

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

JASNA JEREB

DIPLOMSKA NALOGA

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2012

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

JASNA JEREB

VPLIV IONSKE MOČI IN PUFRSKE KAPACITETE NA SPROŠČANJE  
NATRIJEVEGA DIKLOFENAKATA IZ OGRODNIH TABLET S  
HIDROOKSIPROPIL METIL CELULOZO

INFLUENCE OF IONIC STRENGTH AND BUFFER CAPACITY ON  
RELEASE OF DICLOFENAC SODIUM FROM MATRIX TABLETS  
WITH HYDROXYPROPYL METHYL CELLULOSE

Ljubljana, 2012

Diplomsko delo sem opravljala na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani pod mentorstvom izr. prof. dr. Marije Bogataj, mag. farm.

## **Zahvala**

Iskreno se zahvaljujem mentorici, izr. prof. dr. Mariji Bogataj, mag. farm., za vso strokovno znanje in usmerjanje pri izdelavi diplomske naloge, za njeno potrpežljivost in njen čas. Prav tako se zahvaljujem Nataši Nagelj Kovačič in Greti Cof za pomoč pri delu v laboratoriju in vse nepozabne trenutke, ki jih v teh mesecih ni manjkalo. Nazadnje bi se rada zahvalila tudi mojim staršem, Dejanu in malemu Aljažu, ki so me vedno podpirali, spodbujali in me imeli radi.

## **Izjava**

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

Ljubljana, 2012

Jasna Jereb

## Kazalo

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | POVZETEK .....   | 5  |
| 2     | SEZNAM OKRAJŠAV .....  | 7  |
| 3     | UVOD .....   | 8  |
| 3.1   | Pufrska kapaciteta .....   | 8  |
| 3.1.1 | Definicija pufrske kapacitete (3,4) .....                              | 8  |
| 3.1.2 | Pufrska kapaciteta v <i>in-vivo</i> sistemu .....                      | 9  |
| 3.2   | Ionska moč .....   | 12 |
| 3.2.1 | Definicija ionske moči.....  | 12 |
| 3.2.2 | Ionska moč v <i>in-vivo</i> sistemu .....                              | 12 |
| 4     | NAMEN DELA.....  | 16 |
| 5     | MATERIALI IN METODE .....  | 17 |
| 5.1   | Materiali in aparature .....   | 17 |
| 5.1.1 | Farmacevtske oblike .....  | 17 |
| 5.1.2 | Snovi, uporabljene pri eksperimentalnem delu .....                     | 18 |
| 5.1.3 | Aparature in materiali, uporabljeni pri eksperimentalnem delu .....    | 18 |
| 5.2   | Metode .....   | 19 |
| 5.2.1 | Izdelava ogrodnih tablet .....   | 19 |
| 5.2.2 | Priprava medijev za raztpljanje.....                                   | 19 |
| 5.2.3 | UV spektrofotometrija.....   | 22 |
| 5.2.4 | Metoda HPLC.....   | 22 |
| 5.2.5 | Določanje enačb umeritvenih premic .....                               | 23 |
| 5.2.6 | Testi sproščanja po USP metodi z vesli .....                           | 24 |
| 5.2.7 | Izračun profila sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet .....   | 24 |
| 5.2.8 | Izračun pufrske kapacitete in ionske moči uporabljenih medijev .....   | 25 |
| 6     | REZULTATI.....   | 26 |
| 6.1   | Umeritvene premice.....  | 26 |
| 6.2   | Rezultati sproščanja po USP2 metodi.....                               | 28 |
| 7     | RAZPRAVA .....   | 51 |
| 7.1   | Vpliv pufrske kapacitete na sproščanje natrijevega diklofenakata ..... | 52 |
| 7.2   | Vpliv ionske moči na sproščanje natrijevega diklofenakata.....         | 54 |
| 7.3   | Vpliv sestave medija za sproščanje.....                                | 59 |

|   |                 |    |
|---|-----------------|----|
| 8 | SKLEP.....      | 65 |
| 9 | LITERATURA..... | 66 |

## 1 POVZETEK

Za dosego sistemskega učinka farmacevtsko obliko najpogosteje apliciramo peroralno. Pri prehodu skozi prebavni trakt je farmacevtska oblika izpostavljena številnim fizikalno-kemijskim in fiziološkim pogojem gastrointestinalih tekočin, npr. pH, pufrski kapaciteti, ionski moči, prisotnosti žolčnih kislin in prebavnih encimov, ki vplivajo na sproščanje učinkovine iz farmacevtske oblike. Vrednosti pufrske kapacitete, ionske moči in drugih dejavnikov se vzdolž prebavnega trakta spreminja, nanje pa močno vplivata tudi sestava in količina zaužite hrane. V sklopu diplomske naloge smo s spremenjanjem sestave medija žeeli ponazoriti pogoje v želodcu po obroku in ovrednotiti vpliv pufrske kapacitete in ionske moči medija (fosfatni in acetatni pufer) na sproščanje natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet s hidroksipropil metil celulozo (HPMC). Vrednosti pufrske kapacitete smo spreminali s spremenjanjem koncentracije pufra v intervalu  $2,0 - 27,2 \text{ mmol/L}\Delta\text{pH}$ , ionsko moč pa smo uravnavali z dodajanjem različnih količin NaCl v območju  $0,019 - 0,200 \text{ M}$ . Žeeli smo tudi ugotoviti ali vrsta pufra vpliva na hitrost sproščanja učinkovine iz tablete, zato smo teste sproščanja izvajali v fosfatnem, acetatnem in maleatnem pufru, pri čemer so vsi pufri imeli enak pH, enako pufrsko kapaciteto in ionsko moč.

Iz rezultatov, ki smo jih dobili s testi sproščanja, smo narisali povprečne profile sproščanja ter grafe odvisnosti deleža sproščene učinkovine od pufrske kapacitete/ionske moči medija. Ugotovili smo, da z naraščanjem pufrske kapacitete delež sproščene učinkovine pada. Izjema je fosfatni pufer z višjo ionsko močjo ( $0,145 \text{ M}$  in  $0,175 \text{ M}$ ), kjer je opazen trend naraščanja. Vpliv ionske moči fosfatnega pufra se spreminja glede na pufrsko kapaciteto medija: pri nizki pufrski kapaciteti z višanjem ionske moči delež sproščene učinkovine pada, pri visoki pufrski kapaciteti je opazen trend naraščanja, v medijih s srednjo vrednostjo testiranih pufrskih kapacetet pa delež sproščene učinkovine pri nizkih ionskih močeh pada, z nadaljnjam naraščanjem ionske moči pa narašča. V acetatnem pufru z naraščanjem ionske moči delež sproščene učinkovine pada. Izjema sta visoki vrednosti pufrske kapacitete ( $15,0$  in  $27,2 \text{ mmol/L}\Delta\text{pH}$ ), kjer tega vpliva ne opazimo več.

Med fosfatnim, acetatnim in maleatnim pufrom smo opazili manjše razlike v hitrosti sproščanja učinkovine, ki so bile najbolj izrazite pri srednjih testiranih vrednostih pufrske kapacitete in ionske moči. Najhitreje se učinkovina sprosti v maleatnem pufru, počasneje v acetatnem in najpočasneje v fosfatnem pufru. Z višanjem pufrske kapacitete in ionske moči

medijev se hitrost sproščanja in delež sproščene učinkovine zmanjšujeta pri vsakem od treh pufrov. Pri visokih vrednostih pufrske kapacitete in ionske moči ( $15,0 \text{ mmol/L}\Delta\text{pH}, 0,175 \text{ M}$ ) smo v fosfatnem pufru opazili odstopanja od pričakovanega trenda, saj se je učinkovina sproščala hitreje kot v acetatnem in maleatnem pufru. Ta nepričakovano visoka hitrost sproščanja ni realna, temveč je lahko posledica slabe ponovljivosti med paralelkami v fosfatnem pufru. Možen vzrok slabe ponovljivosti pa bi lahko bilo volumsko neenakomerno nabrekanje tablet, kar je bilo opazno že iz spremembe njihove oblike med samim poskusom. Ponovljivost v acetatnem in maleatnem pufru je bila dobra, tablete pa so ohranile svojo obliko.

Ovrednotili smo vplive izoliranih parametrov na sproščanje učinkovine iz tablete. Glede na dobljene rezultate tako lahko napovemo *in-vivo* profile sproščanja, vendar je potrebno vedeti, da na sproščanje učinkovine v *in-vivo* sistemu poleg preučevanih dejavnikov vplivajo še mnogi drugi fizikalno-kemijski in fiziološki pogoji.

## **2 SEZNAM OKRAJŠAV**

$\mu$  – ionska moč

$\beta$  – pufrska kapaciteta

FP – fosfatni pufer

AP – acetatni pufer

MP – maleatni pufer

P – paralelka

USP – The United States Pharmacopeia

MV – mediana vrednosti

$\bar{x}$  – povprečna vrednost

KV – koeficient variacije

SD – standardna deviacija

HPMC – hidroksipropil metil celuloza

HPLC – tekočinska kromatografija visoke ločljivosti (ang. High Performance Liquid Chromatography)

### 3 UVOD

Zdravila za doseganje sistemskega učinka najpogosteje apliciramo peroralno. Na sproščanje učinkovin iz peroralno zaužitih farmacevtskih oblik imajo velik vpliv številni fizikalno-kemijski in fiziološki pogoji gastrointestinalnih tekočin, kot so pH, pufrska kapaciteta, ionska moč, osmolalnost, površinska napetost, koncentracija žolčnih soli in prisotnost prebavnih encimov. Zaužitje hrane lahko povzroči spremembe v vrednosti teh parametrov, kar posledično vpliva na sproščanje učinkovine kot tudi na permeabilnost in transport učinkovine preko črevesne sluznice, torej na njeno absorpcijo. Da bi se z *in-vitro* testi sproščanja čim bolj približali fiziološkemu (*in-vivo*) stanju, moramo parametre gastrointestinalnih tekočin dobro poznati in jih z mediji za sproščanje čim bolje ponazoriti (1,2).

#### 3.1 Pufrska kapaciteta

##### 3.1.1 Definicija pufrske kapacitete (3,4)

Pufrska kapaciteta je definirana kot število molov močne kisline ali baze v 1 L pufra, ki jih lahko pufru dodamo, ne da bi se mu pH vrednost spremenila za več kot 1 enoto. Označujemo jo z  $\beta$  in jo izračunamo po Van Slyke-ovi enačbi (enačba 1),

$$\beta = \frac{\Delta X}{\Delta \text{pH}} \quad /enačba 1/$$

kjer  $\Delta X$  predstavlja število dodanih molov kisline/baze v 1 L pufra,  $\Delta \text{pH}$  pa spremembo pH vrednosti po dodatku močne kisline/baze.

Natančneje jo lahko izračunamo po drugi Van Slyke-ovi enačbi (enačba 2):

$$\beta = 2,303 \times \frac{c \times K_a \times [H_3O^+]}{(K_a + [H_3O^+])^2} \quad /enačba 2/$$

$c$  pomeni celokupno koncentracijo pufra (vsota molarne koncentracije kisline in soli),  $K_a$  je disociacijska konstanta in  $[H_3O^+]$  molarna koncentracija oksonijevih ionov.

Pufrska kapaciteta je odvisna od celokupne koncentracije pufra in razmerja med soljo in kislino. Pufrska kapaciteta je največja, kadar je to razmerje 1:1 (pH je enak  $pK_a$ ).

### **3.1.2 Pufrska kapaciteta v *in-vivo* sistemu**

V *in-vivo* sistemu pufrska kapaciteta in pH želodčnega soka močno vplivata na hitrost sproščanja ioniziranih učinkovin. Hkratno zaužitje farmacevtske oblike in hrane ter pijače z visoko pufrsko kapaciteto zviša vrednosti pufrske kapacitete želodčnega soka, zaradi česar se lahko spremeni hitrost sproščanja ioniziranih učinkovin v želodcu. Zaužitje hrane povzroči tudi povišanje koncentracije pufra v tankem črevesu. pH vrednost na površini farmacevtske oblike se zato približa pH vrednosti v lumnu črevesa. To zviša topnost šibko kislih učinkovin in posledično tudi hitrost sproščanja. V tankem črevesu je pufrska kapaciteta črevesnega soka uravnavana z izločki prebavnega trakta, še posebej s sokom trebušne slinavke. Pomemben sestavni del črevesnega soka je bikarbonatni pufer. S testi sproščanja, kjer so uporabljeni nepufrni mediji, zato ne ponazorimo dobro *in-vivo* sproščanja ioniziranih učinkovin (5).

