1,50 | 1,50 | | | | | | 3,78 | 3,78 | | | | |
| | 7 | | 1,60 | 1,60 | | | | | | 4,04 | 4,04 | | | | |
| | 8 | | 1,66 | 1,66 | | | | | | 4,19 | 4,19 | | | | |
| | 22,5 | | 2,18 | 2,18 | | | | | | 5,52 | 5,52 | | | | |
| SDS 0,1 % | 0 | 0,40 | 0,40 | 0,40 | 0,40 | 0,00 | 0,25 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 1 | 0,83 | 0,83 | 0,80 | 0,82 | 0,02 | 2,20 | 2,09 | 2,08 | 2,01 | 2,06 | 0,04 | 1,97 | | |
| | 2 | 1,07 | 1,02 | 0,99 | 1,03 | 0,04 | 3,46 | 2,67 | 2,56 | 2,51 | 2,58 | 0,09 | 3,30 | | |
| | 3 | 1,20 | 1,19 | 1,16 | 1,19 | 0,02 | 2,01 | 3,02 | 3,00 | 2,92 | 2,98 | 0,05 | 1,78 | | |
| | 4 | 1,35 | 1,33 | 1,31 | 1,33 | 0,02 | 1,52 | 3,39 | 3,33 | 3,31 | 3,34 | 0,05 | 1,37 | | |
| | 5 | 1,46 | 1,44 | 1,42 | 1,44 | 0,02 | 1,38 | 3,66 | 3,62 | 3,58 | 3,62 | 0,04 | 1,18 | | |
| | 6 | 1,56 | 1,55 | 1,54 | 1,55 | 0,01 | 0,57 | 3,91 | 3,88 | 3,88 | 3,89 | 0,02 | 0,39 | | |
| | 7 | 1,64 | 1,62 | 1,60 | 1,62 | 0,02 | 1,03 | 4,11 | 4,07 | 4,04 | 4,07 | 0,03 | 0,85 | | |
| | 8 | 1,74 | 1,72 | | 1,73 | 0,02 | 1,10 | 4,38 | 4,30 | | 4,34 | 0,05 | 1,17 | | |
| | 22,7 | 2,55 | 2,48 | 2,50 | 2,51 | 0,04 | 1,45 | 6,40 | 6,23 | 6,29 | 6,31 | 0,09 | 1,44 | | |
| SDS 0,5 % | 0 | 0,40 | 0,40 | 0,40 | 0,40 | 0,00 | 0,21 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 1 | 0,75 | 0,72 | 0,73 | 0,73 | 0,02 | 2,56 | 1,90 | 1,81 | 1,85 | 1,85 | 0,05 | 2,59 | | |
| | 2 | 0,88 | 0,86 | 0,86 | 0,87 | 0,01 | 1,18 | 2,22 | 2,17 | 2,18 | 2,19 | 0,03 | 1,14 | | |
| | 3 | 1,01 | 0,94 | 0,94 | 0,96 | 0,04 | 4,15 | 2,55 | 2,36 | 2,39 | 2,43 | 0,10 | 4,11 | | |
| | 4 | 1,05 | 0,97 | 1,00 | 1,01 | 0,04 | 3,90 | 2,65 | 2,45 | 2,54 | 2,55 | 0,10 | 3,93 | | |
| | 5 | 1,09 | 1,00 | 1,04 | 1,04 | 0,04 | 4,26 | 2,75 | 2,52 | 2,63 | 2,63 | 0,11 | 4,30 | | |
| | 6 | 1,12 | 1,05 | 1,12 | 1,09 | 0,04 | 3,81 | 2,83 | 2,64 | 2,83 | 2,76 | 0,11 | 3,95 | | |
| | 7 | 1,14 | 1,04 | 1,15 | 1,11 | 0,06 | 5,52 | 2,88 | 2,61 | 2,90 | 2,80 | 0,16 | 5,67 | | |
| | 8 | 1,17 | 1,04 | | 1,10 | 0,09 | 8,26 | 2,95 | 2,62 | | 2,78 | 0,23 | 8,33 | | |
| | 22,5 | 0,31 | 0,36 | 0,44 | 0,37 | 0,07 | 17,94 | 0,79 | 0,91 | 1,13 | 0,94 | 0,17 | 18,12 | | |
| SDS 1,0 % | 0 | 0,40 | 0,40 | 0,41 | 0,40 | 0,00 | 1,22 | 1,00 | 1,00 | 1,02 | 1,01 | 0,01 | 1,25 | | |
| | 1 | 0,72 | 0,73 | 0,71 | 0,72 | 0,01 | 1,88 | 1,80 | 1,82 | 1,78 | 1,80 | 0,02 | 1,14 | | |
| | 2 | 0,85 | 0,84 | 0,82 | 0,84 | 0,01 | 1,72 | 2,14 | 2,08 | 2,06 | 2,09 | 0,04 | 1,94 | | |
| | 3 | 0,95 | 0,90 | 0,90 | 0,92 | 0,03 | 3,33 | 2,40 | 2,24 | 2,26 | 2,30 | 0,09 | 3,90 | | |
| | 4 | 0,99 | 0,96 | 0,96 | 0,97 | 0,02 | 2,02 | 2,50 | 2,37 | 2,42 | 2,43 | 0,07 | 2,71 | | |
| | 5 | 1,01 | 1,02 | 1,01 | 1,01 | 0,01 | 0,51 | 2,55 | 2,51 | 2,52 | 2,53 | 0,02 | 0,70 | | |
| | 6 | 1,02 | 1,05 | 1,00 | 1,02 | 0,03 | 2,73 | 2,56 | 2,60 | 2,50 | 2,55 | 0,05 | 1,97 | | |
| | 7 | 1,03 | 1,01 | 0,93 | 0,99 | 0,05 | 5,28 | 2,58 | 2,49 | 2,33 | 2,47 | 0,13 | 5,17 | | |
| | 8 | | | | 0,92 | 0,92 | | | | 2,30 | 2,30 | | | | |
| | 22,5 | 0,09 | 0,21 | 0,19 | 0,16 | 0,07 | 39,65 | 0,23 | 0,52 | 0,48 | 0,41 | 0,16 | 39,17 | | |
| SDS 2,0 % | 0 | 0,40 | 0,39 | 0,40 | 0,40 | 0,00 | 0,58 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 1 | 0,70 | 0,73 | 0,67 | 0,70 | 0,03 | 4,43 | 1,74 | 1,86 | 1,69 | 1,76 | 0,09 | 4,90 | | |
| | 2 | 0,78 | 0,78 | 0,77 | 0,78 | 0,01 | 0,93 | 1,96 | 1,99 | 1,94 | 1,97 | 0,02 | 1,26 | | |
| | 3 | 0,84 | 0,86 | 0,80 | 0,83 | 0,03 | 3,70 | 2,11 | 2,18 | 2,01 | 2,10 | 0,08 | 4,04 | | |
| | 4 | 0,88 | 0,93 | 0,86 | 0,89 | 0,04 | 4,32 | 2,20 | 2,37 | 2,16 | 2,24 | 0,11 | 4,84 | | |
| | 5 | | | | 0,86 | 0,86 | | | | 2,15 | 2,15 | | | | |
| | 6 | | | | 0,83 | 0,83 | | | | 2,09 | 2,09 | | | | |
| | 7 | | | | 0,84 | 0,84 | | | | 2,11 | 2,11 | | | | |
| | 8 | | | | 0,73 | 0,73 | | | | 1,83 | 1,83 | | | | |

| | | Masa tablete [g] | | | | | | Relativna sprememba mase tablet [%] | | | | | | | |
|------------------|---------|------------------|------|------|-----------|------|---------|-------------------------------------|------|------|-----------|------|---------|------|------|
| | čas [h] | 1.P | 2. P | 3.P | povprečje | SD | RSD [%] | 1. P | 2.P | 3.P | povprečje | SD | RSD [%] | | |
| Tween® 20 0,05 % | 0 | 0,40 | 0,39 | 0,40 | 0,40 | 0,00 | 0,41 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 1 | 0,86 | 0,82 | 0,82 | 0,83 | 0,03 | 3,33 | 2,17 | 2,07 | 2,06 | 2,10 | 0,06 | 2,94 | | |
| | 2 | 1,05 | 1,05 | 1,01 | 1,03 | 0,02 | 2,40 | 2,64 | 2,66 | 2,54 | 2,61 | 0,06 | 2,35 | | |
| | 3 | 1,20 | 1,17 | 1,18 | 1,18 | 0,01 | 0,99 | 3,01 | 2,98 | 2,99 | 2,99 | 0,02 | 0,57 | | |
| | 4 | 1,29 | 1,25 | 1,28 | 1,27 | 0,02 | 1,72 | 3,24 | 3,17 | 3,24 | 3,22 | 0,04 | 1,38 | | |
| | 5 | | | 1,37 | 1,37 | | | | | | 3,46 | 3,46 | | | |
| | 6 | | | 1,44 | 1,44 | | | | | | 3,63 | 3,63 | | | |
| | 7 | | | 1,51 | 1,51 | | | | | | 3,83 | 3,83 | | | |
| | 8 | | | 1,59 | 1,59 | | | | | | 4,01 | 4,01 | | | |
| | 22,5 | | | 2,14 | 2,14 | | | | | | 5,41 | 5,41 | | | |
| Tween® 20 2,0 % | 0 | 0,40 | 0,40 | 0,40 | 0,40 | 0,00 | 0,28 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 1 | 0,82 | 0,91 | 0,85 | 0,86 | 0,05 | 5,22 | 2,08 | 2,31 | 2,14 | 2,18 | 0,12 | 5,32 | | |
| | 2 | 1,00 | 1,06 | 1,01 | 1,02 | 0,04 | 3,43 | 2,52 | 2,69 | 2,55 | 2,58 | 0,09 | 3,54 | | |
| | 3 | 1,11 | 1,18 | 1,17 | 1,15 | 0,04 | 3,38 | 2,80 | 2,99 | 2,95 | 2,91 | 0,10 | 3,30 | | |
| | 4 | 1,21 | 1,30 | 1,26 | 1,26 | 0,04 | 3,28 | 3,07 | 3,28 | 3,16 | 3,17 | 0,11 | 3,31 | | |
| | 5 | | | 1,37 | 1,37 | | | | | | 3,45 | 3,45 | | | |
| | 6 | | | 1,42 | 1,42 | | | | | | 3,58 | 3,58 | | | |
| | 7 | | | 1,53 | 1,53 | | | | | | 3,84 | 3,84 | | | |
| | 8 | | | 1,56 | 1,56 | | | | | | 3,93 | 3,93 | | | |
| | 22,5 | | | 1,95 | 1,95 | | | | | | 4,90 | 4,90 | | | |

4.6 TOPNOST NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA

Topnost natrijevega diklofenakata smo določali v DMB pH 3 in 5 pri različnih koncentracijah PAS (SDS, Tween® 20) ter v samem pufru. Topnost natrijevega diklofenakata v posameznih medijih smo določali v 3 paralelah, za vsako paralelo v 3 časovnih točkah (6 h, 24 h, 48 h). Znotraj paralel so si vzorci med seboj neodvisni. Izračunali smo še povprečje koncentracij, standardno deviacijo in relativni standardni odklon. Preglednici XXXIV in XXXV prikazujeta navedene parametre.

