

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO

POLONA MIHELJ REŠČIČ

MAGISTRSKA NALOGA

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2018

UNIVERZA V LJUBLJANI
FAKULTETA ZA FARMACIJO



POLONA MIHELJ REŠČIČ

**VPLIV POVRŠINSKE NAPETOSTI MEDIJA NA SPROŠČANJE IN
NABREKANJE OGRODNIH TABLET S HIDROKSIPROPIL
METILCELULOZO**

**THE INFLUENCE OF SURFACE TENSION OF MEDIA ON THE
RELEASE AND SWELLING OF THE MATRIX TABLETS WITH
HYDROXYPROPYL METHYLCELLULOSE**

ENOVITI MAGISTRSKI ŠTUDIJ FARMACIJA

Ljubljana, 2018

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 Bogataj, mag. farm. za pomoč, strokovne nasvete in spodbudo pri izdelavi magistrske naloge. Hvala tudi Greti Cof in Tjaši Felicijan za tehnično pomoč v laboratoriju in prijetno atmosfero med opravljanjem eksperimentalnega dela naloge. Zahvala pa gre tudi Katarini Rede za nasvete pri pisanju magistrske naloge.

Posebna zahvala gre seveda mami in očetu, ki sta mi omogočila nemoten študij, me podpirala, spodbujala in bila potrpežljiva z mano. Hvala tudi vsem prijateljem, ki ste mi stali ob strani, me motivirali pri študiju in poskrbeli, da mi bodo študijska leta ostala v najlepšem spominu

Izjava

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

Polona Mihelj Reščič

Predsednik komisije:izr. prof. dr. Matjaž Jeras, mag. farm.

Član komisije:izr. prof. dr. Tihomir Tomašič, mag. farm.

KAZALO

| | |
|--|------|
| POVZETEK | IV |
| ABSTRACT | VI |
| SEZNAM OKRAJŠAV | VIII |
| 1 UVOD | 1 |
| 1.1 MERJENJE POVRŠINSKE NAPETOSTI..... | 1 |
| 1.1.1 METODA DENOÛY Z OBROČKOM..... | 1 |
| 1.1.2 WILHELMIJEVA METODA | 2 |
| 1.1.3 MANOMETRIČNA METODA..... | 2 |
| 1.1.4 STALAGMOMETRIČNA METODA | 3 |
| 1.1.5 DVIK TEKOČINE V KAPILARI..... | 4 |
| 1.2 VPLIV POVRŠINSKO AKTIVNIH SNOVI NA POVRŠINSKO NAPETOST | 5 |
| 1.3 DOLOČANJE CMC Z MERJENJEM POVRŠINSKE NAPETOSTI | 5 |
| 1.3.1 VZROKI ZA POJAV MINIMUMA NA KRIVULJI POVRŠINSKE NAPETOSTI V ODVISNOSTI OD LOGARITMA KONCENTRACIJE PAS | 7 |
| 1.3.2 VZROKI ZA NAPAKE PRI DOLOČANJU CMC IN MOŽNOSTI ZA IZBOLJŠAVE..... | 9 |
| 1.4 VPLIV PAS NA NABREKANJE HPMC IN SPROŠČANJE UČINKOVIN IZ OGRODNIH TABLET. | 10 |
| 2 NAMEN DELA..... | 12 |
| 3 MATERIALI IN METODE | 13 |
| 3.1 MATERIALI | 13 |
| 3.1.1 UPORABLJENE SNOVI | 13 |
| 3.1.2 APARATURE IN MATERIALI | 13 |
| 3.2 METODE | 14 |
| 3.2.1 PRIPRAVA MEDIJEV | 14 |
| 3.2.2 TESTI SPROŠČANJA | 17 |
| 3.2.3 KONDUKTOMETRIJA..... | 21 |
| 3.2.4 TENZIOMETRIJA..... | 22 |
| 4 REZULTATI..... | 24 |
| 4.1 ENAČBE UMERITVENIH PREMICE..... | 24 |
| 4.2 TESTI SPROŠČANJA Z UPORABO UTEŽEVALCEV I | 24 |
| 4.2.1 0,001 M HCl IN 0,01 M HCl..... | 25 |

| | | |
|-------|---|----|
| 4.2.2 | NATRIJEV LAVRIL SULFAT V 0,001 M HCl | 25 |
| 4.2.3 | NATRIJEV LAVRIL SULFAT V 0,01 M HCl | 27 |
| 4.2.4 | TWEEN® 20 V 0,001 M HCl..... | 28 |
| 4.2.5 | TWEEN® 20 V 0,01 M HCl..... | 29 |
| 4.3 | TESTI SPROŠČANJA Z UPORABO UTEŽEVALCEV II | 30 |
| 4.3.1 | 0,001 M HCl..... | 30 |
| 4.3.2 | NATRIJEV LAVRIL SULFAT | 31 |
| 4.3.3 | TWEEN® 20..... | 33 |
| 4.4 | NABREKANJE TABLET..... | 33 |
| 4.5 | PREVODNOST MEDIJEV | 39 |
| 4.5.1 | SDS DODAN 0,001 M HCl PRI SOBNI TEMEPERATURI | 39 |
| 4.5.2 | SDS DODAN 0,001 M HCl PRI 37°C..... | 41 |
| 4.5.3 | REZULTATI CMC DOLOČENI S KONDUKTOMETRIJO | 43 |
| 4.6 | POVRŠINSKA NAPETOST | 43 |
| 4.6.1 | 0,001M HCl Z SDS IN TWEEN® 20..... | 43 |
| 4.6.2 | 0,01 M HCl Z SDS IN TWEEN® 20..... | 45 |
| 4.6.3 | DMB pH 3 IN SDS..... | 46 |
| 4.6.4 | DMB pH 4 IN SDS..... | 46 |
| 4.7 | REZULTATI CMC DOLOČENI S KONDUKTOMETRIJO | 47 |
| 5 | RAZPRAVA | 48 |
| 5.1 | KONDUKTOMETRIČNO DOLOČANJE CMC..... | 48 |
| 5.2 | POVRŠINSKA NAPETOST IN CMC..... | 49 |
| 5.2.1 | CMC SDS-a V RAZLIČNIH MEDIJIH | 49 |
| 5.2.2 | CMC TWEEN® 20 | 51 |
| 5.2.3 | PRIMERJAVA DOLOČANJA CMC S KONDUKTOMETRIJO IN MERJENJEM POVRŠINSKE NAPETOSTI | 52 |
| 5.3 | PREMIK ABSORPCIJSKEGA MAKSIMUMA NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA PRI DOLOČANJU UMERITVENIH PREMICE..... | 52 |
| 5.4 | TESTI SPROŠČANJA V 0,001 M HCl | 53 |
| 5.4.1 | TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH Z DODANIM SDS-OM | 53 |
| 5.4.2 | TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH Z DODANIM TWEEN® 20..... | 54 |
| 5.5 | TESTI SPROŠČANJA V 0,01 M HCl | 55 |
| 5.5.1 | TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH Z DODANIM SDS-OM | 55 |
| 5.5.2 | TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH Z DODANIM TWEEN® 20..... | 57 |

| | | |
|-------|--|----|
| 5.5.3 | PRIMERJAVA VPLIVA 2 % PAS NA SPROŠČANJE V OBEH MEDIJIH | 57 |
| 5.6 | NABREKANJE TABLET..... | 58 |
| 6 | SKLEP..... | 62 |
| 7 | LITERATURA..... | 64 |

POVZETEK

V nalogi smo raziskovali vpliv površinske napetosti medija na sproščanje in nabrekanje ogrodnih tablet s hidroksipropil metilcelulozo (HPMC).

Tablete, ki so vsebovale natrijev diklofenakat (Na-DF) smo sproščali v 0,001 M oz. 0,01 M HCl z dodatkom natrijevega lavrilsulfata (SDS) oz. polisorbata 20 (Tween[®] 20) v koncentracijskem območju 0,05 – 2 % (m/V). Nabrekanje smo opazovali v 0,001 M HCl z dodatkom SDS in Tween[®] 20 v koncentracijskem območju 0,05 – 2 % (m/V).

Kritično micelsko koncentracijo (CMC) SDS in Tween[®] 20 smo določali v različnih medijih. CMC SDS smo določili v 0,001 M HCl z merjenjem prevodnosti s konduktometrom pri sobni temperaturi (6,78 mM) in pri 37 °C (7,14 mM) (aparatusmerjen na 25 °C). Rezultati so nam služili za primerjanje z vrednostmi CMC, ki smo jih določili s površinsko napetostjo. Ti sta znašali 5,20 mM pri 25 °C in 4,16 mM pri 37 °C. Opazili smo veliko razliko v vrednostih CMC, določenih s posameznima metodama. Pri merjenju površinske napetosti smo opazili pojav minimuma v krivulji odvisnosti površinske napetosti od koncentracije SDS. Možen vzrok za ta pojav, opisan v literaturi, je prisotnost dodecilnih alkoholov (nečistota v SDS). Vrednosti CMC z merjenjem površinske napetosti smo določali še v 0,01 M HCl in 4-krat redčenemu pufru McIlvaine (DMB) s pH 3 in 4, kjer smo opazili podobno obliko krivulje.

Površinsko napetost smo merili tudi medijem, ki so vsebovali Tween[®] 20. Pri tej površinsko aktivni snovi (PAS) je bila oblika krivulje pričakovana (strm padec, ki mu sledi plato). V 0,001 M HCl smo določili CMC pri sobni temperaturi (0,02 mM) in pri 37 °C (0,02 mM). Večji delež Na-DF se je sprostil v 0,001 M HCl, saj je v primerjavi z 0,01 M HCl, v teh pogojih vrednost pH medija višja in je več učinkovine v ionizirani obliki. Pri dodajanju PAS (SDS oz. Tween[®] 20) v koncentraciji, ki je višja od CMC, je delež sproščene učinkovine naraščal. Pri koncentracijah nižjih od CMC pa se je sprostilo manj učinkovine kot v mediju brez dodatka PAS. V medijih, ki so imeli dodan SDS se je sprostilo več učinkovine kot v tistih z dodatkom Tween[®] 20.

Med testiranjem sproščanja v 0,001 M HCl, smo nabrekanje tablet opazovali s sistemom kamer dissoGUARD[®]. Zaključek o vplivu dodatka PAS na nabrekanje tablet smo naredili na osnovi meritev debeline, s katerimi smo dobili bolj relevantne vrednosti. Tablete so najbolj nabrekale v 0,001 M HCl brez dodatka PAS, nato se je nabrekanje z večanjem deleža koncentracije PAS (SDS in Tween[®] 20) zmanjševalo. Najmanj so tablete nabrekale v mediju z 2 % SDS.

Ključne besede: površinska napetost, kritična micelska koncentracija, sproščanje, nabrekanje tablet, površinsko aktivne snovi

ABSTRACT

The focus of this master's thesis was to research the effect of surface tension of media on the release and swelling of the matrix tablets with hydroxypropyl methylcellulose (HPMC).

Tablets containing diclofenac sodium were dissolved in 0,001 M or 0,01 M hydrochloric acid with addition of sodium dodecyl sulfate (SDS) or polysorbat 20 (Tween[®] 20) in concentrations ranging from 0,05 to 2 % (m/V). Swelling studies were conducting in 0,001 M hydrochloric acid with addition of sodium dodecyl sulfate (SDS) or polysorbat 20 (Tween[®] 20) in concentrations ranging from 0,05 to 2 % (m/V). We determined the critical micellar concentration (CMC) of SDS and Tween[®] 20 in different media. On the basis of measuring conductivity of SDS in 0,001 M hydrochloric acid with the help of the conductometer we determined the CMC at room temperature (6,78 mM) and at 37 °C (7,14 mM). We compared these results with those gained from surface tension measurements which gave us CMC values 5,20 mM at room temperature and 4,16 mM at 37 °C. We noticed a big difference in the obtained CMC values between both methods. When measuring surface tension we noticed the occurrence of a minimum on the curve which depicts the dependence of surface tension on SDS concentration. A possible cause for the emergence of the minimum, as described in the literature, could be the presence of impurities in the SDS such as dodecyl alcohols. We also determined CMC with surface tension measurements in 0,01 M hydrochloric acid and 4 times diluted McIlvaine buffer at pH values 3 and 4. The curve was similar to those previously mentioned.

When we measured the surface tension of Tween[®] 20 the shape of the curve was as expected, a steep fall followed by a constant value. CMC was determined in 0,001 M hydrochloric acid at room temperature (0,02 mM) and at 37 °C (0,02 mM).

Large percentage of Na-DF was released in 0,001 M hydrochloric acid when compared with 0,01 M. 0,001 M hydrochloric acid has a higher pH value and thus a larger percentage of the substance is ionised. With addition of surfactants (SDS and Tween[®] 20) which concentration was higher than the CMC value the percentage of released substance increased. At concentrations lower than the CMC value less substance was released in comparison with media when no surfactants were added. More substance was released when we added SDS, compared to added Tween[®] 20.

During the release test in 0,001 M hydrochloric acid we observed swelling of the tablets with a dissoGUARD[®] camera system. Conclusion on the effect of surfactant on the swelling of tablets was made on the basis of thickness measurements, which gave us more relevant

values. The tablets were the most swollen in 0,001 M HCl without the addition of surfactants, then the swelling decreased with SDS and Tween[®] 20 concentration increase. The smallest swelling of the tablets was at the 2 % SDS concentration.

Keywords: surface tension, critical micellar concentration, release, swelling of tablets, surfactants

SEZNAM OKRAJŠAV

CMC – kritična micelska koncentracija

DMB – 4 x redčeni pufer McIlvaine

HPMC – hidroksipropil metilceluloza

Na-DF – natrijev diklofenakat

PAS – površinsko aktivna snov

R^2 – Pearsonov koeficient korelacije

SDS – natrijev lavrilsulfat

STDEV – standardni odklon

USP (U. S. Pharmacopeia) – Ameriška farmakopeja

γ – površinska napetost

1 UVOD

Površinska napetost je fizikalna lastnost tekočin in raztopin. Za tekočine je značilno, da molekule med seboj tvorijo privlačne sile. Med molekulami iste vrste, v notranjosti tekočin so sile enako velike in njihova rezultanta se v povprečju izniči. Na molekule na površini, ki se nahajajo na medfazi tekočina – plin, delujejo sile molekul iz tekočine in sile molekul plinske faze [1]. Ker je sila molekul v plinski fazi na molekule na površini tekočine zanemarljiva, se rezultanta sil obrne proti notranjosti. Na površini se pojavi efekt mreže (*net effect*), kar pomeni, da na molekule na površini deluje močna sila tekočine, ki vleče molekule na površini skupaj, tako da se te povežejo med seboj. Molekule se združujejo v kroglično obliko, ki zavzame najmanjšo površino, in tako pripomorejo k maksimalnemu zmanjšanju površine, kar se kaže kot površinska napetost. Napetost na površini merimo kot silo na enoto dolžine, pri tem je sila postavljena na površino v vzporedni smeri na gladino tekočine. Z vlečenjem v nasprotni smeri od površine tekočine izničimo rezultanto sil, ki delujejo na molekule na površini tekoče faze in tako določimo vrednost površinske napetost [2]. Označimo jo z znakom γ , enota merjenja je mN/m. V farmacevtski znanosti predstavlja površinska napetost vode velik izziv, saj ima zaradi njene velike vrednosti (72,8 mN/m pri 20 °C) velik odpor do raztapljanja prahov [1].

1.1 MERJENJE POVRŠINSKE NAPETOSTI

Za merjenje površinske napetosti lahko uporabimo več različnih metod, ki se med seboj razlikujejo v času trajanja poskusa, opreми, ki jo za to potrebujemo, in posledično tudi ceni.

1.1.1 METODA DENOÛY Z OBROČKOM

Gre za metodo, poznano tudi kot metoda ločljivega obročka, ki jo pogosto uporabljajo za merjenje površinske napetosti. Tenziometer je sestavljen iz visečega obročka iz platine in iridija, ki je predpisane velikosti in povezan z merilno napravo. Površinsko napetost merimo tako, da obroček, ki je postavljen vzporedno na površino, potopimo v tekočino in ga počasi dvignemo na površino, nato ga torzijska tehtnica počasi odtrga s površine. Med merjenjem torzijska tehtnica vleče obroček stran od površine. Ob koncu meritve se na merilni napravi izpiše sila, ki je potrebna, da tehtnica odtrga obroček s površine. Ta je proporcionalna površinski napetosti tekočine in jo izračunamo s pomočjo Enačbe 1, pri čemer je parameter k odvisen od geometrije obročka. Pri tej metodi je pomembno, da je obroček popolnoma čist in pravilne oblike [1, 3].

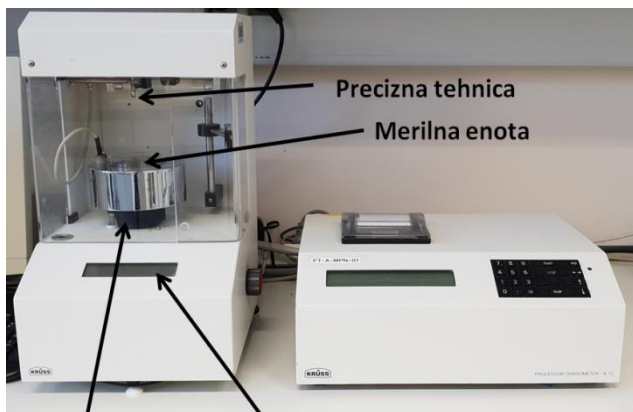
$$\gamma = k \times F \quad (\text{Enačba 1})$$

γ : površinska napetost [mN/m]

k : konstanta [1/m]

F : sila, potrebna za odtrganje obročka od površine [mN]

1.1.2 WILHELMIYEVA METODA



Premična plošča

Prikazovalnik

Slika 1: Aparatura za merjenje površinske napetosti po Wilhelmyevi metodi.

Gre za enostavno in hitro metodo, pri kateri se uporablja enaka strojna oprema kot pri metodi Denoüy z obročkom, vendar za merjenje namesto obročka uporabljamo ploščico, narejeno iz platine, stekla ali sljude. Aparatura je sestavljena iz precizne tehtnice, kamor namestimo ploščico za merjenje površinske napetosti, prikazovalnika, merilne enote, ki se nahaja v termostatisiranem prostoru, premične plošče, s katero nastavljamo višino merjenje tekočine in stojala (Slika 1). Tanko ploščico namestimo vertikalno nad preiskovano tekočino, da se s spodnjim robom skoraj dotika površine. Ob začetku meritve se ploščica spusti, tako da jo objame meniskus tekočine (stični kot je 0°). Tenziometer meri silo vleka, ki je potrebna, da se ploščica odtrga s površine. Površinsko napetost izračunamo s pomočjo Enačbe 2. Ta način merjenja površinske napetosti uporabljamo za tekočine, pri katerih je stični kot tekočine s ploščico enak 0° [1, 3].

$$\gamma = \frac{F}{p} \quad (\text{Enačba 2})$$

γ : površinska napetost [mN/m]

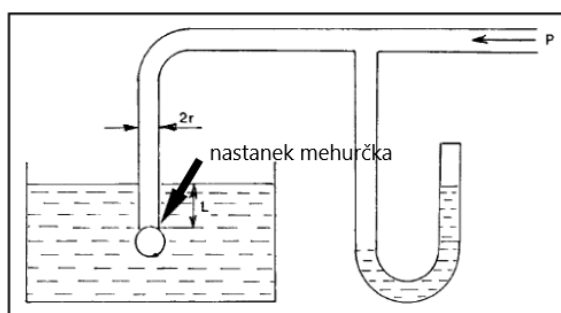
F : sila, potrebna za odtrganje ploščice od površine [mN]

p : obseg ploščice [m]

1.1.3 MANOMETRIČNA METODA

Metoda temelji na merjenju nadtlaka, potrebnega za nastanek mehurčka pri pihanju zraka oziroma drugega plina skozi stekleno kapilaro, ki je potopljena v tekočino (Slika 2). Nadtlak merimo z manometrom. Mehurček, ki nastane, ima najprej obliko krogelnega odseka, z

večanjem tlaka pa nastaja polkrogla, pri čemer se polmer toliko zmanjša, da se izenači s polmerom kapilare. Polmer bi se ob povečanju sile moral še bolj zmanjšati, ker pa to ni mogoče, se mehurček odtrga. Površinsko napetost izračunamo z Enačbo 3, pri čemer je sprememba tlaka enaka razliki med tlakoma na zunanji in notranji strani mehurčka. Tlak na notranji strani mehurčka je zaradi površinske napetosti večji od tlaka na zunanji strani. Tlak, ki ga merimo z manometrom, narašča tekom celotne meritve in v trenutku, ko se mehurček odtrga, pade. Pred tem je tlak v notranjosti mehurčka največji in je enak tistemu na zunanji strani, povečanemu za ΔP [3].



Slika 2: Shema manometra prirejena po avtorjih Planinšek in sod. [2].

$$\gamma = \frac{\Delta P \times r}{2} \quad (\text{Enačba 3})$$

γ : površinska napetost [mN/m]

ΔP : razlika tlakov med notranjo in zunanjo stranjo mehurčka [N/m²]

r : polmer mehurčka [m]

1.1.4 STALAGMOMETRIČNA METODA

Metoda s stalagmometrom se uporablja za merjenje površinske in medfazne napetosti, pri čemer meritve temeljijo na primerjavi med tekočino z znano površinsko napetostjo in preiskovano tekočino. Določanje poteka z merjenjem mase ali volumna tekočinske kaplje. Stalagmometer je kapilarna steklena cev, ki je na sredini razširjena, kar predstavlja neke vrste rezervoar. Nad in pod njim je na cevki označena skala. Iz kapilare počasi iztekajo kapljice, ki se sčasoma odtrgajo. Sila teže kapljice, pri kateri pride do njenega odtrganja, je enaka sili, ki zaradi površinske napetosti deluje po celem obsegu kapilare. Določanje sile poenostavimo tako, da štejemo kapljice in odčitamo njihovo skupno prostornino oz. jim določimo maso. Površinsko napetost v primeru tehtanja izračunamo z Enačbo 4 [3].

$$\gamma = \frac{m_i \times g}{2\pi r} \quad (\text{Enačba 4})$$

γ : površinska napetost [mN/m]

m_i : masa kapljice [g]

g : gravitacijski pospešek [m/s²]

$2\pi r$: obseg kapilare [m]

1.1.5 DVIG TEKOČINE V KAPILARI

Ta metoda je primerna samo za merjenje površinske napetosti in ne tudi za merjenje medfazne napetosti. Meritev izvedemo tako, da v čašo s preiskovano tekočino postavimo kapilarno z določenim polmerom. Pri tem pride do dviga tekočine v njej. Vzrok za dvig je večja sila oprijema med molekulami tekočine in steno kapilare, kot je privlak med molekulami v tekočini [1]. Pri tem opazujemo močenje stene kapilare, kjer je pomemben pojem stični kot. To je kot, ki ga kapljevina, v našem primeru tekočina, ki ji merimo površinsko napetost, oklepa s trdnino (npr. kapilarno). Če tekočina, v katero potopimo kapilarno, moči njene stene, dobimo konkavno obliko površine tekočine. Višina, do katere se tekočina dvigne v kapilari, je odvisna od površinske napetosti. Ker je poleg višine dviga za izračun površinske napetosti pomemben tudi stični kot, ki ga težko zmerimo, v praksi to metodo uporabljamo le za tiste tekočine, ki s stenami kapilare tvorijo stični kot 0°. Tak kot lahko dosežemo z vodnimi in drugimi tekočimi mediji ob uporabi zelo čiste kapilare. Poenostavljeno lahko, takrat ko je stični kot 0° (cos 0° = 1), vrednost površinske napetosti izračunamo s pomočjo Enačbe 5. Pri izračunu moramo poleg višine dviga tekočine v kapilari, poznati še gostoto tekočine in polmer kapilare [1, 2].

$$\gamma = \frac{1}{2} \times \rho \times r \times h \times g \quad (\text{Enačba 5})$$

γ : površinska napetost [mN/m]

ρ : gostota tekočine [g/L]

r : polmer kapilare [m]

h : višina dviga v kapilari [m]

g : gravitacijski pospešek [m/s²]

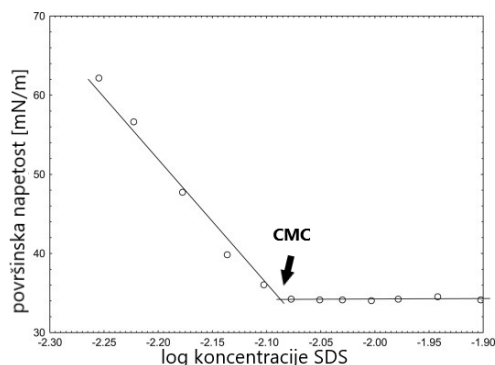
1.2 VPLIV POVRŠINSKO AKTIVNIH SNOVI NA POVRŠINSKO NAPETOST

Površinsko aktivne snovi (PAS) imajo značilno kemijsko strukturo, sestavljeno iz glave in repa. Glava molekule je hidrofilna, daljši rep, sestavljen iz ogljikovih atomov, pa je hidrofoben. Tako je molekula, gledano v celoti, amfifilna, kar pomeni, da se razporedi na medfazi tekočina - zrak in tvori privlačne sile z obema fazama [4]. Ko PAS raztopimo v vodni raztopini, hidrofobni del molekule povzroči neugodno izrivanje tekočine, zaradi česar pride do celokupnega povečanja proste energije v sistemu in znižanja entropije, kar za sistem ni ugodno, saj vsi sistemi težijo k povečanju entropije. Entropija se ponovno poveča, ko se molekule PAS premaknejo na medfazo med dvema tekočinama oziroma na površino tekočine, če opazujemo medfazo tekočina-zrak. Posledično so molekule vode spet v zanje ugodni orientaciji [5]. Pri premiku molekul PAS na površino pride do orientacije molekul, tako da se hidrofobni del obrne stran od vodne faze, s čimer molekule PAS dosežejo zanje najbolj energetsko ugodno stanje. Molekule PAS se lahko oblikujejo tudi v micela, vendar je zaradi manjšega dela, ki ga morajo molekule opraviti, premik na površino prednost [4]. S povečevanjem koncentracije PAS, se povečuje število njenih molekul na površini. Šele, ko se površina zasede, pride v notranjosti tekočine do nastajanja micelov. To so skupki, sestavljeni iz približno 50 ali več monomerov PAS. V vodni fazi se orientirajo tako, da se hidrofobni repi obrnejo v notranjost micela, hidrofilne glave pa so na zunanji strani, v stiku z vodno fazo. Miceli so veliki od 10 – 100 nm [2, 6]. Koncentracijo, pri kateri pride do tega pojava, imenujemo kritična micelska koncentracija (CMC) in jo lahko določamo z metodami, ki smo jih predhodno opisali, poznamo pa tudi druge postopke določanja CMC. Pri vrednosti CMC imajo raztopine običajno tudi minimalno vrednost površinske napetosti, ki naj bi ostala konstantna, kljub nadaljnjemu dodajanju PAS [6, 7].