Zaradi pomembnega vpliva pufrske kapacitete na sproščanje učinkovin so bile opravljene mnoge študije (npr. Kalantzi et al (6), Diakidou et al (7), Persson et al (8), Cruz Moreno et al (10)), s katerimi so raziskovalci žeeli določili vrednosti pufrske kapacitete v gastrointestinalnem traktu na tešče in po zaužitju hrane. Kalantzi s sodelavci (6) je v svoji študiji na prostovoljcih pogoje na tešče ponazorila z aplikacijo 250 mL mineralne vode, pogoje po obroku pa s 500 mL Ensure plus®. Za Ensure plus® so se odločili zaradi podobnosti v njegovi sestavi z obrokom, ki se pogosto uporablja za ugotavljanje vplivov hrane v študijah ugotavljanja biorazpoložljivosti in bioekvivalence (BA/BE študijah). Mineralni vodi in tekočemu obroku so kot označevalec vsakokrat dodali 10 mg/mL PEG 4000, ki se v prebavnem traktu ne absorbira. V omenjeni študiji (6) je sodelovalo 20 zdravih nekadilcev (16 moških in 4 ženske), starih 20-32 let. Nihče od njih v preteklosti ni imel bolezni prebavnega trakta. Prostovoljci 12 ur pred eksperimentom niso smeli jesti, na jutro eksperimentalnega dne pa jim je bila omejena tudi količina vode. Študijo so izvedli v dveh eksperimentalnih dneh. Prvi dan so prostovoljce intubirali skozi nosno votlino. Tubus, preko katerega so aplicirali vodo in tekoči obrok ter ročno odvzeli vzorce, so vstavili v antrum želodca. Najprej so preko tubusa aplicirali 250 mL mineralne vode in eno uro vsakih 20 min jemali aspirate (~20 mL). 90 min po aplikaciji vode so aplicirali Ensure plus®. Aspirate (~20 mL) so zbirali na vsakih 30 min v časovnem obdobju 210 min. Vse vzorce so takoj po odvzemuh prenesli na led. Drugi dan so prostovoljcem preko nosne votline vstavili dvokanalni duodenalni tubus. S pomočjo brizge so v želodec aplicirali 250

mL mineralne vode in po 30 min iz duodenuma odvzeli vzorec (20 mL) ter ga prenesli direktno na led. Ena uro po aplikaciji vode so v 8-10 min z brizgo aplicirali še Ensure plus®. Po končani aplikaciji so na ledu zbirali aspirate (do 20 mL) iz duodenuma vsakih 30 min do 210 minute. Po odvzetem zadnjem vzorcu so pred odstranitvijo tubusa fluoroskopsko preverili njegovo lego.

Za določitev pufrske kapacitete so vzorce iz želodca pri pogojih na tešče titrirali z NaOH, vse aspirate duodenuma in želodca po obroku pa s HCl in pri tem merili spremembo pH. Vrednosti pufrske kapacitete so nato izračunali po *enacbi 1* (6).

Mediana vrednosti pufrske kapacitete v želodcu pri pogojih na tešče je 20 min po aplikaciji vode znašala 7 mmol/LΔpH in je sčasoma narasla do 18 mmol/LΔpH. Vzorcem iz želodca po obroku so določili mediano vrednosti 14-28 mmol/LΔpH. Te vrednosti so signifikantno višje kot pri vzorcih vzetih 20 min po aplikaciji vode, a podobne z vrednostmi vzorcev odvzetih 40 min ali 60 min po aplikaciji vode (6). Podobne vrednosti pufrske kapacitete v želodcu pri pogojih po obroku je s svojo študijo pridobil tudi Diakidou s sodelavci (7). Lete so bile 30 min po aplikaciji 500 mL Ensure plus® 25,0 mmol/LΔpH, pri 60 min 22,5 mmol/LΔpH in 120 min 30,0 mmol/LΔpH.

Mediano vrednosti pufrske kapacitete v duodenu pri pogojih na tešče je Kalantzi s sodelavci (6) določila 5,6 mmol/LΔpH, kar je precej nižje kot v želodcu na tešče, v duodenu po obroku pa 18-30 mmol/LΔpH. To je precej višja vrednost pufrske kapacitete kot v duodenu na tešče in hkrati podobna mediani vrednosti želodca po obroku.

Vrednosti pufrske kapacitete v jejunumu je ugotavljal Persson s svojimi sodelavci (8). Pri pogojih na tešče so le-te bile 2,4-2,8 mmol/LΔpH, kar so z vrednostmi  $3,23 \pm 1,26$  mmol/LΔpH potrdili tudi Fadda in sodelavci (9). Drugačne vrednosti pufrske kapacitete v tankem črevesu na tešče (jejunum in duodenum) pa je v svoji študiji dobila Cruz Moreno (10). Vrednosti 4-13 mmol/LΔpH sovpadajo z mediano vrednosti 5,6 mmol/LΔpH, ki jo je v duodenu določila Kalantzi (6). Persson (8) je po aplikaciji tekočega obroka NuTRIflex®, s katerimi so ponazorili pogoje po obroku, v jejunumu določil še vrednosti pufrske kapacitete 13,2-14,6 mmol/LΔpH.

V študijah dobljene podatke je izredno težko interpretirati in med seboj primerjati, saj so si njihovi protokoli precej različni. Upoštevati je potrebno tudi lastnosti uporabljenih metod,

čase merjenja parametrov, sestavo tekočih obrokov in starost prostovoljcev. Kalantzi in sodelavci (6) so ugotovili, da ima na sestavo gastrointestinalnih tekočin pri pogojih na tešče velik vpliv volumen zaužite vode pred eksperimentom, zato tega dejavnika ne smemo zanemariti, kadar študije medsebojno primerjamo. Hkrati pri pogojih po obroku ni pomembno zgolj razmerje hrani v zaužitem tekočem obroku, temveč tudi njegova energijska vrednost, ki vpliva na čas zadrževanja hrane v želodcu (1).

V preglednici I so iz različnih študij zbrane vrednosti pufrske kapacitete [mmol/LΔpH] za posamezne odseke gastrointestinalnega trakta tako pri pogojih na tešče kot po obroku.

*Preglednica I: Vrednosti pufrske kapacitete [mmol/LΔpH] v posameznih odsekih gastrointestinalnega trakta na tešče in po obroku. Poleg je zabeležena tudi študija (Referenca=Ref), v kateri so te vrednosti določili.*

| Ref  | Želodec<br>na tešče<br>[interval] | Želodec po<br>obroku pri t=0<br>[interval]<br>(obrok)                           | Duodenum<br>na tešče<br>[interval] | Duodenum<br>po obroku<br>[interval]<br>(obrok) | Jejunum<br>na tešče<br>[interval/<br>$\bar{x} \pm SD$ ] | Jejunum po<br>obroku<br>[interval]<br>(obrok) |
|------|-----------------------------------|---|------------------------------------|--|---|---|
| (6)  | 7-18                              | 14-28 pri<br>t=0-210 min<br>(Ensure plus®)                                      | 5,6                                | 18-30<br>(Ensure<br>plus®)                     | -   | -   |
| (7)  |                                   | 25,0 pri t=30 min-<br>22,5 pri t=60 min<br>30,0 pri t=120 min<br>(Ensure plus®) | -                                  | -  | -   | -   |
| (8)  | -                                 | -   | -                                  | -  | 2,4-2,8   | 13,2-14,6<br>(NuTRIflex®)                     |
| (9)  | -                                 | -   | -                                  | -  | 3,23±1,26   | -   |
| (10) | -                                 | -   | 4-13                               | -  | 4-13  | -   |

## 3.2 Ionska moč

### 3.2.1 Definicija ionske moči

Pomembna lastnost raztopine elektrolita je ionska moč, ki jo označujemo z  $\mu$  in je definirana kot (enačba 3):

$$\mu = \frac{1}{2}([A]Z_A^2 + [B]Z_B^2 + [C]Z_C^2 + \dots) \quad /enačba\ 3/$$

[A], [B], in [C] v enačbi predstavljajo molarne koncentracije ionov A, B in C,  $Z_A$ ,  $Z_B$  in  $Z_C$  pa njihove naboje.

Ionska moč raztopine močnega elektrolita je enaka celokupni molarni koncentraciji soli kadar so v raztopini zgolj ioni z enim nabojem (npr.  $K^+$ ,  $Cl^-$ ) ter večja kot molarna koncentracija soli, če raztopina vsebuje tudi ione z več naboji (npr.  $SO_4^{2-}$ ) (3).

### 3.2.2 Ionska moč v *in-vivo* sistemu

Ionska moč je pomemben fiziološki parameter gastrointestinalnih tekočin, katere vrednosti se spreminjajo vzdolž prebavnega trakta in se razlikujejo pri pogojih na tešče in po obroku. Za absorpcijo in sekrecijo ionov v gastrointestinalnem traktu je potrebno usklajeno delovanje ionskih črpalk in ionskih kanalov (simporterjev in izmenjevalcev), ki so locirani na apikalni in bazolateralni membrani želodčnih in črevesnih epitelnih celic. V želodcu ti transporterji uravnavajo sekrecijo HCl in KCl iz parietalnih celic in prispevajo k ohranjanju njihove funkcije. V tankem črevesu so pomembni za ohranjanje fluidnosti in sestave črevesne vsebine, potrebne za absorpcijo hrani, v kolonu pa vzdržujejo raven tekočine, elektrolitov in kislinsko-bazično ravnotežje (11,12).

Ionska moč lahko vpliva na sproščanje učinkovin iz peroralno apliciranih farmacevtskih oblik s podaljšanim sproščanjem (11). Lindahl s sodelavci (13) je zato izvedel študijo, v kateri je ugotavljal koncentracije posameznih ionov in ionsko moč v želodčnem in črevesnem soku pri pogojih na tešče. V študiji je sodelovalo 24 zdravih prostovoljcev (12 moških in 12 žensk), starih 19-37 let. Po deset urnem postu preko noči, so prostovoljcem skozi ustno votlino vstavili večkanalni tubus, preko katerega so z vakuumom iz tankega črevesa odvzemali vzorce. Vzorce želodčnega soka so zbirali ročno preko drugega tubusa, vstavljenega v antrum želodca. Aspirate želodca in tankega črevesa so zbirali 150 min, lego obeh tubusov pa so ob koncu preverili fluoroskopsko.

Koncentracije ionov v vzorcih so določili z različnimi analiznimi metodami:  $\text{Na}^+$  in  $\text{K}^+$  ione s plamensko fotometrijo, kjer so kot interni standard uporabili litij,  $\text{Ca}^{2+}$  in  $\text{Cl}^-$  ione pa s kolorimetrijo pri ustrezeni valovni dolžini. Ionsko moč za želodčni in črevesni sok so nato izračunali po *enacbi 3.*

Mediana vrednosti koncentracije  $\text{Na}^+$  ionov, ki so glavni ioni tankega črevesa, je 67 mM v želodcu in 145 mM v jejunumu. V želodčnem soku so najpomembnejši  $\text{Cl}^-$  ioni. Mediana vrednosti koncentracije je tu 100 mM, v jejunumu pa je le-ta še nekoliko višja kot v želodcu in sicer 126 mM. Nizka koncentracija  $\text{Ca}^{2+}$  ionov je bila ugotovljena tako v želodčnem kot v črevesnem soku. V vzorcih odvzetih iz antruma želodca so za  $\text{Cl}^-$  ione določili mediano vrednosti koncentracije 0,6 mM, v vzorcih iz jejunuma pa 0,3 mM. Koncentracija  $\text{K}^+$  ionov je v obeh prebavnih sokovih višja kot koncentracija  $\text{Ca}^{2+}$ : v želodčnem soku je mediana vrednosti koncentracije 13,9 mM, v črevesnem pa 5,2 mM (13).

Po definiciji izračunana mediana vrednosti ionske moči v želodčnem soku je 0,095 M, povprečna vrednost je tako  $0,100 \pm 0,025$  M. V jejunumu je Lindahl s sodelavci (13) določil mediano vrednosti 0,137 M in povprečno vrednost  $0,139 \pm 0,014$  M (13). Vrednosti ionske moči in koncentracije posameznih ionov v želodcu in tankem črevesu pri pogojih na tešče so podane v preglednici II.

Preglednica II: Mediane vrednosti (MV) koncentracij posameznih ionov in ionske moči ( $\mu$ ), povprečne vrednosti ( $\bar{x}$ ) koncentracij in ionske moči s standardno deviacijo (SD) (13) ter interval vrednosti ionske moči (14) tako v želodcu kot v jejunumu pri pogojih na tešče. Pri pogojih po obroku pa so podani intervali koncentracij posameznih ionov v želodcu in jejunumu (15). Zabeleženi so tudi ustrezeni literurni viri (Ref).

| Na tešče                |                 |                   |                 |                   |       |      |
|-------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-------------------|-------|------|
|                         | Želodec         |                   | Jejunum         |                   |       |      |
| Ioni                    | MV              | $\bar{x} \pm SD$  | MV              | $\bar{x} \pm SD$  | Enote | Ref  |
| $Na^+$                  | 67              | $68 \pm 29$       | 145             | $142 \pm 13$      | mM    | (13) |
| $K^+$                   | 13,9            | $13,4 \pm 3,0$    | 5,2             | $5,4 \pm 2,1$     | mM    | (13) |
| $Cl^-$                  | 100             | $102 \pm 28$      | 126             | $126 \pm 19$      | mM    | (13) |
| $Ca^{2+}$               | 0,6             | $0,6 \pm 0,2$     | 0,3             | $0,5 \pm 0,3$     | mM    | (13) |
| $\mu$                   | 0,095           | $0,100 \pm 0,025$ | 0,137           | $0,139 \pm 0,014$ | M     | (13) |
| $\mu$ [interval]        | $0,010 - 0,160$ |                   | $0,070 - 0,166$ |                   | M     | (14) |
| Po obroku               |                 |                   |                 |                   |       |      |
|                         |                 |                   |                 |                   |       |      |
| $Na^+$<br>[interval]    | 30 - 40         |                   | 97 – 156        |                   | mEq/L | (15) |
| $K^+$<br>[interval]     | 24 – 29         |                   | 6               |                   | mEq/L | (15) |
| $Cl^-$<br>[interval]    | 82 - 96         |                   | 72 - 96         |                   | mEq/L | (15) |
| $Ca^{2+}$<br>[interval] | 3               |                   | 0,5 – 4         |                   | mEq/L | (15) |

Podobne vrednosti kot je določil Lindahl (13), je pri izračunu ionske moči predhodno dobil že Johnson s sodelavci (14). Izračunali so, da je ionska moč v želodcu v območju od 0,010 M do 0,160 M in v črevesu od 0,070 M do 0,166 M pri pogojih na tešče.