Preglednica XXXIV: Določanje topnosti Na-DF v DMB pH 3 z različnimi koncentracijami PAS ter v samem DMB. Podane so koncentracije raztopljenega Na-DF po 6, 24 in 48 urah, povprečja koncentracij, SD in RSD.

| pH=3 | čas [h] | Koncentracije raztopljenega Na-DF [mg/L] | | | Povprečje [mg/L] | SD | RSD [%] |
|-------------------------|---------|--|--------|--------|------------------|-------|---------|
| DMB | 6 | 2,58 | 2,77 | 2,71 | 2,69 | 0,10 | 3,69 |
| | 24 | 2,37 | 2,08 | 3,12 | 2,52 | 0,54 | 21,24 |
| | 48 | 3,14 | 2,87 | 2,40 | 2,80 | 0,38 | 13,41 |
| SDS 0,05 % | 6 | 2,04 | 1,68 | 2,61 | 2,11 | 0,47 | 22,17 |
| | 24 | 3,19 | 3,54 | 5,06 | 3,93 | 0,99 | 25,29 |
| | 48 | 3,21 | 3,41 | 4,93 | 3,85 | 0,94 | 24,38 |
| SDS 0,1 % | 6 | 3,20 | 4,60 | 3,44 | 3,75 | 0,75 | 19,97 |
| | 24 | 2,69 | 3,50 | 2,05 | 2,74 | 0,72 | 26,41 |
| | 48 | 2,19 | 2,45 | 3,11 | 2,58 | 0,48 | 18,46 |
| SDS 0,5 % | 6 | 73,75 | 89,27 | 80,16 | 81,06 | 7,80 | 9,62 |
| | 24 | 74,45 | 77,84 | 75,69 | 76,00 | 1,71 | 2,26 |
| | 48 | 75,30 | 80,69 | 76,30 | 77,43 | 2,86 | 3,70 |
| SDS 1,0 % | 6 | 197,15 | 177,96 | 215,38 | 196,83 | 18,71 | 9,51 |
| | 24 | 165,89 | 167,64 | 166,16 | 166,56 | 0,94 | 0,56 |
| | 48 | 165,98 | 167,95 | 165,55 | 166,49 | 1,28 | 0,77 |
| SDS 2,0 % | 6 | 272,56 | 291,28 | 357,18 | 307,01 | 44,45 | 14,48 |
| | 24 | 267,25 | 263,66 | 368,59 | 299,83 | 59,57 | 19,87 |
| | 48 | 358,34 | 379,16 | 354,47 | 363,99 | 13,28 | 3,65 |
| Tween® 20 0,05 % | 6 | 13,63 | 13,09 | 14,54 | 13,75 | 0,73 | 5,32 |
| | 24 | 12,59 | 12,83 | 13,90 | 13,11 | 0,69 | 5,30 |
| | 48 | 13,97 | 13,62 | 14,26 | 13,95 | 0,32 | 2,30 |
| Tween® 20 0,5 % | 6 | 105,94 | 107,22 | 109,19 | 107,45 | 1,64 | 1,52 |
| | 24 | 105,30 | 107,91 | 108,13 | 107,12 | 1,58 | 1,47 |
| | 48 | 104,68 | 108,20 | 107,04 | 106,64 | 1,79 | 1,68 |
| Tween® 20 1,0 % | 6 | 242,25 | 257,06 | 245,90 | 248,40 | 7,72 | 3,11 |
| | 24 | 224,58 | 222,24 | 239,40 | 228,74 | 9,31 | 4,07 |
| | 48 | 221,95 | 211,11 | 229,22 | 220,76 | 9,11 | 4,13 |
| Tween® 20 2,0 % | 6 | 564,29 | 571,39 | 491,66 | 542,45 | 44,13 | 8,13 |
| | 24 | 493,38 | 495,55 | 502,61 | 497,18 | 4,82 | 0,97 |
| | 48 | 470,12 | 459,89 | 471,32 | 467,11 | 6,28 | 1,34 |

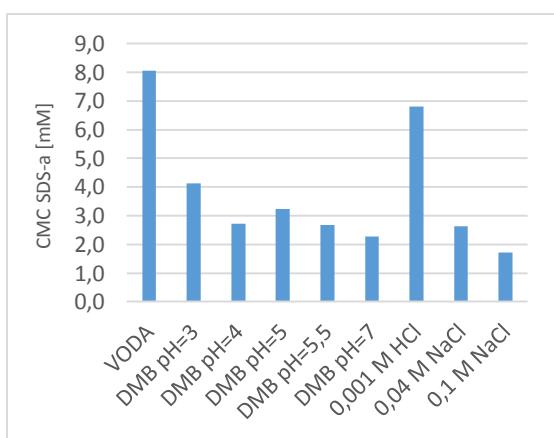
Preglednica XXXV: Določanje topnosti Na-DF v DMB pH 5 z različnimi koncentracijami PAS ter v samem DMB. Podane so koncentracije raztopljenega Na-DF po 6, 24 in 48 urah, povprečja koncentracij, SD in RSD.

| pH=5 | čas [h] | Koncentracije raztopljenega Na-DF [mg/L] | | | Povprečje [mg/L] | SD | RSD [%] |
|-------------------------|---------|--|--------|--------|------------------|--------|---------|
| DMB | 6 | 43,09 | 30,66 | 29,40 | 34,38 | 7,57 | 22,01 |
| | 24 | 37,43 | 27,13 | 41,64 | 35,40 | 7,46 | 21,08 |
| | 48 | 36,64 | 36,57 | 37,92 | 37,04 | 0,76 | 2,05 |
| SDS 0,05 % | 6 | 39,02 | 41,45 | 35,01 | 38,49 | 3,25 | 8,46 |
| | 24 | 34,74 | 35,44 | 38,63 | 36,27 | 2,07 | 5,71 |
| | 48 | 34,60 | 34,77 | 36,45 | 35,28 | 1,02 | 2,91 |
| SDS 0,5 % | 6 | 124,54 | 117,85 | 124,41 | 122,27 | 3,83 | 3,13 |
| | 24 | 115,24 | 126,27 | 99,33 | 113,61 | 13,54 | 11,92 |
| | 48 | 119,97 | 128,91 | 116,12 | 121,67 | 6,56 | 5,39 |
| SDS 2,0 % | 6 | 430,16 | 448,51 | 393,98 | 424,22 | 27,75 | 6,54 |
| | 24 | 424,60 | 400,02 | 362,08 | 395,57 | 31,50 | 7,96 |
| | 48 | 409,53 | 426,77 | 419,04 | 418,44 | 8,64 | 2,06 |
| Tween® 20 0,05 % | 6 | 37,48 | 38,98 | 47,71 | 41,39 | 5,52 | 13,35 |
| | 24 | 43,51 | 44,08 | 45,19 | 44,26 | 0,85 | 1,92 |
| | 48 | 43,43 | 47,42 | 45,81 | 45,56 | 2,01 | 4,41 |
| Tween® 20 0,5 % | 6 | 84,31 | 128,53 | 217,77 | 143,54 | 67,99 | 47,36 |
| | 24 | 105,31 | 108,24 | 181,96 | 131,84 | 43,43 | 32,94 |
| | 48 | 206,13 | 200,82 | 211,89 | 206,28 | 5,54 | 2,68 |
| Tween® 20 2,0 % | 6 | 492,19 | 537,82 | 916,14 | 648,72 | 232,71 | 35,87 |
| | 24 | 433,44 | 460,87 | 682,66 | 525,66 | 136,66 | 26,00 |
| | 48 | 731,53 | 763,56 | 700,47 | 731,85 | 31,54 | 4,31 |

5 DISKUSIJA

5.1 KONDUKTOMETRIČNO DOLOČANJE KRITIČNE MICELARNE KONCENTRACIJE NATRIJEVEGA LAVRILSULFATA

Podatki o kritični micelarni koncentraciji SDS-a, ki smo jih našli v literaturi, so bili pridobljeni v drugačnih medijih, kakor smo jih uporabljali pri raziskavi, zato smo z merjenjem prevodnosti medijev kritične micelarne koncentracije SDS-a določili sami. Najprej smo CMC določili v vodi ($CMC_{eksperimentalno}$) ter vrednost primerjali z literurnimi podatki [7] ($CMC_{literaturno}=8,7\text{ mM}$, $CMC_{eksperimentalno}=8,1\text{ mM}$). Ker se vrednost CMC SDS-a v vodi, določena eksperimentalno, okvirno ujema z literaturno vrednostjo, smo konduktometrično metodo določitve kritične micelarne koncentracije aplicirali še na druge medije. Slika 8 prikazuje vrednosti CMC SDS-a v različnih medijih, ki smo jih določili s pomočjo konduktometrične metode. Najvišjo CMC smo določili v vodi (8,1 mM), nekoliko



Slika 8: CMC SDS-a v različnih medijih.

nižja CMC pa je bila določena v 0,001 M HCl (6,8 mM). Med drugim smo želeli ugotoviti potencialne razlike v vrednosti CMC SDS-a v DMB pH 3, 4 in 5. Najvišjo vrednost CMC smo določili v DMB pH 3, v DMB pri ostalih pH vrednostih pa so bile vrednosti CMC nižje. Ker ionska moč McIlvaineovih pufrov raste ob zviševanju pH vrednosti [19], smo kritično micelarno koncentracijo SDS-a določili še v treh raztopinah naraščajoče koncentracije NaCl v vodi. Ugotovili smo, da pri zviševanju ionske moči vrednost CMC pada. Dodatek elektrolita raztopinam ionskih PAS povzroči znižanje CMC vrednosti napram CMC raztopin samega surfaktanta, kar je posledica zmanjšanja elektrostatskega naboja med nabitimi glavami PAS, zaradi česar je tvorba micelov energijsko ugodnejša in zato pride do tvorbe micelov pri nižjih koncentracijah PAS [23]. Ker smo pri delu uporabljali redčene McIlvaineove pufre, ki imajo v osnovi precej nižjo ionsko moč kakor neredčeni in se tudi s spremembami pH pufra ionska moč ne spreminja v takšnem obsegu kakor pri pripravljenih raztopinah NaCl, ne moremo potrditi povezave med pH DMB, njegovo ionsko močjo in CMC. V raztopini NaCl v vodi z ionsko močjo 0,4 M kritične micelarne koncentracije SDS-a zaradi tehničnih težav s konduktometrom nismo uspeli določiti.

Dopuščamo tudi možnost odstopanja rezultatov zaradi izbire metode, za večjo zanesljivost le-teh bi bilo potrebno uporabiti še kakšno drugo metodo določevanja CMC, npr. preko določanja površinske napetosti.

5.2 UMERITVENE PREMICE IN PREMIK ABSORPCIJSKEGA MAKSIMUMA Natrijevega diklofenakata

Za vsak medij, v katerem smo izvajali testiranje sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet s prirejenim sproščanjem, smo izdelali umeritveno premico.

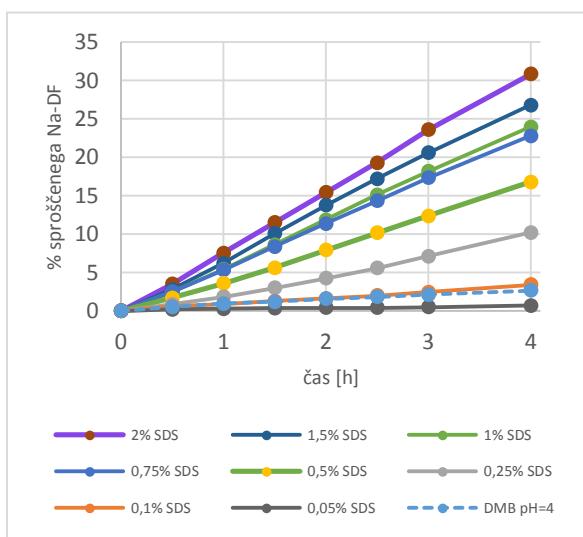
Elektronsko spektralne lastnosti solubilizirane učinkovine, kot so valovna dolžina pri maksimumu absorpcije (λ_{\max}) in molarna absorptivnost, izmerjene z UV-VIS spektrofotometrom, so spremenljive zaradi spremembe v njihovi neposredni okolini [13]. V medijih pri enaki pH vrednosti z naraščajočo koncentracijo SDS-a smo med DMB pH 4 in DMB pH 4 z 2 % SDS-a zaznali premik absorpcijskega maksimuma natrijevega diklofenakata za nekaj nm, medtem ko je bil premik absorpcijskega maksimuma natrijevega diklofenakata v medijih z naraščajočo koncentracijo Tween®-a 20 med DMB pH 4 in DMB pH 4 z 2 % Tween®-om 20 iz 275 nm do 281 nm. Mehta in sodelavci so v svoji raziskavi [13] na Tween®-u 20 in Tween®-u 80 v prisotnosti natrijevega diklofenakata evidentirali enake spremembe v absorpcijskem maksimumu učinkovine. V medijih z dodano PAS lahko torej pride zaradi asociacije učinkovine s PAS do spremembe valovne dolžine pri maksimumu absorpcije natrijevega diklofenakata [13].

Poleg premika absorpcijskega maksimuma natrijevega diklofenakata v medijih z različnimi koncentracijami PAS smo zaznali tudi manjši premik absorpcijskega maksimuma natrijevega diklofenakata v samem DMB-ju v odvisnosti od pH vrednosti. V DMB pH 3 je bil absorpcijski maksimum natrijevega diklofenakata pri 273 nm, v DMB pH 4 pri 274 nm in v DMB pH 5 pri 276 nm, iz česar je razvidno, da lahko pride do manjših sprememb v valovni dolžini absorpcijskih maksmumov že zaradi spremembe pH medija.