1.3 DOLOČANJE CMC Z MERJENJEM POVRŠINSKE NAPETOSTI

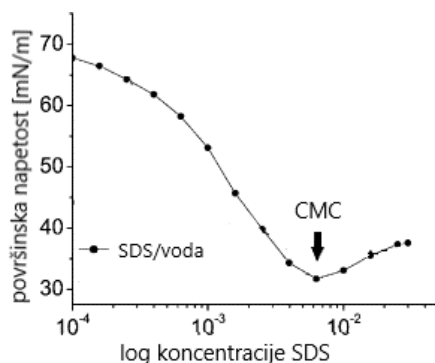
Površinsko napetost raztopin z različnimi koncentracijami PAS merimo tudi z namenom določanja vrednosti CMC. V izbranem mediju pripravimo raztopine PAS s širšim koncentracijskim območjem, od visokih do nizkih koncentracij, in nato vsaki raztopini posebej izmerimo površinsko napetost. Na podlagi meritev grafično določimo CMC tako, da izmerjene vrednosti prikažemo kot odvisnost površinske napetosti od naravnega logaritma koncentracije PAS. CMC na grafu običajno določimo kot presečišče premic. Prvo premico narišemo skozi točke, v katerih je koncentracija PAS nižja, zato vrednosti

površinske napetosti hitro padajo s povečevanjem koncentracije PAS. Drugo premico pa narišemo skozi točke, v katerih vrednosti površinske napetosti dosežejo plato (Slika 3).



Slika 3: Prikaz presečišča premic, ki predstavlja CMC pri tipični obliki krivulje odvisnosti površinske napetosti od logaritma koncentracije SDS, in so ga določali Niraula in sod.; povzeto in prirejeno po [8].

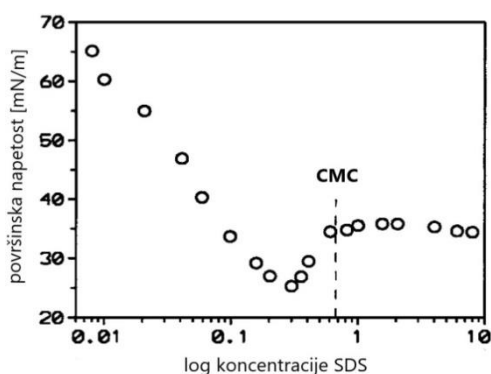
Pri nekaterih PAS, pogost primer je natrijev lavril sulfat (SDS) in cetiltrimetilamonijev bromid (CTAB), pri merjenju površinske napetosti opazimo posebnost v poteku krivulje, ki se kaže kot minimum površinske napetosti, ki se nato s povečevanjem koncentracije PAS dvigne do konstantne vrednosti. Tako obnašanje SDS so potrdili v več raziskavah [4, 6, 7, 9]. V opisanih primerih so raziskovalci določali CMC na več načinov. Tofani in sod. [9] so merili površinsko napetost vodne raztopine SDS z metodo duNoüy. Dobljena krivulja površinske napetosti, v odvisnosti od koncentracije SDS, je imela jasno razviden minimum. Koncentracijo SDS, pri kateri je bila površinska napetost najmanjša, so raziskovalci opredelili kot vrednost CMC merjene raztopine (Slika 4) in je znašala 6,3 mM/L pri 25 °C, površinska napetost pri tej vrednosti pa je bila 24,41 mN/m [9].



Slika 4: Prikaz CMC na krivulji z minimumom, kot so ga določili Tofani in sod.; povzeto in prirejeno po [9].

Navedena vrednost CMC, ki so jo določili s pomočjo metode duNoüy, je bila nižja od tistih, ki smo jih našli v raziskavi Rangel-Yagui in sod. [10]. Ti so, v sklopu merjenja s konduktometrom, določili vrednost CMC za SDS v vodi, ki je pri 25 °C znašala 8,7 mM.

Lin in sod. so površinsko napetost v odvisnosti od koncentracije SDS merili z Wilhelmiyevo metodo s ploščico, pri 25 °C. Pripravljene raztopine SDS v prečiščeni vodi so pred meritvami dobro premešali, jih termostatirali in jim izmerili površinsko napetost. Rezultate meritev so grafično prikazali, pri čemer so območje minimuma označili za točko pojava majhnih agregatov PAS (pred nastankom micelov) in ne kot koncentracijo, pri kateri se vzpostavi CMC, kot so to opredelili raziskovalci v predhodno omenjeni raziskavi [11]. Pri grafičnem prikazu in določitvi CMC so tako minimum zanemarili. Kot vrednost CMC so določili točko, v kateri se je vrednost površinske napetosti ponovno dvignila na konstantno vrednost, ki se ni več spreminjala z naraščanjem koncentracije PAS (Slika 5).



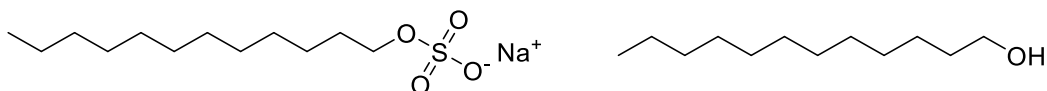
Slika 5: Prikaz določanja vrednosti CMC na krivulji z minimumom, kjer so Lin in sodelavci CMC določili v njenem prevoju; povzeto in prirejeno po [11].

Rezultate so primerjali z vrednostjo CMC, ki so jo določili z meritvami prevodnosti s konduktometrom. CMC, ki so jo določili z merjenjem površinske napetosti je bila nižja (4,9 mM) od tiste, ki so jo dobili s konduktometrijo (6,7 mM) [11].

1.3.1 VZROKI ZA POJAV MINIMUMA NA KRIVULJI POVRŠINSKE NAPETOSTI V ODVISNOSTI OD LOGARITMA KONCENTRACIJE PAS

Pri merjenju površinske napetosti vodnih raztopin z dodatkom različnih koncentracij SDS, opazimo, kot smo že omenili, neobičajen potek krivulje. Pri večini PAS vrednost površinske napetosti najprej strmo pada, nato pa se vzpostavi na približno enaki vrednosti, ki ji pravimo plato. V primeru SDS pride po začetnem padanju najprej do pojava minimuma, ki mu sledi povišanje vrednosti površinske napetosti na konstantno vrednost.

Umlong in sod. so raziskovali vpliv dodatka elektrolitov v vodne raztopine PAS na vrednost CMC. V tem sklopu so raziskovali vpliv čistosti SDS na potek krivulje pri merjenju površinske napetosti. Uporabili so SDS brez predhodnega čiščenja in SDS po njem. Čiščenje so izvedli tako, da so SDS najprej 24 ur namakali v dietil etru, ga nato prefiltrirali in ponovno kristalizirali iz dvakrat destilirane vode. Raztopinam SDS pred in po čiščenju so izmerili površinsko napetost z Wilhelmiyevio metodo in primerjali razlike med vrednostmi meritev. Minimum na krivulji odvisnosti površinske napetosti od logaritma koncentracije PAS se je pojavil tako pri neprečiščeni kot pri prečiščeni obliki SDS, kar pomeni, da se s čiščenjem niso znebili minimuma. Razlog za nastanek minimuma v krivulji je lahko prisotnost dodecil alkohola (Slika 6), ki je kot nečistota prisoten v standardu SDS. Nastane lahko tudi pri hidrolizi SDS v raztopini, vendar je verjetnost za to majhna, saj je konstanta nekatalizirane hidrolize SDS zelo nizka [7].



Slika 6: Strukturi SDS (levo) in dodecil alkohola (desno).

Dodecilni alkoholi naj bi se, pred začetkom tvorbe micelov, zaradi svoje visoke površinske aktivnosti, zadrževali na medfazi in nižali površinsko napetost, saj izrinejo molekule vode s površine. Površinska napetost tako pade do minimalne vrednosti, ki jo opazimo na krivulji. Z večanjem koncentracije PAS v vodi (mediju), pridemo do koncentracije, pri kateri se začne tvorba micelov (CMC). Pri tem se začnejo vanje vgrajevati tudi alkoholi, ki jih je posledično manj na medfazi, kjer se zato spet poveča število molekul vode, to pa pripelje do povečanja površinske napetosti, ki z nadaljnjim povečevanjem koncentracije SDS ostaja konstantna (plato) [7]. Druga skupina raziskovalcev je pojav minimuma na krivulji pojasnila z nastajanjem manjših agregatov pred CMC. Dodecilni alkoholi se potem, ko se odstranijo z medfaze, raztopijo v majhnih agregatih, kar vodi v povišanje površinske napetosti [11].

Do podobnih zaključkov so prišli tudi Scholz in sod., ki so primerjali metode za določanje CMC, med drugim tudi z merjenjem površinske napetosti. Najprej so pripravili osnovne raztopine PAS v vodnem mediju, jim dodali destilirano vodo in mešali eno minuto. Nato so raztopinam izmerili površinske napetosti. Primerjali so rezultate dveh različnih SDS z različnima stopnjama čistosti (95% in 99%), določenima na podlagi celokupne vsebnosti alkil sulfatov. Glede na njihove izsledke ima čistost SDS velik vpliv na vrednost CMC, saj

je bila ta v primeru 95% čistega SDS približno 3 mM, v primeru 99% SDS pa približno 8,5 mM [6].

1.3.2 VZROKI ZA NAPAKE PRI DOLOČANJU CMC IN MOŽNOSTI ZA IZBOLJŠAVE

Glede na izsledke raziskav [6, 7, 11] prisotnost nečistot v SDS vpliva na pojav minimuma v krivulji odvisnosti površinske napetosti od logaritma koncentracije SDS in na znižanje vrednosti CMC s približno 8,5 mM v primeru 99% SDS na 3 mM v primeru 95% [6]. Patist in sod., ki so raziskovali vrednosti CMC neionskih PAS so navedli, da je Wilhelmiyeva metoda s ploščico še posebej občutljiva na nečistote, prisotne pri merjenju površinske napetosti, saj meri samo dogajanje na površini raztopine, ne pa tudi v njeni notranjosti, kjer poteka tvorba micelov. Predvsem komercialno dostopne neionske PAS (npr. Tween[®] 20) vsebujejo visoko površinsko aktivne nečistote, ki lahko zasitijo medfazo voda – zrak že pri koncentraciji PAS, ki je nižja od dejanske vrednosti CMC. Za razliko od ionskih PAS, pri neionskih v takih primerih ne pride do pojava minimuma v krivulji odvisnosti površinske napetosti od koncentracije PAS. Posledica prisotnosti nečistot je napačna interpretacija rezultatov in s tem napačno določena vrednost CMC [12]. Nečistote, ki so prisotne v PAS, se lahko zelo razlikujejo od serije do serije, še večje razlike so opazne pri uporabi PAS različnih proizvajalcev [6].

Patist in sod. so preskusili tudi, ali odstranjevanje pen v mediju s PAS vpliva na vrednost CMC. Raztopine, ki so vsebovale Tween[®] 20 oziroma lavril alkohol eter (C₁₂(EO)₅) so močno stresali, da so izzvali penjenje. Iz posameznih raztopin so vzeli vzorec iz tistega dela, kjer so odstranili peno in izvedli analizo tako z barvno micelizacijo, ki je tudi ena od metod za določanje CMC, kot z merjenjem površinske napetosti. Nasprotno od začetnih analiz, kjer merjenima vzorcema niso odstranili pen in sta se vrednosti CMC med metodama razlikovali, sta bili njuni vrednosti po odstranitvi pen veliko bližje. Z odstranjevanjem pen naj bi namreč odstranili tudi snovi z večjo površinsko aktivnostjo (molekule z nižjo etoksilacijo), ki vplivajo na znižanje CMC. Preverili so tudi, kolikšne so izgube PAS zaradi odstranjevanja pen. Naredili so analizo celokupnega organskega ogljika, ki je pokazala, da se koncentracija PAS zmanjša za manj kot 5% glede na celokupno koncentracijo pred odstranjevanjem pen [12].

Zaradi številnih vplivov na določanje CMC z merjenjem površinske napetosti bi bilo za primerjavo različnih vplivov na meritve potrebno izvesti poskuse z različnimi metodami, in

sicer z mediji, ki bi bili pripravljene pri enakih pogojih ter meritve izvesti pri enaki temperaturi. S standardizacijo vseh potencialnih parametrov, ki bi lahko vplivali na meritve bi tako lahko objektivno primerjali rezultate vrednosti CMC med seboj.

Poleg merjenja površinske napetosti in konduktometrije, ki je primerna samo za ionske PAS, so na voljo še druge metode določanja CMC, ki pa so manj občutljive na prisotnost nečistot, saj delujejo na drugačni osnovi. CMC bi lahko določali še z že omenjeno barvno micelizacijo, kjer v raztopino dodajo barvila, ki spremenijo maksimum valovne dolžine, ko se začnejo tvoriti miceli, saj se vgrajujejo vanje. Možne so še primerjalne meritve z drugimi metodami, kot so fluorescentna spektroskopija, jedrska magnetna resonanca, infrardeča spektroskopija in viskozimetrija, vendar so zaradi zahtevnejše izvedbe in predvsem višje izvedbene cene manj primerne za vsakdanjo uporabo v laboratoriju [5, 12].

1.4 VPLIV PAS NA NABREKANJE HPMC IN SPROŠČANJE UČINKOVIN IZ OGRODNIH TABLET

Hidroksipropil metilceluloza ali z drugim imenom hipromeloza (HPMC), je polimer sestavljen iz celuloznega ogrodja z metoksilnimi in hidroksipropilnimi funkcionalnimi skupinami. Je hidrofilen polimer, ki je zaradi netoksičnosti, dobre stisljivosti in možnosti sprejemanja večje količine zdravilne učinkovine v svojo strukturo, pogosto uporabljena pomožna snov pri izdelavi ogrodnih tablet [13]. V stiku z medijem se ogrodne tablete s HPMC hidratirajo, molekule topila pa prehajajo med molekule polimera, kar povzroči povečanje prostornine ogrodja in slabšo povezavo med molekulami HPMC. Te posledično prehajajo v gelsko strukturo z visoko koncentracijo raztopljenega polimera, ki jo imenujemo gelska plast. Skoznjo difundira zdravilna učinkovina v medij, molekule topila pa na podlagi osmoze potujejo v obratno smer, torej proti jedru tablete. Gelska plast se veča z vstopanjem molekul topila, vendar se zaradi manjšanja povezav med verigami HPMC začne tudi odpuščanje molekul od gelske plasti, kar imenujemo erozija. Proces difuzije in erozije lahko potekata sočasno in narekujejo hitrost prehajanja učinkovine v medij [14, 15].

Ob dodajanju PAS v medij se spremeni potek nabrekanja HPMC. Pogost dodatek mediju je SDS, ki ima anionsko strukturo in v medij prinese anorganske ione. Zeng in sod. so raziskovali vpliv SDS na sproščanje v vodi težko topne učinkovine iz ogrodnih tablet, ki so vsebovale HPMC ter na nabrekanje HPMC. Testiranje sproščanja so izvedli v mediju s štirimi različnimi koncentracijami SDS, do največ 1% dodane PAS. Tablete, na katerih so

preverjali vpliv PAS, so bile sestavljene iz HPMC, laktoze, magnezijevega stearata in, kot smo omenili, v vodi težko topne učinkovine. Nabrekanje so definirali kot razmerje med maso mokre tablete in začetno maso tablete (relativne vrednosti sprememb mase tablete). Rezultati raziskave so pokazali, da se razmerje med mokro maso tablete in začetno maso v prvi uri strmo povečuje (območje nabrekanja), nato se hitrost procesa zmanjša in v povprečju po šestih urah začne padati. Relativno nabrekanje je upadalo z večanjem koncentracije SDS v mediju. Z dodajanjem SDS so v medij vnesli anorganske ione, za katere so v članku zapisali, da običajno zavirajo erozijo, vendar so v raziskavi ugotovili, da je imel SDS obraten vpliv, saj se je erozija povečevala. Ena od možnih razlag je vzpostavitev hidrofobnih interakcij med polimerom HPMC in PAS, kar privede do manjšega nabrekanja tablete pri večanju koncentracije SDS. Kljub temu, da višja koncentracija SDS zmanjša nabrekanje tablete s HPMC, pa izboljša sproščanje težko topne učinkovine, kar je posledica povečanja njene topnosti in erozije tablete [16].

2 NAMEN DELA

V nalogi bomo opredelili vpliv površinske napetosti medija na sproščanje in nabrekanje ogrodnih tablet s hidroksipropil metilcelulozo (HPMC). Merili bomo površinsko napetost 0,001 M in 0,01 M HCl ter 4 x redčenega pufra McIlvaine (DMB) s pH 3 oz. 4, ob dodatku različnih koncentracij PAS (SDS oz. Tween[®] 20). Površinske napetosti bomo določali z Wilhelmiyevo metodo s ploščico, in sicer pri sobni temperaturi in 37 °C. Meritve bomo uporabili za določitev CMC obeh PAS v različnih medijih in pri različnih temperaturah. V primeru ionske PAS (SDS) bomo vrednosti CMC v 0,001 M HCl določili tudi z merjenjem prevodnosti in tako primerjali rezultata obeh uporabljenih metod.

Zanimal nas bo vpliv površinske napetosti na sproščanje natrijevega diklofenakata (Na-DF), zato bomo izvedli test sproščanja iz ogrodnih tablet s HPMC v 0,001 M in 0,01 M HCl z dodatkom različnih koncentracij PAS, v napravi USP II z vesli. Med štiriurnim sproščanjem bomo medije vzorčili v sedmih časovnih točkah. Vzorce bomo nato analizirali s spektrofotometrom in na osnovi izmerjenih absorbanc določili odstotke sproščene učinkovine v vsaki posamezni časovni točki. Na osnovi rezultatov bomo opredelili vplive različnih koncentracij PAS na sproščanje težko topne učinkovine iz ogrodnih tablet ter povezavo s površinsko napetostjo medija. Najbolj nas bo zanimala razlika med sproščanjem v medijih z dodatkom PAS pod vrednostjo CMC, z dodatkom v koncentraciji, ki bo blizu CMC in s količino PAS, ki bo višja od CMC.

V drugem delu poskusov sproščanja bomo pri uporabi 0,001 M HCl opazovali tudi vpliv medija z določeno površinsko napetostjo in koncentracijo PAS na nabrekanje tablet. V ta namen bomo uporabili sistem kamer dissoGUARD, nameščen pod napravo USP II z vesli, kar nam bo omogočalo spremljanje dogajanja v posodi. Na posnetih slikah bomo izmerili premere in debeline tablet v časovnih točkah, v katerih bomo izvedli vzorčenje medijev iz posod za sproščanje. To nam bo nato služilo za vrednotenje odvisnosti nabrekanja tablet od koncentracije dodane PAS mediju in površinske napetosti medija.

3 MATERIALI IN METODE

3.1 MATERIALI

3.1.1 UPORABLJENE SNOVI

- Natrijev lavrilsulfat (SDS), p.a. Sigma-Aldrich CO, St. Louis, ZDA
- Tween[®] 20 (polisorbat 20), p.a. Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Natrijev diklofenakat (Na-DF), p.a. Sigma-Aldrich CO, St. Louis, ZDA
- Puferna raztopina pH=7 (20 °C), Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Puferna raztopina pH=4 (20 °C), Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Hidroksipropil metilceluloza (HPMC) (METOLOSE[®] 90SH – 4000 SR) Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., Tokio, Japonska
- Magnezijev stearat, Lex, d.o.o., Koper, Slovenija
- Klorovodikova kislina, Titrisol[®] za pripravo 1 M HCl, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Dinatrijev hidrogenfosfat (Na₂HPO₄), p.a. Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija
- Citronska kislina monohidrat, p.a. Merck KGa, Darmstadt, Nemčija
- Standardne raztopine za konduktometrijo (12,88 mS/cm, 1,413 μS/cm, 84 μS/cm), Mettler Toledo, Schwarzenbach, Švica

3.1.2 APARATURE IN MATERIALI

- Naprava za testiranje sproščanja Agilent 708-DS, Agilent Technologies, Santa Clara, ZDA
- Sistem za video nadzor sproščanja dissoGUARD, Merel d.o.o., Selnica ob Dravi, Slovenija
- Programska oprema za mikroskop QuickPHOTO CAMERA 3.1, Promicra, Praga, Češka republika
- 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

- Konduktometer Five Easy Conductivity FP 30, Mettler Toledo GmbH, Schwerzenbach, Švica
- Elektroda za konduktometer LE703, Mettler Toledo GmbH, Schwerzenbach, Švica
- Tenziometer K12 Kruss GmbH, Hamburg, Nemčija
- Plinski gorilnik
- Tabletirka na udarec, Kilian SP300, KILLIAN Tableting GmbH, Cologne, Nemčija
- pH meter MP 220, Mettler Toledo GmbH, Schwerzenbach, Švica
- Elektroda za pH meter Inlab Expert Pro, Mettler Toledo GmbH, Schwerzenbach, Švica
- Analitska tehtnica Mettler Toledo AG245, Mettler Toledo GmbH, Schwerzenbach, Švica
- Digitalna tehtnica Exacta 300EB, Exacta, Železniki, Slovenija
- Laboratorijska steklovina
- Magnetno mešalo
- Polavtomatske pipete Eppendorf Research 2100, Eppendorf, Hamburg, Nemčija
- Pinceta z dolgimi kraki
- Jeklena žička premera 0,81 mm

3.2 METODE

3.2.1 PRIPRAVA MEDIJEV

Najprej smo s klorovodikovo kislino Titrisol[®] pripravili 1 M HCl, ki smo jo nato uporabili za pripravo osnovne raztopine 0,001 M oz. 0,01 M HCl. Osnovnima raztopinama 0,001 M HCl in 0,01 M HCl smo dodali določene količine Tween[®] 20 oz. SDS. Te raztopine PAS smo uporabili kot medije za testiranje sproščanja. Za medij smo uporabili tudi 4x redčen pufer McIlvaine (DMB) s pH 3 oz. 4, ki smo ga pripravili iz 0,125 M citronske kisline in 0,25 M Na₂HPO₄.

- **1 M HCl:** za pripravo 1 L 1 M HCl smo v 1 L merilno bučko najprej nalili nekaj prečiščene vode, nato dodali standardno raztopino Titrisol[®] za 1 M HCl in dopolnili s prečiščeno vodo do oznake.
- **0,001 M HCl:** 1 mL pripravljene 1 M HCl smo prenesli s polavtomatsko pipeto v 1 L merilno bučko in dopolnili s prečiščeno vodo do oznake.

- **0,01M HCl:** 10 mL pripravljene 1 M HCl smo s polavtomatsko pipeto prenesli v 1 L merilno bučko in dopolnili do oznake s prečiščeno vodo.
- **Raztopina natrijevega lavrilsulfata (SDS) v 0,001 M oz. 0,01 M HCl:** za pripravo 1 L 0,001 M oz. 0,01 M HCl z določenim m/V % PAS smo natehtali ustrezno količino SDS, ga kvantitativno prenesli v merilno bučko ter dopolnili z izbranim medijem do oznake. Raztopina SDS se peni, zato smo dopolnjevanje medija izvajali postopoma. Med vsakim dopolnjevanjem smo počakali, da je pena razpadla in s tem zagotovili, da je bila koncentracija PAS ustrezna. Preglednica I prikazuje natehte SDS za pripravo medijev z določenim m/V % PAS. Za merjenje površinske napetosti smo s postopkom tehtanja in kvantitativnega prenašanja v merilno bučko pripravili le raztopini z 0,5 % in 0,1 % SDS. Ostale raztopine so bile pripravljene z redčenjem 0,5 % in 0,1 % raztopine SDS v 0,001 M oz. 0,01 M HCl.

Preglednica I: Natehte SDS za pripravo 1 L raztopin PAS 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 |
| 2,0 % | 20,0 |

- **Raztopina Tween[®] 20 v 0,001 M HCl oz. 0,01 M HCl:** za pripravo 1 L 0,001 M oz. 0,01 M HCl z določenim m/V % PAS smo natehtali Tween[®] 20, ga kvantitativno prenesli v merilno bučko ter dopolnili z izbranim medijem do oznake. Raztopina PAS se peni, zato smo dopolnjevanje medija izvajali postopoma. Med vsakim dopolnjevanjem smo počakali, da je pena razpadla in s tem zagotovili, da je bila koncentracija PAS ustrezna. Preglednica II prikazuje natehte Tween[®] 20 za pripravo medija z določenim m/V % PAS. Za merjenje površinske napetosti smo s postopkom tehtanja in kvantitativnega prenašanja v merilno bučko pripravili le raztopini 0,5 % Tween[®] 20. Ostale raztopine so bile pripravljene z redčenjem 0,5 % raztopine Tween[®] 20 v 0,001 M oz. 0,01 M HCl.