Lindahl (13) je ugotavljal tudi, ali se koncentracije ionov v prebavnem traktu pri pogojih na tešče razlikujejo od koncentracij ionov pri pogojih po obroku. Svoje rezultate je primerjal z rezultati študije, ki jo je opravil Fordtran (15) in ugotovil, da so si koncentracije

natrijevih, kalijevih in kloridnih ionov v jejunumu pri pogojih na tešče in po obroku med seboj podobne. Iz tega je sklepal, da vnos hrane ne vpliva na koncentracijo ionov v tankem črevesu, saj črevesne epitelne celice z izločanjem vode ali ionov zagotavljajo njihovo stalno koncentracijo. V nasprotju z jejunumom pa na kemijsko sestavo želodčnega soka lahko vpliva vrsta zaužite hrane. Ugotovil je tudi, da med spoloma ni signifikantnih razlik v koncentraciji ionov niti v želodčnem niti v črevesnem soku.

## **4 NAMEN DELA**

V okviru diplomske naloge želimo preučiti vpliv pufrske kapacitete, ionske moči in vrste medija na sproščanje natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet s hidroksipropil metil celulozo. Pri ugotavljanju teh vplivov na sproščanje učinkovine bomo uporabili enostavne medije, s katerimi bomo ponazorili fiziološke pogoje v želodcu po zaužitju hrane. Teste sproščanja bomo izvajali na aparatu za *in vitro* sproščanje USP 2, pri tem pa bomo uporabili večkrat zavito žičko, ki bo imela vlogo uteževalca tablete.

S spremnjanjem sestave medija bomo spremnjali pH, pufrsko kapaciteto in ionsko moč fosfatnega in acetatnega pufra. Vrednosti ionske moči bomo uravnavali z dodatkom NaCl. Iz rezultatov bomo narisali povprečne profile sproščanja in grafe odvisnosti deleža sproščene učinkovine pri času  $t=240$  min od pufrske kapacitete/ionske moči za posamezen medij. Grafe bomo primerjali med seboj in poskušali ovrednotiti posamezne vplive.

Nadalje bomo teste sproščanja izvajali še v maleatnem pufru pri enakem pH, enaki pufrski kapaciteti in enaki ionski moči kot jih imata fosfatni in acetatni puffer. Na ta način bomo ugotavljalci ali tudi sestava medija vpliva na sproščanje natrijevega diklofenakata iz ogrodne tablete.

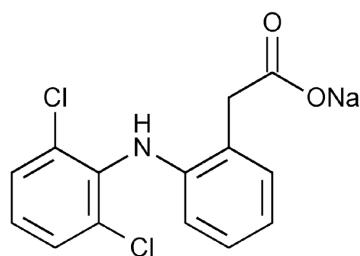
## 5 MATERIALI IN METODE

## **5.1 Materiali in aparature**

### 5.1.1 Farmaceutske oblike

V diplomski nalogi smo izvajali teste sproščanja na ogrodnih tabletah natrijevega diklofenakata s HPMC. Tablete smo izdelali s pomočjo ekscentrične tabletirke, vsebovale pa so 100 mg učinkovine (25% w/w) in 300 mg polimera Metolose 65SH-4000 (75% w/w).

Natrijev diklofenakat (slika 1) spada v skupino nesteroidnih antirevmatikov (NSAID), ki z zaviranjem delovanja encimov ciklooksigenaz (pretežno ciklooksigenaze 2) deluje protivnetno, analgetično in antipiretično. Glede na BCS klasifikacijo spada v skupino 2, za katero je značilna slaba topnost in dobra permeabilnost. Topnost natrijevega diklofenakata z višanjem pH medija narašča: v 0,1N HCl s pH 1,2 je topnost 0,0012 mg/mL, v fosfatnem pufru s pH 6,8 pa 0,67 mg/mL. Njegova pK<sub>a</sub> vrednost je pri 25°C 3,8 (16).



**Slika 1:** Strukturna formula natrijevega diklofenakata

Lastnosti uporabljenega HPMC polimera prikazuje preglednica III.

### *Preglednica III: Lastnosti HPMC polimera Metolose 65SH-4000 (17).*

|  |                    |
|--|--------------------|
| Lastnosti  | Metolose 65SH-4000 |
| Stopnja substitucije z metoksi skupino           | 1,8                |
| Molarna substitucija s hidroksipropoksil skupino | 0,15               |
| Delež metoksi skupine                            | 27,0–30,0%         |
| Delež hidroksipropoksil skupine                  | 4,0–7,5%           |
| Viskoznost                                       | 4000 mPa·s         |

### **5.1.2 Snovi, uporabljene pri eksperimentalnem delu**

- natrijev diklofenakat, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Belgija,
- Metolose 65SH-4000, Shin Etsu, Japonska
- natrijev hidroksid, Titrisol®, za pripravo  $c_{(NaOH)}=1$  mol/L (1N) NaOH, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija,
- natrijev acetat trihidrat, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija,
- natrijev acetat trihidrat, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Japonska,
- ocetna kislina, 100%, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija,
- kalijev dihidrogenfosfat, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija,
- natrijev klorid, Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija,
- maleinska kislina, Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Nemčija.

### **5.1.3 Aparature in materiali, uporabljeni pri eksperimentalnem delu**

- aparatura za testiranje sproščanja z vesli (aparatura 2 po USP), Agilent Technologies 708-DS, HP, Waldbronn, Nemčija,
- nerjaveča kovinska žička, VanKel Technology Group, North Carolina, USA,
- tabletirka na udarec Kilian SP 300, Kilian and Co GmbH, Nemčija,
- spektrofotometer, Agilent 8453, Agilent Technologies, HP, Waldbronn, Nemčija,
- digitalna tehnicka, Exacta 300 EB, Tehnicka, Železniki, Slovenija,
- analizna tehnicka, Mettler Toledo AG245, Schwarzenbach, Švica,
- pH meter, Mettler Toledo MP220, Schwarzenbach, Švica,
- aparatura za metodo HPLC, Agilent Technologies, HP, Waldbronn, Nemčija,
- avtomatska pipeta 20-200  $\mu$ L, Eppendorf, Hamburg, Nemčija,
- avtomatska pipeta 100-1000  $\mu$ L, Eppendorf, Hamburg, Nemčija,
- avtomatska pipeta 500-1000  $\mu$ L, Eppendorf, Hamburg, Nemčija,
- filtri Full flow filters 35MI, Agilent Technologies, HP, Waldbronn, Nemčija,
- ultrazvočna kadička Sonis, Iskra, Kranj, Slovenija.

## **5.2 Metode**

### **5.2.1 Izdelava ogrodnih tablet**

Ogrodne tablete s HPMC smo izdelali s tabletirko na udarec. Maso za tabletiranje smo pripravili iz ustrezne količine natrijevega diklofenakata in HPMC polimera, ki smo ju po pravilu rastočih mas zmešali v homogeno zmes. Na papirček smo za vsako tableto posebej natehtali maso za tabletiranje (401-404 mg), jo prenesli v matrično vdolbino in ročno stisnili tableto. Masa tablet je bila  $400\pm15$  mg, vsebovale pa so 25% w/w učinkovine in 75% w/w HPMC polimera.

Po predpisu iz 7. Evropske farmakopeje (Ph. Eur. 7<sup>th</sup> Ed.) (18) smo izvedli preskus enakomernosti mase tablet. Predpis določa, da od 20 posamično stehtanih tablet, največ dve tablet lahko odstopata od povprečja za 5%, nobena pa ne sme odstopati za več kot 10%. Naše tablete so ustrezale farmakopejskemu predpisu, saj je bilo največje odstopanje 4%. Relativna standardna deviacija je znašala 1,5%. Vsebnosti učinkovine v tabletih nismo določali. Ker pa smo pred poskusom vsako tableto posebej stehtali, smo za posamezno tablet izračunali maso učinkovine v tabletih, pri čemer smo predpostavili homogeno porazdelitev učinkovine, t.j. 25% w/w.

### **5.2.2 Priprava medijev za raztopljanje**

Teste sproščanja smo izvajali v acetatnem, fosfatnem in maleatnem pufru. Za vsak puf smo glede na želeno pufrsko kapaciteto in ionsko moč natehtali ustrezne količine snovi, ki smo jih nato kvantitativno prenesli v bučko. Snovi smo raztopili v deionizirani vodi. Z 1M NaOH (predhodno pripravljen iz koncentrata Tritisol®) smo raztopini uravnali pH na želeno vrednost in bučko dopolnili z deionizirano vodo do oznake. Količine uporabljenih snovi za pripravo 1 L fosfatnega pufra prikazuje preglednica IV, acetatnega pufra preglednica V in maleatnega preglednica VI.

Preglednica IV: Količine uporabljenih snovi za pripravo 1L vodne raztopine FP z različnimi pH vrednostmi, koncentracijami, pufrskimi kapacitetami in ionskimi močmi.

| pH  | Konc [mM] | $\beta$ [mmol/L $\Delta$ pH] | $\mu$ [M] | Količine uporabljenih snovi   |
|-----|-----------|------------------------------|-----------|---|
| 5,0 | 50,0      | 0,7                          | 0,051     | 6,8 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 0,6 mL 1 M NaOH                 |
| 5,5 | 50,0      | 2,2                          | 0,053     | 6,8 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 1,7 mL 1 M NaOH                 |
| 5,5 | 347,19    | 15                           | 0,381     | 47,252 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 16,75 mL 1 M NaOH            |
| 6,0 | 15,87     | 2,0                          | 0,019     | 2,16 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 1,5 mL 1 M NaOH                |
| 6,0 | 15,87     | 2,0                          | 0,061     | 2,16 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 2 mL 1 M NaOH; 2,4 g NaCl      |
| 6,0 | 15,87     | 2,0                          | 0,100     | 2,16 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 2,6 mL 1 M NaOH; 4,59 g NaCl   |
| 6,0 | 15,87     | 2,0                          | 0,177     | 2,16 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 3,125 mL 1 M NaOH; 9,08 g NaCl |
| 6,0 | 50,0      | 6,3                          | 0,061     | 6,8 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 5,25 mL 1 M NaOH                |
| 6,0 | 50,0      | 6,3                          | 0,099     | 6,8 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 6,875 mL 1 M NaOH; 2,06 g NaCl  |
| 6,0 | 50,0      | 6,3                          | 0,145     | 6,8 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 8 mL 1 M NaOH; 4,635 g NaCl     |
| 6,0 | 50,0      | 6,3                          | 0,173     | 6,8 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 8,75 mL 1 M NaOH; 6,18 g NaCl   |
| 6,0 | 79,37     | 10,0                         | 0,098     | 10,802 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 9,75 mL 1 M NaOH             |
| 6,0 | 119,06    | 15,0                         | 0,146     | 16,2 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 13,25 mL 1 M NaOH              |
| 6,0 | 119,06    | 15,0                         | 0,176     | 16,2 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 16,25 mL 1 M NaOH; 1,43 g NaCl |
| 6,5 | 50,0      | 15,7                         | 0,076     | 6,8 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 13,2 mL 1 M NaOH                |
| 6,5 | 86,5      | 27,2                         | 0,137     | 11,77 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 25,5 mL 1 M NaOH              |
| 6,5 | 86,5      | 27,2                         | 0,149     | 11,77 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 26,5 mL 1 M NaOH; 0,56 g NaCl |
| 6,5 | 86,5      | 27,2                         | 0,158     | 11,77 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 27,25 mL 1 M NaOH; 1,0 g NaCl |
| 6,5 | 86,5      | 27,2                         | 0,172     | 11,77 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 28,5 mL 1 M NaOH; 1,64 g NaCl |
| 6,5 | 86,5      | 27,2                         | 0,200     | 11,77 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 30 mL 1 M NaOH; 3,14 g NaCl   |
| 7,0 | 50,0      | 27,2                         | 0,105     | 6,8 g KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ; 27,6 mL 1 M NaOH                |

Preglednica V: Količine uporabljenih snovi za pripravo 1 L vodne raztopine AP z različnimi pH vrednostmi, koncentracijami, pufrskimi kapacitetami in ionskimi močmi.