5.3 PRELIMINARNI TESTI SPROŠČANJA

Preliminarne teste sproščanja smo izvajali z namenom ugotavljanja osnovne povezave med koncentracijo PAS (SDS, Tween® 20) v DMB pH 4 ter deležem sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet s 25 % Na-DF in 75 % HPMC. Natrijev diklofenakat je analgetična nesteroidna protivnetna učinkovina, ki izkazuje slabo topnost v kislem, v bazičnem pa je dobro topen [5]. Literurni viri navajajo pKa diklofenaka pri vrednosti 3,8 [5] in 4 [24].

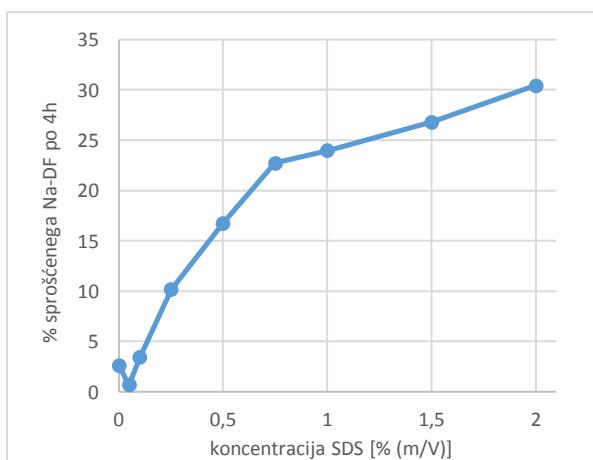
5.3.1 SPROŠČANJE NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH Z SDS-OM



Slika 9: Grafični prikaz sproščanja Na-DF iz tabletov (pričakane so povprečne vrednosti paralelnih poskusov) pri različnih koncentracijah SDS-a v DMB pH 4.

koncentracijo SDS-a še ne tvorijo, saj je koncentracija PAS pod CMC (eksperimentalno določena CMC SDS-a v DMB pH 4 je 2,73mM oz. 0,079 %,) in tako ne pride do vključevanja učinkovine v micele. Nepričakovano je bilo dejstvo, da se je v mediju s PAS pri koncentraciji pod CMC sprostilo manj učinkovine kakor v samem DMB. Posamične molekule PAS se pri koncentraciji pod CMC adsorbirajo na medfaze ter zmanjšajo površinsko napetost [22], iz česar bi sklepali da tudi prisotnost posamičnih molekul PAS olajša samo raztpljanje učinkovine. SDS je anionska PAS s pKa vrednostjo 1,9 [15] in je v mediju pri pH 4 prisoten v ionski obliki z negativnim nabojem. Natrijev diklofenakat je sol šibke kisline s pKa vrednostjo 4 in ima v mediju pri pH 4 v 50 % deležu negativni naboj, kar bi lahko povzročilo odboj med negativno nabitimi molekulami PAS in učinkovino.

Iz profilov sproščanja (Slika 9) je razvidno, da je procent sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet v vseh medijih enakomerno naraščal s časom. Prisotnost anionske PAS (SDS) v mediju je napram mediju brez PAS (DMB pH 4) povečala hitrost sproščanja učinkovine v vseh časovnih točkah, razen pri najnižji koncentraciji PAS (0,05 % SDS), kjer se je po 4 urah testiranja sproščanja iz tablete sprostilo le 0,7 % Na-DF, v DMB brez PAS pa 2,63 %. Miceli se v mediju z najnižjo



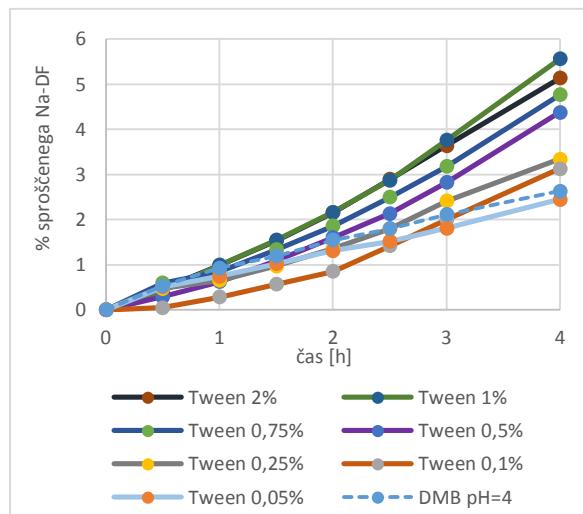
Slika 10: Delež sproščenega Na-DF iz tablet po 4 urah poskusa v odvisnosti od koncentracije SDS-a.

V medijih s koncentracijo SDS-a nad CMC je procent sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet po 4 urah sproščanja naraščal s povečevanjem koncentracije SDS-a, saj se tako povečuje število micelov, ki so sposobni solubilizacije učinkovine, kar posredno vpliva na proces sproščanja natrijevega diklofenakata. Odnos med % sproščenega natrijevega diklofenakata po 4 urah v odvisnosti od koncentracije SDS-a

prikazuje slika 10. Krivulja pri koncentracijah SDS-a do 0,75 % strmo narašča, nato pa postane bolj položna, iz česar lahko sklepamo, da se efekt PAS hitro povečuje pri koncentracijah do 0,75 %, nad to koncentracijo pa efekt PAS narašča počasneje.

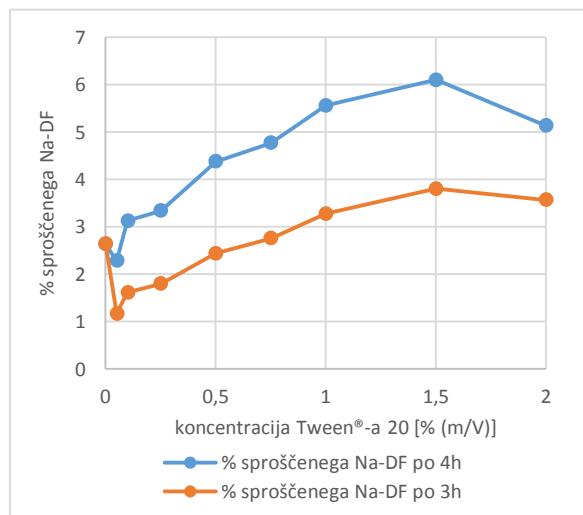
5.3.2 SPROŠČANJE NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH S TWEEN®-OM

20



Slika 11: Grafični prikaz sproščanja Na-DF iz tablet (povprečne vrednosti paralelnih poskusov) pri različnih koncentracijah Tween®-a 20 ter v samem DMB pH 4 (črtkana krivulja).

bi pričakovali, da se pri tej koncentraciji učinkovina že vključuje v micele, kar bi vplivalo tudi na sproščanje le-te.



Slika 12: Delež sproščenega Na-DF iz tablet po 3 in 4 urah poskusa v odvisnosti od koncentracije Tween®-a 20.

česar je razvidno, da ima Tween® 20 v primerjavi z SDS-om manjši učinek na sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet s prejšnjim sproščanjem. Pri najvišji uporabljeni

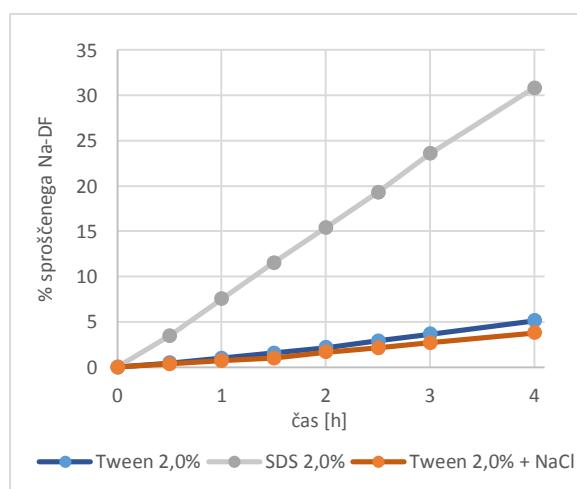
Slika 11 prikazuje krivulje povprečnih vrednosti deležev sproščenega natrijevega diklofenakata v medijih z različno koncentracijo neionske PAS, Tween®-a 20, ter v samem DMB pH 4. Procent sproščene učinkovine v vseh medijih narašča s časom. Po 4 urah poskusa se v mediju z 0,05 % Tween®-om 20 sprosti malenkost manj učinkovine kakor v mediju brez PAS. CMC Tween®-a 20 je približno 0,007 % (m/V) [16], kar pomeni da je tudi najnižja uporabljenega koncentracija PAS nad CMC in

Odnos med koncentracijo PAS in deležem sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet po 3 in 4 urah poskusa prikazuje slika 12. S povečevanjem koncentracije Tween®-a 20 se neenakomerno povečuje tudi delež sproščenega natrijevega diklofenakata. Pri najvišji koncentraciji PAS (2 %) se sprosti malenkost manj učinkovine kakor v mediju z 1,5% Tween®-om 20. V vseh medijih pri naraščajočih koncentracijah Tween®-a 20 se je sprostilo le nekaj % učinkovine, iz

koncentraciji PAS se v mediju z SDS-om sprosti cca 6x več natrijevega diklofenakata kakor v mediju s Tween®-om 20. Neionske PAS so teoretično zaradi boljše solubilizacijske kapacitete ter nizke vrednosti CMC boljši solubilizatorji učinkovin kakor ionske PAS [15], vendar pa rezultati nekaterih raziskav kažejo ravno obraten trend. Ionske PAS so v raziskavi Alkhamisa in sodelavcev [8] na učinkovini gliklazid izkazale boljše solubilizacijske sposobnosti kakor neionske.

Ponovljivost med posameznimi paralelami v vseh preliminarnih poskusih v DMB pH 4 z različnimi koncentracijami PAS (SDS in Tween® 20) ni bila dobra (RSD 10-25 %), med razlogi za slabo ponovljivost pa je predvsem lepljenje tablet na dno delovne posode in napake eksperimenta (neenakomernost tabletne mase, napake v odmerjanju volumna medija, napaka spektrofotometra zaradi nizkih absorbanc). Da bi se izognili variabilnosti v rezultatih zaradi lepljenja tablet na dno delovne posode, smo v nadaljevanju pred začetkom poskusov tablete namestili v žičnate uteževalce.

5.3.3 SPROŠČANJE NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH S TWEEN®-OM 20 IN DODANIM NATRIJEVIM KLORIDOM



Slika 13: Krivulje sproščanja Na-DF iz tablet v DMB pH 4 pri koncentraciji PAS (SDS, Tween® 20) 2%, z dodatkom NaCl v mediju s Tween®-om 20.

Povečanje ionske moči medija ni imelo bistvenega vpliva na sproščanje natrijevega diklofenakata, sprostilo se je celo nekoliko manj učinkovine kakor v mediju brez dodatka NaCl.

Ker je Tween® 20 neionska PAS, smo mediju z najvišjo koncentracijo Tween®-a 20 dodali natrijev klorid, da smo dosegli ionsko moč 2 % raztopine SDS-a v DMB pH 4. Želeli smo preveriti, če je večja ionska moč medija z SDS-om napram mediju s Tween®-om 20 zaslužna za povečanje sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet. Slika 13 prikazuje profile sproščanja natrijevega diklofenakata v treh različnih medijih; 2 % Tween® 20, 2 % SDS in 2 % Tween® 20 z dodatkom NaCl.