Preglednica II: Natehte Tween® 20 za pripravo 1 L raztopin PAS različnih koncentracij.

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

- **0,125 M citronska kislina:** za pripravo 1 L 0,125 M citronske kisline smo natehtali 26,3 g citronske kisline monohidrata, ga kvantitativno prenesli v 1 L merilno bučko in dopolnili do oznake s prečiščeno vodo.
- **0,25 M Na₂HPO₄:** za pripravo 1 L 0,25 M Na₂HPO₄ smo natehtali 35,5 g Na₂HPO₄, ga kvantitativno prenesli v 1 L merilno bučko in dopolnili s prečiščeno vodo do oznake.
- **4 x redčen pufer McIlvaine (DMB) s pH 3 in 4:** pripravili smo jih iz osnovnih raztopin 0,125 M citronske kisline in 0,25 M Na₂HPO₄. Z merilnim valjem in polavtomatsko pipeto smo v merilno bučko odmerili predpisan volumen osnovnih raztopin in s prečiščeno vodo dopolnili skoraj do oznake. Nato smo pomerili pH in ga po potrebi uravnali z nekaj kapljicami raztopine citronske kisline ali Na₂HPO₄. Ko je bil pH ustrezen, smo medij dopolnili s prečiščeno vodo do oznake. V Preglednici III so navedene prostornine potrebne za pripravo 1 L DMB z želenim pH. Za merjenje površinske napetosti smo s postopkom tehtanja in kvantitativnega prenašanja v merilno bučko pripravili le raztopini 0,5 % in 0,1 % SDS in 0,5 % Tween® 20, natehte so zapisane v preglednici I in II. Ostale raztopine so bile pripravljene z redčenjem 0,5 % in 0,1 % raztopine SDS in 0,5 % raztopine Tween® 20 z DMB želene pH vrednosti.

Preglednica III: Prostornine 0,125 M citronske kisline in 0,25 M Na₂HPO₄ za pripravo 1 L DMB pufrov z ustreznim pH-jem.

| pH | Prostornina 0,125 M citronske kisline [ml] | Prostornina 0,25 M Na ₂ HPO ₄ [ml] |
|----|--|--|
| 3 | 166 | 34 |
| 4 | 127 | 73 |
| 5 | 102 | 98 |
| 7 | 40 | 160 |

3.2.2 TESTI SPROŠČANJA

Teste sproščanja smo izvajali v 0,001 M HCl in v 0,01 M HCl z dodatkom PAS. Za izvajanje testov sproščanja smo uporabili ogrodne tablete s HPMC s prirejenim sproščanjem, ki smo jih stisnili na Fakulteti za farmacijo, v laboratoriju za Farmacevtsko tehnologijo.

3.2.2.1 FARMACEVTSKA OBLIKA

Sestava tablet:

- 25 % (m/m) natrijev diklofenakat
- 75 % (m/m) HPMC
- 0,5 % magnezijev stearat (glede na celokupno maso)

Praškaste snovi smo posamično natehtali in jih po pravilu rastočih mas homogeno zmešali v pateni. Nato smo jih še dodatno homogenizirali z 10-minutnim stresanjem v plastični vrečki. V tehtič smo natehtali maso zmesi za eno tableto in jo nato prenesli v matrično vdolbino tabletirke na udar. Uporabili smo pečat z ravnimi robovi in premerom 12 mm.

Parametri stiskanja:

- Sila stiskanja: 12,1 – 12,6 kN
- Lega spodnjega pečata: 12,3 mm
- Lega zgornjega pečata: 10,0 mm
- Trdnost tablet: 105 – 115 N

3.2.2.2 UMERITVENE PREMICE

Umeritveno premico Na-DF smo pripravili v vsakem mediju, v katerem smo testirali sproščanje Na-DF iz ogrodnih tablet. Umeritveno premico smo pripravili tako, da smo v 3 100 mL merilne bučke (označene z A, B in C) natančno natehtali približno enako maso učinkovine in dopolnili do oznake s prečiščeno vodo. Tako smo dobili osnovne raztopine, ki smo jih redčili z ustreznim medijem, za katerega smo pripravili umeritveno krivuljo. Na ta način smo pripravili osnovne raztopine s koncentracijami 30 mg/100 mL, 70 mg/100 mL in 100 mg/100 mL v prečiščeni vodi. Z redčitvami smo pokrili celotno koncentracijsko območje sproščanja učinkovine, od 0,5 mg/mL do 50 mg/mL, in zagotovili točnost izračunanih koncentracij. Pri tem so bile natehte iz merilnih bučk A, B in C izmenično zastopane.

Umeritveno krivuljo smo nato pripravili tako, da smo pripravljenim raztopinam pomerili absorbanco. Najprej smo izbrisali ozadje ter pripravili napravo za merjenje naših vzorcev. Merili smo pri absorpcijskem maksimumu, ki je za Na-DF v območju valovnih dolžin 274 – 280 nm, in pri 400 nm (preverjanje prisotnosti nečistot). Izmerjene vrednosti smo vnesli v program Excel in grafično predstavili rezultate. Izrisali smo graf absorbance v odvisnosti od koncentracije Na-DF, s pomočjo linearne regresije izračunali enačbo premice in določili Pearsonov koeficient korelacije (R^2).

3.2.2.3 TEST SPROŠČANJA – POTEK DELA

Poskuse smo izvajali v 0,001 M oz. 0,01 M HCl z dodanim SDS oz. Tween[®] 20 v širšem koncentracijskem območju (0,05 – 2 %). Medije smo pripravljali na dan izvedbe poskusa oziroma največ en dan prej. Z merilnim valjem smo odmerili 900 ml zelenega medija, ga prenesli v posodo za sproščanje in počakali, da se je medij v vseh posodah segrel na $37 \pm 0,5$ °C. Tablete smo med tem stehali na tehtiču in si zapisali maso vsake posebej ter jih namestili v uteževalce, ki so spiralasto objemali tableto (uteževalci I) (Slika 7, levo). Na vzorčevalniku smo programu za avtomatsko vzorčenje nastavili časovne točke vzorčenja (0,5 h, 1 h, 1,5 h, 2 h, 2,5 h, 3 h in 4 h), hitrost vrtenja vesel (75 rpm) in volumen odvzema vzorca (3 mL). Pred pričetkom vzorčenja smo na kanile vzorčevalnika namestili membranske filtre in preverili njihovo ustreznost z zagonom 1-minutnega programa za omočenje filtrov. Tako smo se prepričali, da so filtri dobro nameščeni in da ni nobena izmed kanil zamašena. Odvzet medij smo nato iz epruvet spet vrnil v posode, da je bil volumen pred začetkom poskusa ponovno 900 mL. Tablete v uteževalcih smo postavili na posebno odprtino na pokrovu posode za sproščanje in zagnali predhodno nastavljen program za poskus sproščanja. Ob začetku poskusa so se vse lopute istočasno odprle, kar je zagotovilo, da se je sproščanje začelo v vseh posodah ob istem času.



Slika 7: Uteževalec I (levo) in uteževalec II (desno).

V drugi seriji poskusov smo sočasno s testiranjem sproščanja spremljali tudi nabrekanje ogrodnih tablet s kamerami. Zanimala nas je odvisnost nabrekanja od prisotnosti PAS v mediju. Celoten poskus je potekal pod enakimi pogoji kot pri poskusih sproščanja brez spremljanja nabrekanja z uporabo kamer. Uporabili smo le drugačne uteževalce (uteževalci II) (slika 7 desno), katerih oblika je omogočala, da smo tableto namestili v pravokotni položaj, ki nam je omogočal meritve premera in debeline tablete med poskusom. Tablete, nameščene v uteževalce II, smo postavili čim bolj na sredino posode za sproščanje in s tem omogočili, da so bili robovi tablet na sliki bolje vidni. Ob pričetku sproščanja in ob vsaki časovni točki vzorčenja smo posneli tablete z uporabo programa dissoGUARD® [17]. Odločili smo se za 10-sekundni posnetek. Iz 10-sekundnega posnetka smo za vsako časovno točko izbrali sliko, pri kateri so bili robovi najbolj vidni in je bila slika najbolj razločna, da smo lahko čim bolj natančno odčitali premer in debelino. Premer in debelino tablete v posamezni časovni točki smo izmerili s programom QuickPHOTO CAMERA 3.1. in dimenzijo označili za odčitano debelino oz. premer v $t(0)$ pri času 0 in kot $t(t)$ v ostalih časovnih točkah. Vsaki tableti smo prvo izmerili dimenzije ob času 0 (ko tableta še ni začela nabrekati). Z upoštevanjem, da je začetna debelina tablete 3 mm in premer 12 mm smo iz očitanih vrednosti s programom na mikroskopu izračunali dimenzije tablete v vsaki časovni točki. Z debelino smo računali s pomočjo Enačbe 6, za premer pa z Enačbo 7.

$$\text{debelina } t(t) = 3 \text{ mm} \times \frac{\text{vrednost v programu } t(t)}{\text{vrednost v programu } t(0)} \quad (\text{Enačba 6})$$

debelina $t(t)$: debelina v času t – čas vsakega vzorčenja [mm]

vrednost v programu $t(t)$: vrednost odčitana v programu QuickPHOTO CAMERA 3.1. v času t

vrednost v programu $t(0)$: vrednost odčitana v programu QuickPHOTO CAMERA 3.1. v času 0

$$\text{premer } t(t) = 12 \text{ mm} \times \frac{\text{vrednost v programu } t(t)}{\text{vrednost v programu } t(0)} \quad (\text{Enačba 7})$$

premer $t(t)$: premer v času t – čas vsakega vzorčenja [mm]

vrednost v programu t(t): vrednost odčitana v programu QuickPHOTO CAMERA 3.1.v času t
vrednost v programu t(0): vrednost odčitana v programu QuickPHOTO CAMERA 3.1.v času 0

3.2.2.4 ANALIZA VZORCEV

Po končanem poskusu sproščanja smo avtomatsko odvzetim vzorcem (brez redčenja) izmerili absorbanco s spektrofotometrom. Za vsak medij posebej smo pred analizo vzorca najprej izbrisali ozadje in nato izmerili absorbanco pri maksimumu, ki se je nahajal v intervalu valovnih dolžin med 274 in 280 nm, enako kot pri raztopinah standarda v istem mediju, in pri 400 nm (preverjanje prisotnosti nečistot).

3.2.2.5 IZRAČUN PARAMETROV SPROŠČANJA

Iz izmerjenih absorbanc, smo z uporabo umeritvenih premic (Enačba 8) izračunali koncentracijo Na-DF v vsakem vzorcu (Enačba 9). Maso Na-DF smo določili iz izračunanih koncentracij in pri tem upoštevali, da se je volumen vzorca z vsakim vzorčenjem zmanjšal za 3 mL (Enačbi 10 in 11). Odstotek sproščenega Na-DF v vsaki časovni točki smo izračunali glede na celokupno količino učinkovine v tableti (Enačba 12). Pri 2 % PAS v 0,001 M oz. 0,01 M HCl, smo preverjali tudi učinkovitost PAS, ki smo jo definirali kot razmerje med povprečno vrednostjo % sproščene učinkovine ob dodatku PAS in % sproščene učinkovine v 0,001 M oz. 0,01 M HCl po štirih urah sproščanja.

Umeritvena premica:

$$A = k \times c + n \quad (\text{Enačba 8})$$

A: izmerjena absorbanca pri maksimumu absorpcije Na-DF [/]

k: naklon umeritvene premice [L/mg]

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

n: presečišče umeritvene premice z ordinato [/]

Koncentracija Na-DF v časovni točki:

$$c(t) = \frac{A - n}{k} \quad (\text{Enačba 9})$$

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

$$m(t) = c(t) \times 0,003 \text{ L} \quad (\text{Enačba 10})$$

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

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

0,003 L: volumen vzorca

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

$$m(t)_n = c(t) \times V(t) + m(t)_1 + m(t)_2 + \dots + m(t)_{(n-1)} \quad (\text{Enačba 11})$$

m(t)_n: masa sproščene 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 vzorcu ob prvem odvzemu

m(t)₂: masa Na-DF v vzorcu ob drugem odvzemu

m(t)_(n-1): masa Na-DF v vzorcu ob n-1 odvzemu

Odstotek sproščene Na-DF v mediju v določeni časovni točki:

$$\% \text{ spr} = \frac{m(t)_n}{0,25 \times m(\text{tbl})} \quad (\text{Enačba 12})$$

% spr: odstotek sproščene Na-DF v mediju v določeni časovni točki [%]

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

0,25: delež Na-DF v tableti

m(tbl): masa tablete [mg]

3.2.3 KONDUKTOMETRIJA

3.2.3.1 PRIPRAVA 0,1 M RAZTOPINE SDS V 0,001 M HCl

Prevodnost raztopine ob dodajanju raztopine SDS smo merili v 0,001 M HCl. Najprej smo v 0,001 M HCl pripravili 0,1 M raztopino SDS. Natehtali smo približno 5,8 g SDS in ga kvantitativno prenesli v 200 mL merilno bučko ter z medijev, v katerem smo merili prevodnost dopolnili, do oznake.

3.2.3.2 MERJENJE PREVODNOSTI IN DOLOČANJE CMC

S konduktometrom smo merili prevodnost 0,001 M HCl med postopnim dodajanjem 0,1 M SDS. Poskus smo izvajali pri sobni temperaturi in v mediju, termostatoriranem na 37 °C. Pred začetkom poskusa smo konduktometer umerili s standardnimi raztopinami za konduktometrijo s prevodnostjo 1413 μS/cm, 84 μS/cm in 12,88 mS/cm. V 150 mL čašo,

opremljeno z magnetom, smo nalili 100 mL medija (0,001 M HCl) in mešali na magnetnem mešalu pri nizki intenziteti vrtenja, da v mediju ni nastal lijak. Najprej smo izmerili prevodnost 0,001 M HCl, nato smo s polavtomatsko pipeto dodajali 0,1 M raztopino SDS v korakih po 500 μ L. Med vsakim dodatkom smo izmerili prevodnost raztopine. Po dodanih 15 mL (30 dodatkov) smo dodali še 5 dodatkov po 5 mL raztopine SDS. Tako smo dobili 36 meritev, ki smo jih grafično prikazali v programu Excel kot prevodnost (v μ S/cm) v odvisnosti od koncentracije SDS-a (mM) v mediju. Pri grafičnem prikazu smo dobili krivuljo, ki se izrazito lomi v eni točki. Točke posameznega dela krivulje smo povezali s premico, ki se je danim točkam najboljše prilegala. Presečišče obeh premic, ki povezujeta točke na posameznem odseku, predstavlja vrednost CMC pri danih pogojih.

Pri določanju CMC s konduktometrijo smo preverjali tudi, kako na rezultate vpliva temperatura, pri kateri kalibriramo konduktometer (20 °C ali 25 °C). Meritve smo izvedli pri sobni temperaturi medija (približno 25 °C) in pri 37 °C. V obeh primerih smo konduktometer kalibrirali tako na 20 °C in 25 °C. Pri merjenju prevodnosti medija segretega na 37 °C smo izključili programsko prilagajanje temperaturi ($\alpha = 0,00$).

3.2.4 TENZIOMETRIJA

3.2.4.1 MERJENJE POVRŠINSKE NAPETOSTI IN DOLOČANJE CMC

Površinsko napetost smo merili s tenziometrom, in sicer z Wilhelmiyevno metodo s ploščico. Pred pričetkom poskusa smo pripravili 0,001 M oz. 0,01 M HCl in DMB s pH 3 in 4. S temi raztopinami smo pripravili osnovne raztopine 0,5 % in 0,1 % SDS-a in 0,5 % Tween[®] 20, ki smo jih nato redčili, da smo pripravili medije s koncentracijami, navedenimi v poglavju 3.2.1. Poskus smo začeli tako, da smo v posodo nalili približno 80 mL raztopine in namestili ploščico čim bližje površini. Pred tem smo ploščico najprej pomili z destilirano vodo in jo posušili ter pregreli na gorilniku, da je zažarela. Ko je bilo vse pripravljeno, smo začeli z meritvijo, ki je povprečno trajala 3 minute. Najprej smo izmerili površinsko napetost prečiščene vode pri sobni temperaturi in s tem preverili točnost naprave. Nadaljnje poskuse smo izvajali pri dveh temperaturah, sobni (okoli 25 °C) in pri 37 °C. Pri sobni temperaturi smo z merjenjem začeli takoj, ko so bili vzorci pripravljeni. Po koncu poskusa smo dobljene vrednosti zapisali in jih vnesli v program Excel. Med vsako meritvijo smo ploščico dobro očistili s prečiščeno vodo in jo posušili na gorilniku. Da bi zmanjšali napako zaradi možnega ostanka PAS na ploščici in posodi, v katero smo nalivali raztopine, smo površinsko napetost

merili od najnižje koncentracije PAS proti najvišji. Pri merjenju površinske napetosti raztopinam, termostatisanim na 37 °C, se je poskus razlikoval v tem, da smo pred vsako meritvijo počakali, da se je medij ogrel na želeno temperaturo. Zaradi hitrejše izvedbe poskusov smo medije predhodno segreli na magnetnem mešalu na približno 35 °C.

Izrisali smo grafe odvisnosti površinske napetosti od koncentracije PAS v mediju. CMC smo določili na dva načina. Pri krivuljah z značilno obliko, ko površinska napetost z dodajanjem PAS hitro pada in se v neki točki prelomi, čemur sledi približno konstantna vrednost, smo CMC določili kot presečišče premic, izrisanih kot najboljši približek preko dobljenih točk. Presečišče smo računali z logaritmskimi vrednostmi koncentracij PAS. V drugem primeru je vrednost površinske napetosti najprej padala kot pri krivulji z značilno obliko. Pri nadaljnjem povečevanju koncentracije SDS, se je v krivulji pojavil minimum, vrednost površinske napetosti je nato spet zrasla in obdržala približno konstanto vrednost. V takšnih primerih smo za CMC določili koncentracijo PAS v točki minimuma (najmanjša vrednosti površinske napetosti).

4 REZULTATI

4.1 ENAČBE UMERITVENIH PREMICE

Za medije, v katerih smo izvajali teste sproščanja, smo pripravili umeritvene premice Na-DF, ki so predstavljene v Preglednici IV. Izračunali smo R^2 Pearsonov koeficient korelacije, s katerim smo preverjali linearnost odvisnosti med koncentracijo in izmerjeno absorbanco. V isti preglednici je navedeno tudi koncentracijsko območje merjenja in valovna dolžina, pri kateri je imel Na-DF absorpcijski maksimum v določenem mediju. Pri 0,001 M HCl smo meritev v zadnji točki (14,32 mg/L) izpustili, ker je prišlo do obarjanja učinkovine.

Preglednica IV: Enačbe umeritvenih premic v različnih medijih, Pearsonov koeficient korelacije, koncentracijsko območje merjenja in valovne dolžine, pri kateri smo merili absorbanco.

| | Medij | Enačba umeritvene premice; c [mg/L] | Pearsonov koeficient korelacije (R^2) | Območje merjenja [mg/L] | Valovna dolžina [nm] |
|-------------|------------------|--|--|----------------------------|-------------------------|
| 0,001 M HCl | 0 % SDS | $A = 0,0294 c + 0,0039$ | 0,9992 | 0,52 – 11,60* | 274 |
| | 0,05 % SDS | $A = 0,0294 c + 0,0004$ | 0,9999 | 0,52 – 14,32 | 274 |
| | 0,1 % SDS | $A = 0,0289 c - 0,0037$ | 0,9995 | 0,51 – 14,31 | 274 |
| | 0,25 % SDS | $A = 0,0339 c - 0,0016$ | 0,9996 | 0,55 – 14,04 | 276 |
| | 0,5 % SDS | $A = 0,0354 c + 0,0155$ | 0,9999 | 5,08 – 49,77 | 276 |
| | 0,75 % SDS | $A = 0,0355 c + 0,0124$ | 0,9997 | 10,04 – 50,20 | 277 |
| | 1 % SDS | $A = 0,0359 c + 0,01$ | 0,9999 | 5,08 – 49,77 | 275 |
| | 2 % SDS | $A = 0,0357 c + 0,0093$ | 0,9999 | 5,08 – 49,77 | 276 |
| | 0,05 % Tween® 20 | $A = 0,0373 c - 0,0002$ | 0,9998 | 0,52 – 14,32 | 275 |
| | 1 % Tween® 20 | $A = 0,0386 c + 0,0136$ | 0,9998 | 9,87 – 49,35 | 277 |
| | 2 % Tween® 20 | $A = 0,0386 c - 0,0096$ | 0,9996 | 5,08 - 49,77 | 279 |
| 0,01 M HCl | 0 % SDS | $A = 0,0273 c + 0,0024$ | 0,9926 | 0,15 – 2,38 | 274 |
| | 0,5 % SDS | $A = 0,0339 c + 0,01$ | 0,9986 | 0,52 – 14,47 | 277 |
| | 1 % SDS | $A = 0,0362 c + 0,0027$ | 1,0000 | 1,22 – 33,78 | 277 |
| | 2 % SDS | $A = 0,0364 c + 0,0014$ | 0,9995 | 1,22 – 33,78 | 277 |
| | 0,05 % Tween® 20 | $A = 0,0932 c + 0,0049$ | 0,9996 | 0,20 – 4,70 | 280 |
| | 2 % Tween® 20 | $A = 0,0984 c + 0,0045$ | 0,9997 | 1,20 – 5,40 | 280 |

4.2 TESTI SPROŠČANJA Z UPORABO UTEŽEVALCEV I

V prvem delu poskusov smo pri testiranju sproščanja uporabljali uteževalce I, da se tablete niso lepile na dno posode in s tem dosegli manjšo variabilnost rezultatov. Za sproščanje tablet smo uporabili medije 0,001 M in 0,01 M HCl z dodatki SDS in Tween® 20 v različnih koncentracijah. Pri testih, kjer smo kot medij uporabili 0,001 M HCl z dodatkom PAS, smo v prvem delu poskusov, ko smo opazovali samo sproščanje, izvedli po 3 paralele pri vsaki koncentraciji PAS. Kjer je bil medij 0,01 M HCl z dodatkom PAS smo izvedli po 4 paralele pri 0,1 % in 2 % SDS (zaradi velike variabilnosti rezultatov), po 3 paralele pri 0,05 %, 0,5

% in 1 % SDS ter samo eno meritev pri 0,05 % in 2 % Tween[®] 20 (prenizke absorbance za uspešno analizo podatkov).

4.2.1 0,001 M HCl IN 0,01 M HCl

V Preglednici V so prikazani rezultati testov sproščanja v osnovnih medijih. Pri 0,01 M HCl smo sproščali v 4 paralelah, saj so bili rezultati zelo neponovljivi v primerjavi z 0,001 M HCl. Pri 0,01 M HCl imamo dve manjkajoči točki (v tabeli označeno z ni podatka (NP)), saj smo pri merjenju absorbance dobili negativni vrednosti in ju nismo upoštevali pri analizi podatkov. V preglednici je podana še povprečna vrednost paralel, standardni odklon in RSD izražen v odstotkih.

Preglednica V: Odstotek sproščenega Na-DF v določenih časovnih točkah v 0,001 M oz. 0,01 M HCl, povprečja izvedenih paralel, STDEV in RSD v odstotkih.

| | t [h] | ODSTOTEK SPROŠČENEGA Na-DF | | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|-------------|-------|----------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | 4. paralela | | | |
| 0,001 M HCl | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,20 | 3,24 | 2,65 | | 3,03 | 0,33 | 10,87 |
| | 1 | 3,89 | 4,22 | 3,63 | | 3,89 | 0,30 | 7,66 |
| | 1,5 | 4,30 | 4,40 | 3,75 | | 4,15 | 0,35 | 8,42 |
| | 2 | 4,57 | 4,64 | 3,87 | | 4,36 | 0,43 | 9,77 |
| | 2,5 | 4,81 | 4,95 | 4,24 | | 4,67 | 0,38 | 8,11 |
| | 3 | 4,87 | 5,16 | 4,36 | | 4,80 | 0,41 | 8,49 |
| | 4 | 5,36 | 5,52 | 4,60 | | 5,16 | 0,49 | 9,55 |
| 0,01 M HCl | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,31 | 0,16 | NP | 0,40 | 0,29 | 0,12 | 42,94 |
| | 1 | 0,70 | 0,28 | NP | 0,64 | 0,54 | 0,23 | 42,63 |
| | 1,5 | 0,98 | 0,52 | 0,00 | 0,80 | 0,57 | 0,42 | 74,04 |
| | 2 | 1,22 | 0,73 | 0,46 | 1,07 | 0,87 | 0,34 | 39,38 |
| | 2,5 | 1,52 | 0,94 | 0,70 | 1,28 | 1,11 | 0,36 | 32,67 |
| | 3 | 1,79 | 1,15 | 0,76 | 1,55 | 1,3 | 0,45 | 34,56 |
| | 4 | 2,21 | 1,99 | 1,00 | 1,88 | 1,77 | 0,53 | 30,06 |

4.2.2 NATRIJEV LAVRIL SULFAT V 0,001 M HCl

Preglednica VI prikazuje odstotek sproščenega Na-DF v 0,001 M HCl ob dodatku različnih koncentracij SDS. Pri koncentraciji 2 % SDS je manjkajoča točka (v tabeli označeno z ni podatka (NP)), ker smo izgubili vzorec pri spektrofotometrični analizi. V preglednici je podana še povprečna vrednost paralel, standardni odklon in RSD izražen v odstotkih.