| pH  | Konc [mM] | $\beta$ [mmol/L $\Delta$ pH] | $\mu$ [M] | Količine uporabljenih snovi   |
|-----|-----------|------------------------------|-----------|---|
| 5,0 | 46,87     | 25,0                         | 0,031     | 4,048 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 0,979 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>1 mL 1 M NaOH;                  |
| 5,0 | 50,94     | 27,2                         | 0,035     | 4,398 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 1,064 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>2,5 mL 1 M NaOH;                |
| 5,0 | 50,94     | 27,2                         | 0,151     | 4,398 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 1,064 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>4,125 mL 1 M NaOH; 6,672 g NaCl |

*Preglednica V: Nadaljevanje*

|     |        |      |       |  |
|-----|--------|------|-------|--|
| 5,0 | 50,94  | 27,2 | 0,203 | 4,398 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 1,064 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>5,75 mL 1 M NaOH; 9,652 g NaCl   |
| 5,5 | 46,87  | 14,1 | 0,040 | 4,048 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 0,979 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>10 mL 1 M NaOH;                  |
| 6,0 | 16,88  | 2,0  | 0,016 | 1,458 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 0,3526 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>5,75 mL 1 M NaOH;               |
| 6,0 | 16,88  | 2,0  | 0,019 | 1,458 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 0,3526 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>5,75 mL 1 M NaOH; 0,1406 g NaCl |
| 6,0 | 16,88  | 2,0  | 0,060 | 1,458 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 0,3526 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>5,75 mL 1 M NaOH; 2,5676 g NaCl |
| 6,0 | 16,88  | 2,0  | 0,098 | 1,458 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 0,3526 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>5,75 mL 1 M NaOH; 4,7866 g NaCl |
| 6,0 | 16,88  | 2,0  | 0,175 | 1,458 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 0,3526 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>5,75 mL 1 M NaOH; 9,265 g NaCl  |
| 6,0 | 46,87  | 5,6  | 0,045 | 4,048 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 0,979 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>15,4 mL 1 M NaOH;                |
| 6,0 | 53,17  | 6,3  | 0,051 | 4,59 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 1,1108 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>17,5 mL 1 M NaOH;                |
| 6,0 | 53,17  | 6,3  | 0,060 | 4,59 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 1,1108 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>17 mL 1 M NaOH; 0,5348 g NaCl    |
| 6,0 | 53,17  | 6,3  | 0,099 | 4,59 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 1,1108 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>17,75 mL 1 M NaOH; 2,7538 g NaCl |
| 6,0 | 53,17  | 6,3  | 0,130 | 4,59 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 1,1108 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>17,625 mL 1 M NaOH; 4,602 g NaCl |
| 6,0 | 53,17  | 6,3  | 0,176 | 4,59 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 1,1108 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>18 mL 1 M NaOH; 7,232 g NaCl     |
| 6,0 | 84,39  | 10,0 | 0,081 | 7,284 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 1,7632 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>27,75 mL 1 M NaOH;              |
| 6,0 | 84,39  | 10,0 | 0,098 | 7,284 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 1,7632 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>27,75 mL 1 M NaOH; 0,997 g NaCl |
| 6,0 | 126,59 | 15,0 | 0,130 | 10,93 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 2,645 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>42,25 mL 1 M NaOH; 0,424 g NaCl  |
| 6,0 | 126,59 | 15,0 | 0,175 | 10,93 g CH <sub>3</sub> COONa*3H <sub>2</sub> O; 2,645 mL 100% CH <sub>3</sub> COOH;<br>41,75 mL 1 M NaOH; 3,08 g NaCl   |

*Preglednica VI: Količine uporabljenih snovi za pripravo 1 L vodne raztopine MP z različnimi pH vrednostmi, koncentracijami, pufrskimi kapacitetami in ionskimi močmi.*

| pH  | Konc [mM] | $\beta$ [mmol/LΔpH] | $\mu$ [M] | Količine uporabljenih snovi                |
|-----|-----------|---------------------|-----------|--|
| 6,0 | 3,49      | 2,0                 | 0,020     | 0,41 g MK; 5,4 mL 1 M NaOH; 0,73 g NaCl    |
| 6,0 | 11,01     | 6,3                 | 0,062     | 1,28 g MK; 17 mL 1 M NaOH; 2,27 g NaCl     |
| 6,0 | 17,47     | 10,0                | 0,101     | 2,03 g MK; 27,6 mL 1 M NaOH; 3,67 g NaCl   |
| 6,0 | 26,21     | 15,0                | 0,174     | 3,04 g MK; 42,125 mL 1 M NaOH; 6,79 g NaCl |

### 5.2.3 UV spektrofotometrija

Za določanje koncentracije natrijevega diklofenakata, kjer sta bila medija za sproščanje fosfatni ali acetatni pufer, smo kot analizno metodo uporabili UV spektrofotometrijo. S spektrofotometrom smo pri valovni dolžini 276 nm določili absorpcijski maksimum učinkovine in pri tej valovni dolžini nato merili absorbance naših vzorcev. Pred vsakim merjenjem vzorcev smo brisali ozadje, da se je od izmerjene absorbance odštela absorbanca medija. Zato smo za slepi vzorec uporabili medije za raztavljanje brez učinkovine. Kadar smo vzorcem izmerili absorbanco, ki je bila izven območja umeritvene premice, smo vzorec ustrezno redčili (redčitev 1/5).

### 5.2.4 Metoda HPLC

Pri poskusih, kjer je bil medij za sproščanje maleatni pufer, je bila UV spektrofotometrija neprimerena analizna metoda. Maleinska kislina namreč močno absorbira UV svetlubo, zaradi česar je nemogoče izmeriti absorbanco naše učinkovine in določiti njeno koncentracijo. Zato smo uporabili metodo tekočinske kromatografije visoke ločljivosti (HPLC), ki temelji na ločevanju posameznih komponent vzorca na osnovi njihovih fizikalno-kemijskih lastnosti. Čim boljše ločevanje komponent pa smo dosegli z optimalnimi pogoji kromatografskega sistema.

Uporabljeni kromatografski pogoji:

- kolona: Phenomenex onyx monolithic C18, 50×4,6 mm
- mobilna faza: (A) vodna faza - 50 mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> pH 4,6  
 (B) organska faza - acetonitril  
 $A : B = 60 \text{ vol \%} : 40 \text{ vol \%}$
- volumen injiciranja: 10 µL

- pretok: 2 mL/min
- temperatura kolone: 35°C

### 5.2.5 Določanje enačb umeritvenih premic

- Umeritvene premice natrijevega diklofenakata v acetatnih in fosfatnih pufrih

Umeritvene premice smo določili iz treh osnovnih raztopin s koncentracijo približno 600 mg/L. V vsako 100 mL merilno bučko smo natančno zatehtali približno 60 mg natrijevega diklofenakata in z deionizirano vodo dopolnili do oznake. Ko se je vsa učinkovina raztopila (pomagali smo si z ultrazvočno kadičko), smo odpipetirali določene volumne osnovnih raztopin v 10 mL bučke in jih do oznake dopolnili z medijem ustrezne pufske kapacitete in ionske moči. Z redčenjem osnovnih raztopin smo tako dobili raztopine z različnimi koncentracijami. S spektrofotometrom smo najprej brisali ozadje z uporabljenim medijem, nato pa končnim raztopinam izmerili absorbanco pri valovni dolžini 276 nm, kjer ima raztopina natrijevega diklofenakata maksimum absorpcije.

Za določitev enačb umeritvenih premic smo najprej narisali graf, kjer smo na abscisno os nanašali koncentracijo, na ordinatno pa izmerjeno absorbanco. Skozi dobljene točke smo narisali premico in z linearno regresijo določili enačbo premice ter kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije ( $R^2$ ).

- Umeritvene premice natrijevega diklofenakata v maleatnih pufrih

Osnovno raztopino smo pripravili tako, da smo natančno natehtali približno 10 mg natrijevega diklofenakata, ga kvantitativno prenesli v 100 mL bučko in do oznake dopolnili z medijem. Bučko smo za nekaj minut postavili v ultrazvočno kadičko. V manše bučke smo odpipetirali ustrezne volumne osnovne raztopine in jih dopolnili z medijem do oznake. Iz vsake bučke smo nato v viale odpipetirali po 1000  $\mu$ L končne raztopine. Tako pripravljene raztopine različnih koncentracij smo analizirali z metodo HPLC.

Narisali smo grafe odvisnosti površine pod krivuljo od koncentracije in z metodo linearne regresije določili enačbo premice ter kvadrat Pearsonovega koeficienta korelacije ( $R^2$ ).

### **5.2.6 Testi sproščanja po USP metodi z vesli**

Sproščanje smo izvajali na aparatu 2, ki ustreza zahtevam Ameriške farmakopeje. Uporaba metode z vesli (»paddle method«) je zagotavljala konstantno in enakomerno mešanje medija. Prav tako pa je tudi preprečila morebitno »prilepljanje« tablete na mrežico košarice in zamašitev ogrodja, kar se lahko zgodi pri metodi s košaricami (aparat 1). Da tableta med samim poskusom ne bi plavala v mediju, smo jo vstavili v večkrat zavito nerjavečo žičko, ki je tako imela funkcijo uteževalca (19).

V posodo za sproščanje smo nalili 1 L medija in ga termostatirali na  $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$ , temperaturo, pri kateri je celoten poskus tudi potekal. Temperatura vodne kopeli je bila prav tako  $37\pm0,5^{\circ}\text{C}$ , hitrost vrtenja mešal pa 100 obratov/min. Po nekaj sekundnem mešanju samega medija, je aparatura istočasno spustila vse tablete v posode z medijem. Tablete, vstavljeni v večkrat zavito žičko, so potonile na dno posode, kjer so ostale tekom celotnega poskusa. Vzorčenje je potekalo avtomatsko pri 15, 30, 45, 60, 75, 90, 110, 140, 165, 180, 210, 240, 300, 360, 420, 480, 600 in 1200 minutah od začetka poskusa. Vsakokrat je aparat vzel 5 mL vzorca, ki ga je predhodno tudi filtriral. Volumna odvzetih vzorcev nismo nadomeščali s svežim medijem.

### **5.2.7 Izračun profila sproščanja natrijevega diklofenakata iz tablet**

Koncentracijo natrijevega diklofenakata v  $n$ -tem vzorcu pri času  $t$  smo izračunali iz ustrezne enačbe umeritvene premice. Med samim poskusom nismo nadomeščali volumna odvzetih vzorcev s svežim medijem, zato se je volumen medija v posodi postopno zmanjševal (enačba 4):

$$V_n = V_m - (n-1) \times V_{vz} \quad /enačba\ 4/$$

Maso učinkovine v posodi ob času  $t$  smo izračunali po enačbi 5:

$$m_n = c_n \times V_n \quad /enačba\ 5/$$

Dejansko maso sproščene učinkovine ob času  $t$  smo izračunali tako, da smo masi učinkovine v posodi ob času  $t$  prišteli maso učinkovine v vzorcih odvzetih pred časom  $t$  (enačba 6):

$$m_n' = m_n + V_{vz} \times (c_1 + c_2 + \dots + c_{n-1}) \quad /enačba\ 6/$$

Na koncu smo izračunali še delež sproščenega natrijevega diklofenakata ob času t po enačbi 7:

$$\% = (\mathbf{m_n}' / \mathbf{D}) \times 100 \quad /enačba\ 7/$$

V enačbah uporabljeni simboli:

**n** – število vzorcev, **c<sub>n</sub>** – koncentracija natrijevega diklofenakata v n-tem vzorcu [mg/L], **V<sub>m</sub>** – začetni volumen medija (1 L), **V<sub>vz</sub>** – volumen vzorca (5 mL), **V<sub>n</sub>** – dejanski volumen medija ob vzorčenju, **m<sub>n</sub>** – masa učinkovine v dejanskem volumnu medija ob vzorčenju pri času t [mg], **m<sub>n</sub>'** - masa sproščene učinkovine pri času t [mg], **%** - odstotek sproščene učinkovine pri času t, **D** – odmerek učinkovine v tabletih [mg]

### 5.2.8 Izračun pufrske kapacitete in ionske moči uporabljenih medijev

Pufrsko kapaciteto fosfatnih, acetatnih in maleatnih pufrov smo izračunali po enačbi 2, pri čemer smo upoštevali naslednje K<sub>a</sub> oziroma pK<sub>a</sub> vrednosti uporabljenih kislin:

- Fosforna kislina: K<sub>a1</sub>=7,52·10<sup>-3</sup>, pK<sub>a1</sub>=2,12  
K<sub>a2</sub>=6,23·10<sup>-8</sup>, pK<sub>a2</sub>=7,21  
K<sub>a3</sub>=2,2·10<sup>-13</sup>, pK<sub>a3</sub>=12,67 (20)
- Ocetna kislina: K<sub>a</sub>=1,75·10<sup>-5</sup>, pK<sub>a</sub>=4,76 (3)
- Maleinska kislina: K<sub>a1</sub>=1,42·10<sup>-2</sup>, pK<sub>a1</sub>=1,83  
K<sub>a2</sub>=8,57·10<sup>-7</sup>, pK<sub>a2</sub>=6,07 (20)

Ionsko moč vseh pufrov smo izračunali po enačbi 3. Kadar smo želeli pripraviti več vrst pufrov z isto ionsko močjo, smo kot sredstvo za uravnavanje ionske moči uporabili natrijev klorid.