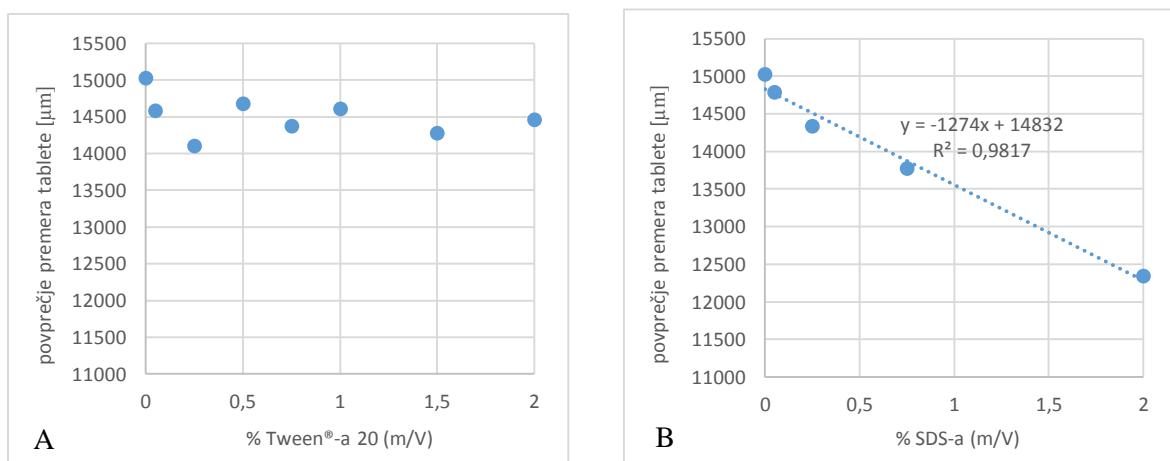
5.4 SLIKANJE TABLET

Pri izvajanju preliminarnih poskusov sproščanja smo opazili, da se tablete po končanih poskusih (po 4 urah) v medijih z različnimi koncentracijami PAS (SDS in Tween® 20) med

seboj razlikujejo po izgledu in velikosti. Da bi zadevo bolje preučili, smo tablete po končanih poskusih pregledali pod stereo mikroskopom. S pomočjo priključene kamere in programske opreme smo naredili slike tablet, katerim smo nato izmerili premer. Izmerjen premer je le okviren, saj so bili robovi tablete na sliki slabo vidni.

Tablete, odvzete iz medijev s Tween®-om 20, so bile približno enake velikosti (s premerom cca 14-14,5 mm) in pri njih ni bilo opaziti nikakršne povezave med velikostjo tablete in koncentracijo PAS v mediju (slika 14a), je pa bil premer 0,5-1 mm manjši od premera tablet iz samega DMB.

V medijih z različnimi koncentracijami SDS-a smo opazili povezavo med velikostjo tablete in koncentracijo PAS (slika 14b). Pri povečevanju koncentracije SDS-a je prišlo do zmanjševanja velikosti tablete, kar je bilo opazno tudi s prostim očesom. Razlago za ta pojav smo našli v raziskavi [18] Zeng-a in sodelavcev, ki so preučevali vpliv SDS-a na nabrekanje, erozijo in lastnosti sproščanja iz HPMC ogrodnih tablet s slabo topno učinkovino. Ugotovili so, da SDS preko interakcije s polimerom pospešuje erozijo HPMC ogrodja, in sicer z večanjem koncentracije SDS se povečuje tudi hitrost erozije tablet. Prisotnost SDS-a v mediju zmanjša privzemanje vode ter nabrekanje ogrodja tablete [18], kar posledično vpliva na pospešitev sproščanja učinkovine.



Slika 14: Grafični prikaz odvisnosti povprečnih vrednosti premera tablete od koncentracije Tween®-a 20 (A) ter SDS-a (B) v mediju.

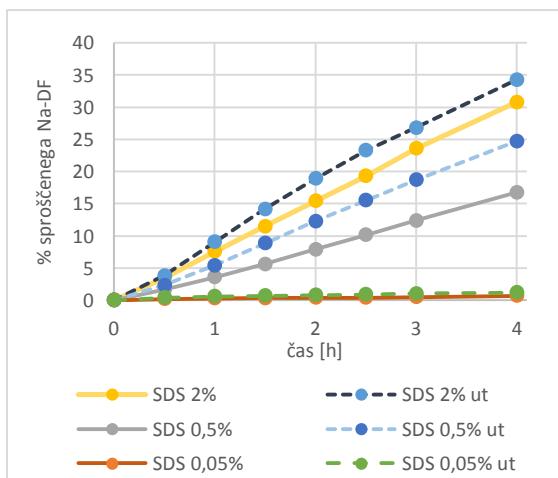
Slika 15a prikazuje primer tablete iz medija s Tween®-om 20, kjer lahko opazimo bolj gladko strukturo gelskega plašča v primerjavi z gelskim plaščem tablete iz medija z dodanim SDS-om (slika 15c). Tablete iz medijev s Tween®-om 20 so imele na sredini večjo vboklino, medtem ko so je bila vboklina na tabletah iz medijev z SDS-om manjša, na le-teh pa so bili dobro vidni delci, za katere smo predvidevali da so oborjeni delci učinkovine.



Slika 15: Slike tablet iz medijev (DMB pH 4) v prisotnosti različnih PAS; A (Tween® 20), B (DMB), C (SDS).

5.5 TESTI SPROŠČANJA Z UPORABO UTEŽEVALCEV

Težava, s katero smo se srečevali pri preliminarnih testih sproščanja, je bila lepljenje tablet na dno delovne posode v medijih z dodano PAS, pri vseh koncentracijah PAS, vendar ne pri vseh paralelah poskusov. V nekaterih primerih se je tableta po določenem času odlepila z dna posode, kar se je opazilo tudi pri nekoliko večjem procentu sproščene učinkovine v primerjavi z drugimi paralelami, kjer je bila tableta prilepljena na dno posode v vseh časovnih točkah poskusa. Pri tabletah, ki so bile prilepljene na dno posode, je bila površina za dostop medija manjša in posledično se je sprostilo manj natrijevega diklofenakata. V samem DMB pH 4 se tablete niso lepile na dno delovne posode.



Slika 16: Primerjava profilov sproščanja v DMB pH 4 s koncentracijo SDS-a 0,05%, 0,5% in 2% z in brez uporabe uteževalcev.

kakor pri poskusih kjer uteževalcev nismo uporabili. Ko so tablete nameščene v uteževalcih, le-ti preprečijo lepljenje tablet s spodnjo ploskvijo na dno posode in medij lahko dostopa do celotne površine tablete.

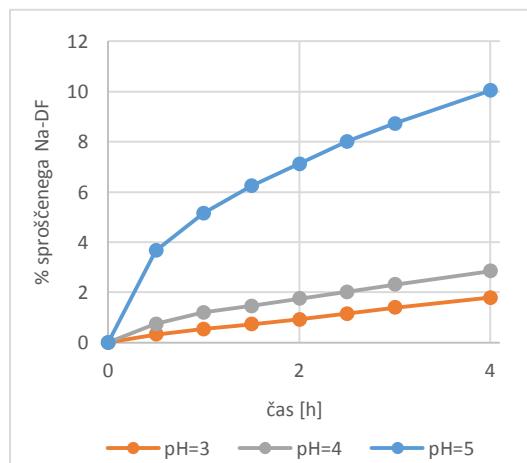
Da bi rešili težavo z lepljenjem tablet na dno delovne posode z medijem, smo tablete pred začetkom poskusa namestili v žičnate uteževalce. Z namenom ugotavljanja smiselnosti uporabe uteževalcev smo izvedli nekaj paralel poskusov sproščanja v določenih medijih in profile sproščanja primerjali s tistimi iz preliminarnih testov (slika 16). Iz grafičnega prikaza je razvidno, da se pri poskusih, kjer smo tablete namestili v uteževalce, sprosti večji procent učinkovine,

Pri preliminarnih poskusih smo opazili, da je bila ponovljivost med posameznimi paralelami slaba (RSD 10-25 %), eden izmed vzrokov za slabo ponovljivost pa naj bi bil lepljenje tablet na dno posode z mediji. Z uporabo uteževalcev smo ta dejavnik odstranili, kar je bilo opazno pri boljši ponovljivosti med posameznimi paralelami poskusov, predvsem v medijih s Tween®-om 20. V nekaterih medijih z določeno koncentracijo SDS-a je bila ponovljivost med paralelami tudi po uporabi uteževalcev slaba, kar smo kompenzirali z izvedbo več paralelnih poskusov. Na ponovljivost rezultatov torej vplivajo poleg lepljenja tablet na dno posode tudi drugi dejavniki (napake eksperimenta).

5.6 VPLIV POVRŠINSKO AKTIVNIH SNOVI PRI RAZLIČNIH pH VREDNOSTIH MEDIJA NA SPROŠČANJE NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA IZ TABLET S PRIREJENIM SPROŠČANJEM

S preliminarnimi testi sproščanja smo ugotovili vpliv natrijevega lavrilsulfata in polisorbata 20 na sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet s prirejenim sproščanjem. Ker je učinkovina, ki smo jo uporabljali pri raziskavi, sol šibke kisline in je sposobna ionizacije, smo želeli določiti še efekt PAS na sproščanje učinkovine iz tablet v medijih različnih pH vrednosti. pH vrednosti medijev smo izbrali glede na pKa diklofenaka, in sicer pri vrednosti pKa ter pri $pKa \pm 1$, torej pri pH 3, 4 in 5.

5.6.1 TESTIRANJE SPROŠČANJA V REDČENIH MCILVAINEOVIH PUFRIH



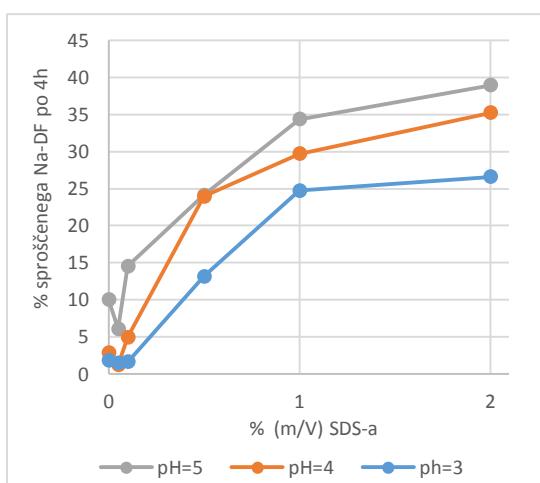
Slika 17: Krivulje povprečnih vrednosti sproščanja Na-DF v DMB pH 3, 4 in 5.

Testiranje sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet smo najprej izvedli v DMB brez PAS pri pH vrednostih 3, 4 in 5 in tako določili vpliv pH medija na sproščanje natrijevega diklofenakata. Slika 17 prikazuje primerjavo med profili sproščanja natrijevega diklofenakata v DMB različnih pH vrednosti. Delež sproščene učinkovine je v medijih pri pH 3 in 4 enakomerno naraščal tekom poskusa, medtem ko se je v mediju pri pH 5 v prve pol ure hitro sprostilo cca 4 % učinkovine, nato pa je hitrost sproščanja nekoliko upadla, kar lahko pripisemo nabrekanju polimernega ogrodja tablete. Po 4 urah poskusa se je v DMB pH 5 sprostilo približno 3,5x več natrijevega diklofenakata kakor v DMB pH 4, med medijema s pH 3 in 4 pa je bila razlika v deležu sproščene učinkovine manjša. Diklofenak ima pKa vrednost 4 in

je v mediju pri pH 4 v 50 % deležu ioniziran, pri pH 5 pa v nekoliko več kot 90 %. Z zviševanjem pH medija se povečuje delež ionizirane učinkovine, ki je v primerjavi z neionizirano obliko boljše topna, kar posredno vpliva tudi na proces sproščanja.

5.6.2 TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH Z SDS-om

Testiranje sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet smo izvajali v DMB različne pH vrednosti (3, 4 in 5) pri naraščajočih koncentracijah SDS-a. Odnos med deležem sproščenega diklofenakata ter koncentracijo PAS in pH medija smo grafično predstavili na sliki 18. Že iz poskusov v samem DMB-ju smo ugotovili, da delež sproščene učinkovine narašča od nižjih pH vrednosti proti višjim, kar je tudi razvidno iz položaja krivulj na sliki 18.

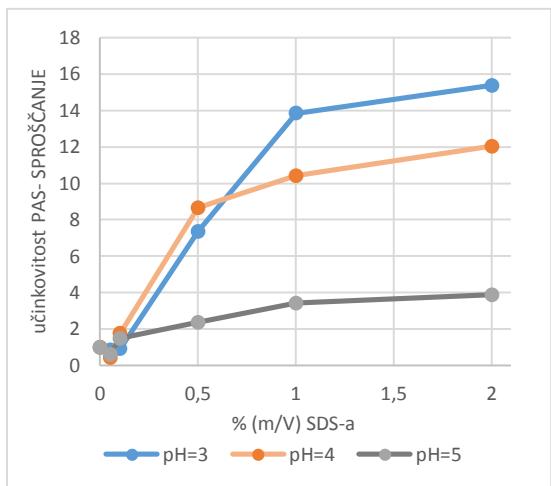


Slika 18: Delež sproščenega Na-DF po 4 urah poskusa v odvisnosti od koncentracije SDS-a v DMB različnih pH vrednosti.