Preglednica VI Odstotek sproščene Na-DF v določenih časovnih točkah, povprečja izvedenih paralel, STDEV in RSD v odstotkih za 0,001 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami SDS.

| | | ODSTOTEK SPROŠČENGA Na-DF | | | | | |
|------------|-------|---------------------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | t [h] | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | povprečje | STDEV | RSD [%] |
| 0,05 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 2,29 | 2,37 | 1,98 | 2,21 | 0,21 | 9,31 |
| | 1 | 2,80 | 2,89 | 2,86 | 2,85 | 0,05 | 1,60 |
| | 1,5 | 3,26 | 3,42 | 3,50 | 3,39 | 0,12 | 3,62 |
| | 2 | 3,62 | 3,94 | 4,14 | 3,90 | 0,26 | 6,65 |
| | 2,5 | 4,05 | 4,36 | 4,68 | 4,36 | 0,32 | 7,28 |
| | 3 | 4,86 | 4,79 | 5,17 | 4,94 | 0,20 | 4,04 |
| | 4 | 4,92 | 5,49 | 6,10 | 5,50 | 0,59 | 10,68 |
| 0,1 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 1,48 | 1,36 | 1,92 | 1,59 | 0,29 | 18,48 |
| | 1 | 2,04 | 1,91 | 2,41 | 2,12 | 0,26 | 12,16 |
| | 1,5 | 2,48 | 2,35 | 2,72 | 2,51 | 0,19 | 7,55 |
| | 2 | 2,78 | 2,59 | 3,00 | 2,79 | 0,20 | 7,25 |
| | 2,5 | 3,06 | 2,90 | 3,24 | 3,07 | 0,17 | 5,60 |
| | 3 | 3,33 | 3,23 | 3,45 | 3,34 | 0,11 | 3,31 |
| | 4 | 3,43 | 3,66 | 3,85 | 3,65 | 0,21 | 5,82 |
| 0,5 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 5,53 | 5,47 | 5,58 | 5,53 | 0,04 | 0,74 |
| | 1 | 8,37 | 8,60 | 8,35 | 8,44 | 0,16 | 1,94 |
| | 1,5 | 11,17 | 11,23 | 11,49 | 11,30 | 0,04 | 0,39 |
| | 2 | 13,99 | 13,86 | 14,65 | 14,16 | 0,09 | 0,65 |
| | 2,5 | 16,77 | 16,40 | 17,85 | 17,01 | 0,26 | 1,55 |
| | 3 | 19,62 | 18,91 | 20,94 | 19,82 | 0,50 | 2,55 |
| | 4 | 25,37 | 23,86 | 26,26 | 25,17 | 1,07 | 4,25 |
| 1 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 8,31 | 8,91 | 8,41 | 8,54 | 0,32 | 3,73 |
| | 1 | 13,26 | 13,90 | 12,65 | 13,27 | 0,62 | 4,69 |
| | 1,5 | 17,55 | 18,50 | 16,16 | 17,40 | 1,18 | 6,75 |
| | 2 | 21,81 | 23,05 | 19,38 | 21,41 | 1,87 | 8,72 |
| | 2,5 | 26,02 | 27,60 | 22,54 | 25,39 | 2,59 | 10,18 |
| | 3 | 30,14 | 32,05 | 26,09 | 29,43 | 3,04 | 10,35 |
| | 4 | 37,99 | 40,66 | 31,71 | 36,79 | 4,60 | 12,49 |
| 2 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 10,50 | 10,48 | 10,13 | 10,37 | 0,21 | 2,04 |
| | 1 | 17,23 | 17,03 | 16,68 | 16,98 | 0,28 | 1,63 |
| | 1,5 | 22,60 | 22,35 | 22,07 | 22,34 | 0,26 | 1,17 |
| | 2 | 27,58 | 27,48 | 26,84 | 27,30 | 0,40 | 1,46 |
| | 2,5 | 32,19 | 32,09 | NP | 32,14 | 0,07 | 0,22 |
| | 3 | 36,39 | 36,29 | 35,66 | 36,11 | 0,39 | 1,09 |
| | 4 | 44,01 | 43,86 | 43,73 | 43,87 | 0,14 | 0,33 |

4.2.3 NATRIJEV LAVRIL SULFAT V 0,01 M HCl

Preglednica VII prikazuje odstotek sproščene Na-DF v 0,01 M HCl ob dodatku različnih koncentracij SDS. Pri koncentraciji 0,1 % in 2 % SDS smo zaradi velike variabilnosti rezultatov naredili 4 paralele, pri ostalih koncentracijah SDS samo po 3. Pri 2 % SDS je manjkajoča točka (v tabeli označeno kot ni podatka (NP)), ker smo izgubili vzorec pri spektrofotometrični analizi. V preglednici je podana še povprečna vrednost paralel, standardni odklon in RSD izražen v odstotkih.

Preglednica VII: Odstotek sproščene Na-DF v določenih časovnih točkah, povprečja izvedenih paralel, STDEV in RSD v odstotkih za 0,01 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami SDS. Preglednica VII se nadaljuje na naslednji strani.

| | t [h] | ODSTOTEK SPROŠČENGA Na-DF | | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|------------|-------|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | 4. paralela | | | |
| 0,05 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 0,20 | 0,32 | 0,23 | | 0,25 | 0,06 | 24,91 |
| | 1 | 0,42 | 0,47 | 0,38 | | 0,42 | 0,05 | 10,89 |
| | 1,5 | 0,69 | 0,63 | 0,50 | | 0,61 | 0,09 | 15,59 |
| | 2 | 1,21 | 0,81 | 0,72 | | 0,91 | 0,26 | 28,73 |
| | 2,5 | 1,27 | 1,02 | 0,96 | | 1,08 | 0,17 | 15,28 |
| | 3 | 1,51 | 1,23 | 1,14 | | 1,29 | 0,19 | 15,07 |
| | 4 | 1,81 | 1,44 | 1,64 | | 1,63 | 0,19 | 11,48 |
| 0,1 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | | |
| | 0,5 | 0,30 | 0,33 | 0,36 | 0,30 | 0,32 | 0,03 | 9,06 |
| | 1 | 0,40 | 0,29 | 0,43 | 0,43 | 0,38 | 0,06 | 16,28 |
| | 1,5 | 0,49 | 0,38 | 0,55 | 0,49 | 0,48 | 0,07 | 14,31 |
| | 2 | 0,55 | 0,44 | 0,64 | 0,55 | 0,55 | 0,08 | 14,69 |
| | 2,5 | 0,61 | 0,50 | 0,76 | 0,61 | 0,62 | 0,11 | 17,10 |
| | 3 | 0,70 | 0,56 | 0,79 | 0,67 | 0,68 | 0,09 | 13,85 |
| | 4 | 0,86 | 0,77 | 0,98 | 0,82 | 0,86 | 0,09 | 10,06 |
| 0,5 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 1,04 | 1,45 | 1,51 | | 1,33 | 0,26 | 19,35 |
| | 1 | 2,49 | 3,30 | 3,40 | | 3,06 | 0,50 | 16,26 |
| | 1,5 | 3,91 | 4,95 | 5,21 | | 4,69 | 0,69 | 14,61 |
| | 2 | 5,44 | 6,81 | 7,17 | | 6,47 | 0,91 | 14,12 |
| | 2,5 | 7,01 | 8,76 | 9,13 | | 8,30 | 1,13 | 13,63 |
| | 3 | 8,71 | 10,84 | 11,13 | | 10,22 | 1,32 | 12,93 |
| | 4 | 11,99 | 15,11 | 15,04 | | 14,04 | 1,78 | 12,69 |

*Nadaljevanje preglednice VII

| | t [h] | ODSTOTEK SPROŠČENGA Na-DF | | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|--------|-------|---------------------------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | 4. paralela | | | |
| 1% SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | 0,00 | | |
| | 0,5 | 1,88 | 1,97 | 1,92 | | 1,93 | 0,04 | 2,24 |
| | 1 | 5,25 | 5,71 | 5,35 | | 5,44 | 0,24 | 4,47 |
| | 1,5 | 7,97 | 8,85 | 8,24 | | 8,35 | 0,45 | 5,43 |
| | 2 | 10,88 | 12,35 | 11,37 | | 11,53 | 0,75 | 6,46 |
| | 2,5 | 14,00 | 16,04 | 14,67 | | 14,91 | 1,04 | 6,97 |
| | 3 | 17,44 | 19,97 | 18,08 | | 18,50 | 1,31 | 7,09 |
| | 4 | 23,22 | 27,57 | 24,88 | | 25,22 | 2,20 | 8,71 |
| 2% SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 2,50 | 3,21 | 1,99 | 1,92 | 2,41 | 0,59 | 24,72 |
| | 1 | 5,02 | 8,26 | 5,04 | 5,13 | 5,86 | 1,60 | 27,30 |
| | 1,5 | 7,69 | 12,74 | 7,58 | 7,91 | 8,98 | 2,51 | 27,97 |
| | 2 | 10,44 | 17,66 | 10,05 | 10,96 | 12,28 | 3,61 | 29,37 |
| | 2,5 | NP | 22,92 | 12,70 | 14,24 | 16,62 | 5,51 | 33,16 |
| | 3 | 16,73 | 28,05 | 15,40 | 17,54 | 19,43 | 5,81 | 29,93 |
| | 4 | 22,55 | 38,23 | 20,80 | 24,55 | 26,54 | 7,95 | 29,95 |

4.2.4 TWEEN® 20 V 0,001 M HCl

Preglednica VIII prikazuje odstotek sproščenega Na-DF v 0,001 M HCl ob dodatku različnih koncentracij Tween® 20. Pri koncentraciji 2 % Tween® 20 je manjkajoča točka pri 3. paraleli v drugi časovni točki (v tabeli označeno kot ni podatka (NP)), ker smo izgubili vzorec pri spektrofotometrični analizi, ob prenosu vzorca iz epruvete v kiveto, ko se je naredil mehurček, zaradi katerega se je del vzorca polil, v kivetu pa nismo dosegli zadovoljive prostornine, ki še omogoča analizo. V preglednici je podana še povprečna vrednost paralel, standardni odklon in RSD izražen v odstotkih.

Preglednica VIII: Odstotek sproščene učinkovine v določenih časovnih točkah, povprečja izvedenih paralel, STDEV in RSD v odstotkih za 0,001 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami Tween®-a 20.

| | t [h] | ODSTOTEK SPROŠČENGA Na-DF | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|------------------|-------|---------------------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | | | |
| 0,05 % Tween® 20 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,66 | 3,60 | 2,83 | 3,37 | 0,47 | 13,85 |
| | 1 | 4,75 | 4,15 | 3,79 | 4,23 | 0,48 | 11,46 |
| | 1,5 | 5,52 | 4,46 | 4,01 | 4,66 | 0,78 | 16,66 |
| | 2 | 6,19 | 4,75 | 4,39 | 5,11 | 0,95 | 18,68 |
| | 2,5 | 6,72 | 5,10 | 4,84 | 5,56 | 1,02 | 18,30 |
| | 3 | 7,15 | 5,36 | 5,15 | 5,89 | 1,10 | 18,64 |
| | 4 | 7,86 | 5,76 | 5,60 | 6,41 | 1,26 | 19,68 |
| 1 % Tween® 20 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 6,38 | 6,41 | 7,08 | 6,62 | 0,40 | 6,04 |
| | 1 | 8,00 | 7,87 | 8,66 | 8,18 | 0,42 | 5,18 |
| | 1,5 | 9,53 | 9,56 | 10,00 | 9,70 | 0,26 | 2,72 |
| | 2 | 11,10 | 10,73 | 11,24 | 11,03 | 0,26 | 2,40 |
| | 2,5 | 12,69 | 12,27 | 12,46 | 12,47 | 0,21 | 1,70 |
| | 3 | 14,23 | 13,67 | 13,63 | 13,84 | 0,34 | 2,43 |
| | 4 | 16,88 | 15,97 | 15,86 | 16,24 | 0,56 | 3,44 |
| 2 % Tween® 20 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 6,99 | 7,47 | NP | 7,23 | 0,34 | 4,71 |
| | 1 | 9,42 | 9,52 | 8,83 | 9,26 | 0,38 | 4,06 |
| | 1,5 | 12,08 | 11,52 | 11,28 | 11,63 | 0,41 | 3,53 |
| | 2 | 14,43 | 13,27 | 13,94 | 13,88 | 0,58 | 4,17 |
| | 2,5 | 16,34 | 15,82 | 16,41 | 16,19 | 0,32 | 2,00 |
| | 3 | 18,23 | 17,63 | 18,24 | 18,03 | 0,35 | 1,93 |
| | 4 | 22,71 | 21,52 | 22,04 | 22,09 | 0,60 | 2,70 |

4.2.5 TWEEN® 20 V 0,01 M HCl

Preglednica IX prikazuje odstotek sproščene Na-DF v 0,01 M HCl ob dodatku različnih koncentracij Tween® 20. Poskus smo izvedli v 0,05 % in 2 % Tween® 20 v 1 sami paraleli, da bi ugotovili, kako PAS vpliva na sproščanje Na-DF v tem mediju. Ponovitve izvajanja poskusa smo nato opustili, ker so bile izmerjene absorbance pri prvem vzorčenju med 0,016 in 0,031 in izračunane vrednosti sproščene Na-DF izredno nizke, tako pri nižji kot tudi pri višji koncentraciji Tween® 20.

Preglednica IIX: Preglednica prikazuje odstotek sproščene učinkovine v določenih časovnih točkah v 0,01 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami Tween® 20.

| | ODSTOTEK SPROŠČENEGA Na-DF | | | ODSTOTEK SPROŠČENEGA Na-DF | |
|------------------|----------------------------|-------------|---------------|----------------------------|-------------|
| | t [h] | 1. paralela | | t [h] | 1. paralela |
| 0,05 % Tween® 20 | 0 | 0,00 | 2 % Tween® 20 | 0 | 0,00 |
| | 0,5 | 0,41 | | 0,5 | 0,90 |
| | 1 | 0,79 | | 1 | 1,42 |
| | 1,5 | 1,19 | | 1,5 | 1,99 |
| | 2 | 1,68 | | 2 | 2,55 |
| | 2,5 | 2,15 | | 2,5 | 3,36 |
| | 3 | 2,66 | | 3 | 3,89 |
| | 4 | 3,43 | | 4 | 5,19 |

4.3 TESTI SPROŠČANJA Z UPORABO UTEŽEVALCEV II

V drugem delu poskusov smo tablete sproščali samo v 0,001 M HCl z dodatkom različnih koncentracij SDS in Tween® 20, tablete pa smo med testiranjem sproščanja tudi snemali. Uporabili smo sistem za video nadzor sproščanja dissoGUARD, ki je bil nameščen pod napravo USP II z vesli, tako da je bilo omogočeno spremljanje dogajanje v posodah za sproščanje. Tablete smo snemali v istih časovnih točkah, kot je potekalo vzorčenje. Med vzorčenjem smo snemali v časovnem intervalu 10 sekund. Pri tem smo poleg vpliva PAS na sproščanje Na-DF iz ogrodnih tablet opazovali še vpliv PAS na nabrekanje tablet. Uporabili smo uteževalce II, ki so omogočali, da smo tablete namestili pravokotno na dno posode, kar nam je omogočalo vpogled na spreminjanje debeline in premera tablete med procesom sproščanja. Zaradi razlik v obliki uteževalcev, v katerih so bile tablete nameščene, smo rezultate prvega in drugega dela poskusov obravnavali ločeno.

4.3.1 0,001 M HCl

Preglednica X prikazuje odstotek sproščene učinkovine iz ogrodnih tablet, nameščenih v uteževalcih II, kjer smo kot medij za sproščanje uporabili 0,001 M HCl. Prikazane so tudi povprečne vrednosti vseh treh paralel, standardni odklon in RSD izražen v odstotkih.

Preglednica X: Odstotek sproščene Na-DF v določenih časovnih točkah, povprečja izvedenih paralel, STDEV in RSD v odstotkih za 0,001 M HCl.

| | | ODSTOTEK SPROŠČENGA Na-DF | | | | | |
|-------------|-------|---------------------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | t [h] | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | povprečje | STDEV | RSD [%] |
| 0,001 M HCl | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 2,78 | 3,00 | 3,17 | 2,98 | 0,20 | 6,62 |
| | 1 | 3,85 | 3,82 | 4,02 | 3,90 | 0,11 | 2,78 |
| | 1,5 | 4,28 | 4,30 | 4,35 | 4,31 | 0,04 | 0,86 |
| | 2 | 5,04 | 4,60 | 4,86 | 4,84 | 0,22 | 4,53 |
| | 2,5 | 5,50 | 5,03 | 5,34 | 5,29 | 0,24 | 4,53 |
| | 3 | 5,41 | 5,48 | 5,76 | 5,55 | 0,19 | 3,41 |
| | 4 | 7,01 | 6,29 | 6,18 | 6,49 | 0,45 | 6,92 |

4.3.2 NATRIJEV LAVRIL SULFAT

Preglednica XI prikazuje odstotek sproščene Na-DF v 0,001 M HCl ob dodatku različnih koncentracija SDS. V preglednici so podana še povprečja sproščene Na-DF v vsaki časovni točki, standardni odklon in v RSD izražen v odstotkih.

Preglednica XI: Odstotek sproščene učinkovine v določenih časovnih točkah, povprečja izvedenih paralel, STDEV in RSD v odstotkih za 0,001 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami SDS. Preglednica XI se nadaljuje na naslednji strani.

| | | ODSTOTEK SPROŠČENEGA Na-DF | | | | | |
|------------|-------|----------------------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | t [h] | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | povprečje | STDEV | RSD [%] |
| 0,1 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 2,52 | 2,37 | 2,26 | 2,38 | 0,13 | 5,45 |
| | 1 | 3,05 | 2,72 | 2,73 | 2,83 | 0,19 | 6,69 |
| | 1,5 | 3,33 | 3,00 | 3,04 | 3,12 | 0,18 | 5,81 |
| | 2 | 3,70 | 3,25 | 3,31 | 3,42 | 0,25 | 7,17 |
| | 2,5 | 3,95 | 3,46 | 3,56 | 3,66 | 0,26 | 7,01 |
| | 3 | 4,22 | 3,71 | 3,89 | 3,94 | 0,26 | 6,60 |
| | 4 | 4,47 | 4,32 | 4,35 | 4,38 | 0,08 | 1,75 |
| 0,25 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 2,96 | 2,67 | 2,94 | 2,81 | 0,16 | 5,66 |
| | 1 | 3,99 | 3,86 | 3,57 | 3,93 | 0,21 | 5,41 |
| | 1,5 | 4,78 | 5,08 | 4,29 | 4,93 | 0,40 | 8,12 |
| | 2 | 5,67 | 6,32 | 5,10 | 5,99 | 0,61 | 10,13 |
| | 2,5 | 6,53 | 7,52 | 5,89 | 7,03 | 0,82 | 11,70 |
| | 3 | 7,42 | 8,72 | 6,70 | 8,07 | 1,03 | 12,72 |
| | 4 | 9,03 | 11,09 | 8,84 | 10,06 | 1,25 | 12,44 |

*Nadaljevanje preglednice XI

| | t [h] | ODSTOTEK SPROŠČENEGA Na-DF | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|------------|-------|----------------------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | | | |
| 0,75 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 8,23 | 8,09 | 8,03 | 8,12 | 0,10 | 1,29 |
| | 1 | 11,68 | 11,39 | 11,46 | 11,51 | 0,15 | 1,31 |
| | 1,5 | 14,56 | 14,47 | 14,68 | 14,57 | 0,11 | 0,73 |
| | 2 | 17,33 | 17,45 | 18,10 | 17,62 | 0,41 | 2,35 |
| | 2,5 | 20,16 | 20,36 | 21,35 | 20,63 | 0,63 | 3,08 |
| | 3 | 23,07 | 23,29 | 24,57 | 23,64 | 0,81 | 3,42 |
| | 4 | 28,67 | 29,11 | 30,78 | 29,52 | 1,11 | 3,76 |
| 1 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 9,43 | 9,29 | 9,25 | 9,32 | 0,10 | 1,03 |
| | 1 | 14,80 | 13,67 | 13,78 | 14,08 | 0,62 | 4,41 |
| | 1,5 | 19,59 | 16,79 | 17,30 | 17,90 | 1,49 | 8,33 |
| | 2 | 24,22 | 19,69 | 20,56 | 21,49 | 2,41 | 11,20 |
| | 2,5 | 28,82 | 22,57 | 23,84 | 25,07 | 3,30 | 13,17 |
| | 3 | 33,32 | 25,79 | 27,12 | 28,74 | 4,02 | 13,98 |
| | 4 | 41,82 | 31,83 | 33,55 | 35,73 | 5,34 | 14,95 |
| 2 % SDS | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 10,86 | 10,81 | 10,98 | 10,88 | 0,08 | 0,77 |
| | 1 | 17,31 | 17,33 | 17,59 | 17,41 | 0,16 | 0,90 |
| | 1,5 | 22,42 | 22,63 | 22,88 | 22,64 | 0,23 | 1,03 |
| | 2 | 26,86 | 27,19 | 27,76 | 27,27 | 0,46 | 1,67 |
| | 2,5 | 30,93 | 31,37 | 32,27 | 31,52 | 0,68 | 2,17 |
| | 3 | 34,82 | 35,66 | 36,70 | 35,73 | 0,94 | 2,64 |
| | 4 | 41,60 | 42,36 | 44,06 | 42,67 | 1,26 | 2,96 |

4.3.3 TWEEN® 20

Preglednica XII prikazuje odstotek sproščene Na-DF v 0,001 M HCl ob dodatku dveh različnih koncentracij Tween® 20. V preglednici so podane še povprečne vrednosti paralel, standardni odklon in RSD izražen v odstotkih.

Preglednica XII: Odstotek sproščene učinkovine v določenih časovnih točkah, povprečja izvedenih paralel, STDEV in RSD v odstotkih za 0,001 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami Tween® 20.

| | t [h] | ODSTOTEK SPROŠČENEGA Na-DF | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|------------------|-------|----------------------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | | | |
| 0,05 % Tween® 20 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 3,99 | 3,99 | 4,11 | 4,03 | 0,07 | 1,73 |
| | 1 | 4,54 | 4,59 | 4,54 | 4,56 | 0,03 | 0,57 |
| | 1,5 | 4,93 | 4,78 | 4,85 | 4,85 | 0,07 | 1,51 |
| | 2 | 5,35 | 5,19 | 5,18 | 5,24 | 0,10 | 1,87 |
| | 2,5 | 5,85 | 5,57 | 5,52 | 5,64 | 0,18 | 3,21 |
| | 3 | 6,25 | 6,14 | 5,94 | 6,11 | 0,16 | 2,59 |
| | 4 | 6,96 | 6,77 | 6,43 | 6,72 | 0,27 | 3,96 |
| 2 % Tween® 20 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | | |
| | 0,5 | 8,28 | 8,38 | 8,35 | 8,34 | 0,05 | 0,62 |
| | 1 | 10,61 | 10,61 | 10,48 | 10,57 | 0,07 | 0,70 |
| | 1,5 | 12,81 | 12,66 | 12,44 | 12,64 | 0,19 | 1,48 |
| | 2 | 15,12 | 14,80 | 14,68 | 14,87 | 0,23 | 1,56 |
| | 2,5 | 17,45 | 16,93 | 16,81 | 17,06 | 0,34 | 2,00 |
| | 3 | 19,89 | 19,03 | 18,64 | 19,18 | 0,64 | 3,34 |
| | 4 | 24,12 | 23,36 | 22,27 | 23,25 | 0,93 | 3,98 |

4.4 NABREKANJE TABLET

Nabrekanje ogrodnih tablet smo spremljali v 0,001 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami PAS. Merili smo premer in debelino tablet med testiranjem sproščanja. Preglednica XIII prikazuje velikost tablete, ki smo jo izmerili v istih časovnih točkah kot je potekalo vzorčenje med sproščanjem. Predstavljeno je spreminjanje velikosti tablete v smeri premera v treh ponovitvah, povprečna vrednost ponovljenih paralel, standardni odklon in RSD izražen v odstotkih. V preglednici XIV so podatki za iste tablete kot v Preglednici XIII, vendar so predstavljeni rezultati za spreminjanje velikosti v smeri debeline.