## 6 REZULTATI

### 6.1 Umeritvene premice

V preglednicah VII-IX so zbrane enačbe umeritvenih premic natrijevega diklofenakata v uporabljenih medijih za sproščanje, ki podajajo odvisnost absorbance raztopine od njegove koncentracije. Poleg enačb premice je podan še kvadrat Pearsonovega koeficiente korelacije ( $R^2$ ) ter območje koncentracij [mg/L], znotraj katerega je bila umeritvena premica narejena.

*Preglednica VII: Enačbe umeritvenih premic v FP z različnimi pufrskimi kapacitetami ( $\beta$ ) in ionskimi močmi ( $\mu$ ). V preglednici so podani tudi pH, koncentracije pufov v mediju (Konc), kvadrat Pearsonovega koeficiente korelacije ( $R^2$ ) in območja koncentracij. A je absorbanca raztopine natrijevega diklofenakata pri 276 nm, c [mg/L] pa njegova koncentracija.*

| pH  | Konc [mM], | $\beta$ [mmol/lΔpH] | $\mu$ [M] | Enačba premice                  | $R^2$  | Območje koncentracij [mg/L] |
|-----|------------|---------------------|-----------|---------------------------------|--------|-----------------------------|
| 5,0 | 50,0       | 0,7                 | 0,051     | A=0,0314·c - 0,0022             | 0,9994 | 0 - 37,50                   |
| 5,5 | 50,0       | 2,2                 | 0,053     | A=0,0318·c - 0,0011             | 0,9996 | 0 - 37,50                   |
| 5,5 | 347,19     | 15                  | 0,381     | A=0,031·c + 0,0072              | 0,9996 | 0 - 30,39                   |
| 6,0 | 15,87      | 2,0                 | 0,019     | A=0,0318·c + 0,0067             | 0,9997 | 0 - 30,05                   |
| 6,0 | 15,87      | 2,0                 | 0,061     | A=0,0315·c + 0,0047             | 0,9996 | 0 - 30,45                   |
| 6,0 | 15,87      | 2,0                 | 0,100     | A=0,0319·c + 0,0029             | 0,9998 | 0 - 30,45                   |
| 6,0 | 15,87      | 2,0                 | 0,177     | A=0,0321·c + 0,004              | 0,9999 | 0 - 30,315                  |
| 6,0 | 50,0       | 6,3                 | 0,061     | A=0,0311·c + 0,0089             | 0,9993 | 0 - 30,15                   |
| 6,0 | 50,0       | 6,3                 | 0,099     | A=0,0321·c - 0,005              | 0,9995 | 0 - 30,27                   |
| 6,0 | 50,0       | 6,3                 | 0,145     | A=0,0317·c + 0,0004             | 0,9998 | 0 - 30,765                  |
| 6,0 | 50,0       | 6,3                 | 0,173     | A=0,0323·c + 0,0027             | 0,9998 | 0 - 30,765                  |
| 6,0 | 79,37      | 10,0                | 0,098     | A=0,0322·c + 0,0054             | 0,9999 | 0 - 30,05                   |
| 6,0 | 119,06     | 15,0                | 0,146     | A=0,0317·c - 0,0006             | 0,9996 | 0 - 30,27                   |
| 6,0 | 119,06     | 15,0                | 0,176     | A=0,0321·c + 7*10 <sup>-5</sup> | 0,9994 | 0 - 29,975                  |
| 6,5 | 50,0       | 15,7                | 0,076     | A=0,0317·c + 0,0018             | 0,9997 | 0 - 35,0                    |
| 6,5 | 86,5       | 27,2                | 0,137     | A=0,0321·c + 0,0047             | 0,9997 | 0 - 30,19                   |
| 6,5 | 86,5       | 27,2                | 0,149     | A=0,0318·c + 0,0034             | 0,9998 | 0 - 30,19                   |
| 6,5 | 86,5       | 27,2                | 0,158     | A=0,0319·c - 0,0067             | 0,9996 | 0 - 30,53                   |
| 6,5 | 86,5       | 27,2                | 0,172     | A=0,0324·c + 0,0027             | 0,9997 | 0 - 30,19                   |
| 6,5 | 86,5       | 27,2                | 0,200     | A=0,0323·c - 0,0022             | 0,9995 | 0 - 30,53                   |
| 7,0 | 50,0       | 27,2                | 0,105     | A=0,0317·c - 0,0027             | 0,9990 | 0 - 36,60                   |

Preglednica VIII: Enačbe umeritvenih premic v AP z različnimi pufrskimi kapacitetami ( $\beta$ ) in ionskimi močmi ( $\mu$ ). V preglednici so podani tudi pH, koncentracije pufrov v mediju (Konc), kvadrat Pearsonovega koeficiente korelacije ( $R^2$ ) in območja koncentracij. A je absorbanca raztopine natrijevega diklofenakata pri 276 nm, c [mg/L] pa njegova koncentracija.

| pH  | Konc [mM], | $\beta$ [mmol/lΔpH] | $\mu$ [M] | Enačba premice                  | $R^2$  | Območje koncentracij [mg/L] |
|-----|------------|---------------------|-----------|---------------------------------|--------|-----------------------------|
| 5,0 | 46,87      | 25,0                | 0,031     | A=0,0313·c + 0,0067             | 0,9998 | 0 – 31,25                   |
| 5,0 | 50,94      | 27,2                | 0,035     | A=0,0312·c + 0,0037             | 0,9997 | 0 – 30,065                  |
| 5,0 | 50,94      | 27,2                | 0,151     | A=0,0312·c + 0,0026             | 0,9998 | 0 – 30,265                  |
| 5,0 | 50,94      | 27,2                | 0,203     | A=0,0319·c + 0,0015             | 0,9997 | 0 – 30,265                  |
| 5,5 | 46,87      | 14,1                | 0,040     | A=0,0317·c + 0,0069             | 0,9999 | 0 – 29,85                   |
| 6,0 | 16,88      | 2,0                 | 0,016     | A=0,0322·c - 8*10 <sup>-5</sup> | 0,9996 | 0 – 30,415                  |
| 6,0 | 16,88      | 2,0                 | 0,019     | A=0,0315·c + 0,0067             | 0,9997 | 0 – 30,18                   |
| 6,0 | 16,88      | 2,0                 | 0,060     | A=0,0321·c - 0,0018             | 0,9999 | 0 – 30,43                   |
| 6,0 | 16,88      | 2,0                 | 0,098     | A=0,0319·c + 0,0042             | 0,9998 | 0 – 30,43                   |
| 6,0 | 16,88      | 2,0                 | 0,175     | A=0,0320·c + 0,0052             | 0,9998 | 0 – 30,315                  |
| 6,0 | 46,87      | 5,6                 | 0,045     | A=0,0315·c + 0,005              | 0,9997 | 0 – 29,85                   |
| 6,0 | 53,17      | 6,3                 | 0,051     | A=0,032·c + 0,0018              | 0,9998 | 0 – 30,43                   |
| 6,0 | 53,17      | 6,3                 | 0,060     | A=0,0316·c + 0,007              | 0,9997 | 0 – 30,18                   |
| 6,0 | 53,17      | 6,3                 | 0,099     | A=0,032·c + 0,0028              | 0,9998 | 0 – 30,73                   |
| 6,0 | 53,17      | 6,3                 | 0,130     | A=0,0323·c + 0,0001             | 0,9999 | 0 – 29,975                  |
| 6,0 | 53,17      | 6,3                 | 0,176     | A=0,0316·c + 0,0047             | 0,9999 | 0 – 30,415                  |
| 6,0 | 84,39      | 10,0                | 0,081     | A=0,0321·c + 0,0018             | 1,0000 | 0 – 30,18                   |
| 6,0 | 84,39      | 10,0                | 0,098     | A=0,0324·c + 0,0016             | 0,9999 | 0 – 30,18                   |
| 6,0 | 126,59     | 15,0                | 0,130     | A=0,0321·c + 0,0029             | 0,9999 | 0 – 30,73                   |
| 6,0 | 126,59     | 15,0                | 0,175     | A=0,0319·c + 0,0055             | 0,9993 | 0 – 30,065                  |

Preglednica IX: Enačbe umeritvenih premic v MP z različnimi pufrskimi kapacitetami ( $\beta$ ) in ionskimi močmi ( $\mu$ ). V preglednici so podani tudi pH, koncentracije pufrov v mediju (Konc), kvadrat Pearsonovega koeficiente korelacije ( $R^2$ ) in območja koncentracij. A je absorbanca raztopine natrijevega diklofenakata pri 276 nm, c [mg/L] pa njegova koncentracija.

| pH  | Konc [mM] | $\beta$ [mmol/lΔpH] | $\mu$ [M] | Enačba premice      | $R^2$  | Območje koncentracij [mg/L] |
|-----|-----------|---------------------|-----------|---------------------|--------|-----------------------------|
| 6,0 | 3,49      | 2,0                 | 0,02      | A=10,309·c + 1,6203 | 0,9997 | 0 – 77,84                   |
| 6,0 | 11,01     | 6,3                 | 0,062     | A=10,351·c + 1,9583 | 0,9999 | 0 – 73,36                   |
| 6,0 | 17,47     | 10,0                | 0,101     | A=10,566·c + 1,117  | 1,0000 | 0 – 73,92                   |
| 6,0 | 26,21     | 15,0                | 0,174     | A=10,539·c - 3,187  | 0,9996 | 0 – 82,81                   |

## 6.2 Rezultati sproščanja po USP2 metodi

V preglednicah X-LIII so podani odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v fosfatnih, acetatnih in maleatnih pufrih z različnimi pH, koncentracijami, pufrskimi kapacitetami in ionskimi močmi. Vsaka preglednica vsebuje odstotke sproščene učinkovine za posamezno paralelko, povprečno vrednost, standardno deviacijo in koeficient variacije.

*Preglednica X: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 5,0,  $\beta=0,7 \text{ mmol/L} \Delta \text{pH}$  in  $\mu=0,051 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).*

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,716  | 3,452  | 3,507  | 3,718  | 3,598         | 0,139  | 3,866  |
| 30      | 5,338  | 5,150  | 5,183  | 5,453  | 5,281         | 0,141  | 2,664  |
| 45      | 6,668  | 6,402  | 6,499  | 6,954  | 6,631         | 0,242  | 3,652  |
| 60      | 7,707  | 7,554  | 7,616  | 7,813  | 7,672         | 0,113  | 1,470  |
| 75      | 8,678  | 8,514  | 8,601  | 8,730  | 8,631         | 0,094  | 1,093  |
| 90      | 9,551  | 9,407  | 9,517  | 9,548  | 9,506         | 0,067  | 0,709  |
| 110     | 10,667 | 10,450 | 10,585 | 10,550 | 10,563        | 0,090  | 0,855  |
| 140     | 12,117 | 11,792 | 12,086 | 11,889 | 11,971        | 0,157  | 1,310  |
| 165     | 13,345 | 13,066 | 13,237 | 12,880 | 13,132        | 0,204  | 1,550  |
| 180     | 14,597 | 14,122 | 14,228 | 13,681 | 14,157        | 0,377  | 2,661  |
| 210     | 15,842 | 15,503 | 15,520 | 14,816 | 15,420        | 0,432  | 2,803  |
| 240     | 16,960 | 16,966 | 16,623 | 15,852 | 16,600        | 0,524  | 3,155  |
| 300     | 19,123 | 18,986 | 18,846 | 17,884 | 18,710        | 0,562  | 3,002  |
| 360     | 21,036 | 21,054 | 20,694 | 19,544 | 20,582        | 0,712  | 3,457  |
| 420     | 22,849 | 22,935 | 22,592 | 21,014 | 22,347        | 0,901  | 4,031  |
| 480     | 24,446 | 24,717 | 24,150 | 22,357 | 23,918        | 1,066  | 4,456  |
| 600     | 25,857 | 26,084 | 25,551 | 23,604 | 25,274        | 1,135  | 4,489  |
| 1200    | 36,788 | 37,670 | 38,769 | 32,796 | 36,506        | 2,602  | 7,129  |