V vseh medijih s koncentracijo SDS-a 0,05 % pride do zmanjšanja deleža sproščenega natrijevega diklofenakata napram mediju brez PAS. Tak pojav je bil opažen tudi v mediju s pH 3 s koncentracijo SDS-a 0,1 %, vendar so razlike med deležem sproščene učinkovine v samem DMB pH 3 in DMB pH 3 z 0,1 % SDS-a minimalne. V medijih z višjim pH je enaka koncentracija PAS (0,1%) povzročila povečanje deleža sproščenega natrijevega diklofenakata glede na sam pufer. Pri konduktometričnem

določanju kritične micelarne koncentracije SDS-a v različnih medijih smo ugotovili, da je v DMB pH 3 CMC (4,13 mM oz. 0,12 % SDS) višja kakor v DMB pH 4 (2,73 mM oz. 0,08 % SDS) in DMB pH 5 (3,24 mM oz. 0,09 % SDS), zaradi česar se v mediju s pH 3 koncentracija 0,1 % SDS-a nahaja še pod CMC, pri DMB pH 4 in 5 pa se koncentracija 0,1 % SDS-a nahaja blizu CMC. Miceli se pri koncentraciji PAS pod CMC še ne tvorijo, posledično se učinkovina ne more vgrajevati v micele, kar bi pripomoglo k sproščanju le-te.

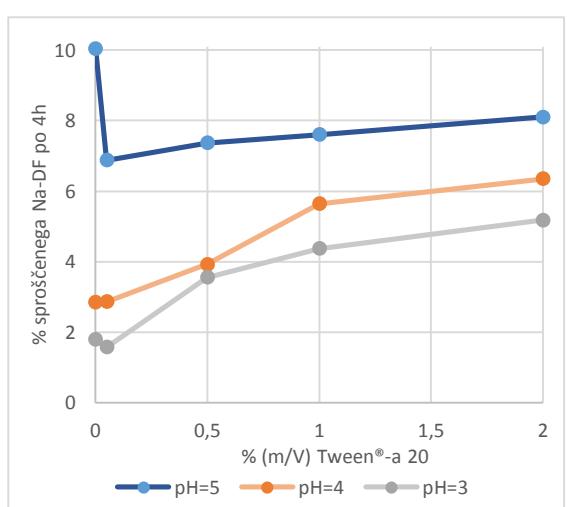
Učinkovitost SDS-a kot PAS pri sproščanju v odvisnosti od njegove koncentracije je prikazana na sliki 19. Učinkovitost je bila največja v DMB pH 3 pri koncentracijah PAS 1 % in 2 %. Naša učinkovina je v mediju pri pH 3 najslabše topna in tako pride proces vključevanja učinkovine v micele PAS v smislu povečevanja topnosti in pospeševanja sproščanja najbolj do izraza. Kot najmanj učinkovit se je SDS izkazal v DMB pH 5, kjer je natrijev diklofenakat večinoma v ionizirani obliki, ki je boljše topna kakor neionizirana. Pri



Slika 19: Učinkovitost SDS-a v poskusih sproščanja v odvisnosti od njegove koncentracije v DMB različnih pH vrednosti.

visoki topnosti natrijevega diklofenakata ima tako SDS manjši učinek in obratno pri nizki topnosti natrijevega diklofenakata. Naša učinkovina ima v ionizirani obliki negativen naboj, prav tako tudi SDS, zaradi česar lahko pride do nastanka odbojnih sil med učinkovino in miceli, posledično bi lahko micelizacija potekla v manjšem obsegu. Učinkovitost SDS-a se s povečevanjem njegove koncentracije zvišuje, saj se tako zvečuje število micelov za vgradnjo učinkovine. Pri povečevanju koncentracije SDS-a nad 1 % sam naklon premice upade, kar pomeni, da se z zviševanjem koncentracije nad 1 % SDS-a v primerjavi z nižjimi koncentracijami naraščanje učinkovitosti SDS-a pri sproščanju natrijevega diklofenakata upočasni.

5.6.3 TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH S TWEEN®-OM 20

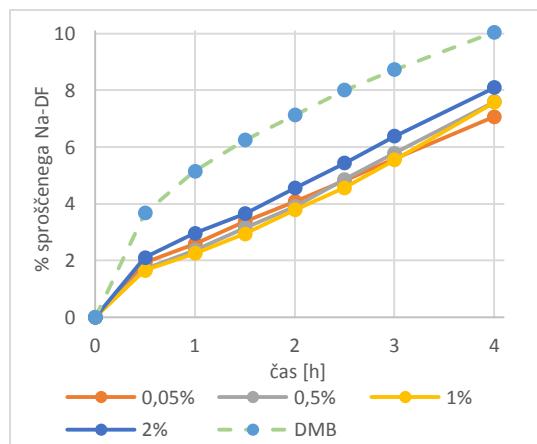


Slika 20: Delež sproščenega Na-DF v odvisnosti od koncentracije Tween®-a 20 v DMB različnih pH

Iz grafičnega prikaza deleža sproščenega natrijevega diklofenakata po 4 urah v odvisnosti od koncentracije Tween®-a 20 (Slika 20) je razvidno, da delež sproščene učinkovine v medijih z 0,05 % do 2 % Tween®-a 20 narašča od nižjih proti višjim pH vrednostim. Najnižja uporabljeni koncentraciji PAS (0,05 %) v DMB pH 3 in 4 je povzročila nekoliko zmanjšan delež sproščenega natrijevega diklofenakata v primerjavi z medijem brez PAS, v DMB pH 5 pa se je delež zmanjšal v večji meri. Nekoliko zmanjšan delež sproščenega natrijevega diklofenakata v medijih s PAS napram mediju brez PAS smo opazili že pri poskusih z enako (nizko) koncentracijo SDS-a. V primeru SDS-a smo si ta pojav razlagali v povezavi s CMC, saj je koncentracija 0,05 % še pod pragom tvorbe micelov. CMC Tween®-a 20 eksperimentalno sicer nismo določili, saj konduktometrično določanje CMC pride v poštev samo v primeru ionskih PAS, ampak smo vrednost CMC poiskali v literaturi. Pri SDS-u smo

opazili, da vrednosti CMC variirajo glede na izbran medij, zato lahko do takšnega pojava pride tudi v primeru Tween®-a 20, saj vrednosti CMC Tween®-a 20, ki smo jo našli v literaturi niso določili v enakih medijih, ki smo jih uporabljali pri testiranju sproščanja. V medijih s Tween®-om 20 rezultatov o deležu sproščenega natrijevega diklofenakata ne moremo povezati s CMC Tween®-a 20, ker CMC le-tega v uporabljenih medijih nismo določali. Ob povečevanju koncentracije Tween®-a 20 nad 0,05 % se povečuje tudi delež sproščene učinkovine iz tablet, vendar pa je sam učinek Tween®-a 20 v primerjavi z SDS-om zelo skromen. Pri največji učinkovitosti obeh PAS (pH 3, 2 % (m/V) PAS) se po 4 urah poskusa v mediju z SDS-om sprosti približno 5,1x več učinkovine kakor v mediju s Tween®-om 20.

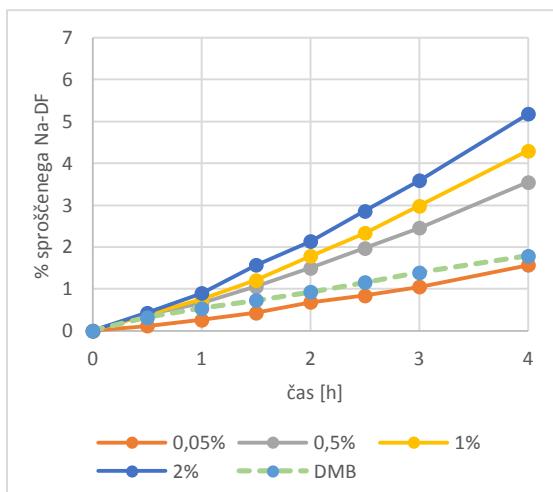
Presenetljiva je bila ugotovitev, da se v DMB pH 5 pri vseh koncentracijah Tween®-a 20 sprosti manj učinkovine kakor v samem pufru. Profili sproščanja natrijevega diklofenakata v DMB pH 5 z različnimi koncentracijami Tween®-a 20 so prikazani na sliki 21. Oblika krivulj nakazuje, da se po prvih 30 minutah poskusa sproščanje upočasni, kar si lahko razlagamo z nabrekanjem polimernega ogrodja in tvorbo gelske plasti, ki upočasnuje samo sproščanje učinkovine.



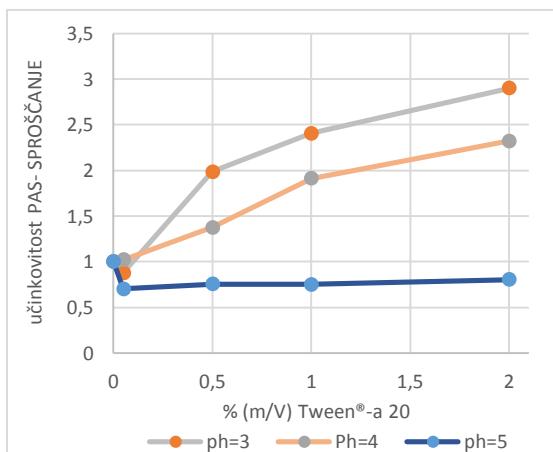
Slika 21: Delež sproščenega Na-DF v odvisnosti od časa v DMB pH 5 z različnimi koncentracijami Tween®-a 20 ter v samem DMB.

Vse krivulje sproščanja učinkovine v DMB pH 5 s Tween®-om 20 ležijo blizu skupaj pod krivuljo sproščanja v samem DMB. Molekulska masa Tween®-a 20 je nekajkrat večja od SDS-a, posledično so miceli Tween®-a 20 v primerjavi z SDS-om večji, kar se odraža pri nižji difuzibilnosti micelov [12]. Stopnja, do katere je PAS sposobna pospešiti sproščanje, je odvisna od razmerja med difuzibilnostjo micela ter difuzibilnostjo proste učinkovine [12].

Vključitev učinkovine v micle Tween®-a 20 bi lahko povzročilo upočasnjeno difuzijo micelov z učinkovino preko difuzijskega sloja v raztopino in posledično upočasnilo samo sproščanje oz. raztplavljanje učinkovine v primerjavi z medijem brez Tween®-a 20.



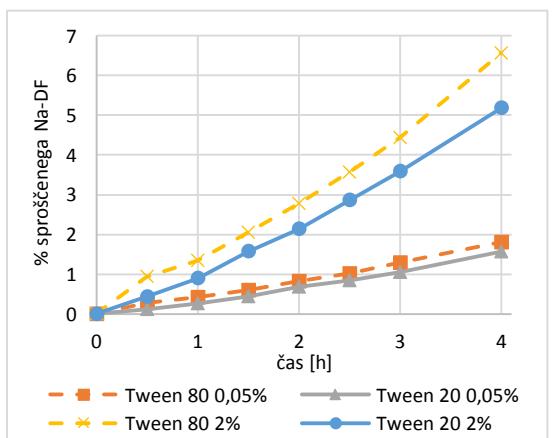
Slika 22: Delež sproščenega Na-DF v odvisnosti od časa v DMB pH 3 z različnimi koncentracijami Tween®-a 20 ter v samem DMB.



Slika 23: Učinkovitost Tween®-a 20 pri poskusih sproščanja v odvisnosti od njegove koncentracije v DMB različnih pH vrednosti.

PAS upočasni sproščanje natrijevega diklofenakata.

5.6.4 TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH S TWEEN®-OM 80



Slika 24: Profili sproščanja Na-DF v DMB pH 3 z 0,05 % in 2 % Tween-a 20 in Tween-a 80 (črtkana krivulja).

Slika 22 prikazuje profile sproščanja natrijevega diklofenakata v medijih s Tween®-om 20 ter v samem DMB pH 3. V medijih s koncentracijo Tween®-a 20 nad 0,05 % se sprosti nekoliko več natrijevega diklofenakata kakor v samem DMB pH 3, vendar pa so razlike v deležu natrijevega diklofenakata med mediji z različno koncentracijo Tween®-a 20 majhne. Z naraščanjem koncentracije Tween®-a 20 narašča tudi delež sproščenega natrijevega diklofenakata.