Preglednica XIII: Premer tablet v določenih časovnih točkah med testom sproščanja v 0,001 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami SDS, povprečja meritev, STDEV in RSD v odstotkih. Preglednica XIII se nadaljuje na naslednjih dveh straneh.

| | t [h] | PREMER [mm] | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|-------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | | | |
| 0,001 M HCl (brez SPAS) | | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | | | |
| | 0 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | | |
| | 0,5 | 12,54 | 12,22 | 12,77 | 12,51 | 0,28 | 2,22 |
| | 1 | 13,22 | 13,87 | 13,67 | 13,59 | 0,33 | 2,45 |
| | 1,5 | 13,29 | 13,80 | 13,74 | 13,61 | 0,28 | 2,05 |
| | 2 | 13,22 | 14,30 | 13,47 | 13,66 | 0,57 | 4,14 |
| | 2,5 | 13,36 | 13,94 | 13,74 | 13,68 | 0,30 | 2,17 |
| | 3 | 13,22 | 13,94 | 13,40 | 13,52 | 0,38 | 2,78 |
| | 4 | 13,02 | 14,30 | 13,95 | 13,76 | 0,66 | 4,82 |
| 0,1 % SDS | | Tableta 4 | Tableta 5 | Tableta 6 | | | |
| | 0 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | | |
| | 0,5 | 12,21 | 12,61 | 12,44 | 12,42 | 0,20 | 1,63 |
| | 1 | 13,54 | 12,89 | 13,01 | 13,15 | 0,35 | 2,66 |
| | 1,5 | 13,40 | 13,23 | 13,15 | 13,26 | 0,13 | 0,98 |
| | 2 | 14,25 | 13,23 | 13,89 | 13,79 | 0,52 | 3,75 |
| | 2,5 | 14,32 | 13,36 | 13,95 | 13,88 | 0,48 | 3,46 |
| | 3 | 14,67 | 13,70 | 14,20 | 14,19 | 0,48 | 3,39 |
| | 4 | 14,46 | 13,84 | 14,23 | 14,18 | 0,31 | 2,20 |
| 0,25 % SDS | | Tableta 7 | Tableta 8 | Tableta 9 | | | |
| | 0 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 13,41 | 12,22 | 13,33 | 12,99 | 0,67 | 5,15 |
| | 1 | 13,98 | 13,23 | 13,26 | 13,49 | 0,42 | 3,13 |
| | 1,5 | 13,84 | 13,66 | 13,68 | 13,73 | 0,09 | 0,69 |
| | 2 | 14,05 | 14,17 | 14,04 | 14,08 | 0,07 | 0,52 |
| | 2,5 | 14,19 | 14,10 | 14,39 | 14,22 | 0,15 | 1,04 |
| | 3 | 13,98 | 14,02 | 14,46 | 14,15 | 0,26 | 1,87 |
| | 4 | 13,84 | 14,17 | 14,46 | 14,15 | 0,31 | 2,20 |
| 0,75 % SDS | | Tableta 10 | Tableta 11 | Tableta 12 | | | |
| | 0 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 13,26 | 13,23 | 12,90 | 13,13 | 0,20 | 1,53 |
| | 1 | 13,93 | 13,37 | 12,76 | 13,35 | 0,58 | 4,37 |
| | 1,5 | 14,37 | 13,81 | 13,45 | 13,88 | 0,46 | 3,35 |
| | 2 | 14,59 | 14,17 | 13,10 | 13,95 | 0,77 | 5,50 |
| | 2,5 | 15,19 | 14,53 | 13,59 | 14,43 | 0,80 | 5,57 |
| | 3 | 14,96 | 15,04 | 13,93 | 14,64 | 0,62 | 4,22 |
| | 4 | 14,96 | 14,96 | 13,52 | 14,48 | 0,83 | 5,77 |

*Nadaljevanje preglednice XIII

| | t [h] | PREMER [mm] | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|------------------|-------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | | | |
| 1 % SDS | | Tableta 13 | Tableta 14 | Tableta 15 | | | |
| | 0 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 12,78 | 13,13 | 12,15 | 12,68 | 0,50 | 3,92 |
| | 1 | 13,34 | 13,55 | 13,91 | 13,60 | 0,29 | 2,13 |
| | 1,5 | 13,13 | 13,98 | 14,50 | 13,87 | 0,69 | 5,00 |
| | 2 | 13,13 | 13,84 | 14,43 | 13,80 | 0,65 | 4,72 |
| | 2,5 | 13,34 | 13,91 | 14,87 | 14,04 | 0,77 | 5,51 |
| | 3 | 13,13 | 13,76 | 14,87 | 13,92 | 0,88 | 6,33 |
| | 4 | 13,20 | 14,19 | 14,94 | 14,11 | 0,87 | 6,20 |
| 2 % SDS | | Tableta 16 | Tableta 17 | Tableta 18 | | | |
| | 0 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 11,86 | 11,78 | 12,07 | 11,90 | 0,15 | 1,28 |
| | 1 | 11,86 | 12,22 | 12,88 | 12,32 | 0,52 | 4,19 |
| | 1,5 | 12,42 | 12,74 | 13,02 | 12,73 | 0,30 | 2,37 |
| | 2 | 12,42 | 13,03 | 13,10 | 12,85 | 0,37 | 2,90 |
| | 2,5 | 12,21 | 12,96 | 12,95 | 12,71 | 0,43 | 3,38 |
| | 3 | 12,84 | 13,47 | 13,02 | 13,11 | 0,32 | 2,47 |
| | 4 | 12,42 | 13,03 | 12,37 | 12,61 | 0,37 | 2,93 |
| 0,05 % Tween® 20 | | Tableta 19 | Tableta 20 | Tableta 21 | | | |
| | 0 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 12,77 | 12,76 | 12,72 | 12,75 | 0,03 | 0,22 |
| | 1 | 12,84 | 12,96 | 13,15 | 12,98 | 0,16 | 1,20 |
| | 1,5 | 12,77 | 12,99 | 13,29 | 13,02 | 0,26 | 2,01 |
| | 2 | 12,49 | 12,93 | 13,08 | 12,83 | 0,31 | 2,38 |
| | 2,5 | 12,91 | 12,95 | 13,08 | 12,98 | 0,09 | 0,67 |
| | 3 | 12,56 | 12,95 | 13,15 | 12,89 | 0,30 | 2,32 |
| | 4 | 12,63 | 12,75 | 12,86 | 12,75 | 0,12 | 0,90 |
| 1 % Tween® 20 | | Tableta 22 | Tableta 23 | Tableta 24 | | | |
| | 0 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 12,87 | 12,93 | 12,57 | 12,79 | 0,19 | 1,52 |
| | 1 | 13,52 | 12,93 | 12,85 | 13,10 | 0,36 | 2,77 |
| | 1,5 | 13,66 | 12,93 | 12,43 | 13,01 | 0,62 | 4,78 |
| | 2 | 13,66 | 12,86 | 12,64 | 13,05 | 0,54 | 4,12 |
| | 2,5 | 13,73 | 13,22 | 12,43 | 13,13 | 0,66 | 5,02 |
| | 3 | 13,73 | 12,86 | 12,78 | 13,13 | 0,53 | 4,03 |
| | 4 | 14,17 | 13,22 | 13,07 | 13,49 | 0,60 | 4,43 |

*Nadaljevanje preglednice XIII

| | t [h] | PREMER [mm] | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|---------------|-------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | | | |
| 2 % Tween® 20 | | Tableta 25 | Tableta 26 | Tableta 27 | | | |
| | 0 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 12,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 12,21 | 12,51 | 12,51 | 12,41 | 0,17 | 1,38 |
| | 1 | 12,78 | 13,08 | 13,39 | 13,09 | 0,30 | 2,33 |
| | 1,5 | 12,78 | 13,16 | 13,54 | 13,16 | 0,38 | 2,87 |
| | 2 | 12,92 | 13,23 | 13,61 | 13,25 | 0,34 | 2,60 |
| | 2,5 | 12,85 | 13,08 | 13,32 | 13,08 | 0,23 | 1,78 |
| | 3 | 13,14 | 13,08 | 13,24 | 13,15 | 0,08 | 0,62 |
| | 4 | 13,14 | 13,16 | 13,39 | 13,23 | 0,14 | 1,07 |

Preglednica XIV: Debelina tablet v določenih časovnih točkah med testom sproščanja v 0,001 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami SDS-a, povprečja meritev, STDEV in RSD v odstotkih. Preglednica XIV se nadaljuje na naslednjih dveh straneh.

| | t [h] | DEBELINA [mm] | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|------------------------|-------|---------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | | | |
| 0,001 M HCl (brez PAS) | | Tableta 1 | Tableta 2 | Tableta 3 | | | |
| | 0 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 5,87 | 4,36 | 5,45 | 5,23 | 0,78 | 14,93 |
| | 1 | 7,73 | 6,14 | 7,02 | 6,97 | 0,80 | 11,44 |
| | 1,5 | 7,67 | 7,79 | 7,77 | 7,74 | 0,07 | 0,84 |
| | 2 | 8,13 | 8,57 | 8,05 | 8,25 | 0,28 | 3,42 |
| | 2,5 | 8,40 | 8,43 | 8,32 | 8,38 | 0,06 | 0,68 |
| | 3 | 8,73 | 9,00 | 8,45 | 8,73 | 0,27 | 3,12 |
| | 4 | 8,80 | 9,36 | 8,86 | 9,01 | 0,30 | 3,39 |
| 0,1 % SDS | | Tableta 4 | Tableta 5 | Tableta 6 | | | |
| | 0 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 3,20 | 5,63 | 4,98 | 4,61 | 1,26 | 27,29 |
| | 1 | 6,14 | 6,44 | 6,30 | 6,29 | 0,15 | 2,41 |
| | 1,5 | 7,23 | 7,32 | 7,29 | 7,28 | 0,05 | 0,63 |
| | 2 | 8,86 | 8,49 | 8,71 | 8,69 | 0,19 | 2,18 |
| | 2,5 | 9,00 | 9,22 | 9,13 | 9,12 | 0,11 | 1,21 |
| | 3 | 9,48 | 9,51 | 9,49 | 9,49 | 0,02 | 0,19 |
| | 4 | 9,82 | 10,46 | 10,05 | 10,11 | 0,33 | 3,23 |

*Nadaljevanje preglednice XIV

| | t [h] | DEBELINA [mm] | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|------------|-------|---------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | | | |
| 0,25 % SDS | | Tableta 7 | Tableta 8 | Tableta 9 | | | |
| | 0 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 6,34 | 3,50 | 5,20 | 5,01 | 1,43 | 28,51 |
| | 1 | 7,16 | 5,71 | 5,73 | 6,20 | 0,83 | 13,36 |
| | 1,5 | 7,23 | 7,50 | 6,93 | 7,22 | 0,28 | 3,93 |
| | 2 | 7,91 | 8,14 | 7,53 | 7,86 | 0,31 | 3,91 |
| | 2,5 | 8,11 | 8,14 | 8,07 | 8,11 | 0,04 | 0,47 |
| | 3 | 8,45 | 8,36 | 8,40 | 8,40 | 0,05 | 0,58 |
| | 4 | 9,20 | 9,07 | 8,93 | 9,07 | 0,14 | 1,50 |
| 0,75 % SDS | | Tableta 10 | Tableta 11 | Tableta 12 | | | |
| | 0 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 5,79 | 5,50 | 4,64 | 5,31 | 0,60 | 11,31 |
| | 1 | 6,00 | 5,93 | 6,00 | 5,98 | 0,04 | 0,69 |
| | 1,5 | 7,33 | 7,29 | 7,30 | 7,30 | 0,02 | 0,28 |
| | 2 | 7,26 | 7,50 | 7,16 | 7,30 | 0,18 | 2,41 |
| | 2,5 | 7,60 | 7,64 | 7,16 | 7,47 | 0,27 | 3,60 |
| | 3 | 7,67 | 7,93 | 8,73 | 8,11 | 0,55 | 6,77 |
| | 4 | 8,65 | 8,93 | 8,05 | 8,54 | 0,45 | 5,29 |
| 1 % SDS | | Tableta 13 | Tableta 14 | Tableta 15 | | | |
| | 0 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 5,79 | 4,57 | 3,41 | 4,59 | 1,19 | 25,91 |
| | 1 | 6,57 | 5,74 | 4,50 | 5,60 | 1,04 | 18,60 |
| | 1,5 | 7,29 | 6,39 | 4,57 | 6,08 | 1,38 | 22,77 |
| | 2 | 7,57 | 5,87 | 6,34 | 6,59 | 0,88 | 13,33 |
| | 2,5 | 7,79 | 6,33 | 6,61 | 6,91 | 0,77 | 11,19 |
| | 3 | 7,50 | 6,72 | 7,16 | 7,13 | 0,39 | 5,51 |
| | 4 | 7,64 | 7,11 | 7,36 | 7,37 | 0,27 | 3,62 |
| 2 % SDS | | Tableta16 | Tableta 17 | Tableta 18 | | | |
| | 0 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 4,57 | 3,07 | 4,30 | 3,98 | 0,80 | 20,06 |
| | 1 | 5,71 | 4,83 | 4,30 | 4,95 | 0,71 | 14,40 |
| | 1,5 | 6,00 | 6,00 | 4,37 | 5,46 | 0,94 | 17,25 |
| | 2 | 6,50 | 6,59 | 4,83 | 5,97 | 0,99 | 16,61 |
| | 2,5 | 7,07 | 7,10 | 5,15 | 6,44 | 1,12 | 17,32 |
| | 3 | 6,86 | 7,54 | 5,67 | 6,69 | 0,94 | 14,09 |
| | 4 | 7,29 | 7,98 | 6,00 | 7,09 | 1,00 | 14,15 |

*Nadaljevanje preglednice XIV

| | t [h] | DEBELINA [mm] | | | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|------------------|-------|---------------|-------------|-------------|-----------|-------|---------|
| | | 1. paralela | 2. paralela | 3. paralela | | | |
| 0,05 % Tween® 20 | | Tableta 19 | Tableta 20 | Tableta 21 | | | |
| | 0 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 6,00 | 5,98 | 5,51 | 5,83 | 0,28 | 4,74 |
| | 1 | 6,07 | 6,21 | 6,21 | 6,16 | 0,08 | 1,29 |
| | 1,5 | 7,21 | 6,95 | 6,84 | 7,00 | 0,19 | 2,76 |
| | 2 | 7,71 | 7,43 | 7,19 | 7,44 | 0,26 | 3,55 |
| | 2,5 | 7,79 | 7,49 | 6,98 | 7,42 | 0,41 | 5,52 |
| | 3 | 8,07 | 7,80 | 7,19 | 7,69 | 0,45 | 5,90 |
| | 4 | 8,00 | 7,82 | 7,26 | 7,69 | 0,39 | 5,05 |
| 1 % Tween® 20 | | Tableta 22 | Tableta 23 | Tableta 24 | | | |
| | 0 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 5,71 | 5,72 | 5,25 | 5,56 | 0,27 | 4,85 |
| | 1 | 5,79 | 5,65 | 6,27 | 5,90 | 0,33 | 5,54 |
| | 1,5 | 7,36 | 6,91 | 7,02 | 7,10 | 0,23 | 3,29 |
| | 2 | 8,21 | 7,60 | 7,36 | 7,73 | 0,44 | 5,67 |
| | 2,5 | 8,64 | 7,53 | 6,95 | 7,71 | 0,86 | 11,12 |
| | 3 | 8,57 | 8,30 | 7,23 | 8,03 | 0,71 | 8,85 |
| | 4 | 9,29 | 8,79 | 7,57 | 8,55 | 0,88 | 10,34 |
| 2 % Tween® 20 | | Tableta 25 | Tableta 26 | Tableta 27 | | | |
| | 0 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 3,00 | 0,00 | 0,00 |
| | 0,5 | 4,77 | 5,93 | 5,20 | 5,30 | 0,58 | 11,01 |
| | 1 | 5,52 | 6,59 | 6,07 | 6,06 | 0,53 | 8,77 |
| | 1,5 | 6,61 | 7,39 | 6,53 | 6,85 | 0,47 | 6,91 |
| | 2 | 6,82 | 8,12 | 6,93 | 7,29 | 0,72 | 9,90 |
| | 2,5 | 6,95 | 8,41 | 7,27 | 7,55 | 0,77 | 10,19 |
| | 3 | 7,64 | 8,71 | 8,13 | 8,16 | 0,54 | 6,57 |
| | 4 | 8,18 | 9,22 | 8,27 | 8,56 | 0,58 | 6,73 |

4.5 PREVODNOST MEDIJEV

Merili smo prevodnost 0,001 M HCl v odvisnosti od koncentracije SDS v mediju, ki smo jo dosegli z dodajanjem 0,1 M SDS. Pri meritvah smo preverili, kako na prevodnost vpliva sprememba temperature medija in sprememba temperature umerjanja konduktometra.

4.5.1 SDS DODAN 0,001 M HCl PRI SOBNI TEMEPERATUR

Pri meritvah prevodnosti 0,001 M HCl z različnimi koncentracijami SDS smo konduktometer umerili pri dveh različnih temperaturah, prvič pri 20 °C (Preglednica XV) in drugič na 25 °C (Preglednica XVI). V preglednicah so podani rezultati meritev.

Preglednica XV: Prevodnosti 0,001 M HCl pri sobni temperaturi v odvisnosti od koncentracije SDS v mediju. Konduktometer je bil umerjen na 20 °C.

| C (SDS)v mediju [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{m}$] | κ_2 [$\mu\text{S}/\text{m}$] |
|----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 0,0 | 363,6 | 366,2 |
| 0,5 | 393,3 | 394,0 |
| 1,0 | 422,7 | 422,6 |
| 1,5 | 451,3 | 451,9 |
| 2,0 | 479,7 | 479,8 |
| 2,4 | 507,8 | 507,6 |
| 2,9 | 536,7 | 535,3 |
| 3,4 | 564,0 | 562,2 |
| 3,9 | 591,4 | 589,4 |
| 4,3 | 618,2 | 616,5 |
| 4,8 | 645,3 | 643,2 |
| 5,2 | 672,0 | 669,9 |
| 5,7 | 697,3 | 695,8 |
| 6,1 | 719,8 | 718,6 |
| 6,5 | 741,4 | 740,4 |
| 7,0 | 759,5 | 759,0 |
| 7,4 | 773,9 | 773,7 |
| 7,8 | 783,6 | 783,7 |
| 8,3 | 790,2 | 790,4 |
| 8,7 | 795,0 | 795,4 |
| 9,1 | 799,2 | 799,4 |
| 9,5 | 803,0 | 803,1 |
| 9,9 | 806,6 | 806,8 |
| 10,3 | 810,5 | 810,6 |
| 10,7 | 814,6 | 814,5 |
| 11,1 | 818,8 | 818,5 |
| 11,5 | 823,4 | 822,9 |
| 11,9 | 828,0 | 827,5 |
| 12,3 | 832,6 | 832,0 |
| 12,7 | 837,4 | 836,8 |
| 13,0 | 842,5 | 841,7 |
| 16,7 | 897,9 | 896,6 |
| 20,0 | 955,9 | 955,4 |
| 23,1 | 1015,0 | 1014,0 |
| 25,9 | 1072,0 | 1071,0 |
| 28,6 | 1126,0 | 1125,0 |

Preglednica XVI: Prevodnosti 0,001 M HCl pri sobni temperaturi v odvisnosti od koncentracije SDS v mediju. Konduktometer je bil umerjen na 25 °C.

| C (SDS) v mediju [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{m}$] | κ_2 [$\mu\text{S}/\text{m}$] | κ_3 [$\mu\text{S}/\text{m}$] |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 0,0 | 413,5 | 416,4 | 403,5 |
| 0,5 | 448,3 | 450,2 | 434,3 |
| 1,0 | 476,7 | 483,8 | 465,9 |
| 1,5 | 508,4 | 516,2 | 498,1 |
| 2,0 | 543,6 | 547,6 | 523,0 |
| 2,4 | 575,2 | 579,8 | 561,3 |
| 2,9 | 607,1 | 610,4 | 592,5 |
| 3,4 | 638,1 | 641,1 | 622,5 |
| 3,9 | 669,6 | 671,6 | 652,2 |
| 4,3 | 701,1 | 701,6 | 682,7 |
| 4,8 | 732,2 | 731,1 | 711,6 |
| 5,2 | 761,9 | 760,3 | 740,5 |
| 5,7 | 791,9 | 789,4 | 768,8 |
| 6,1 | 818,9 | 815,8 | 793,8 |
| 6,5 | 843,9 | 840,0 | 818,2 |
| 7,0 | 865,9 | 861,4 | 838,6 |
| 7,4 | 882,5 | 878,2 | 855,2 |
| 7,8 | 893,3 | 889,4 | 866,8 |
| 8,3 | 900,4 | 896,5 | 874,9 |
| 8,7 | 905,1 | 901,7 | 880,7 |
| 9,1 | 909,2 | 906,0 | 885,5 |
| 9,5 | 912,8 | 910,1 | 889,6 |
| 9,9 | 916,6 | 914,1 | 893,7 |
| 10,3 | 920,6 | 917,7 | 898,0 |
| 10,7 | 924,9 | 921,9 | 902,4 |
| 11,1 | 929,4 | 926,0 | 907,0 |
| 11,5 | 934,0 | 930,6 | 911,8 |
| 11,9 | 938,6 | 935,2 | 916,7 |
| 12,3 | 943,7 | 940,1 | 922,0 |
| 12,7 | 949,1 | 945,4 | 927,4 |
| 13,0 | 954,3 | 950,6 | 932,9 |
| 16,7 | 1015,0 | 1009,0 | 993,4 |
| 20,0 | 1082,0 | 1075,0 | 1059,0 |
| 23,1 | 1146,0 | 1140,0 | 1124,0 |
| 25,9 | 1210,0 | 1203,0 | 1187,0 |
| 28,6 | 1270,0 | 1263,0 | 1247,0 |

4.5.2 SDS DODAN 0,001 M HCl PRI 37°C

0,001 M HCl, segreti na 37 °C, smo postopoma dodajali 0,1 M SDS in merili prevodnost. Ob tem smo konduktometer umerili pri dveh različnih temperaturah, prvič pri 20 °C (Preglednica XVII) in drugič na 25 °C (Preglednica XVIII). V preglednicah so podani rezultatih meritev.

Preglednica XVII: Prevodnosti 0,001 M HCl pri 37 °C v odvisnosti od koncentracije SDS v mediju. Konduktometer je bil umerjen na 20 °C.

| C (SDS) v mediju [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{m}$] | κ_2 [$\mu\text{S}/\text{m}$] | κ_3 [$\mu\text{S}/\text{m}$] |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 0,0 | 476,3 | 486,3 | 488,7 |
| 0,5 | 516,7 | 528,7 | 531,3 |
| 1,0 | 565,3 | 573,3 | 574,9 |
| 1,5 | 612,2 | 618,4 | 618,2 |
| 2,0 | 665,7 | 666,2 | 665,5 |
| 2,4 | 704,4 | 701,3 | 708,2 |
| 2,9 | 740,9 | 741,7 | 751,0 |
| 3,4 | 779,9 | 781,3 | 790,4 |
| 3,9 | 825,7 | 821,1 | 828,9 |
| 4,3 | 866,6 | 860,6 | 869,0 |
| 4,8 | 906,4 | 903,4 | 906,9 |
| 5,2 | 946,4 | 943,3 | 945,3 |
| 5,7 | 985,3 | 981,6 | 981,6 |
| 6,1 | 1022,0 | 1017,0 | 1015,0 |
| 6,5 | 1060,0 | 1051,0 | 1048,0 |
| 7,0 | 1093,0 | 1081,0 | 1081,0 |
| 7,4 | 1120,0 | 1104,0 | 1110,0 |
| 7,8 | 1141,0 | 1120,0 | 1121,0 |
| 8,3 | 1156,0 | 1137,0 | 1136,0 |
| 8,7 | 1167,0 | 1150,0 | 1152,0 |
| 9,1 | 1175,0 | 1160,0 | 1164,0 |
| 9,5 | 1182,0 | 1168,0 | 1172,0 |
| 9,9 | 1193,0 | 1176,0 | 1178,0 |
| 10,3 | 1211,0 | 1182,0 | 1181,0 |
| 10,7 | 1224,0 | 1189,0 | 1185,0 |
| 11,1 | 1234,0 | 1199,0 | 1198,0 |
| 11,5 | 1244,0 | 1211,0 | 1210,0 |
| 11,9 | 1253,0 | 1221,0 | 1219,0 |
| 12,3 | 1266,0 | 1230,0 | 1228,0 |
| 12,7 | 1270,0 | 1238,0 | 1236,0 |
| 13,0 | 1278,0 | 1247,0 | 1244,0 |
| 16,7 | 1372,0 | 1338,0 | 1336,0 |
| 20,0 | 1468,0 | 1435,0 | 1435,0 |
| 23,1 | 1573,0 | 1540,0 | 1544,0 |
| 25,9 | 1663,0 | 1637,0 | 1637,0 |
| 28,6 | 1751,0 | 1730,0 | 1725,0 |

Preglednica XVIII : Prevodnosti 0,001 M HCl pri 37 °C v odvisnosti od koncentracije SDS v mediju. Konduktometer je bil umerjen na 25 °C.

| C (SDS) v mediju [mM] | κ_1 [$\mu\text{S}/\text{m}$] | κ_2 [$\mu\text{S}/\text{m}$] | κ_3 [$\mu\text{S}/\text{m}$] |
|-----------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 0,0 | 477,9 | 478,0 | 477,4 |
| 0,5 | 521,4 | 519,3 | 519,9 |
| 1,0 | 555,6 | 562,7 | 562,6 |
| 1,5 | 597,8 | 606,0 | 606,5 |
| 2,0 | 640,3 | 646,9 | 647,8 |
| 2,4 | 681,3 | 688,1 | 688,0 |
| 2,9 | 720,7 | 728,7 | 727,9 |
| 3,4 | 758,7 | 767,6 | 765,6 |
| 3,9 | 796,3 | 806,4 | 804,0 |
| 4,3 | 835,2 | 845,6 | 841,5 |
| 4,8 | 873,4 | 883,4 | 878,3 |
| 5,2 | 910,6 | 921,4 | 914,8 |
| 5,7 | 945,8 | 956,8 | 948,7 |
| 6,1 | 979,4 | 990,3 | 980,5 |
| 6,5 | 1011,0 | 1022,0 | 1011,0 |
| 7,0 | 1040,0 | 1050,0 | 1038,0 |
| 7,4 | 1063,0 | 1073,0 | 1068,0 |
| 7,8 | 1082,0 | 1089,0 | 1076,0 |
| 8,3 | 1096,0 | 1102,0 | 1097,0 |
| 8,7 | 1107,0 | 1111,0 | 1106,0 |
| 9,1 | 1116,0 | 1119,0 | 1116,0 |
| 9,5 | 1124,0 | 1127,0 | 1133,0 |
| 9,9 | 1131,0 | 1135,0 | 1143,0 |
| 10,3 | 1139,0 | 1143,0 | 1151,0 |
| 10,7 | 1147,0 | 1151,0 | 1159,0 |
| 11,1 | 1154,0 | 1159,0 | 1167,0 |
| 11,5 | 1162,0 | 1167,0 | 1174,0 |
| 11,9 | 1171,0 | 1176,0 | 1182,0 |
| 12,3 | 1179,0 | 1185,0 | 1190,0 |
| 12,7 | 1188,0 | 1194,0 | 1197,0 |
| 13,0 | 1196,0 | 1202,0 | 1204,0 |
| 16,7 | 1281,0 | 1292,0 | 1290,0 |
| 20,0 | 1367,0 | 1390,0 | 1379,0 |
| 23,1 | 1450,0 | 1474,0 | 1468,0 |
| 25,9 | 1533,0 | 1575,0 | 1566,0 |
| 28,6 | 1639,0 | 1648,0 | 1645,0 |

4.5.3 REZULTATI CMC DOLOČENI S KONDUKTOMETRIJO

Iz izmerjenih vrednosti smo določili CMC in opazovali spremembo glede na temperaturo medija in umerjanja. CMC vrednosti so podane v Preglednici XIX. Poleg so tudi povprečne vrednost paralel, standardni odklon in RSD v odstotkih.