Preglednica XI: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 5,5,  $\beta=2,2$  mmol/LApH in  $\mu=0,053$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,927  | 3,789  | 3,419  | 3,702  | 3,709         | 0,215  | 5,789  |
| 30      | 5,582  | 5,672  | 5,102  | 5,400  | 5,439         | 0,252  | 4,630  |
| 45      | 6,763  | 7,133  | 6,682  | 6,715  | 6,823         | 0,209  | 3,069  |
| 60      | 7,815  | 8,492  | 7,814  | 7,898  | 8,005         | 0,327  | 4,091  |
| 75      | 8,737  | 9,687  | 8,846  | 8,920  | 9,048         | 0,433  | 4,783  |
| 90      | 9,686  | 10,813 | 9,842  | 9,999  | 10,085        | 0,502  | 4,977  |
| 110     | 10,782 | 12,058 | 11,049 | 11,256 | 11,286        | 0,550  | 4,870  |
| 140     | 12,357 | 13,791 | 12,650 | 12,934 | 12,933        | 0,619  | 4,783  |
| 165     | 13,592 | 15,115 | 13,937 | 14,238 | 14,221        | 0,652  | 4,586  |
| 180     | 14,671 | 16,585 | 15,217 | 15,506 | 15,495        | 0,805  | 5,197  |
| 210     | 16,073 | 17,987 | 16,672 | 16,917 | 16,912        | 0,800  | 4,728  |
| 240     | 17,348 | 19,381 | 17,969 | 18,201 | 18,225        | 0,851  | 4,670  |
| 300     | 19,737 | 21,944 | 20,338 | 20,548 | 20,642        | 0,934  | 4,523  |
| 360     | 21,996 | 24,313 | 22,546 | 22,676 | 22,883        | 0,998  | 4,361  |
| 420     | 24,039 | 26,490 | 24,594 | 24,645 | 24,942        | 1,068  | 4,282  |
| 480     | 26,042 | 28,448 | 26,453 | 26,399 | 26,835        | 1,091  | 4,064  |
| 600     | 28,005 | 30,159 | 28,156 | 27,940 | 28,565        | 1,067  | 3,735  |
| 1200    | 44,065 | 45,283 | 41,923 | 41,222 | 43,123        | 1,880  | 4,360  |

Preglednica XII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 5,5,  $\beta=15,0$  mmol/LApH in  $\mu=0,381$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 43,175 | 55,621 | 70,268 | 56,354        | 13,561 | 24,064 |
| 30      | 57,766 | 65,631 | 78,074 | 67,157        | 10,239 | 15,247 |
| 45      | 64,791 | 69,678 | 80,404 | 71,624        | 7,986  | 11,151 |
| 60      | 68,984 | 71,691 | 81,331 | 74,002        | 6,490  | 8,770  |
| 75      | 72,847 | 75,234 | 81,793 | 76,625        | 4,632  | 6,045  |
| 90      | 77,920 | 77,992 | 82,711 | 79,541        | 2,745  | 3,451  |
| 110     | 82,050 | 80,584 | 82,863 | 81,832        | 1,155  | 1,411  |
| 140     | 84,180 | 81,949 | 84,831 | 83,653        | 1,511  | 1,806  |
| 165     | 87,963 | 83,458 | 85,584 | 85,669        | 2,254  | 2,631  |
| 180     | 89,017 | 83,608 | 83,636 | 85,421        | 3,115  | 3,646  |
| 210     | 89,466 | 85,699 | 85,723 | 86,963        | 2,168  | 2,493  |
| 240     | 89,466 | 85,847 | 86,464 | 87,259        | 1,936  | 2,219  |
| 300     | 89,763 | 86,143 | 86,464 | 87,457        | 2,004  | 2,291  |
| 360     | 89,763 | 87,024 | 86,611 | 87,799        | 1,713  | 1,951  |
| 420     | 88,444 | 88,632 | 86,611 | 87,895        | 1,117  | 1,270  |
| 480     | 89,902 | 87,905 | 86,611 | 88,139        | 1,658  | 1,881  |
| 600     | 88,886 | 91,519 | 85,168 | 88,525        | 3,191  | 3,605  |
| 1200    | 89,175 | 89,075 | 85,923 | 88,058        | 1,849  | 2,100  |

Preglednica XIII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,0,  $\beta=2,0$  mmol/LApH in  $\mu=0,019$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 4,853  | 4,745  | 5,097  | 4,899         | 0,180  | 3,684  |
| 30      | 7,534  | 7,597  | 8,160  | 7,764         | 0,345  | 4,439  |
| 45      | 9,725  | 9,972  | 10,678 | 10,125        | 0,495  | 4,887  |
| 60      | 11,747 | 12,059 | 13,091 | 12,299        | 0,704  | 5,721  |
| 75      | 13,758 | 13,921 | 15,122 | 14,267        | 0,745  | 5,221  |
| 90      | 15,603 | 15,683 | 17,021 | 16,102        | 0,796  | 4,946  |
| 110     | 17,998 | 17,919 | 19,396 | 18,438        | 0,831  | 4,507  |
| 140     | 21,186 | 20,985 | 22,608 | 21,593        | 0,885  | 4,098  |
| 165     | 23,710 | 23,348 | 25,141 | 24,066        | 0,948  | 3,939  |
| 180     | 26,191 | 25,668 | 27,420 | 26,426        | 0,899  | 3,403  |
| 210     | 29,024 | 28,390 | 30,408 | 29,274        | 1,032  | 3,525  |
| 240     | 33,545 | 30,839 | 33,524 | 32,636        | 1,556  | 4,768  |
| 300     | 37,463 | 35,817 | 38,394 | 37,225        | 1,305  | 3,506  |
| 360     | 42,410 | 40,331 | 41,916 | 41,552        | 1,086  | 2,615  |
| 420     | 47,479 | 44,096 | 46,880 | 46,152        | 1,805  | 3,912  |
| 480     | 50,297 | 47,697 | 50,510 | 49,501        | 1,566  | 3,164  |
| 600     | 53,984 | 51,278 | 54,120 | 53,127        | 1,603  | 3,017  |
| 1200    | 80,679 | 75,499 | 80,451 | 78,876        | 2,927  | 3,710  |

Preglednica XIV: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,0,  $\beta=2,0$  mmol/LApH in  $\mu=0,061$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 4,616  | 4,582  | 4,460  | 4,553         | 0,082  | 1,800  |
| 30      | 7,147  | 7,092  | 6,769  | 7,003         | 0,205  | 2,920  |
| 45      | 9,284  | 9,247  | 8,688  | 9,073         | 0,333  | 3,675  |
| 60      | 11,060 | 11,265 | 10,473 | 10,933        | 0,411  | 3,762  |
| 75      | 12,796 | 12,996 | 12,124 | 12,639        | 0,457  | 3,614  |
| 90      | 14,460 | 14,595 | 13,642 | 14,232        | 0,515  | 3,621  |
| 110     | 16,522 | 16,644 | 15,616 | 16,260        | 0,562  | 3,455  |
| 140     | 19,350 | 19,504 | 18,284 | 19,046        | 0,664  | 3,488  |
| 165     | 21,606 | 21,683 | 20,450 | 21,247        | 0,691  | 3,252  |
| 180     | 23,513 | 23,610 | 22,210 | 23,111        | 0,782  | 3,382  |
| 210     | 25,899 | 26,066 | 24,777 | 25,581        | 0,701  | 2,742  |
| 240     | 28,120 | 28,420 | 27,059 | 27,866        | 0,715  | 2,566  |
| 300     | 31,305 | 32,012 | 31,008 | 31,441        | 0,516  | 1,640  |
| 360     | 35,670 | 35,991 | 35,168 | 35,609        | 0,415  | 1,165  |
| 420     | 39,562 | 39,656 | 38,566 | 39,261        | 0,604  | 1,538  |
| 480     | 42,392 | 43,009 | 41,799 | 42,400        | 0,605  | 1,426  |
| 600     | 45,650 | 45,909 | 44,723 | 45,427        | 0,624  | 1,373  |
| 1200    | 67,595 | 69,992 | 68,754 | 68,780        | 1,199  | 1,743  |

Preglednica XV: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,0,  $\beta=2,0$  mmol/LApH in  $\mu=0,100$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 4,501  | 4,503  | 4,500  | 4,501         | 0,001  | 0,033  |
| 30      | 7,004  | 6,976  | 6,954  | 6,978         | 0,025  | 0,359  |
| 45      | 9,184  | 8,938  | 8,994  | 9,039         | 0,129  | 1,422  |
| 60      | 11,042 | 10,736 | 10,840 | 10,873        | 0,156  | 1,434  |
| 75      | 12,645 | 12,339 | 12,461 | 12,482        | 0,154  | 1,233  |
| 90      | 14,117 | 13,811 | 13,923 | 13,950        | 0,154  | 1,107  |
| 110     | 16,008 | 15,673 | 15,800 | 15,827        | 0,169  | 1,068  |
| 140     | 18,618 | 18,253 | 18,361 | 18,411        | 0,187  | 1,016  |
| 165     | 20,610 | 20,247 | 20,369 | 20,409        | 0,185  | 0,906  |
| 180     | 22,442 | 22,049 | 22,188 | 22,226        | 0,199  | 0,896  |
| 210     | 24,682 | 24,260 | 24,412 | 24,452        | 0,214  | 0,873  |
| 240     | 26,792 | 26,282 | 26,507 | 26,527        | 0,255  | 0,963  |
| 300     | 30,380 | 29,930 | 30,157 | 30,156        | 0,225  | 0,745  |
| 360     | 34,054 | 33,754 | 34,243 | 34,017        | 0,247  | 0,726  |
| 420     | 37,270 | 36,971 | 37,582 | 37,274        | 0,305  | 0,819  |
| 480     | 39,888 | 39,881 | 39,891 | 39,887        | 0,005  | 0,014  |
| 600     | 43,648 | 42,774 | 43,481 | 43,301        | 0,464  | 1,071  |
| 1200    | 65,653 | 65,076 | 65,803 | 65,511        | 0,383  | 0,585  |

Preglednica XVI: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,0,  $\beta=2,0$  mmol/LApH in  $\mu=0,177$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,489  | 3,566  | 3,215  | 3,423         | 0,184  | 5,388  |
| 30      | 5,608  | 5,646  | 5,214  | 5,489         | 0,239  | 4,356  |
| 45      | 7,411  | 7,320  | 6,897  | 7,209         | 0,274  | 3,803  |
| 60      | 9,084  | 8,894  | 8,480  | 8,819         | 0,308  | 3,497  |
| 75      | 10,566 | 10,340 | 9,874  | 10,260        | 0,353  | 3,440  |
| 90      | 11,890 | 11,689 | 11,170 | 11,583        | 0,372  | 3,209  |
| 110     | 13,627 | 13,328 | 12,789 | 13,248        | 0,425  | 3,207  |
| 140     | 15,950 | 15,582 | 14,996 | 15,509        | 0,481  | 3,104  |
| 165     | 17,758 | 17,323 | 16,746 | 17,276        | 0,507  | 2,937  |
| 180     | 19,320 | 18,820 | 18,222 | 18,787        | 0,550  | 2,926  |
| 210     | 21,343 | 20,718 | 20,160 | 20,740        | 0,592  | 2,855  |
| 240     | 23,239 | 22,518 | 21,883 | 22,547        | 0,679  | 3,010  |
| 300     | 26,691 | 25,869 | 25,194 | 25,918        | 0,750  | 2,893  |
| 360     | 29,519 | 28,800 | 28,228 | 28,849        | 0,647  | 2,243  |
| 420     | 32,676 | 32,087 | 30,929 | 31,897        | 0,889  | 2,786  |
| 480     | 36,530 | 34,645 | 33,931 | 35,035        | 1,343  | 3,833  |
| 600     | 38,517 | 37,330 | 36,915 | 37,588        | 0,831  | 2,212  |
| 1200    | 61,247 | 59,260 | 58,581 | 59,696        | 1,385  | 2,321  |

Preglednica XVII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,0,  $\beta=6,3$  mmol/LΔpH in  $\mu=0,061$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 4,128  | 4,117  | 3,770  | 4,005         | 0,204  | 5,085  |
| 30      | 6,165  | 6,099  | 5,852  | 6,039         | 0,165  | 2,730  |
| 45      | 7,684  | 7,658  | 7,509  | 7,617         | 0,094  | 1,238  |
| 60      | 9,196  | 9,114  | 9,000  | 9,103         | 0,099  | 1,082  |
| 75      | 10,481 | 10,437 | 10,388 | 10,435        | 0,046  | 0,444  |
| 90      | 11,821 | 11,753 | 11,675 | 11,750        | 0,073  | 0,623  |
| 110     | 13,434 | 13,218 | 13,267 | 13,306        | 0,113  | 0,850  |
| 140     | 15,809 | 15,637 | 15,628 | 15,691        | 0,102  | 0,653  |
| 165     | 17,620 | 17,333 | 17,513 | 17,489        | 0,145  | 0,830  |
| 180     | 19,208 | 19,144 | 19,173 | 19,175        | 0,032  | 0,168  |
| 210     | 21,273 | 21,250 | 21,252 | 21,258        | 0,013  | 0,061  |
| 240     | 23,237 | 23,253 | 23,411 | 23,301        | 0,096  | 0,414  |
| 300     | 26,873 | 26,757 | 27,102 | 26,911        | 0,176  | 0,654  |
| 360     | 30,280 | 30,331 | 30,292 | 30,301        | 0,027  | 0,089  |
| 420     | 33,491 | 32,943 | 33,375 | 33,269        | 0,289  | 0,868  |
| 480     | 36,932 | 36,360 | 35,530 | 36,274        | 0,705  | 1,944  |
| 600     | 39,138 | 39,315 | 37,602 | 38,685        | 0,942  | 2,435  |
| 1200    | 59,902 | 62,536 | 59,578 | 60,672        | 1,622  | 2,674  |