Učinkovitost Tween®-a 20 kot PAS pri sproščanju (slika 23) je največja v DMB pH 3, kjer je topnost natrijevega diklofenakata zelo nizka in se preko vključevanja učinkovine v micle pospeši sproščanje učinkovine iz tablet. Učinkovitost PAS se povečuje z zviševanjem njegove koncentracije, saj je tako na voljo večje število micelov za vključitev učinkovine. Tween® 20 se je v DMB pH 5 izkazal za neučinkovitega, saj v primerjavi medijem brez PAS upočasni sproščanje natrijevega diklofenakata.

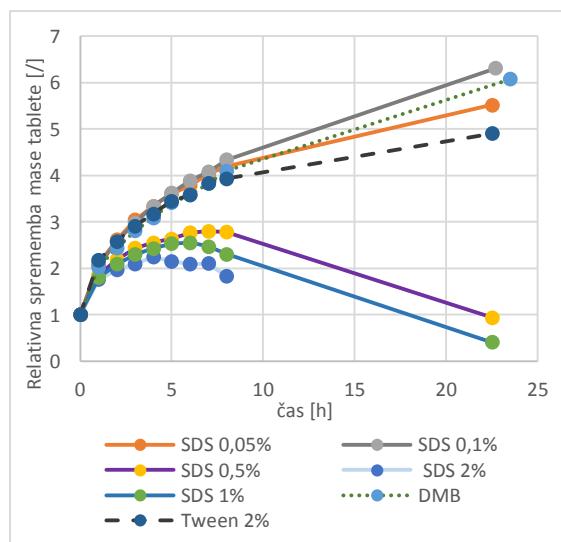
Za oceno vpliva dolžine hidrofobne verige PAS smo med seboj primerjali dve neionski PAS polisorbatnega tipa z različno dolžino ogljikovodikove verige. Slika 24 vsebuje grafični prikaz krivulj sproščanja natrijevega diklofenakata v DMB pH 3 pri najvišji in najnižji koncentraciji Tween®-a 20 in Tween®-a 80. Pri najnižji koncentraciji PAS je razlika med deležem sproščenega natrijevega

diklofenakata v Tween®-u 20 in Tween®-u 80 minimalna. Pri 2 % koncentraciji PAS se v mediju s Tween®-om 80 po 4 urah sprosti le malenkost več natrijevega diklofenakata kakor v mediju s Tween®-om 20. Ker so bile med Tween®-om 80 in Tween®-om 20 majhne razlike v učinku na sproščanje natrijevega diklofenakata, s poskusi s Tween®-om 80 nismo več nadaljevali.

5.7 TESTIRANJE SPROŠČANJA Z VMESNIM TEHTANJEM TABLET

Pri izvedbi preliminarnih testov sproščanja smo po koncu testiranja opazili spremembe v velikosti tablet glede na medij, v katerem je potekalo sproščanje. Razlike v velikosti tablet so bile še posebej opazne pri medijih z različnimi koncentracijami SDS-a. Da bi bolje preučili spremjanje mase tablet med poskusom, smo tekom poskusa ob vsaki uri tablete stehiali in jih nato vrnili nazaj v posode z medijem in nadaljevali poskus.

HPMC ali hipromeloza je polimer, ki se uporablja pri izdelavi ogrodja za tablete s prirejenim sproščanjem. Ob stiku z vodnim medijem pride do hidratacije in nabrekanja polimera ter tvorbe gelske barierne plasti, ki nadzoruje difuzijo učinkovine iz ogrodja. Ko postanejo verige polimerov zadostno hidratirane, se te odcepijo s površine gelske plasti in difundirajo v raztopino, kar se kaže kot erozija polimera. Dobro topne učinkovine se iz takšnega ogrodja sproščajo z difuzijo, slabo topne učinkovine pa preko erozije. [14] SDS lahko vpliva na nabrekanje in erozijo HPMC ogrodnih tablet [18].

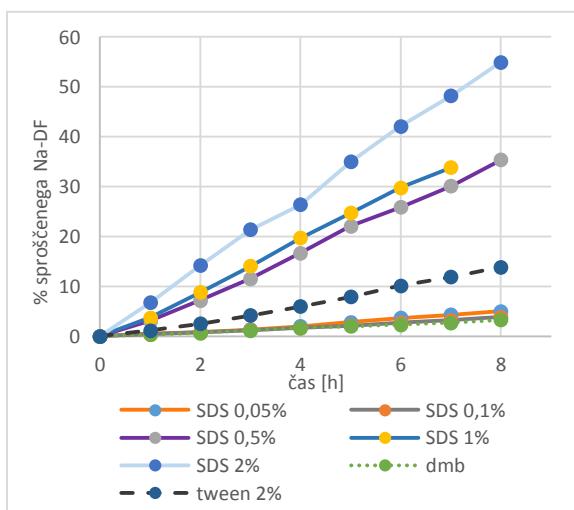


Slika 25: Relativna sprememba mase tablet v odvisnosti od časa v DMB pH 3 z različnimi koncentracijami PAS.

ogrodje tablete, padanje mase pa posledica erozije le-tega. Iz grafa je razvidno, da so tablete v samem pufru ali v medijih z nizko koncentracijo SDS-a nabrekale v vseh časovnih točkah poskusa (do 24h). V 1 dnevnu so najbolj nabreknile tablete v mediju z 0,1 % SDS-om, sledile

Sproščanje z vmesnim tehtanjem tablet smo izvajali v DMB pH 3 z različno koncentracijo SDS-a, z 2 % Tween®-om 20 ter v samem DMB brez dodatka PAS. Mase tablet smo spremljali v izbranih časovnih točkah in rezultate v različnih medijih primerjali med seboj. Za oceno nabrekanja tablet smo izračunali relativno spremembo mase (*enacba 4*) in naveden parameter grafično predstavili v odvisnosti od časa (slika 25). Naraščanje mase tablet je posledica privzemanja vode v

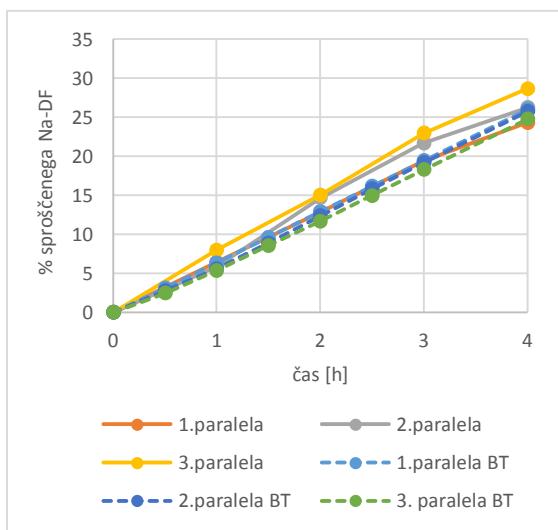
so tablete v samem pufru, nato 0,05 % SDS in 2 % Tween® 20. Krivulje nabrekanja v teh medijih so se v 8 urah testiranja le malo razlikovale, do razlik je prišlo po 24 urah poskusa. Tablete v mediju z 0,1 % SDS-om, ki so že v 24 urah najbolj nabreknile, smo v pričakovanju, da bodo postopoma razpadle, pustili v mediju še nadaljnjih 48 ur. Po 3 dneh poskusa je gelski sloj tablet nabreknil čez žičko uteževalcev, v katere smo jih namestili pred začetkom poskusa. V medijih s koncentracijo SDS-a nad 0,5 % se je naraščanje mase tablet v določeni časovni točki upočasnilo in masa tablet je zaradi prevlade erozije nad nabrekanjem začela upadati. Večja kot je bila koncentracija SDS-a v mediju, počasneje je masa tablet naraščala in prej je prišlo do prevlade erozije nad nabrekanjem (v mediju z 2 % SDS-om je bil padec v krivulji opazen po 5 urah testiranja, v mediju z 0,5 % SDS-om pa po 8 urah). Po 24 urah testiranja so v medijih z 0,5 % in 1 % SDS-om ostali le še drobci tablet, medtem ko so v mediju z 2 % SDS-om tablete v celoti razpadle. Zeng in sodelavci so v raziskavi [18] na HPMC ogrodnih tabletah ugotovili, da z višanjem koncentracije SDS-a narašča viskoznost gelske plasti ogrodja, zaradi česar je penetracija vode v polimerno ogrodje upočasnjena, poleg tega pa povečana erozija ogrodja pri večjih koncentracijah SDS-a tudi prispeva k zmanjšanemu privzememu mediju.



Slika 26: Delež sproščenega Na-DF v odvisnosti od časa v DMB pH 3 z različnimi koncentracijami PAS.

Poleg tehtanja tablet smo v vsaki časovni točki ročno odvzeli vzorec medija za analizo deleža sproščene učinkovine pri določnih pogojih poskusa. Krivulje sproščanja natrijevega diklofenakata (slika 26) si sledijo v obrtnem vrstnem redu kakor krivulje relativne spremembe mase tablet. Iz tablet, pri katerih se je masa povečevala v vseh časovnih točkah poskusa, se je sprostilo najmanj učinkovine, saj nabrekanje gelskega sloja ogrodja tablete zavira sproščanje učinkovine.

Učinkovine. Največ natrijevega diklofenakata se je sprostilo iz tablet, ki so bile v mediju z 2 % SDS-om, kar je lahko posledica z SDS-om povzročene pospešene erozije tablete in zaviranja nabrekanja ter same solubilizacije učinkovine.



Slika 27: Delež sproščenega Na-DF v DMB pH 3 z 2% SDS-om; primerjava med deležem sproščene učinkovine pri poskusih z vmesnim tehtanjem tablet (polne črte) ter poskusih brez tehtanja (črtkano).

odvzemanju iz medijev in tehtanju. Tableto smo lahko poškodovali z dotikom pincete ob odvzemu iz medija, z brisačko ob brisanju odvečnega medija ali ob stiku tablete s tehtalnim čolničkom. Pri tem smo povzročili manjše poškodbe nabrekle gelske plasti, ki se je ob ponovnem stiku z medijem hitreje odluščila in sprostila učinkovino v medij.

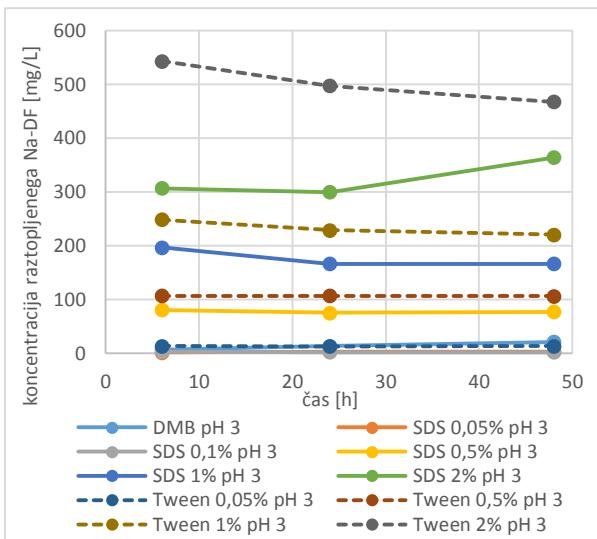
Razlike med deležem sproščenega natrijevega diklofenakata pri poskusih z vmesnim tehtanjem v primerjavi s poskusi brez vmesnega tehtanja so majhne, zato lahko rezultate, pridobljene v teh poskusih smatramo kot relevantne.

5.8 TOPNOST NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH Z RAZLIČNO KONCENTRACIJO POVRŠINSKO AKTIVNIH SNOVI V RELACIJI S SPROŠČANJEM NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA IZ TABLET

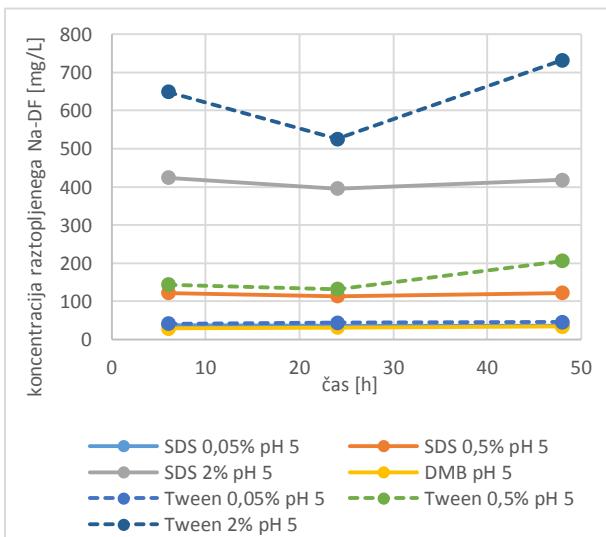
5.8.1 DOLOČANJE TOPNOSTI NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA V MEDIJIH Z RAZLIČNO KONCENTRACIJO POVRŠINSKO AKTIVNIH SNOVI

Topnost natrijevega diklofenakata smo določali, da bi ugotovili relacijo med sproščanjem natrijevega diklofenakata iz tablet ter njegovo topnostjo v medijih. Topnost natrijevega diklofenakata smo določali v DMB pH 3 in 5, pri različnih koncentracijah PAS (SDS in Tween® 20) ter v samih pufrih.