Preglednica XIX: Vrednosti CMC, določene pri različnih temperaturah 0,001 M HCl in umerjanja, povprečne vrednosti meritev, STDEV in RSD v odstotki.

| Temperatura medija | Temperatura umerjanja | CMC 1 [mM] | CMC 2 [mM] | CMC 3 [mM] | Povprečje CMC [mM] | STDEV | RSD [%] |
|--------------------|-----------------------|------------|------------|------------|--------------------|-------|---------|
| Sobna temperatura | 20 °C | 6,84 | 6,81 | | 6,83 | 0,03 | 0,37 |
| Sobna temperatura | 25 °C | 6,75 | 6,78 | 6,80 | 6,78 | 0,02 | 0,35 |
| 37 °C | 20 °C | 7,16 | 6,97 | 7,75 | 7,13 | 0,14 | 2,01 |
| 37 °C | 25 °C | 7,30 | 7,08 | 7,04 | 7,14 | 0,14 | 1,97 |

4.6 POVRŠINSKA NAPETOST

Površinsko napetost smo merili v 0,001 M oz. 0,01 M HCl, ter v DMB pH 3 oz. 4, pri sobni temperaturi in pri 37 °C. Medijem smo dodali SDS oz. Tween[®] 20 do različnih koncentracij in spremljali vpliv PAS na površinsko napetost posameznega medija. Da bi ugotovili, kako na površinsko napetost medijev z različnimi koncentracijami PAS vpliva temperatura, smo poskuse izvajali pri sobni temperaturi (približno 25 °C) in pri 37 °C. Meritve smo opravili v 1 – 3 paralelah.

4.6.1 0,001M HCl Z SDS IN TWEEN[®] 20

V Preglednici XX so podane vrednosti površinske napetosti 0,001 M HCl pri različnih koncentracijah dodanega SDS. Pri raztopini z 0,35 mM SDS sta podani dve vrednosti površinske napetosti, ker smo raztopino prvič pripravili z redčitvijo 3,47 mM raztopine in drugič z redčitvijo 17,3 mM raztopine (v preglednici označeno z znakom *). Preglednica XXI prikazuje meritve površinske napetosti 0,001 M HCl pri različnih koncentracijah dodanega Tween[®] 20 pri sobni temperaturi in pri 37 °C. V obeh preglednicah so podane povprečne vrednosti meritev, STDEV in RSD v odstotkih.

Preglednica XX: Površinske napetosti 0,001 M HCl v odvisnosti od koncentracije SDS pri sobni temperaturi in pri 37 °C, povprečne vrednosti meritev, STDEV in RSD v odstotkih.

| | C (SDS) [mM] | 1. paralela [mN/m] | 2. paralela [mN/m] | 3. paralela [mN/m] | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------|-------|---------|
| Sobna temperatura | 0,00 | 70,71 | 65,12 | 68,46 | 68,10 | 2,81 | 4,13 |
| | 0,35 | 61,84 | 55,01 | 45,02 | 53,96 | 8,46 | 15,68 |
| | 0,35* | 58,89 | 51,14 | 59,69 | 56,57 | 4,72 | 8,35 |
| | 1,73 | 41,43 | 41,06 | 36,13 | 39,54 | 2,96 | 7,48 |
| | 2,43 | 33,22 | 29,79 | 32,7 | 31,90 | 1,85 | 5,79 |
| | 3,47 | 28,43 | 27,27 | 28,39 | 28,03 | 0,66 | 2,35 |
| | 4,16 | 28,39 | 27,47 | 28,82 | 28,23 | 0,69 | 2,44 |
| | 5,20 | 26,69 | 27,59 | 26,83 | 27,04 | 0,48 | 1,79 |
| | 8,67 | 35,77 | 35,54 | 34,76 | 35,36 | 0,53 | 1,50 |
| 17,34 | 38,61 | 38,42 | 38,47 | 38,50 | 0,10 | 0,26 | |
| 37 °C | 0,00 | 66,31 | 72,52 | 72,4 | 70,41 | 3,55 | 5,04 |
| | 0,35 | 59,62 | 54,97 | 56,78 | 57,12 | 2,34 | 4,10 |
| | 0,35 | 58,4 | 50,52 | 52,88 | 53,93 | 4,04 | 7,50 |
| | 1,73 | 40,81 | 34,32 | 37,79 | 37,64 | 3,25 | 8,63 |
| | 2,43 | 33,06 | 35,74 | 37,81 | 35,54 | 2,38 | 6,70 |
| | 3,47 | 31,46 | 33,91 | 35,51 | 33,63 | 2,04 | 6,07 |
| | 4,16 | 27,06 | 27,06 | 30,66 | 28,26 | 2,08 | 7,35 |
| | 5,20 | 30,47 | 30,43 | 31,51 | 30,80 | 0,61 | 1,99 |
| | 8,67 | 35,22 | 35,29 | 37,11 | 35,87 | 1,07 | 2,99 |
| 17,34 | 38,49 | 38,24 | 38,42 | 38,38 | 0,13 | 0,34 | |

Preglednica XXI: Površinske napetosti 0,001 M HCl v odvisnosti od koncentracije Tween® 20 pri sobni temperaturi in pri 37 °C, povprečne vrednosti meritev, STDEV in RSD v odstotkih.

| | C (SDS) [mM] | 1. paralela [mN/m] | 2. paralela [mN/m] | 3. paralela [mN/m] | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------|-------|---------|
| Sobna temperatura | 0,000 | 74,01 | 74,05 | 74,08 | 74,05 | 0,04 | 0,05 |
| | 0,004 | 58,54 | 56,12 | 57,14 | 57,27 | 1,21 | 2,12 |
| | 0,005 | 53,27 | 50,02 | 52,40 | 51,90 | 1,68 | 3,24 |
| | 0,008 | 41,45 | 43,17 | 42,14 | 42,25 | 0,87 | 2,05 |
| | 0,010 | 40,43 | 40,01 | 39,98 | 40,14 | 0,25 | 0,63 |
| | 0,020 | 39,89 | 39,98 | 39,43 | 39,77 | 0,30 | 0,74 |
| | 0,041 | 41,93 | 38,38 | 39,73 | 40,01 | 1,79 | 4,48 |
| | 0,081 | 37,12 | 39,00 | 39,07 | 38,40 | 1,11 | 2,88 |
| | 0,204 | 35,74 | 36,04 | 36,82 | 36,20 | 0,56 | 1,54 |
| | 0,326 | 37,87 | 37,78 | 36,23 | 37,29 | 0,92 | 2,47 |
| 0,407 | 37,83 | 35,72 | 35,77 | 36,44 | 1,20 | 3,30 | |
| 37 °C | 0,000 | 67,15 | 66,36 | 61,57 | 65,03 | 3,02 | 4,64 |
| | 0,004 | 41,56 | 38,65 | 44,75 | 41,65 | 3,05 | 7,32 |
| | 0,005 | 36,94 | 35,49 | 41,15 | 37,86 | 2,94 | 7,77 |
| | 0,008 | 40,81 | 35,15 | 39,27 | 38,41 | 2,93 | 7,62 |
| | 0,010 | 36,04 | 38,38 | 36,27 | 36,90 | 1,29 | 3,50 |
| | 0,020 | 34,71 | 34,80 | 36,46 | 35,32 | 0,99 | 2,79 |
| | 0,041 | 34,07 | 37,55 | 34,14 | 35,25 | 1,99 | 5,64 |
| | 0,081 | 36,25 | 36,00 | 33,09 | 35,11 | 1,76 | 5,00 |
| | 0,204 | 33,80 | 34,05 | 34,41 | 34,09 | 0,31 | 0,90 |
| | 0,326 | 33,34 | 34,55 | 34,87 | 34,25 | 0,81 | 2,36 |
| 0,407 | 33,24 | 36,23 | 36,36 | 35,28 | 1,77 | 5,00 | |

4.6.2 0,01 M HCl z SDS in TWEEN® 20

V Preglednici XXII so podane vrednosti površinske napetosti 0,01 M HCl pri različnih koncentracijah dodanega SDS. Pri 0,35 mM raztopini sta podani dve vrednosti, ker smo raztopino pripravili z redčitvijo iz 3,47 mM raztopine in iz 17,3 mM raztopine (v preglednici označene z znakom *). Preglednica XXIII prikazuje meritve površinske napetosti 0,01 M HCl pri različnih koncentracijah dodanega Tween® 20 pri sobni temperaturi in pri 37 °C. V obeh preglednicah so podane povprečne vrednosti meritev, STDEV in RSD v odstotkih.

Preglednica XXII: Površinske napetosti 0,01 M HCl v odvisnosti od koncentracije SDS pri sobni temperaturi in pri 37 °C, povprečne vrednosti meritev, STDEV in RSD v odstotkih.

| | C (SDS) [mM] | 1. paralela [mN/m] | 2. paralela [mN/m] | 3. paralela [mN/m] | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------|-------|---------|
| Sobna temperatura | 0,00 | 73,02 | 73,44 | 72,73 | 73,06 | 0,36 | 0,49 |
| | 0,35 | 53,09 | 43,76 | 52,56 | 49,80 | 5,24 | 10,52 |
| | 0,35* | 50,96 | 44,18 | 55,01 | 50,05 | 5,47 | 10,93 |
| | 1,73 | 31,32 | 30,54 | 35,56 | 32,47 | 2,70 | 8,32 |
| | 2,43 | 27,59 | 24,56 | 28,43 | 26,86 | 2,04 | 7,58 |
| | 3,47 | 26,42 | 26,26 | 25,3 | 25,99 | 0,61 | 2,33 |
| | 4,16 | 29,99 | 30,84 | 29,33 | 30,05 | 0,76 | 2,52 |
| | 5,20 | 37,1 | 33,91 | 33,34 | 34,78 | 2,03 | 5,83 |
| | 8,67 | 38,26 | 38,01 | 38,01 | 38,09 | 0,14 | 0,38 |
| 17,34 | 38,33 | 37,6 | 37,49 | 37,81 | 0,46 | 1,21 | |
| 37°C | 0,00 | 72,45 | 72,73 | 71,10 | 72,09 | 0,87 | 1,21 |
| | 0,35 | 52,77 | 55,66 | 56,50 | 54,98 | 1,96 | 3,56 |
| | 0,35* | 47,06 | 50,04 | 54,76 | 50,62 | 3,88 | 7,67 |
| | 1,73 | 32,58 | 37,28 | 41,22 | 37,03 | 4,33 | 11,68 |
| | 2,43 | 28,66 | 32,86 | 34,99 | 32,17 | 3,22 | 10,01 |
| | 3,47 | 27,31 | 30,79 | 33,11 | 30,40 | 2,92 | 9,60 |
| | 4,16 | 30,27 | 31,83 | 33,11 | 31,74 | 1,42 | 4,48 |
| | 5,20 | 35,29 | 36,23 | 36,45 | 35,99 | 0,62 | 1,71 |
| | 8,67 | 37,37 | 37,67 | 37,90 | 37,65 | 0,27 | 0,71 |
| 17,34 | 34,74 | 34,94 | 37,66 | 35,78 | 1,63 | 4,56 | |

Preglednica XXIII: Površinske napetosti 0,01 M HCl v odvisnosti od koncentracije Tween® 20 pri sobni temperaturi, povprečne vrednosti meritev, STDEV in RSD v odstotkih.

| | C (SDS) [mM] | 1. paralela [mN/m] | 2. paralela [mN/m] | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------------|-----------|-------|---------|
| Sobna temperatura | 0,000 | 73,55 | 74,05 | 73,80 | 0,35 | 0,48 |
| | 0,004 | 48,3 | 47,86 | 48,08 | 0,31 | 0,65 |
| | 0,005 | 54,44 | 52,47 | 53,46 | 1,39 | 2,61 |
| | 0,008 | 45,18 | 46,42 | 45,80 | 0,88 | 1,91 |
| | 0,010 | 37,74 | 45,5 | 41,62 | 5,49 | 13,18 |
| | 0,020 | 38,86 | 37,46 | 38,16 | 0,99 | 2,59 |
| | 0,041 | 38,42 | 38,38 | 38,40 | 0,03 | 0,07 |
| | 0,081 | 38,84 | 37,83 | 38,34 | 0,71 | 1,86 |
| | 0,204 | 35,88 | 36,29 | 36,09 | 0,29 | 0,80 |
| | 0,326 | 37,74 | 36,87 | 37,31 | 0,62 | 1,65 |
| | 0,407 | 36,25 | 36,64 | 36,45 | 0,28 | 0,76 |

4.6.3 DMB pH 3 IN SDS

V Preglednici XXIV so podane vrednosti površinske napetosti DMB pH 3 pri različnih koncentracijah dodanega SDS. Pri raztopini z 0,35 mM SDS sta podani dve vrednosti, ker smo raztopino enkrat pripravili z redčitvijo 3,47 mM raztopine in drugič z redčitvijo 17,3 mM raztopine (v preglednici označeno z znakom *). Podane so tudi povprečne vrednosti meritev, STDEV in RSD v odstotkih.

Preglednica XXIV: Površinske napetosti DMB pH 3 v odvisnosti od koncentracije SDS pri 37 °C, povprečne vrednosti meritev, STDEV in RSD v odstotkih.

| | C (SDS) [mM] | 1. paralela [mN/m] | 2. paralela [mN/m] | 3. paralela [mN/m] | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|-------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------|-------|---------|
| 37°C | 0,00 | 65,60 | 71,40 | 69,31 | 68,77 | 2,94 | 4,27 |
| | 0,35 | 54,69 | 54,88 | 49,42 | 53,00 | 3,10 | 5,85 |
| | 0,35* | 50,34 | 53,87 | 47,29 | 50,50 | 3,29 | 6,52 |
| | 1,73 | 33,45 | 31,94 | 38,42 | 34,60 | 3,39 | 9,80 |
| | 2,43 | 33,64 | 32,28 | 35,49 | 33,80 | 1,61 | 4,77 |
| | 3,47 | 31,21 | 31,48 | 31,09 | 31,26 | 0,20 | 0,64 |
| | 4,16 | 33,41 | 33,80 | 33,31 | 33,51 | 0,26 | 0,77 |
| | 5,20 | 35,42 | 35,63 | 35,63 | 35,56 | 0,12 | 0,34 |
| | 8,67 | 36,45 | 36,55 | 36,41 | 36,47 | 0,07 | 0,20 |
| 17,34 | 35,93 | 36,36 | 35,90 | 36,06 | 0,26 | 0,71 | |

4.6.4 DMB pH 4 IN SDS

V Preglednici XXV so podane vrednosti površinske napetosti DMB pH 3 pri različnih koncentracijah dodanega SDS. Pri 0,35 mM raztopini sta podani dve vrednosti, ker smo raztopino pripravili z redčitvijo iz 3,47 mM raztopine in iz 17,3 mM raztopine (v preglednici označene z znakom *). Podane so tudi povprečne vrednosti meritev, STDEV in RSD v odstotkih.

Preglednica XXV: Površinske napetosti DMB pH 4 v odvisnosti od koncentracije SDS pri sobni temperaturi in pri 37 °C, povprečne vrednosti meritev, STDEV in RSD v odstotkih.

| | C (SDS) [mM] | 1. paralela [mN/m] | 2. paralela [mN/m] | 3. paralela [mN/m] | povprečje | STDEV | RSD [%] |
|-------------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------|-------|---------|
| Sobna temperatura | 0,00 | 73,10 | 73,14 | | 73,12 | 0,03 | 0,04 |
| | 0,35 | 53,71 | 47,93 | | 50,82 | 4,09 | 8,04 |
| | 0,35* | 52,15 | 49,97 | | 51,06 | 1,54 | 3,02 |
| | 1,73 | 35,22 | 31,48 | | 33,35 | 2,64 | 7,93 |
| | 2,43 | 31,32 | 29,33 | | 30,33 | 1,41 | 4,64 |
| | 3,47 | 33,98 | 34,09 | | 34,04 | 0,08 | 0,23 |
| | 4,16 | 34,23 | 35,15 | | 34,69 | 0,65 | 1,88 |
| | 5,20 | 35,24 | 34,99 | | 35,12 | 0,18 | 0,50 |
| | 8,67 | 35,77 | 36,04 | | 35,91 | 0,19 | 0,53 |
| 17,34 | 35,56 | 34,71 | | 35,14 | 0,60 | 1,71 | |
| 37 °C | 0,00 | 71,33 | 67,41 | 71,65 | 70,13 | 2,36 | 3,37 |
| | 0,35 | 51,05 | 51,53 | 53,46 | 52,01 | 1,28 | 2,45 |
| | 0,35* | 50,98 | 44,46 | 49,74 | 48,39 | 3,46 | 7,15 |
| | 1,73 | 32,56 | 30,68 | 30,89 | 31,38 | 1,03 | 3,28 |
| | 2,43 | 31,48 | 29,40 | 30,27 | 30,38 | 1,04 | 3,44 |
| | 3,47 | 35,26 | 34,64 | 34,48 | 34,79 | 0,41 | 1,18 |
| | 4,16 | 35,80 | 32,90 | 35,17 | 34,62 | 1,53 | 4,41 |
| | 5,20 | 34,93 | 34,83 | 35,51 | 35,09 | 0,37 | 1,05 |
| | 8,67 | 36,04 | 35,12 | 35,77 | 35,64 | 0,47 | 1,32 |
| 17,34 | 35,49 | 35,63 | 35,84 | 35,65 | 0,18 | 0,49 | |

4.7 REZULTATI CMC DOLOČENI S KONDUKTOMETRIJO

Iz podatkov, ki smo jih pridobili z merjenjem površinske napetosti, smo določili CMC za SDS in Tween® 20 v vseh medijih. Povprečne vrednosti CMC so prikazane v Preglednici XXVI.

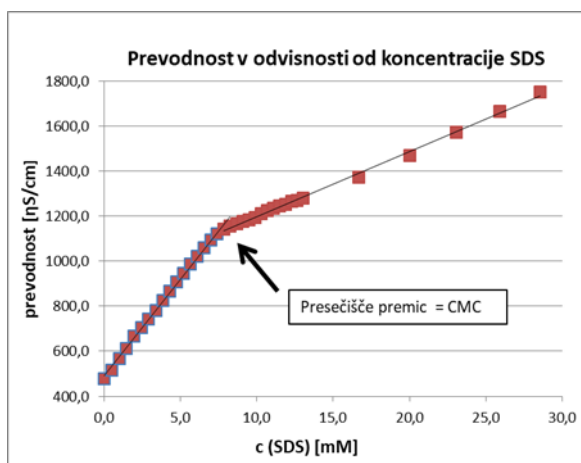
Preglednica XXVII: Povprečje CMC vrednosti pri posameznem mediju in temperaturi medija.

| Temperatura medija | Medij | Povprečje CMC [mM] |
|--------------------|-------------|--------------------|
| Sobna temperatura | 0,001 M HCl | 5,20 |
| Sobna temperatura | 0,01 M HCl | 3,47 |
| Sobna temperatura | DMB pH 4 | 2,43 |
| 37 °C | 0,001 M HCl | 4,16 |
| 37 °C | 0,01 M HCl | 3,47 |
| 37 °C | DMB pH 4 | 2,43 |
| 37 °C | DMB pH 3 | 3,47 |

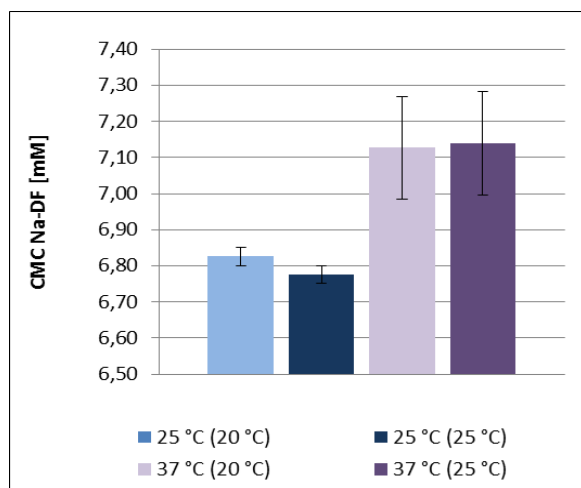
5 RAZPRAVA

V magistrski nalogi smo preučevali vpliv površinske napetosti na sproščanje in nabrekanje tablet s HPMC. PAS, ki smo jih uporabljali pri sproščanju smo določili CMC vrednost z metodo merjenja površinske napetosti. Pri 0,001 M HCl smo za primerjavo rezultatov za SDS, CMC določili še z merjenjem prevodnosti. Ogrodne tablete s HPMC, ki so vsebovale 25 % Na-DF smo sproščali v 0,001 M oz. 0,01 M HCl. Vrednotili smo vpliv dodanega SDS oz. Tween® 20 na sproščanje učinkovine in določali povezavo med površinsko napetostjo medija in odstotkom sproščene učinkovine. V 0,001 M HCl smo opazovali tudi, kako vpliva dodatek PAS na nabrekanje tablet.

5.1 KONDUKTOMETRIČNO DOLOČANJE CMC



Slika 8: Prikaz določanja CMC pri meritvah prevodnosti s konduktometrom.



Slika 9: Prikaz povprečnih vrednosti CMC v različnih medijih in pri različnih temperaturah podanih v mM. Temperatura v oklepaju predstavlja temperaturo umeritve konduktometra.

je znašala 7,14 mM. Pri 37 °C moramo biti pozorni tudi na RSD, ki je pri obeh temperaturah

Za medije, v katerih smo testirali sproščanje, nas je zanimala vrednost CMC. Ker podatka v literaturi nismo našli, smo jo določali s konduktometrom (0,001 M HCl in SDS). CMC smo izračunali kot presečišče dveh premic, ki smo jih narisali skozi točke, ki prikazujejo odvisnost prevodnosti medija od koncentracije SDS. Prva premica je potekala skozi točke z večjim naklonom, druga pa skozi točke z manjšim naklonom. Sprememba naklona na grafu prikazuje območje kjer dosežemo vrednost CMC (Slika 8). Pri meritvah smo preverili, kako na rezultate vpliva temperatura kalibracije konduktometra, ki jo lahko izvedemo samo pri 20 °C in 25 °C (Slika 9). Pri merjenju prevodnosti pri sobni temperaturi je bila vrednost CMC za 0,05 mM višja, ko smo konduktometer kalibrirali pri 20 °C in je znašala 6,83 mM. Pri 37 °C je bila CMC 0,01 mM višja pri višji temperaturi kalibracije in

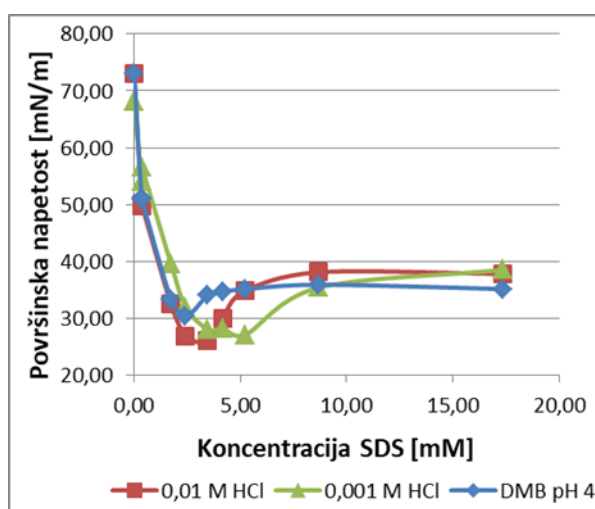
približno 2 %, kar nam prinese večjo razliko kot je razlika med rezultatoma glede na temperaturo umeritve.

Nato smo opazovali vpliv temperature medija na CMC. Rezultati so pokazali, da se z višanjem temperature viša vrednost CMC. Naši rezultati se ujemajo tudi z raziskavo, ki so jo objavili Shah in sodelavci. V njihovi raziskavi je znašal CMC SDS v dvakrat destilirani vodi pri 20 °C 7,94 mM, pri 35 °C je vrednost narasla na 8,97 mM [18]. Ker gre za drug medij, kot smo ga uporabili v naših poskusih rezultatov ne moremo neposredno primerjati, opazimo pa enako odvisnost CMC od temperature medija. Vzrok je v procesu demicelizacije, ki ga povzroči nestabilnost v zunanji plasti micelov (tvorijo jo hidrofobni repi) zaradi povišanja temperature [18].

5.2 POVRŠINSKA NAPETOST IN CMC

Za 0,001 M in 0,01 M HCl ter DMB s pH 3 in 4 v literaturi nismo našli podatkov o CMC SDS-a in Tween® 20, zato smo vrednosti CMC izračunali preko meritev površinske napetosti z Wilhelmijevo metodo s ploščico. Meritve so bile pri večini medijev izvedene pri dveh temperaturah, in sicer sobni, za katero največkrat najdemo podatke v literaturi, in pri 37 °C, ker pri tej temperaturi izvajamo teste sproščanja. Poleg tega nam je merjenje pri obeh temperaturah omogočilo opazovanje vpliva temperature na spremembo CMC. Poleg medijev, ki smo jih uporabili pri poskusih sproščanja, smo vpliv PAS na površinsko napetost in njihov CMC merili tudi v DMB s pH vrednostma 3 in 4.