Preglednica XVIII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,0,  $\beta=6,3$  mmol/LΔpH in  $\mu=0,099$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,916  | 4,045  | 3,858  | 3,940         | 0,096  | 2,430  |
| 30      | 5,817  | 6,088  | 5,793  | 5,899         | 0,164  | 2,781  |
| 45      | 7,337  | 7,690  | 7,351  | 7,459         | 0,200  | 2,681  |
| 60      | 8,664  | 9,130  | 8,719  | 8,838         | 0,255  | 2,886  |
| 75      | 9,892  | 10,441 | 9,898  | 10,077        | 0,316  | 3,131  |
| 90      | 11,052 | 11,685 | 11,072 | 11,270        | 0,360  | 3,194  |
| 110     | 12,480 | 13,224 | 12,478 | 12,728        | 0,430  | 3,379  |
| 140     | 14,535 | 15,356 | 14,444 | 14,778        | 0,502  | 3,397  |
| 165     | 16,129 | 16,998 | 15,955 | 16,361        | 0,559  | 3,417  |
| 180     | 17,744 | 18,721 | 17,575 | 18,014        | 0,619  | 3,434  |
| 210     | 19,589 | 20,612 | 19,305 | 19,835        | 0,688  | 3,468  |
| 240     | 21,335 | 22,376 | 20,850 | 21,520        | 0,780  | 3,623  |
| 300     | 24,426 | 25,563 | 23,721 | 24,570        | 0,929  | 3,783  |
| 360     | 27,413 | 28,471 | 26,462 | 27,449        | 1,005  | 3,663  |
| 420     | 30,442 | 31,595 | 28,958 | 30,332        | 1,322  | 4,359  |
| 480     | 33,338 | 34,472 | 31,697 | 33,169        | 1,395  | 4,206  |
| 600     | 35,499 | 36,905 | 34,252 | 35,552        | 1,327  | 3,733  |
| 1200    | 54,982 | 56,682 | 52,918 | 54,861        | 1,885  | 3,436  |

Preglednica XIX: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,0,  $\beta=6,3$  mmol/LApH in  $\mu=0,145$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | P5 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,874  | 9,112  | 11,349 | 3,587  | 3,708  | 6,326         | 3,652  | 57,739 |
| 30      | 5,884  | 11,952 | 14,706 | 5,549  | 5,620  | 8,742         | 4,301  | 49,193 |
| 45      | 7,608  | 14,156 | 17,035 | 7,098  | 7,185  | 10,616        | 4,662  | 43,911 |
| 60      | 9,016  | 16,009 | 18,956 | 8,547  | 8,590  | 12,223        | 4,916  | 40,216 |
| 75      | 10,387 | 17,637 | 20,654 | 9,774  | 9,805  | 13,651        | 5,134  | 37,605 |
| 90      | 11,629 | 19,105 | 22,163 | 11,025 | 10,953 | 14,975        | 5,284  | 35,287 |
| 110     | 13,077 | 20,838 | 23,875 | 12,512 | 12,396 | 16,540        | 5,423  | 32,791 |
| 140     | 15,176 | 23,198 | 26,204 | 14,656 | 14,370 | 18,721        | 5,569  | 29,747 |
| 165     | 16,847 | 24,883 | 27,957 | 16,339 | 15,918 | 20,389        | 5,622  | 27,573 |
| 180     | 18,124 | 26,350 | 29,435 | 17,713 | 17,250 | 21,774        | 5,699  | 26,173 |
| 210     | 19,895 | 28,137 | 31,593 | 19,527 | 18,987 | 23,628        | 5,832  | 24,685 |
| 240     | 21,569 | 29,767 | 33,640 | 21,212 | 20,627 | 25,363        | 5,957  | 23,488 |
| 300     | 24,666 | 32,843 | 36,549 | 24,271 | 23,656 | 28,397        | 5,909  | 20,807 |
| 360     | 27,513 | 35,041 | 39,153 | 27,080 | 26,467 | 31,051        | 5,720  | 18,421 |
| 420     | 29,895 | 38,539 | 41,743 | 29,914 | 29,176 | 33,853        | 5,858  | 17,305 |
| 480     | 32,913 | 40,134 | 44,319 | 32,374 | 31,481 | 36,244        | 5,681  | 15,675 |
| 600     | 35,200 | 42,297 | 46,312 | 35,108 | 34,617 | 38,707        | 5,308  | 13,714 |
| 1200    | 54,676 | 59,360 | 62,771 | 55,719 | 53,471 | 57,199        | 3,814  | 6,667  |

Preglednica XX: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,0,  $\beta=6,3$  mmol/LApH in  $\mu=0,173$  M v paralelkah, paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 12,531 | 7,671  | 9,119  | 4,299  | 8,405         | 3,412  | 40,601 |
| 30      | 16,571 | 10,313 | 12,781 | 7,377  | 11,761        | 3,894  | 33,111 |
| 45      | 19,251 | 12,640 | 15,271 | 9,622  | 14,196        | 4,085  | 28,774 |
| 60      | 21,403 | 14,684 | 17,386 | 11,553 | 16,256        | 4,177  | 25,697 |
| 75      | 23,272 | 16,449 | 19,129 | 13,144 | 17,999        | 4,284  | 23,800 |
| 90      | 24,951 | 17,966 | 20,624 | 14,548 | 19,523        | 4,391  | 22,494 |
| 110     | 26,891 | 19,831 | 22,350 | 16,331 | 21,351        | 4,442  | 20,805 |
| 140     | 29,592 | 22,305 | 24,717 | 18,784 | 23,850        | 4,538  | 19,025 |
| 165     | 31,488 | 24,151 | 26,484 | 20,755 | 25,719        | 4,508  | 17,527 |
| 180     | 33,544 | 25,666 | 27,977 | 22,305 | 27,373        | 4,727  | 17,270 |
| 210     | 35,881 | 27,522 | 29,294 | 24,226 | 29,231        | 4,906  | 16,784 |
| 240     | 37,770 | 29,252 | 31,757 | 25,933 | 31,178        | 5,000  | 16,038 |
| 300     | 41,095 | 32,183 | 34,784 | 29,014 | 34,269        | 5,126  | 14,958 |
| 360     | 43,539 | 34,751 | 36,790 | 31,797 | 36,720        | 4,987  | 13,582 |
| 420     | 46,113 | 37,447 | 39,072 | 34,361 | 39,248        | 4,976  | 12,679 |
| 480     | 48,816 | 39,846 | 40,773 | 36,627 | 41,515        | 5,181  | 12,480 |
| 600     | 51,362 | 41,811 | 43,171 | 38,599 | 43,736        | 5,433  | 12,423 |
| 1200    | 65,149 | 57,025 | 58,837 | 54,571 | 58,896        | 4,521  | 7,676  |

Preglednica XXI: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,0,  $\beta=10,0$  mmol/LΔpH in  $\mu=0,098$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,849  | 3,378  | 4,450  | 3,892         | 0,537  | 13,796 |
| 30      | 5,770  | 5,239  | 6,499  | 5,836         | 0,633  | 10,840 |
| 45      | 7,305  | 6,682  | 8,229  | 7,405         | 0,778  | 10,508 |
| 60      | 8,708  | 7,931  | 9,673  | 8,771         | 0,873  | 9,953  |
| 75      | 9,918  | 9,080  | 10,927 | 9,975         | 0,925  | 9,273  |
| 90      | 11,029 | 10,161 | 11,992 | 11,061        | 0,916  | 8,279  |
| 110     | 12,441 | 11,544 | 13,354 | 12,446        | 0,905  | 7,268  |
| 140     | 14,182 | 13,379 | 15,220 | 14,260        | 0,923  | 6,474  |
| 165     | 15,579 | 14,809 | 16,658 | 15,682        | 0,929  | 5,923  |
| 180     | 16,879 | 16,352 | 17,939 | 17,057        | 0,808  | 4,739  |
| 210     | 18,472 | 17,887 | 19,451 | 18,603        | 0,790  | 4,246  |
| 240     | 19,907 | 19,324 | 20,866 | 20,032        | 0,778  | 3,885  |
| 300     | 22,614 | 21,915 | 23,329 | 22,619        | 0,707  | 3,124  |
| 360     | 25,099 | 24,344 | 25,720 | 25,055        | 0,689  | 2,750  |
| 420     | 27,365 | 26,643 | 27,896 | 27,301        | 0,629  | 2,305  |
| 480     | 29,747 | 28,782 | 30,129 | 29,553        | 0,695  | 2,350  |
| 600     | 31,348 | 30,455 | 32,282 | 31,361        | 0,914  | 2,913  |
| 1200    | 48,283 | 46,976 | 47,872 | 47,710        | 0,668  | 1,400  |

Preglednica XXII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,0,  $\beta=15,0$  mmol/LΔpH in  $\mu=0,146$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | P5 [%] | P6 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 14,037 | 12,480 | 8,872  | 8,196  | 14,516 | 8,550  | 11,108        | 2,902  | 26,122 |
| 30      | 16,294 | 16,310 | 11,283 | 10,145 | 16,715 | 10,687 | 13,572        | 3,165  | 23,321 |
| 45      | 18,040 | 18,558 | 13,159 | 11,653 | 18,466 | 12,282 | 15,360        | 3,320  | 21,616 |
| 60      | 19,529 | 20,454 | 14,628 | 12,908 | 20,115 | 13,589 | 16,870        | 3,519  | 20,861 |
| 75      | 20,857 | 22,061 | 15,876 | 13,974 | 21,662 | 14,735 | 18,194        | 3,721  | 20,450 |
| 90      | 22,024 | 23,414 | 16,966 | 14,884 | 23,079 | 15,690 | 19,343        | 3,914  | 20,235 |
| 110     | 23,490 | 24,913 | 18,231 | 16,060 | 25,621 | 16,824 | 20,857        | 4,296  | 20,596 |
| 140     | 25,435 | 26,861 | 19,910 | 17,500 | 28,455 | 18,439 | 22,767        | 4,709  | 20,684 |
| 165     | 26,917 | 28,345 | 21,132 | 18,634 | 30,304 | 19,622 | 24,159        | 4,963  | 20,544 |
| 180     | 28,403 | 29,761 | 22,319 | 19,673 | 32,155 | 20,979 | 25,548        | 5,203  | 20,367 |
| 210     | 30,048 | 31,181 | 23,735 | 20,942 | 34,255 | 22,420 | 27,097        | 5,435  | 20,057 |
| 240     | 31,239 | 33,118 | 24,997 | 22,088 | 35,598 | 23,673 | 28,452        | 5,584  | 19,624 |
| 300     | 33,459 | 35,638 | 27,244 | 24,250 | 38,417 | 26,078 | 30,848        | 5,768  | 18,697 |
| 360     | 35,520 | 38,144 | 29,463 | 26,139 | 40,336 | 28,263 | 32,978        | 5,808  | 17,611 |
| 420     | 37,570 | 39,464 | 31,773 | 27,844 | 41,657 | 30,742 | 34,842        | 5,485  | 15,744 |
| 480     | 39,609 | 41,068 | 33,640 | 29,178 | 43,847 | 32,933 | 36,713        | 5,635  | 15,349 |
| 600     | 41,492 | 42,954 | 35,497 | 31,036 | 45,590 | 34,386 | 38,493        | 5,669  | 14,728 |
| 1200    | 50,423 | 54,207 | 47,519 | 40,420 | 54,833 | 44,933 | 48,723        | 5,569  | 11,429 |

Preglednica XXIII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,0,  $\beta=15,0 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,176 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | P5 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 11,588 | 9,698  | 10,716 | 5,723  | 8,225  | 9,190         | 2,307  | 25,104 |
| 30      | 15,748 | 16,297 | 13,964 | 7,714  | 10,860 | 12,917        | 3,600  | 27,871 |
| 45      | 18,700 | 21,328 | 16,037 | 9,390  | 12,618 | 15,615        | 4,745  | 30,390 |
| 60      | 20,971 | 24,563 | 17,767 | 10,815 | 14,030 | 17,629        | 5,447  | 30,896 |
| 75      | 22,809 | 26,993 | 19,185 | 12,081 | 15,252 | 19,264        | 5,916  | 30,710 |
| 90      | 24,547 | 29,138 | 20,476 | 13,312 | 16,345 | 20,764        | 6,316  | 30,420 |
| 110     | 26,485 | 30,542 | 22,059 | 14,715 | 17,856 | 22,332        | 6,379  | 28,567 |
| 140     | 29,125 | 34,130 | 24,110 | 16,734 | 20,081 | 24,836        | 6,956  | 28,008 |
| 165     | 30,356 | 36,064 | 25,676 | 18,182 | 21,846 | 26,425        | 7,033  | 26,614 |
| 180     | 32,851 | 39,910 | 27,411 | 19,739 | 23,810 | 28,744        | 7,886  | 27,435 |
| 210     | 35,333 | 41,529 | 29,108 | 21,435 | 26,473 | 30,776        | 7,825  | 25,427 |
| 240     | 36,350 | 43,725 | 30,962 | 22,976 | 28,564 | 32,515        | 7,896  | 24,284 |
| 300     | 37,505 | 47,074 | 33,277 | 25,753 | 32,128 | 35,147        | 7,885  | 22,433 |
| 360     | 41,959 | 49,246 | 35,724 | 28,342 | 34,895 | 38,033        | 7,910  | 20,796 |
| 420     | 43,817 | 50,975 | 36,440 | 30,910 | 36,778 | 39,784        | 7,754  | 19,490 |
| 480     | 45,664 | 53,554 | 37,864 | 32,759 | 39,803 | 41,929        | 7,972  | 19,013 |
| 600     | 48,209 | 54,979 | 39,138 | 34,882 | 40,806 | 43,603        | 7,975  | 18,291 |
| 1200    | 62,970 | 63,765 | 51,486 | 46,051 | 52,919 | 55,438        | 7,684  | 13,860 |