Deleže sproščenega natrijevega diklofenakata pri poskusih z vmesnim tehtanjem smo primerjali z deležem sproščenega natrijevega diklofenakata pri poskusih v istem mediju, vendar brez vmesnega tehtanja tablet (slika 27). Pri poskusih, kjer smo tablete odvzemali iz medija in jih tehtali, se je sprostilo nekaj procentov več učinkovine, kakor v medijih, kjer smo tablete pustili v mediju celoten čas poskusa. Do večje količine sproščenega natrijevega diklofenakata je lahko prišlo zaradi manjših mehanskih poškodb tablete ob odvzemanju iz medijev in tehtanju. Tableto smo lahko poškodovali z dotikom pincete ob odvzemu iz medija, z brisačko ob brisanju odvečnega medija ali ob stiku tablete s tehtalnim čolničkom. Pri tem smo povzročili manjše poškodbe nabrekle gelske plasti, ki se je ob ponovnem stiku z medijem hitreje odluščila in sprostila učinkovino v medij.



Slika 28: Koncentracija raztopljenega Na-DF po 6, 24 in 48 urah v medijih DMB pH 3 z različnimi koncentracijami PAS (SDS, Tween® 20).



Slika 29: Koncentracija raztopljenega Na-DF po 6, 24 in 48 urah v medijih DMB pH 5 z različnimi koncentracijami PAS (SDS, Tween® 20).

medijih; DMB pH 3, DMB pH 3 z 0,05% in 0,5 % Tween®-om 20.

- Koncentracija raztopljenega natrijevega diklofenakata po 6, 24 in 48 urah stresanja še vedno narašča ali pada, kar nakazuje na dejstvo, da učinkovina še ni dosegla svoje topnosti. Za pravilno določitev topnosti natrijevega diklofenakata bi v tem primeru morali po 48 urah stresanja dodati vsaj še eno časovno točko. Opisan trend je bil opazen v naslednjih medijih; DMB pH 3 z 2 % Tween®-a 20 ter DMB pH 5 in DMB pH 5 z 0,05 % SDS in 0,05 % Tween®-a 20.
- Koncentracija raztopljenega natrijevega diklofenakata po 24 urah stresanja pade/naraste glede na koncentracijo po 6 urah in nato po 48 urah zopet naraste/pade. Za pravilno določitev topnosti natrijevega diklofenakata bi morali po 48 urah stresanja dodati vsaj še

Slike 28 in 29 prikazujeta koncentracije raztopljenega natrijevega diklofenakata po 6, 24 in 48 urah v medijih pH 3 in 5 z različnimi koncentracijami PAS (SDS ali Tween® 20).

Pri določevanju topnosti natrijevega diklofenakata v različnih medijih smo opazili posamezne tende:

- Po 6 urah stresanja je koncentracija raztopljenega natrijevega diklofenakata najvišja, nato po 24 urah rahlo upade in se ustali. V tem primeru pride na začetku do prenasičenja z učinkovino, nato pa učinkovina doseže svojo topnost. Opisan trend je bil opazen v naslednjih medijih; DMB pH 3 z 0,1 % SDS, 0,5 % SDS, 1 % SDS, 1 % Tween® 20 ter DMB pH 5 z 0,5 % SDS.

- Koncentracija raztopljenega natrijevega diklofenakata je po 6, 24 in 48 urah stresanja približno enaka, topnost učinkovine se torej doseže že po 6 urah. Opisan trend je bil opazen v naslednjih

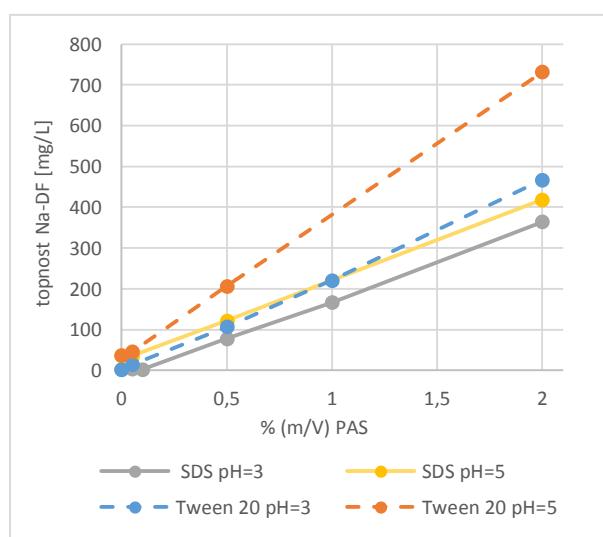
eno časovno točko. Opisan trend je bil opazen v naslednjih medijih; DMB pH 3 z 0,05 % in 2 % SDS ter DMB pH 5 z 2 % SDS, 0,5 % in 2 % Tween®-a 20.

V nadaljevanju smo topnost definirali kot koncentracijo raztopljenega natrijevega diklofenakata po 48 urah stresanja. Za večjo zanesljivost rezultatov bi v nekaterih zgoraj omenjenih primerih morali pri določanju koncentracije raztopljenega natrijevega diklofenakata dodati še vsaj eno časovno točko.

5.8.2 PRIMERJAVA TOPNOSTI NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA MED POSAMEZNIMI MEDIJI V RELACIJI S SPROŠČANJEM NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA IZ TABLET

Topnost natrijevega diklofenakata je v DMB pri pH 5 cca 13x višja kakor v pufru s pH 3. V DMB pH 5 je natrijev diklofenakat v približno 90 % deležu v ionizirani obliki, medtem ko je v mediju pri pH 3 v enakem deležu v neionizirani obliki. Z višanjem pH medija se torej delež ionizirane oblike učinkovine povečuje, zaradi česar narašča tudi topnost učinkovine.

Če primerjamo delež sproščenega natrijevega diklofenakata v DMB pH 3 in 5, vidimo, da se v DMB pH 5 sprosti 5,6x več natrijevega diklofenakata kakor v DMB pH 3. Povečanje deleža sproščenega natrijevega diklofenakata pri naraščajočem pH medija je manjše v primerjavi s povečanjem njegove topnosti, iz česar lahko sklepamo, da na sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet poleg topnosti učinkovine vplivajo še drugi faktorji.



Slika 30: Topnost Na-DF v odvisnosti od koncentracije PAS (SDS ali Tween® 20).

Topnost natrijevega diklofenakata v odvisnosti od koncentracije PAS (SDS ali Tween® 20) prikazuje slika 30. Malenkost nižjo topnost natrijevega diklofenakata v primerjavi s topnostjo v samem pufru smo določili v DMB pH 3 z 0,1 % SDS-a ter DMB pH 5 z 0,05 % SDS-a. Nižja topnost v omenjenih medijih napram DMB-ju se odraža tudi pri nekoliko nižjem deležu sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet. Manjši delež sproščenega

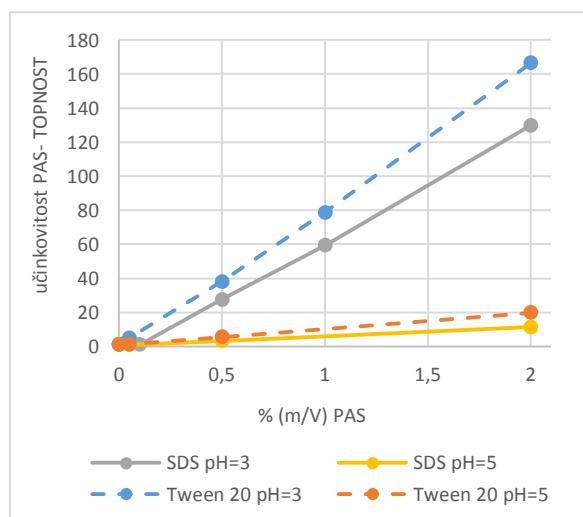
natrijevega diklofenakata glede na sam pufer smo opazili tudi v DMB pH 3 z 0,05 % Tween®-a 20 ter v DMB pH 5 pri vseh koncentracijah Tween®-a 20, kar pa ne moremo

direktno povezati s samo topnostjo učinkovine v navedenih medijih. Topnost natrijevega diklofenakata v medijih s Tween®-om 20 namreč narašča z zviševanjem koncentracije Tween®-a 20 in je pri vseh koncentracijah PAS višja od topnosti v samem DMB.

Na splošno se topnost natrijevega diklofenakata v vseh medijih enakomerno povečuje s koncentracijo PAS pri vrednostih nad CMC. Iz položaja krivulj v grafičnem prikazu (Slika 30) je razvidno, da je topnost natrijevega diklofenakata največja v DMB pH 5 s Tween®-om 20, sledi DMB pH 3 s Tween®-om 20, DMB pH 5 z SDS-om ter DMB pH 3 z SDS-om. Pri sproščanju natrijevega diklofenakata iz tablet s prirejenim sproščanjem se je v medijih s Tween®-om 20 sprostilo mnogo manj učinkovine kakor v medijih z SDS-om, kar je lahko rezultat z SDS-om povzročene povečane erozije in/ali zmanjšanega nabrekanja tablet in ne slabše sposobnosti Tween-a 20 za solubilizacijo natrijevega diklofenakata, kakor bi lahko predvidevali iz rezultatov sproščanja.

5.8.3 UČINKOVITOST TWEEN®-a 20 IN SDS-a PRI DOLOČEVANJU TOPNOSTI

Kakor pri testiranju sproščanja smo tudi pri določevanju topnosti natrijevega diklofenakata izračunali parameter učinkovitosti PAS. Učinkovitost PAS pri določevanju topnosti natrijevega diklofenakata v odvisnosti od koncentracije PAS prikazuje slika 31.

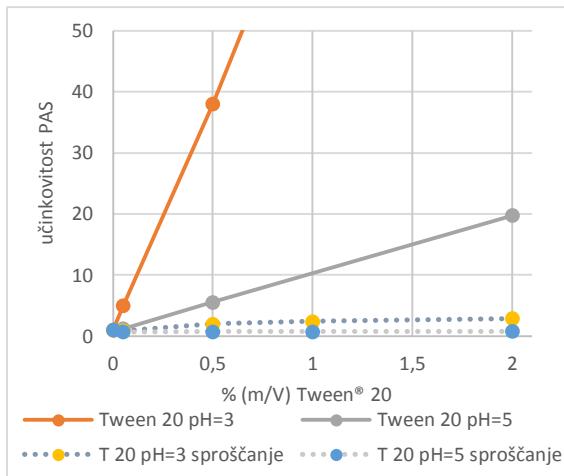


Slika 31: Učinkovitost PAS pri določanju topnosti Na-DF v odvisnosti od koncentracije PAS (SDS ali Tween® 20).

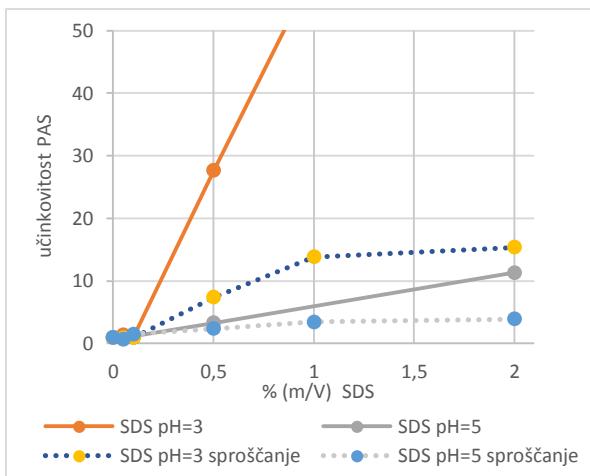
Učinkovitost je enakomerno naraščala s povečevanjem koncentracije PAS nad CMC. Pri povečevanju topnosti sta se za najbolj učinkovita izkazala Tween® 20 in SDS v DMB pH 3. Pri tem pH je natrijev diklofenakat namreč zelo slabo topen in se preko vključevanja v micele PAS njegova topnost bistveno izboljša. V DMB pH 5 je natrijev diklofenakat zaradi ionizirane oblike boljše topen, učinkovitost PAS pa je pri tem pH manjša. Jinno in sodelavci so v raziskavi [17] s pomočjo modela ravnotežij piroksikama v vodnih raztopinah z SDS-om ugotovili, da ima ionizirana oblika piroksikama manjšo tendenco po vključevanju v micele SDS-a kakor neionizirana oblika.