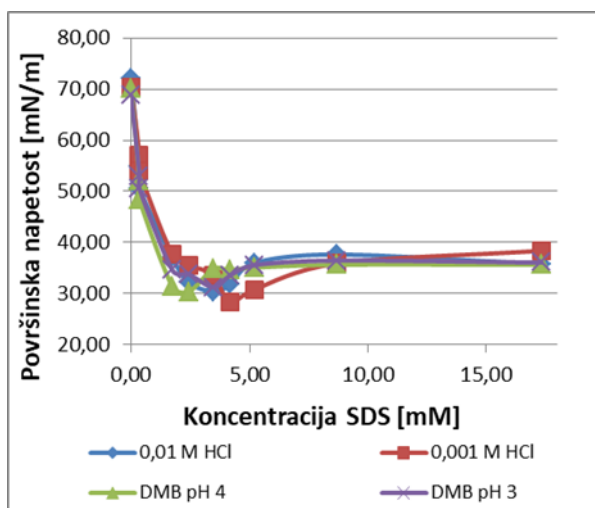
5.2.1 CMC SDS-a V RAZLIČNIH MEDIJIH



Slika 10: Povprečne vrednosti površinske napetosti različnih medijev v odvisnosti od koncentracije SDS pri sobni temperaturi.

Slika 10 prikazuje povprečne vrednosti površinske napetosti pri različnih koncentracijah SDS pri sobni temperaturi. Opazili smo, da pri vseh treh medijih vrednost površinske napetosti najprej pade do minimalne vrednosti in nato naraste do konstantne vrednosti, ki se ne spreminja več s povečevanjem PAS. Minimalno vrednost površinske napetosti smo ovrednotili kot vrednost, pri kateri pride do vzpostavitve CMC. Za doseg CMC je bila pri DMB s

pH 4 potrebna najmanjša koncentracija SDS, v primerjavi z ostalimi mediji. Zaradi velike RSD vrednosti, ki kaže na variabilnost rezultatov ne moremo natančno zaključiti, kakšne so razlike v CMC vrednostih posameznega medija. Kljub variabilnosti lahko ocenimo, da je najvišja vrednost CMC pri 0,001 M HCl. Pri 0,001 M HCl smo za dosego CMC potrebovali 5,20 mM SDS in za 0,01 M HCl 3,47 mM SDS. Pri višjih koncentracijah, ko presežemo vrednost CMC in se vzpostavi plato, so vse vrednosti površinske napetosti približno enake.



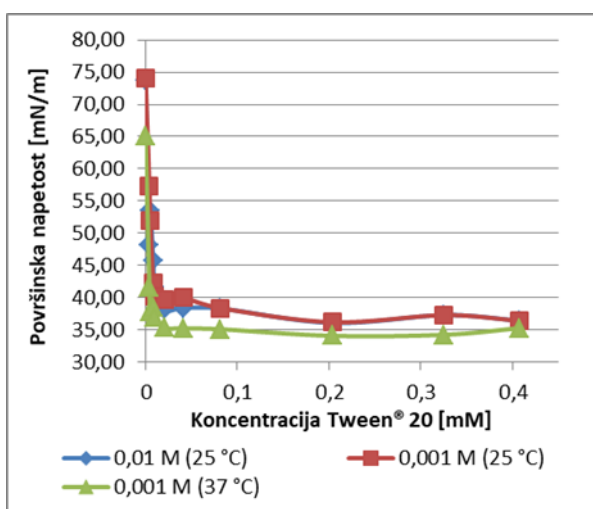
Slika 11: Povprečne vrednosti površinske napetosti različnih medijev v odvisnosti od koncentracije SDS 37 °C.

Na Sliki 11 je grafični prikaz spreminjanja površinske napetosti v odvisnosti od koncentracije SDS pri medijih, segreth na 37 °C. Tako kot pri meritvah površinske napetosti pri sobni temperaturi, tudi tu opazimo, da se v krivulji pojavi minimum vrednosti površinske napetosti, ki potem naraste na približno konstantno vrednost. Tudi v tem sklopu meritev je bila prisotna velika variabilnost med rezultati, tako da ne moremo natančno opredeliti CMC

vrednosti za vsak medij. Pri 37 °C je bil CMC pri DMB s pH 4 najmanjša pri 2,43 mM SDS, pri DMB s pH 3 smo CMC dosegli pri 3,47 mM SDS in enako pri 0,01 M HCl. Najvišja koncentracija pa je bila potrebna pri 0,001 M HCl, kjer smo CMC dosegli pri 4,16 mM SDS. Za natančnejšo določitev CMC vrednosti SDS v posameznem mediju in razlago obnašanja SDS v območju minimuma bi bilo potrebno v koncentracijskem območju, kjer pride do pojava minimuma, izvesti večje število meritev. Mi smo imeli znotraj tega koncentracijskega območja samo 5 različnih koncentracij SDS, kar zmanjša pravilnost rezultatov, saj ne vemo, kaj se s površinsko napetostjo dogaja med temi petimi točkami. Poleg tega smo medije, ki smo jih uporabili za določanje površinske napetosti, pripravili z redčitvijo dveh osnovnih medijev (0,1 % in 0,05 % SDS). Med redčenjem smo bili pozorni da so v bučki izginile pene in šele nato dopolnili z medijem do oznake. Vendar so se ob prelivanju v posodo, v kateri smo izvajali meritve, te ponovno pojavile, zato tudi njihova prisotnost vpliva na napake pri meritvah. To je razvidno iz naših meritev, saj se vrednosti površinske napetosti pri 3,47 mM SDS, ki smo jo pripravili z redčenjem iz dveh različnih raztopin, ne ujemajo popolnoma. Rezultati bi bili bolj natančni, če bi vsak medij pripravili s tehtanjem SDS. Vendar je

problem takega načina priprave medijev večja poraba SDS in drugih snovi za pripravo medijev, saj bi bilo potrebno zaradi nizkih koncentracij SDS pripravljati velike količine medija. Druga možnost bi bilo postopno dodajanje raztopine SDS v medij (princip, ki smo ga uporabili pri konduktometriji), vendar bi morali v tem primeru zagotoviti stalno mešanje raztopine v posodi, kjer potekajo meritve. Mešanje bi povzročilo nemirnost gladine in nastanek pen ter zračnih mehurčkov, kar ni ugodno zaradi pravilnosti meritev, saj je metoda s ploščico zelo občutljiva. Pred vsako meritvijo bi morali prenehati z mešanjem, počakati, da se gladina raztopine umiri, in šele nato izvesti meritve.

5.2.2 CMC TWEEN® 20



Slika 12: Povprečnih vrednosti površinskih napetosti v odvisnosti od koncentracije Tween 20 v 0,001 M HCl in 0,01 M HCl.

Slika 12 prikazuje odvisnosti površinske napetosti od koncentracije Tween® 20 v 0,001 M in 0,01 M HCl. Primerjali smo CMC Tween® 20 v 0,01 M HCl in 0,001 M HCl pri sobni temperaturi. Vrednosti so izračunane kot presečišče premic, ki potekajo čez začetni del s strmim naklonom in čez del, kjer se vrednosti ustalijo. Na grafu so prikazane vrednosti v odvisnosti od koncentracije, za izračune pa smo uporabili odvisnost od logaritma koncentracije [12].

Izračuni so pokazali, da v bolj kislem mediju dosežemo CMC pri sobni temperaturi pri 0,02 mM Tween® 20, pri 0,001 M HCl pa pri 0,01 mM Tween® 20. Pri 0,001 M HCl smo preverili tudi, kako na CMC vpliva temperatura. Pri sobni temperaturi je CMC pri 0,02 mM Tween® 20 enako vrednost dosežemo tudi pri 37 °C. Pri vseh pogojih so RSD vrednosti visoke, zaradi česar ne moremo natančno opredeliti odvisnosti CMC-ja od temperature.

V literaturi smo našli podatke o vplivu temperature na CMC Tween® 20 v destilirani vodi. V raziskavi Mahmooda in sodelavcev so zgoraj omenjeni vpliv merili s fluorescenčnim spektrofotometrom. Uporabili so Tween® 20 z 99 % čistostjo. Pri sobni temperaturi je bila CMC višja in je znašala 0,0499 mM, pri 35 °C pa 0,0161 mM (vrednost za 37 °C ni podana). Kot razlog za padec koncentracije potrebne za dosego CMC omenjajo manjšo verjetnost za tvorbo vodikovih vezi med molekulami PAS in padec hidrofilnosti pri višji temperaturi.

Zaradi tega pride do zmanjšanj hidracije hidrofilnih oksietilenskih skupin, ki so odgovorne za tvorbo micelov [19].

5.2.3 PRIMERJAVA DOLOČANJA CMC S KONDUKTOMETRIJO IN MERJENJEM POVRŠINSKE NAPETOSTI

Za primerjavo CMC vrednosti glede na metodo določanja lahko opazujemo rezultate pri 0,001 M HCl z SDS. CMC dobljen s konduktometrijo je bil dosežen približno pri koncentraciji 7,13 – 7,14 mM (odvisno od temperature kalibracije aparata). Pri površinski napetosti pa je CMC 5,20 mM, pri sobni temperaturi. Tudi v literaturi najdemo odstopanja med vrednostnimi pridobljenimi s konduktometrijo in merjenjem površinske napetosti. Esam in sod., ki so v svoji raziskavi preiskovali nekatere lastnosti SDS v vodnem mediju, so prišli do podobnih rezultatov. Tudi v njihovem primeru je prišlo do pojava minimuma ob merjenju površinske napetosti, ki so ga obravnavali kot CMC. Dobljena koncentracija je bila občutno manjša kot pri merjenju prevodnosti, kar se ujema z našimi rezultati. Pri določanju CMC SDS v vodnem mediju s konduktometrijo je vrednosti znašala 8,3 mM, pri površinski napetosti pa se je vrednost gibala okrog 6 mM. Ker ne gre za enak medij kot smo jih uporabljali pri naših poskusih, lahko njihove podatke upoštevamo samo kot okvir za primerjavo z našimi rezultati in ne kot absolutne vrednosti, ki bi potrdile pravilnost naših rezultatov [4].

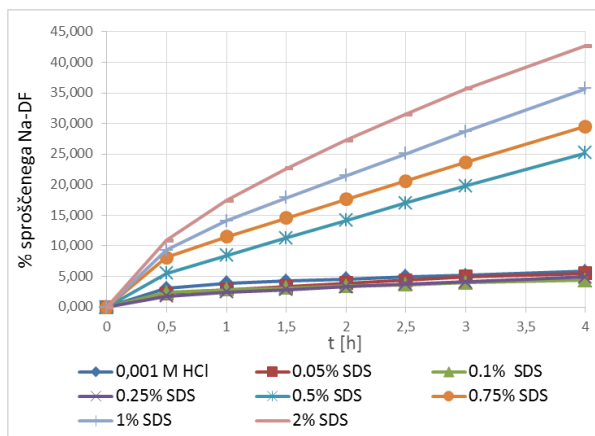
5.3 PREMIK ABSORPCIJSKEGA MAKSIMUMA NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA PRI DOLOČANJU UMERITVENIH PREMICE

Pred merjenjem količine sproščene učinkovine v določenem mediju s spektrofotometrom smo pripravili umeritveno premico Na-DF v vsakem mediju posebej. Služile so nam kot osnova za računanje koncentracije učinkovine v vsaki časovni točki odvzema vzorca. Pri pripravi umeritvenih premic smo opazili, da se absorpcijski maksimum Na-DF ne nahaja pri stalni valovni dolžini v vseh medijih. Pri 0,001 M HCl se je iz 274 nm dvignil na 277 nm, če smo mediju dodali 0,75 % SDS in na 279 nm pri dodatku 2 % Tween® 20. Prav tako je bila razlika pri 0,01 M HCl, kjer se je iz 274 nm absorpcijski maksimum dvignil na 277 nm, če smo mediju dodali 2 % SDS, in na 280 nm, če smo dodali Tween® 20. Tako spreminjanje absorpcijskega maksimuma je bilo že opaženo. V medijih z dodanim PAS pride do asociacije učinkovine z molekulami PAS, kar privede do spremembe absorpcijskega maksimuma Na-DF [20].

5.4 TESTI SPROŠČANJA V 0,001 M HCl

Teste sproščanja smo v 0,001 M HCl izvajali z uporabo dveh različnih uteževalcev. Pri prvem delu poskusov smo uporabili uteževalce I. V drugem delu smo zaradi spremljanja nabrekanja tablet s kamero izbrali uteževalce II. V razpravi smo združeno opisali rezultate sproščanja obeh delov poskusov, saj smo tako dobili boljši vpogled v vpliv koncentracije PAS na sproščanje Na-DF iz tablet.

5.4.1 TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH Z DODANIM SDS-OM

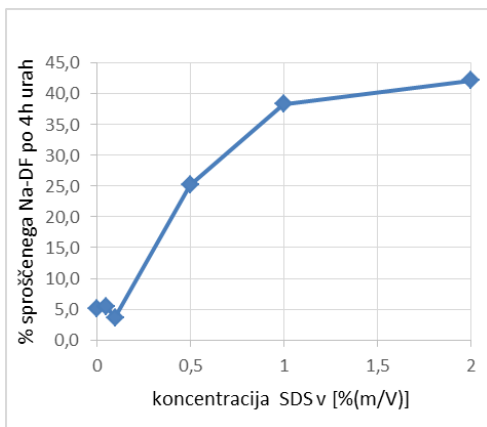


Slika 13: Profili sproščanja Na-DF v 0,001 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami SDS (prikazane so povprečne vrednosti).

Slika 13 prikazuje, kako dodatek različnih koncentracij SDS v mediju vpliva na sproščanje Na-DF iz ogrodnih tablet. Opazimo, da je krivulja strmejša do prve časovne točke (0,5 h), nato pride do zmanjšanja naklona krivulje. Naklon ostaja približno enak do konca časovnega intervala. Pri večji koncentraciji SDS se je v medij sprostil večji odstotek Na-DF.

Posebnost opazimo ob dodatku 0,05 % in 0,1 % (m/V) SDS, kjer je odstotek sproščene Na-DF manjši kot v mediju brez dodatka PAS, kjer se po štirih urah sprosti 5,82 % učinkovine. Pri 0,05 % SDS se v štirih urah sprosti samo 5,50 % Na-DF in pri 0,1 % SDS le 4,01 % učinkovine. Obe koncentraciji sta sicer manjši od CMC, ki smo jo za 0,001 M z dodatkom SDS eksperimentalno določili s konduktometrijo in merjenjem površinske napetosti. Učinkovina, ki je težko topna v kislem mediju, se zato ne more vgrajevati v micelle. Pri razlagi pojava, ko se pri dodatku SDS sprosti manj učinkovine pri vrednostih pod CMC moramo biti pozorni na visok RSD pri sproščanju v 0,001 M HCl, ki je lahko vzrok za razliko v vrednostih sproščene Na-DF. Za primerjavo smo uporabili konduktometrično pridobljene rezultate, saj daje ta postopek, glede na podatke iz literature, bolj pravilne vrednosti. Izračunana povprečna vrednost treh paralel je znašala 7,1 mM, kar je enako 0,2 m/V %. Glede na podatke vidimo, da sta koncentraciji, pri katerih je sproščanje zmanjšano v primerjavi z osnovni medijem, nižji od eksperimentalno določenega CMC. Meritve površinske napetosti so pokazale, da se ta zmanjša pri nizkih koncentracijah SDS (pod CMC), vendar glede na dobljene rezultate, to ne pospeši sproščanja Na-DF, ampak ga kvečjemu zmanjša. Odstotek sproščene učinkovine se nato občutno

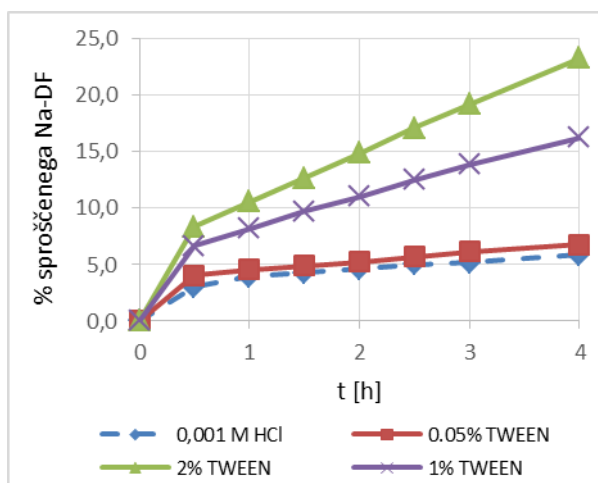
poveča ob dodatku 0,5 % SDS, ko se iz tablete v povprečju sprosti 25,17 % Na-DF. Pri višjih koncentracijah SDS je trend učinka SDS na sproščanje Na-DF lepo razviden s profilov sproščanja. Z večanjem koncentracija SDS se povečuje topnost učinkovine, zato jo je več raztopljen v mediju. Pri 2 % dodatku SDS se je sprostilo 36,11 % Na-DF.



Slika 14: Odstotek sproščene Na-DF po štirih urah sproščanja v 0,001 M HCl v odvisnosti od koncentracije SDS.

Slika 14 prikazuje odstotek sproščene Na-DF po štirih urah v odvisnosti od koncentracije SDS v mediju. Pri nižjih koncentracijah SDS je viden padec odstotka sproščene Na-DF v primerjavi z deležem učinkovine, ki se je sprostila v mediju brez dodatkov PAS. Nad 0,5 % SDS začne odstotek sproščene Na-DF strmo naraščati. Vrednost sproščene Na-DF narašča vse do najvišjega dodatka, ki smo ga uporabili pri naših poskusih.

5.4.2 TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH Z DODANIM TWEEN® 20

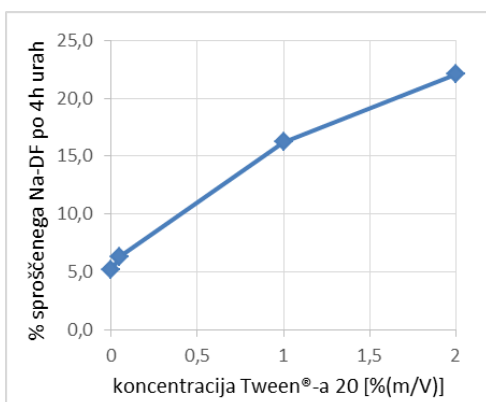


Slika 15 Profili sproščanja Na-DF v 0,001 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami Tween® 20 (prikazane so povprečne vrednosti).

Slika 15 prikazuje vpliv dodatka treh različnih koncentracij Tween® 20 na sproščanje Na-DF iz tablet. Iz grafa je razvidno, da že majhen dodatek Tween® 20 izboljša sproščanje učinkovine iz tablete. V literaturi smo zasledili, da je CMC vrednost za Tween® 20 v destilirani vodi 0,011 mM (pri sobni temperaturi, merjeno z Wilhelmijevimi metodo) [12].

Vrednost, ki smo jo eksperimentalno določili z enako metodo, je pri sobni temperaturi znašala 0,011 mM, pri 37 °C pa 0,009 mM (0,0013 % [m/V]). Glede na te podatke o vrednostih CMC je izboljšanje sproščanja že pri najnižji koncentraciji Tween® 20 pričakovano, saj je koncentracija PAS že preseгла CMC; v raztopini se tvorijo miceli in vgrajujejo težko topno učinkovino v svojo strukturo. Enako kot pri dodatku SDS je krivulja odstotka sproščene učinkovine v odvisnosti od časa najbolj strma prve pol ure, kjer se ji nato

zmanjša naklon in narašča do konca vzorčenja. Tween® 20 ima v primerjavi z SDS, manjši vpliv na izboljšanje sproščanja, saj se pri 2 % Tween® 20 sprosti 22,09 % Na-DF (pri 2 % SDS 36,11 %).



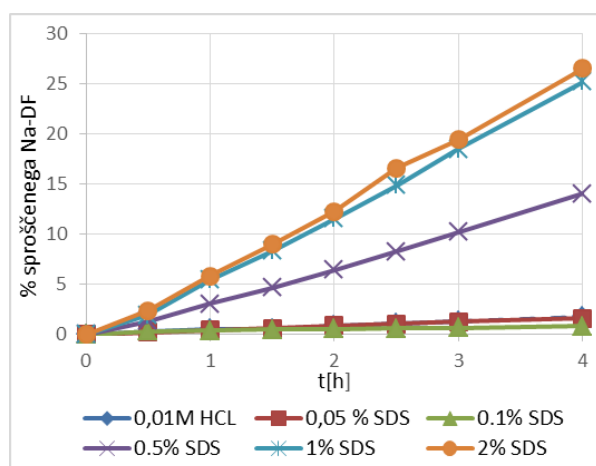
Slika 16: Odstotek sproščena Na-DF po štirih urah sproščanja v 0,001 M HCl v odvisnosti od koncentracije Tween® 20.

Slika 16 prikazuje odstotek sproščena Na-DF po štirih urah sproščanja v odvisnosti od koncentracije Tween® 20. Ker smo izvedli poskuse samo pri treh različnih dodatkih PAS glede na osnovni medij ne moremo natančno opredeliti oblike krivulje.

5.5 TESTI SPROŠČANJA V 0,01 M HCl

Pri sproščanju v 0,01 M HCl je bila pH vrednost osnovnega medija nižja (pH = 2), kot pri 0,001 M HCl (pH = 3). Diklofenak spada med šibke kisline, s pK_a 3,8 pri 25 °C [21]. pH vrednost 0,01 M HCl je bolj oddaljena od pK_a vrednosti učinkovine, zato je Na-DF v tem mediju težje topen kot v 0,001 M HCl, saj je topnost odvisna od pH vrednosti.

5.5.1 TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH Z DODANIM SDS-OM

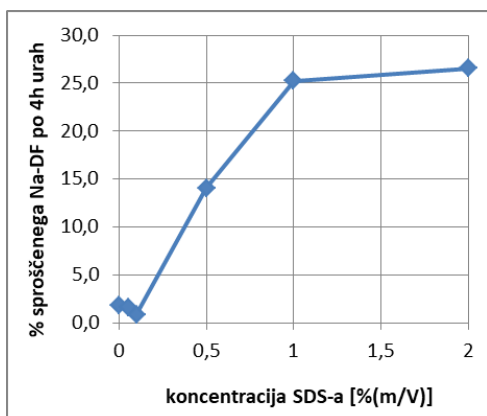


Slika 17: Profili sproščanja Na-DF v 0,01 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami SDS (prikazane so povprečne vrednosti).

Slika 17 prikazuje profile sproščanja Na-DF pri različnih koncentracijah SDS v 0,01 M HCl. Pri večjih koncentracijah PAS se je v medij sprostil večji odstotek Na-DF, enako kot smo opazili pri 0,001 M HCl. Tudi pri 0,01 M HCl opazimo poslabšanje sproščanja pri 0,05 % in 0,1 % SDS v primerjavi z 0,01 M HCl, ko se po štirih urah sprosti 1,78 %, vendar je RSD izredno visok. Pri 0,05 % SDS se je po štirih urah sprostilo samo 1,63 % Na-DF, pri 0,1 %

SDS pa le 0,86 % Na-DF. Obe vrednosti se kljub dodatku PAS ne povečata v primerjavi z medijem brez dodatka PAS. Enako kot pri prejšnjih poskusih gre vzrok iskati v CMC, ki je

višja od koncentracije PAS v mediju. Sicer je CMC pridobljen z meritvami površinske napetosti z Wilhelmijevo metodo v 0,01 M HCl z dodatkom SDS-a ravno pri 0,1 (m/V) % SDS, vendar je glede na primerjavo z rezultati pri 0,001 M HCl, kjer smo CMC določali s konduktometrijo in površinsko napetostjo, realna vrednost CMC verjetno pri višji vrednosti. Da ne pride do povečanja odstotka sproščene učinkovine v primerjavi z medijem brez PAS, lahko ponovno razložimo z vplivom koncentracije SDS pod CMC. Miceli se pri tej koncentraciji ne tvorijo še, težko topna učinkovina pa se sprošča v zelo majhnem deležu. Tudi v tem mediju je viden trend izboljšanja sproščanja Na-DF s povečevanjem koncentracije SDS. Pri dodatku SDS se odstotek sproščene učinkovine poveča iz 1,8 % (v 0,01 M HCl) na 14,4 % pri 0,5 % SDS in nato na 18,5 % pri 1 % SDS. Za razliko od 0,001 M HCl je razlika po dodatku 2 % SDS zelo majhna v primerjavi z 1 % SDS in se v medij sprosti samo 1,3 % več učinkovine kot pri 1 % SDS.

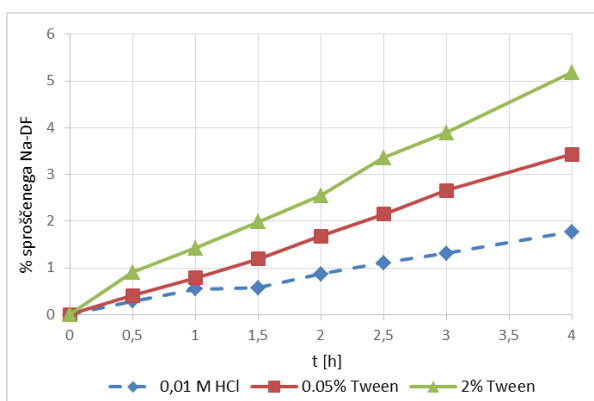


Slika 18: Odstotek sproščenega Na-DF po štirih urah sproščanja v 0,001 M HCl v odvisnosti od koncentracije SDS.