5.8.4 PRIMERJAVA UČINKOVITOSTI TWEEN®-a 20 IN SDS-a PRI DOLOČANJU TOPNOSTI IN TESTIRANJA SPROŠČANJA

Za primerjavo učinkovitosti PAS pri določanju topnosti in testiranju sproščanja natrijevega diklofenakata smo naredili grafični prikaz učinkovitosti v odvisnosti od koncentracije PAS (slika 32 in 33). Polne črte v grafičnem prikazu označujejo učinkovitost PAS pri določanju topnosti natrijevega diklofenakata, črtkane krivulje pa učinkovitost PAS pri poskusih sproščanja.



Slika 32: Učinkovitost Tween®-a 20 pri določanju topnosti Na-DF (polne črte) in pri testiranju sproščanja (črtkano) v odvisnosti od njegove koncentracije.



Slika 33: Učinkovitost SDS-a pri določanju topnosti (polne črte) in pri testiranju sproščanja (črtkano) v odvisnosti od njegove koncentracije.

Tween® 20 je bil najbolj učinkovit pri povečevanju topnosti natrijevega diklofenakata, pri sproščanju natrijevega diklofenakata iz tablet pa se je izkazal za slabo učinkovitega. Pri 2 % koncentraciji Tween®-a 20 se v DMB pH 3 topnost natrijevega diklofenakata glede na topnost v samem DMB poveča za kar 166x, v DMB pH 5 pa za 20x. Pri sproščanju v DMB pH 3 pri 2 % koncentraciji Tween®-a 20 se je sprostilo 2,9x več natrijevega diklofenakata kakor v samem pufru, v DMB pH 5 pa je Tween® 20 otežil sproščanje učinkovine in se je pri vseh koncentracijah Tween®-a 20 sprostilo manj natrijevega diklofenakata kakor v samem pufru.

SDS se je za najbolj učinkovitega izkazal pri povečevanju topnosti v DMB pH 3, kjer se je topnost pri 2 % koncentraciji SDS-a glede na sam DMB povečala kar 130x, medtem ko je bil vpliv na sproščanje manjši, in sicer 15x več sproščenega natrijevega diklofenakata v primerjavi s samim DMB. Iz tega je razvidno, da je sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet s prirejenim sproščanjem kompleksen proces, na katerega poleg topnosti učinkovine v mediju vplivajo še številni drugi parametri. Učinkovitost SDS-a pri določanju topnosti in testiranju sproščanja v DMB pH 5 je bila manjša (11x večja topnost in 4x večji delež sproščenega natrijevega diklofenakata v mediju z 2 % SDS-om napram mediju brez PAS).

6 SKLEP

Cilj naloge je bil ugotoviti vpliv ionske (SDS) in neionske površinsko aktivne snovi (Tween® 20) na sproščanje natrijevega diklofenaka iz ogrodnih tablet s pritejenim sproščanjem. Tekom raziskovanja smo prišli do naslednjih zaključkov:

- Vrednost kritične micelarne koncentracije SDS-a je bila najvišja v vodi, v redčenih McIlvaineovih pufrih pa je bila nižja. V redčenih McIlvaineovih pufrih je bila CMC najvišja pri pH 3, pri zviševanju pH vrednosti pufrov pa smo opazili rahlo padajoč trend CMC z manjšimi odstopanjimi.
- Absorpcijski maksimum natrijevega diklofenakata se je zaradi različnih pH vrednosti medijev in dodatka PAS premaknil k višjim valovnim dolžinam.
- Pri testiranju sproščanja so se tablete lepile na dno delovnih posod z medijem, zato smo v nadaljevanju poskusov le-te namestili v žičnate uteževalce in tako preprečili lepljenje.
- Delež sproščenega natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet je naraščal z zviševanjem koncentracije SDS-a in Tween®-a 20 pri vrednostih nad CMC, izjema je bil le DMB pH 5 s Tween®-om 20, kjer se je pri vseh koncentracijah PAS sproščanje natrijevega diklofenakata nekoliko upočasnilo. Največ natrijevega diklofenakata se je sprostilo v medijih z SDS-om, medtem ko je bil vpliv Tween®-a 20 na sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet bistveno manjši.
- Delež sproščenega natrijevega diklofenakata se je povečeval ob zviševanju pH vrednosti medijev (DMB pH 3, 4 in 5), saj se je tako povečeval delež ionizirane oblike učinkovine, ki je bolje topna od neionizirane oblike, kar pa posredno vpliva na sproščanje le-te iz tablet.
- Razlika v deležu sproščenega natrijevega diklofenakata v DMB pH 4 z dodanim Tween®-om 80 v primerjavi s Tween®-om 20 je bila majhna.
- Učinkovitost PAS pri sproščanju natrijevega diklofenakata je bila največja v DMB pH 3, kjer je diklofenak slabo topen in se preko vključitve v micle PAS njegova topnost bistveno izboljša. Najmanjši efekt PAS na sproščanje natrijevega diklofenakata je bil v medijih pH 5, kjer je diklofenak približno v 90 % v ionizirani obliki. Učinkovitost PAS pri sproščanju natrijevega diklofenakata je naraščala s povečevanjem koncentracije PAS.
- Topnost natrijevega diklofenakata se je povečevala ob zviševanju koncentracije PAS nad CMC in je bila največja v DMB pH 5 in 3 ob prisotnosti Tween®-a 20. SDS je v primerjavi s Tween®-om 20 imel manjši učinek pri povečanju topnosti natrijevega

diklofenakata. Topnost natrijevega diklofenakata v medijih s Tween®-om 20 in SDS-om ni dobro odražala sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet v teh medijih.

- Med tabletami je bila po koncu testiranja sproščanja opazna razlika v velikosti in videzu tablet glede na to v katerem mediju so se nahajale. Za okvirno določitev velikosti smo tabletam s pomočjo stereo mikroskopa izmerili premer in ugotovili, da velikost (oz. premer) tablet pada z naraščanjem koncentracije SDS-a v mediju. Preko tehtanja tablet tekom testiranja sproščanja smo spremljali njihovo nabrekanje in ugotovili, da pri višjih koncentracijah SDS-a (nad 0,5 %) masa tablet narašča počasneje, v določeni časovni točki pa pride do prevlade erozije nad nabrekanjem in masa tablet začne upadati. SDS najverjetneje tako preko interakcije s HPMC-jem povzroči pospešeno erozijo ogrodja tablete in zavira njegovo nabrekanje.
- Večji delež sproščenega natrijevega diklofenakata iz tablet v medijih z SDS-om napram medijem s Tween®-om 20 je najverjetneje posledica interakcije SDS-a s HPMC-jem (je že bila dokazana v literaturi [18]), ki povzroči povečano erozijo in zmanjšano nabrekanje ogrodja tablete, kar olajša sproščanje učinkovine. Na sproščanje natrijevega diklofenakata iz tablet v medijih z SDS-om vpliva tudi solubilizacija učinkovine, vendar pa pri pospešitvi sproščanja interakcija med HPMC-jem in SDS-om prevlada nad solubilizacijo.

7 LITERATURA

1. Bogataj M., Mrhar A., Kerec Kos M., Trontelj J., Vovk T., Pišlar M.: Biofarmacija s farmakokinetiko: Učbenik za študente 4. letnika Enovitega magistrskega študija farmacije in za študente 1. letnika Magistrskega študija industrijske farmacije (elektronski učbenik), Ljubljana, 2013: 5-38
2. Rao V. M., Lin M., Larive C. K., Southard Z. M.: A mechanistic study of griseofulvin dissolution into surfactant solutions under laminar flow conditions. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1997; 86: 1132-1137
3. Sheng J. J., Kasim N. A., Chandrasekharan R., Amidon G. L.: Solubilization and dissolution of insoluble weak acid, ketoprofen: Effects of pH combined with surfactant. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2006; 29: 306-314
4. Rahman S. M. H., Telny T. C., Ravi T. K., Kuppusamy S.: Role of surfactant and pH in dissolution of curcumin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2009; 71: 139-142
5. Chuasawan B., Binjesoh V., Polli J. E., Zhang H., Amidon G. L., Junginger H. E., Midha K. K., Shah V. P., Stavchansky S-, Dressman J. B., Barends D. M.: Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2009; 98: 1206-1219
6. Rangel – Yagui C. O., Pessoa – Jr A., Tavares C. L.: Micellar solubilization of drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2005; 8: 147-163
7. Rangel – Yagui C. O., Wei Ling Hsu H., Pessoa – Jr A., Tavares C. L.: Micellar solubilization of ibuprofen – influence of surfactant head groups on the extent of solubilization. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2005; 41: 237-246
8. Alkhamis K. A., Allaboun H., Al-Momani W. Y. Study of the solubilization of gliclazide by aqueous micellar solutions. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2003; 92: 839-846
9. Krishna A. K., Flanagan D. R.: Micellar solubilization of a new antimalarial drug, β -arteether. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1989; 78: 574-576
10. Li P., Zhao L.: Solubilization of flurbiprofen in pH surfactant solutions. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2003; 92: 951-956
11. Chakraborty T., Chakraborty I., Ghosh S.: The methods of determination of critical micellar concentrations of the amphiphilic systems in aqueous medium. *Arabian Journal of Chemistry.* 2011; 4: 265-270

12. Balakrishnan A., Rege B. D., Amidon G. L., Polli J. E.: Surfactant-mediated dissolution: contributions of solubility enhancement and relatively low micelle diffusivity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2004; 93: 2064-2075
13. Mehta S. K., Bala N., Sharma S.: Thermodynamics of aggregation of Tweens in the presence of diclofenac sodium. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*. 2005; 268: 90-98
14. Kavanagh N-, Corrigan O. I.: Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) matrices – influence of agitation rate and dissolution medium composition. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004; 279: 141-152
15. Chakraborty S., Shukla D., Jain A., Mishra B., Singh S.: Assesment of solubilization characteristics of different surfactants for carvedilol phosphate as function of pH. *Journal of Colloid and Interface Science*. 2009; 355: 242-249
16. Deechongkit S., Wen J., Barhi L. O., Jiang Y., Park S. S., Kim J., Kerwin B. A.: Physical and biophysical effects of Polysorbate 20 and 80 on darbepoetin alfa. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009; 98: 3200-3217
17. Jinno J., Oh D., Crison J. R., Amidon G. L.: Disoolution of ionizable water – insoluble drugs: the combined effect of pH and surfactant. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2000; 89: 268-274
18. Zeng A., Yuan B., Fu Q., Wang C., Zhao G.: Influence of sodium dodecyl sulfate on swelling, erosion and release behavior of HPMC matrix tablets containing a poorly water-soluble drug. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2009; 14: 499-505
19. Elving P. J., Markowitz J. M., Rosenthal I.: Preparation of buffer systems of constant ionic strength. *Analytical Chemistry*. 1956; 28: 1179-1180
20. Rippie E. G., Lamb D. J., Roming P. W.: Solubilization of weakly acidic and basic drugs by aqueous solutions of Polysorbate 80. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1964; 53: 1346-1348
21. Park S. H., Choi H. K.: The effects of surfactants on the dissolution profiles of poorly water-soluble acidic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006; 321: 35-41
22. Chen L. R., Wesley J. A., Bhattachar S., Ruiz B., Bahash K., Babu S. R.: Dissolution behavior of a poorly water soluble compound in the presence of Tween 80. *Pharmaceutical Research*. 2003; 20: 797-801

23. Garden A. L., Scholz K., Schwass D. R., Meledandri C. J.: Optimized colloidal chemistry for micelle-templated synthesis and assembly of silver nanocomposite materials. *Colloids and Surfaces a Physicochemical and Engineering aspects*. 2014; 441: 367-377
24. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00586>, 3.7.2017