Na Sliki 18 smo prikazali odstotke sproščene učinkovine po štirih urah sproščanja pri vseh dodatkih SDS mediju. Opazen je trend naraščanja odstotka sproščene učinkovine z naraščanjem količine SDS v mediju. Izjema sta prvi dve točki (0,05 % in 0,1 % SDS), kjer je odstotek sproščenega Na-DF manjši kot brez dodatka SDS. Doprinos k povečevanju odstotka sproščene učinkovine z naraščanjem PAS se zmanjša na prehodu med 1 % in 2 % SDS, kjer je opazen padec naklona krivulje.

Razlika v sproščeni učinkovina med najvišjima vrednostma je majhna, zato je smiselnost dodajanja večje količine PAS vprašljiva.

5.5.2 TESTIRANJE SPROŠČANJA V MEDIJIH Z DODANIM TWEEN® 20

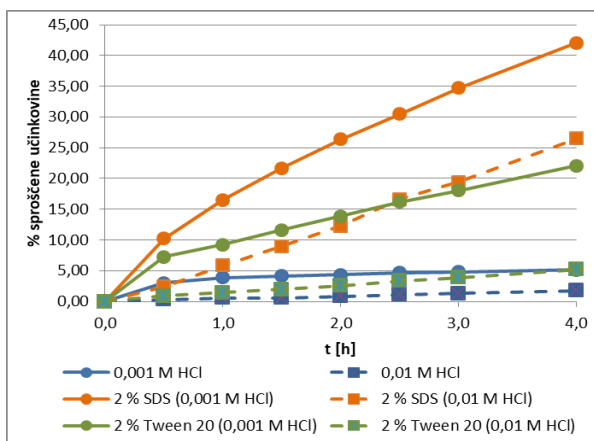


Slika 19: Profili sproščanja Na-DF v 0,01 M HCl z dodanimi različnimi koncentracijami Tween® 20.

Slika 19 prikazuje vpliv dodatka Tween® 20 k 0,01 M HCl, ki smo ga izvedli samo v eni paraleli. Pri dodatku Tween® 20 v medij je prišlo do povečanja odstotka sproščene učinkovine, vendar kljub dodanim 2 % PAS povečanje ni bilo občutno (majhne vrednosti na skali ordinate). Absorbance, ki smo jih izmerili po štirih urah sproščanja so bile nizke in so znašale v 0,01 M HCl 0,006,

pri 0,05 % Tween® 20 0,15 in pri 2 % Tween® 20 0,22. Majhna je bila tudi razlika med vplivom najmanjše koncentracije Tween® 20 (0,05 %) in največje koncentracije Tween® 20 (2 %) na doprinos k sproščanju Na-DF, ki je bila manjša od 2 % sproščene učinkovine po štirih urah. Zaradi velikih možnosti napak (nizke absorbance) in zelo majhnega vpliva Tween® 20 na sproščanje v 0,01 M HCl smo naredili samo eno serijo poskusov in nismo nadaljevali z raziskovanjem v tej smeri.

5.5.3 PRIMERJAVA VPLIVA 2 % PAS NA SPROŠČANJE V OBEH MEDIJIH

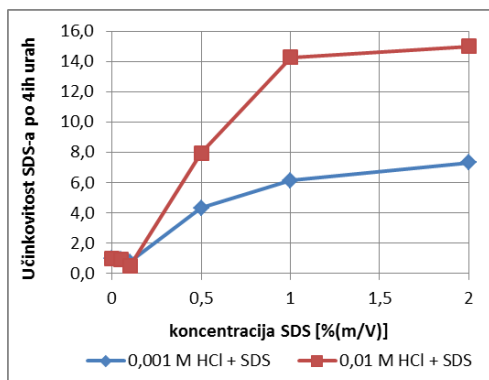


Slika 20: Profili sproščanja Na-DF v 0,001 M (polna črta) oz. 0,01 M HCl (prekinjena črta) (brez (modra črta) in z 2% dodatkom SDS (oranžna črta) oz. Tween® 20 (zelena črta)).

Slika 20 prikazuje profile sproščanja Na-DF v 0,001 M oz. 0,01 M HCl in v obeh medijih z 2 % PAS (SDS oz. Tween® 20). Največ učinkovine se pričakovano sprosti pri 2 % SDS v 0,001 M HCl, sledi 2 % SDS v 0,01 M HCl in 2 % Tween® 20 v 0,001 M HCl. Najmanj Na-DF se je sprostito v 0,01 M HCl. V 2 % Tween® 20 v 0,01 M HCl in v čisti 0,001 M HCl se po štirih urah sprosti približno enaka količina učinkovine. Na

splošno opazimo, da je kinetika drugačna pri 0,001 M HCl, ko krivulja spremeni naklon pri 0,5 ure in nato enakomerno narašča do konca sproščanja. V 0,01 M HCl je potek enakomeren od začetka do konca sproščanja. Z grafičnega prikaza vidimo, da na sproščanje vpliva pH vrednost medija. Na podlagi tega lahko sklepamo, da topnost omejuje sproščanje. Z grafa

lahko razberemo, da je SDS bolj učinkovit za povišanje % sproščene učinkovine od Tween® 20 v obeh medijih.

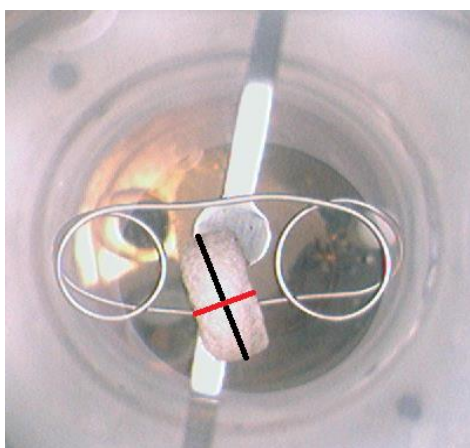


Slika 21: Učinkovitost SDS v 0,001 M in 0,01 M HCl po štirih urah sproščanja.

Na Sliki 21 je prikazana učinkovitost SDS na sproščanje Na-DF v 0,001 M oz. 0,01 M HCl, ki smo jo definirali kot razmerje med odstotkom sproščene učinkovine po štirih urah z dodatkom 2 % SDS in odstotkom sproščene učinkovine po štirih urah v mediju brez PAS. Kljub temu, da se je v 0,001 M HCl sprostil večji odstotek učinkovine vidimo, da je učinkovitost SDS večja v 0,01 M HCl.

V mediju z nižjo pH vrednostjo je več učinkovine v neionizirani obliki, kar vpliva na lažje vključevanje učinkovine v micelle, ki se tvorijo v mediju. Ena od razlag je, da je z naraščanjem pH vrednosti več molekul učinkovine v anionski obliki. Pri pH 2 (0,01 M HCl) je v anionski obliki 1,56 % učinkovine, pri pH 3 (0,001 M HCl) pa 13,68 %. Pri višjem pH je tako več učinkovine v anionski obliki, kar lahko privede do odbojnih sil med molekulami učinkovine in SDS, ki je po zgradbi anionska PAS in s tem težje vključevanje učinkovine v micelle. Glede na to možnost, lahko sklepamo, da je učinkovitost PAS povezana z ionizacijo učinkovine. V primeru da je učinkovina v neionski obliki, se lažje vključuje v micelle, kar vpliva na boljšo učinkovitost PAS.

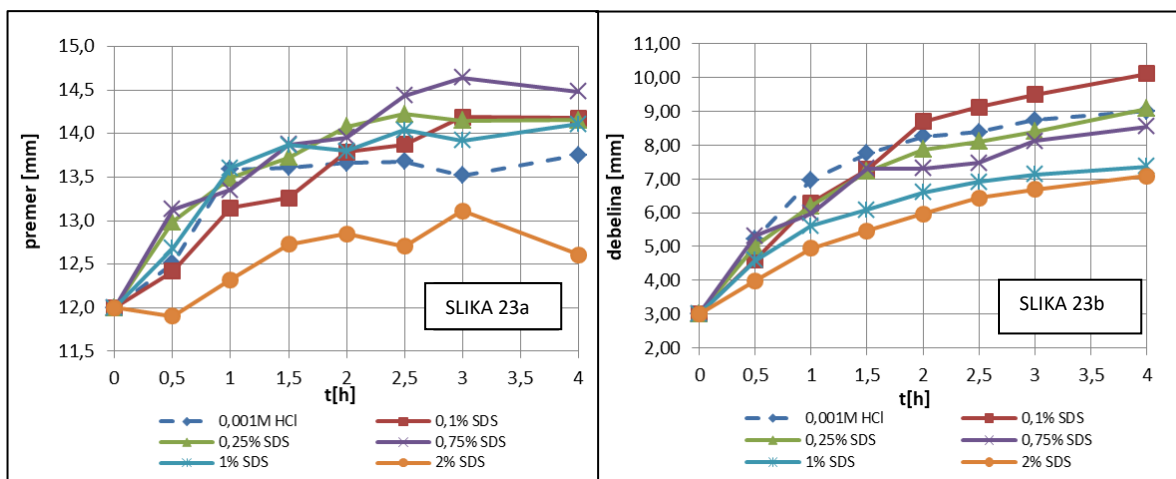
5.6 NABREKANJE TABLET



Slika 22: Prikaz parametrov, ki smo jih odčitali ob opazovanju nabrekanja ogrodnih tablet. Črna črta predstavlja premer tablete, rdeča debelino.

V drugem delu poskusov sproščanja smo pozornost namenili opazovanju vpliva dodatka različnih PAS v širšem koncentracijskem območju na nabrekanje ogrodnih tablet. Ob časovnih točkah vzorčenja smo naredili 10-sekundni posnetek in s pomočjo slik določili premer in debelino tablete. Slika 22 prikazuje tableto nameščeno v uteževalcu II med procesom sproščanja. Na sliki sta označeni mesti, na katerih smo odčitali debelino in premer. S predpostavljajanjem, da je velikost tablete v času 0 v mediju enaka velikosti tablete, ki jo izmerimo pred začetkom poskusa se

izognemo vplivu loma svetlobe, ki potuje v posodo, kjer poteka sproščanje tablete.

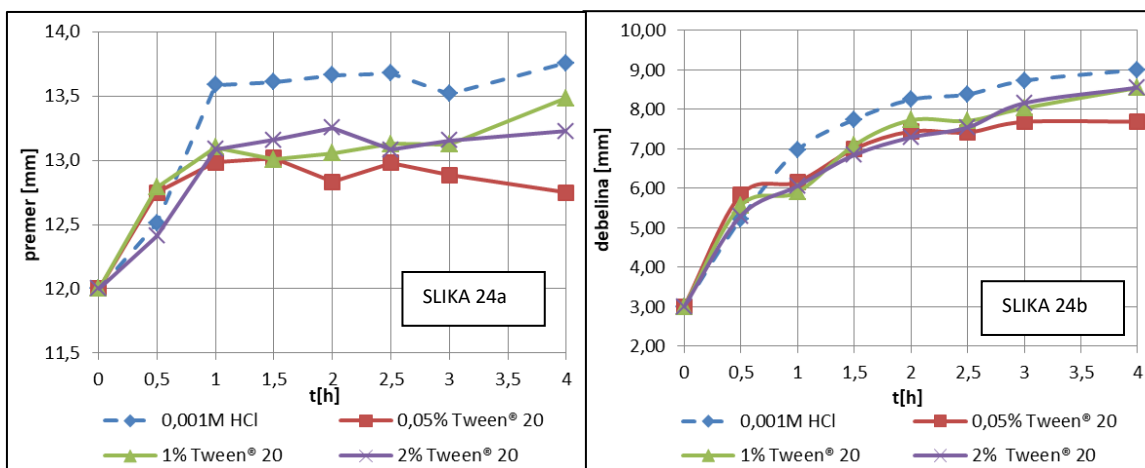


Slika 23: Prikaz vpliva različnih koncentracij SDS na nabrekanje ogrodnih tablet. Prikazana je sprememba premera (a) in sprememba debeline (b) v štiri urnem časovnem okviru. Rezultati so povprečne vrednosti treh paralel.

Pri nabrekanju tablet smo ločeno opazovali spreminjanje njihove debeline in premera med nabrekanjem. Na sliki 23b opazimo, da se debelina tablete povečuje s časom. Debelina je bila z izjemo 0,1 % SDS pri vseh dodatkih SDS manjša od debeline v 0,001 M HCl. Povečanje debeline se nato zmanjšuje z večanjem koncentracije SDS, najmanj se poveča pri 2 % SDS, kjer je se debelina poveča iz 3 mm na 7,09 mm. Pri opazovanju premera ne opazimo trenda, vzrok je v variabilnosti rezultatov in težavnosti odčitavanja premera, zaradi oblike tablete. Opazimo pa, da je tako kot pri debelini, najmanjše nabrekanje pri 2 % SDS, kjer je krivulja na grafu edina pod krivuljo medija brez dodane PAS.

Rezultati spremembe debeline so primerljivi s podatki, ki jih o vplivu SDS na HPMC najdemo v literaturi. Zeng in sod., ki so opazovali vpliv SDS na nabrekanje, erozijo in sproščanje v vodi težko topne učinkovine iz HPMC tablet so ugotovili, da v vodnih medijih povečanje koncentracije SDS zmanjša nabrekanje tablet. Pri tem so nabrekanje spremljali s tehtanjem tablet. Opisali so, da je vzrok za ta pojav lahko v privlačnih hidrofobnih interakcijah med HPMC in SDS, ki posledično zmanjšajo nabrekanje tablete [16]. Glede na naše rezultate tega ne opazimo pri spremljanju nabrekanja tablete v smeri premera, je pa vpliv viden pri spremljanju nabrekanja v smeri debeline tablet (izjema je 0,1 % SDS). Možnost za nejasne rezultate, predvsem pri spremljanju premera, je v napaki pri analizi slik in sami kvaliteti slik. Zaradi mešanja in segrevanja medija so se v mediju pojavljali zračni mehurčki in se nabirali ob tabletah, kar je motilo analizo slik. Rob med medijem in ogrodjem tablete ni bil vedno jasno razviden, zato je bilo merjenje dimenzij tablete oteženo. Tablete so bile bele barve, ki daje zelo slab kontrast z ozadjem. Analizo bi lahko izboljšali, če bi tabletam dodali barvilo, ki bi povečalo kontrast med tableto in medijem.

Pri dobljenih rezultatih ne moremo jasno obrazložiti vpliva površinske napetosti na sproščanje Na-DF, saj po tem, ko koncentracija SDS v mediju preseže CMC, površinska napetost medija ostaja konstanta, nabrekanje tablete pa se še vedno spreminja z večanjem koncentracije SDS.



Slika 24: Prikaz vpliva različnih koncentracij Tween® 20 na nabrekanje ogrodnih tablet. Na levi (a) je prikazana sprememba premera na desni (b) pa sprememba debeline v štiri urnem časovnem okviru. Rezultati so povprečne vrednosti treh paralel.

V nadaljevanju smo opazovali še vpliv dodatka Tween® 20 na nabrekanje. Sproščanje smo izvedli v treh različnih koncentracijah Tween® 20 (0,05 %, 1 % in 2 %). Dodatek Tween® 20 je zmanjšal nabrekanje HPMC pri vseh koncentracijah Tween® 20 v primerjavi z medijem brez PAS. Na sliki 24a vidimo, da so tablete v smeri premera najhitreje nabrekale v prvi uri, ko se je premer povečal iz 12 mm na 13,8 mm v mediju brez PAS, nato je vrednost, z manjšimi odstopanji, ostala konstantna. Pri opazovanju spremembe debeline, ki je grafično prikazana na sliki 24b, opazimo, da tablete nabrekajo čez celotno časovno obdobje sproščanja. V primerjavi z osnovnim medijem, pri katerem se debelina najbolj poveča, se nabrekanje najmanj poveča pri 0,05 % Tween® 20. Vrednosti pri 1 in 2 % Tween® 20 se ne bistveno razlikujejo, pri obeh se debelina poveča na 8,6 mm, pri premeru pa na 13,5 mm oz. 13,2 mm.

Park in sod. so v svoji raziskavi opazovali vpliv PAS na sproščanje težko topne kisle učinkovine in prišli do rezultatov, ki so v skladu z našimi - ionska PAS izboljša sproščanje težko topne učinkovine v večji meri kot neionska PAS. V raziskavi so uporabili več različnih kombinacij zdravilnih učinkovin in PAS kombinacij. Za nas najbolj zanimiva kombinacija je bila 1,2 M HCl z 1 % dodatkom SDS in 1 % dodatkom Tween® 80. V obeh medijih so sproščali ibuprofen. Ta ima pK_a vrednost 4,4 in ga, tako kot diklofenak, uvrščamo med šibke kisline. Pri sproščanju, se je v njihovi raziskavi manj učinkovine sprostil pri dodatku

polisorbata 80, gre za neionsko PAS, za katere je značilno, da so manj površinsko aktivne v primerjavi z ionskimi PAS in imajo slabše solubilizacijske lastnosti. Poleg tega naj bi se učinkovine, ki v mediju določene pH vrednosti niso v ionski obliki, lažje vključevale v micelle anionskih površinskih snovi v primerjavi z neionskimi površinskimi snovmi. Posledično se to kaže kot večje izboljšanje topnosti učinkovine pri anionski PAS in več zaznane sproščene učinkovine v mediju, ob analizi le-te [22].

6 SKLEP

Cilj naloge je bil raziskati vpliv površinske napetosti medija na sproščanje in nabrekanje ogrodnih tablet s hidroksipropil metilcelulozo. Prišli smo do naslednjih zaključkov:

- Absorpcijski maksimum natrijevega diklofenakata se je povečal pri spremembi koncentracij SDS in Tween[®] 20, in sicer z 274 nm na 280 nm, v 0,001 M oz. 0,01 M HCl. Do premika pride, ker je absorpcijski maksimum učinkovine odvisen od vrste medija, v katerem je raztopljena.
- Delež sproščenega natrijevega diklofenakata je bil višji v 0,001 M HCl kot v 0,01 M HCl. V 0,01 M HCl je bilo zaradi nižje vrednosti pH več učinkovine v neionizirani obliki, ki je slabše topna od ionizirane. To pa seveda posledično vpliva tudi na sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet.
- Delež sproščenega natrijevega diklofenakata je naraščal z naraščanjem koncentracije PAS v 0,01 M in 0,001 M HCl. Izjeme so bili le mediji (tako 0,001 M HCl kot 0,01 M HCl). z dodanimi 0,05% in 0,1% SDS, v katerih je bil delež sproščenega natrijevega diklofenakata manjši kot v mediju brez dodatka PAS.
- Največ natrijevega diklofenakata se je sprostilo v medijih z SDS, njegove koncentracije v medijih s Tween[®] 20 pa so bile opazno nižje.
- Kljub manjšemu deležu sproščene učinkovine v 0,01 M HCl, je bila učinkovitost dodanega SDS v tem primeru večja kot v 0,001 M HCl, ker je bil v 0,01 M HCl manjši del učinkovine v ioniziranem stanju, dodana PAS pa je bistveno izboljšala njeno vključevanje v micle. Poleg tega je učinkovina pri nižjem pH slabše topna, zato njeno vključevanje v micle bolj vpliva na izboljšanje sproščanja.
- Med sproščanjem smo nabrekanje tablet spremljali s sistemom kamer dissoGUARD[®]. Pri merjenju debeline tablet smo opazili velike razlike med njihovim nabrekanjem v medijih brez dodatka PAS, v primerjavi s tistimi, ki smo jim dodali 2 % PAS, kjer je bilo nabrekanje manjše. Pri merjenju premerov so bile variabilnosti rezultatov velike, tako da ne moremo natančno opredeliti vpliva povečevanja koncentracije PAS na nabrekanje tablet. V primeru, ko smo mediju dodali Tween[®] 20 smo tako kot pri dodanem SDS, opazili manjše nihanje krivulj pri spremljanju njenega vpliva na debelino tablet.
- CMC SDS v 0,001 M HCl smo določili s konduktometrom. Pri 25 °C je bila povprečna vrednost CMC 6,78 mM, pri 37 °C pa 7,14 mM (obe vrednosti za bili

določeni z aparatom umerjenim na 25 °C). Pri primerjavi teh rezultatov s tistimi, ki smo jih pridobili z merjenjem površinske napetosti, smo opazili, da je bila pri slednjih variabilnost večja. Vrednosti CMC so se v relativnem smislu skladale z literaturnimi podatki, kjer so opisane podobne razlike med obema metodama.

- Z merjenem površinske napetosti smo pri sobni temperaturi določili CMC SDS v 0,01 M oz. 0,001 M HCl ter v DMB s pH = 4, pri 37 °C pa še v DMB s pH = 3. Pri primerjavi rezultatov izmerjenih v obeh medijih s HCl smo ugotovili, da je bila potrebna višja koncentracija PAS za doseg CMC v 0,001 M HCl kot v 0,01 M HCl. V primeru uporabe DMB pa je bila vrednost CMC višja pri pH = 4, v primerjavi s pH = 3. Če primerjamo medije med seboj, je bil pri sobni temperaturi CMC SDS najvišji v 0,001 M HCl, najnižji pa v DMB s pH = 4. Vrednost CMC je bila v 0,001 M HCl nižja pri sobni temperaturi, medtem ko sta bili CMC v 0,01 M HCl in DMB s pH = 4 pri obeh temperaturah (sobna in 37 °C) enaki. Za natančno opredelitev CMC v različnih medijih in pri različnih temperaturah bi morali površinsko napetost meriti z uporabo večjega števila koncentracij SDS v področju minimuma krivulje.
- Glede na naše rezultate ugotavljamo, da z dodajanjem PAS površinska napetost pada do CMC, nato se njena vrednost ustali. V območju CMC vpliv SDS na sproščanje učinkovine iz tablet s HPMC ni jasen, saj je bil odstotek učinkovine v mediju približno enak ali celo manjši kot v mediju brez dodatka SDS, pri čemer je površinska napetost padla. Sproščanje učinkovine se je nad vrednostjo CMC povečevalo v prisotnosti obeh PAS, medtem ko se je vrednost površinske napetosti ustalila.

7 LITERATURA

1. Amiji M, Sandmann B: Applied physical pharmacy, The McGraw-Hill Companies, New York, 2003: 40-41, 327-332.
2. Martin A: Physical pharmacy physical chemical principles in the pharmaceutical sciences. 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1993: 362 – 364, 396-398.
3. Planinšek O, Srčič S. Vaje iz fizikalne farmacije, Univerza v Ljubljani Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2008: 24-31.
4. El-Hefian EA, Yahaya AH: Investigation on some properties of SDS solutions. Australian Journal of Basic and Applied Sciences 2011; 5(7): 1221 – 1227.
5. Myers D: Surfaces, interfaces and colloids, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1999: 21-33.
6. Scholz N, Behnke T, Resch-Genger U: Determination of the critical micelle concentration of neutral and ionic surfactants with fluorometry, conductometry, and surface tension-A method comparison. Journal of Fluorescence 2018; 28(1): 465-476.
7. Umlong IM, Ismail K: Micellization Behaviour of Sodium Dodecyl Sulfate in Different Electrolyte Media. Colloids and Surfaces A Physicochemical and Engineering Aspects 2007; 299(1): 8–14.
8. Niraula TP, Shah SK, Chatterjee SK, Bhattarai A: Effect of methanol on the surface tension and viscosity of sodium dodecyl sulfate (SDS) in aqueous medium at 298.15–323.15 K. Karbala International Journal of Modern Science 2018; 4(1): 26–34.
9. Tofani L, Feis A, Snoko RE, Berti D, Baglioni P, Smulevich G: Spectroscopic and interfacial properties of myoglobin/surfactant complexes. Biophysical Journal 2004; 87(2): 1186–1195.
10. Rangel-Yagui CO, Hsu HWL, Pessoa-Jr A, Tavares LC: Micellar solubilization of ibuprofen: influence of surfactant head groups on the extent of solubilization. Revista Brasileira De Ciências Farmacêuticas 2005; 41: 237–246.
11. Lin S-Y, Lin Y-Y, Chen E-M, Hsu C-T, Kwan C-C: A Study of the equilibrium surface tension and the critical micelle concentration of mixed Surfactant solutions. Langmuir 1999; 15(13): 4370–4376.
12. Patist A, Bhagwat SS, Penfield KW, Aikens P, Shah DO: On the measurement of critical micelle concentrations of pure and technical-grade nonionic surfactants. Journal of Surfactants and Detergents 2000; 3(1): 53–58.

13. Viridén A, Wittgren B, Larsson A: Investigation of critical polymer properties for polymer release and swelling of HPMC matrix tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 36(2): 297–309.
14. Reynolds TD, Gehrke SH, Hussain AS, Shenouda LS: Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropyl hethylcellulose matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1998; 87(9): 1115–1123.
15. Maderuelo C, Zarzuelo A, Lanao JM: Critical factors in the release of drugs from sustained release hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release* 2011; 154(1): 2–19.
16. 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(5): 499–505.
17. <http://www.merel.si/?product=dissoguard> (DOSTOP: 19. 9. 2018)
18. Shah S, Jamroz N, Sharif Q: Micellization parameters and electrostatic interactions in micellar solution of sodium dodecyl sulfate (SDS) at different temperatures. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 2001; 178(1): 199–206.
19. Mahmood ME, Al-Koofee AF: Effect of temperature changes on critical micelle concentration for Tween series surfactant. *Global Journal of Science Frontier Research Chemistry* 2013; 13(4):
20. Tonejc M: Vpliv natrijevega lavrilsulfata in polisorbata 20 na sproščanje natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet : enoviti magistrski študij farmacija. 2017, Univerza v Ljubljani Fakulteta za farmacijo, Ljubljana, 2017: 48.
21. Chuasuwan B, Binjesoh V, Polli J, Zhang H, Amidon G, Junginger H, Midha K, Shah V, Stavchansky S, Dressman J: Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac sodium and diclofenac potassium. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 98(4): 1206–1219.
22. 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(1): 35–41.