Preglednica XXIV: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,5,  $\beta=15,7 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,076 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 5,082  | 4,883  | 4,645  | 4,870         | 0,219  | 4,493  |
| 30      | 7,575  | 7,565  | 7,420  | 7,520         | 0,087  | 1,154  |
| 45      | 9,710  | 9,725  | 9,406  | 9,614         | 0,180  | 1,875  |
| 60      | 11,648 | 11,842 | 11,258 | 11,583        | 0,298  | 2,570  |
| 75      | 13,606 | 13,823 | 12,947 | 13,459        | 0,456  | 3,390  |
| 90      | 15,399 | 15,637 | 14,566 | 15,201        | 0,562  | 3,700  |
| 110     | 17,553 | 17,847 | 16,664 | 17,354        | 0,616  | 3,550  |
| 140     | 20,552 | 20,973 | 19,597 | 20,374        | 0,705  | 3,462  |
| 165     | 22,927 | 23,376 | 21,913 | 22,739        | 0,749  | 3,295  |
| 180     | 25,138 | 25,520 | 24,127 | 24,928        | 0,720  | 2,887  |
| 210     | 27,849 | 28,476 | 26,866 | 27,730        | 0,812  | 2,927  |
| 240     | 30,277 | 31,022 | 29,086 | 30,128        | 0,976  | 3,241  |
| 300     | 35,517 | 37,137 | 33,439 | 35,364        | 1,853  | 5,241  |
| 360     | 38,927 | 40,586 | 39,152 | 39,555        | 0,900  | 2,275  |
| 420     | 43,203 | 45,060 | 42,794 | 43,685        | 1,208  | 2,765  |
| 480     | 46,429 | 47,878 | 46,126 | 46,811        | 0,937  | 2,001  |
| 600     | 50,075 | 51,714 | 49,008 | 50,266        | 1,363  | 2,712  |
| 1200    | 75,170 | 76,070 | 75,427 | 75,556        | 0,464  | 0,614  |

Preglednica XXV: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,5,  $\beta=27,2 \text{ mmol/L}\Delta\text{pH}$  in  $\mu=0,137 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,994  | 3,731  | 3,880  | 3,868         | 0,132  | 3,400  |
| 30      | 6,428  | 6,058  | 6,342  | 6,276         | 0,194  | 3,093  |
| 45      | 8,385  | 7,946  | 8,352  | 8,228         | 0,245  | 2,976  |
| 60      | 10,146 | 9,551  | 10,071 | 9,923         | 0,324  | 3,264  |
| 75      | 11,806 | 11,059 | 11,657 | 11,507        | 0,396  | 3,438  |
| 90      | 13,396 | 12,588 | 13,203 | 13,063        | 0,422  | 3,232  |
| 110     | 15,283 | 14,378 | 15,111 | 14,924        | 0,481  | 3,220  |
| 140     | 17,916 | 16,901 | 17,774 | 17,530        | 0,550  | 3,137  |
| 165     | 19,934 | 18,820 | 19,845 | 19,533        | 0,619  | 3,169  |
| 180     | 21,671 | 20,435 | 21,480 | 21,196        | 0,665  | 3,139  |
| 210     | 23,876 | 22,480 | 23,710 | 23,355        | 0,762  | 3,264  |
| 240     | 26,099 | 24,398 | 25,748 | 25,415        | 0,898  | 3,532  |
| 300     | 29,813 | 27,983 | 29,505 | 29,100        | 0,980  | 3,368  |
| 360     | 32,487 | 30,375 | 32,387 | 31,750        | 1,192  | 3,754  |
| 420     | 35,987 | 33,664 | 35,632 | 35,094        | 1,252  | 3,566  |
| 480     | 39,033 | 36,650 | 38,565 | 38,083        | 1,262  | 3,315  |
| 600     | 42,062 | 39,055 | 41,629 | 40,915        | 1,626  | 3,973  |
| 1200    | 65,159 | 60,014 | 64,449 | 63,207        | 2,788  | 4,411  |

Preglednica XXVI: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,5,  $\beta=27,2 \text{ mmol/L}\Delta\text{pH}$  in  $\mu=0,149 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 8,005  | 12,221 | 7,381  | 5,219  | 8,206         | 2,930  | 35,709 |
| 30      | 10,685 | 15,030 | 10,073 | 7,806  | 10,899        | 3,020  | 27,709 |
| 45      | 12,918 | 17,182 | 12,378 | 9,951  | 13,107        | 3,007  | 22,946 |
| 60      | 15,046 | 19,132 | 14,392 | 11,871 | 15,110        | 3,010  | 19,920 |
| 75      | 17,010 | 20,881 | 16,242 | 13,600 | 16,933        | 3,010  | 17,773 |
| 90      | 18,781 | 22,462 | 17,960 | 15,200 | 18,601        | 2,996  | 16,105 |
| 110     | 20,968 | 24,382 | 20,035 | 17,151 | 20,634        | 2,981  | 14,445 |
| 140     | 23,930 | 27,012 | 22,858 | 19,809 | 23,402        | 2,973  | 12,704 |
| 165     | 26,124 | 29,099 | 25,002 | 21,829 | 25,513        | 3,004  | 11,772 |
| 180     | 27,709 | 30,617 | 26,984 | 23,691 | 27,250        | 2,845  | 10,441 |
| 210     | 29,940 | 32,787 | 29,315 | 25,778 | 29,455        | 2,879  | 9,776  |
| 240     | 31,934 | 34,626 | 31,586 | 27,825 | 31,493        | 2,797  | 8,882  |
| 300     | 35,907 | 39,352 | 35,577 | 31,211 | 35,512        | 3,337  | 9,397  |
| 360     | 39,420 | 43,902 | 38,812 | 34,538 | 39,168        | 3,831  | 9,782  |
| 420     | 42,769 | 48,125 | 41,883 | 38,135 | 42,728        | 4,121  | 9,644  |
| 480     | 45,665 | 50,226 | 44,938 | 40,997 | 45,456        | 3,784  | 8,323  |
| 600     | 48,401 | 53,807 | 46,529 | 42,563 | 47,825        | 4,672  | 9,769  |
| 1200    | 68,309 | 73,394 | 67,456 | 66,342 | 68,875        | 3,118  | 4,528  |

Preglednica XXVII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,5,  $\beta=27,2 \text{ mmol/L} \Delta \text{pH}$  in  $\mu=0,158 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 9,465  | 7,344  | 7,220  | 7,027  | 7,764         | 1,142  | 14,704 |
| 30      | 12,516 | 9,814  | 9,855  | 9,834  | 10,505        | 1,341  | 12,766 |
| 45      | 14,854 | 11,903 | 11,984 | 12,320 | 12,765        | 1,404  | 11,000 |
| 60      | 17,119 | 13,828 | 14,070 | 14,457 | 14,868        | 1,522  | 10,238 |
| 75      | 19,011 | 15,531 | 15,780 | 16,188 | 16,628        | 1,612  | 9,695  |
| 90      | 20,715 | 17,195 | 17,299 | 17,911 | 18,280        | 1,654  | 9,048  |
| 110     | 22,767 | 19,301 | 19,536 | 20,015 | 20,405        | 1,603  | 7,855  |
| 140     | 25,548 | 22,295 | 22,452 | 22,976 | 23,318        | 1,515  | 6,498  |
| 165     | 27,696 | 24,528 | 24,635 | 25,207 | 25,517        | 1,483  | 5,813  |
| 180     | 30,384 | 26,543 | 26,628 | 27,279 | 27,709        | 1,814  | 6,545  |
| 210     | 32,859 | 29,048 | 28,848 | 29,782 | 30,134        | 1,861  | 6,174  |
| 240     | 35,177 | 32,325 | 31,874 | 32,763 | 33,035        | 1,473  | 4,460  |
| 300     | 38,634 | 37,573 | 35,827 | 37,278 | 37,328        | 1,158  | 3,102  |
| 360     | 41,643 | 42,068 | 39,031 | 40,899 | 40,910        | 1,343  | 3,283  |
| 420     | 45,492 | 46,107 | 42,217 | 43,205 | 44,255        | 1,845  | 4,169  |
| 480     | 48,185 | 49,406 | 45,242 | 46,214 | 47,262        | 1,882  | 3,982  |
| 600     | 51,287 | 53,115 | 46,962 | 48,210 | 49,893        | 2,814  | 5,640  |
| 1200    | 69,935 | 72,980 | 67,984 | 66,779 | 69,419        | 2,706  | 3,899  |

Preglednica XXVIII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,5,  $\beta=27,2 \text{ mmol/L} \Delta \text{pH}$  in  $\mu=0,172 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 8,627  | 6,905  | 6,679  | 11,093 | 8,326         | 2,039  | 24,492 |
| 30      | 11,354 | 9,607  | 9,297  | 14,147 | 11,101        | 2,223  | 20,027 |
| 45      | 13,554 | 11,873 | 11,569 | 16,609 | 13,401        | 2,310  | 17,237 |
| 60      | 15,504 | 13,917 | 13,558 | 18,847 | 15,456        | 2,413  | 15,615 |
| 75      | 17,324 | 15,740 | 15,537 | 20,803 | 17,351        | 2,436  | 14,039 |
| 90      | 18,868 | 17,436 | 17,356 | 22,419 | 19,020        | 2,370  | 12,461 |
| 110     | 20,876 | 19,448 | 19,611 | 24,593 | 21,132        | 2,394  | 11,327 |
| 140     | 23,726 | 22,216 | 22,741 | 27,584 | 24,067        | 2,427  | 10,086 |
| 165     | 25,918 | 24,383 | 25,237 | 29,270 | 26,202        | 2,140  | 8,166  |
| 180     | 27,604 | 25,956 | 27,194 | 31,762 | 28,129        | 2,521  | 8,962  |
| 210     | 29,171 | 28,217 | 29,234 | 34,823 | 30,361        | 3,011  | 9,917  |
| 240     | 32,192 | 30,298 | 32,125 | 36,999 | 32,903        | 2,868  | 8,716  |
| 300     | 37,200 | 34,886 | 37,875 | 41,038 | 37,750        | 2,538  | 6,724  |
| 360     | 41,896 | 39,021 | 42,594 | 44,912 | 42,106        | 2,427  | 5,764  |
| 420     | 46,142 | 42,709 | 46,007 | 47,766 | 45,656        | 2,121  | 4,646  |
| 480     | 49,239 | 46,236 | 48,129 | 51,457 | 48,765        | 2,181  | 4,473  |
| 600     | 52,320 | 49,042 | 51,927 | 54,139 | 51,857        | 2,110  | 4,068  |
| 1200    | 73,764 | 69,693 | 73,682 | 72,952 | 72,523        | 1,921  | 2,649  |

Preglednica XXIX: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 6,5,  $\beta=27,2 \text{ mmol/L}\Delta\text{pH}$  in  $\mu=0,200 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 8,322  | 7,274  | 7,084  | 7,560         | 0,667  | 8,819  |
| 30      | 10,989 | 10,339 | 9,748  | 10,359        | 0,621  | 5,994  |
| 45      | 13,191 | 13,082 | 11,972 | 12,748        | 0,675  | 5,291  |
| 60      | 15,141 | 15,570 | 14,003 | 14,905        | 0,810  | 5,433  |
| 75      | 16,962 | 17,743 | 15,842 | 16,849        | 0,955  | 5,669  |
| 90      | 18,655 | 19,694 | 17,432 | 18,594        | 1,132  | 6,089  |
| 110     | 20,811 | 22,024 | 19,522 | 20,786        | 1,251  | 6,020  |
| 140     | 23,780 | 25,233 | 22,402 | 23,805        | 1,416  | 5,948  |
| 165     | 26,177 | 27,657 | 24,558 | 26,131        | 1,550  | 5,932  |
| 180     | 28,446 | 30,092 | 26,556 | 28,364        | 1,769  | 6,237  |
| 210     | 31,478 | 32,870 | 29,157 | 31,168        | 1,876  | 6,018  |
| 240     | 34,500 | 35,343 | 32,001 | 33,948        | 1,738  | 5,121  |
| 300     | 39,223 | 39,684 | 37,350 | 38,753        | 1,236  | 3,189  |
| 360     | 43,351 | 43,282 | 41,521 | 42,718        | 1,037  | 2,428  |
| 420     | 46,891 | 47,434 | 45,526 | 46,617        | 0,983  | 2,108  |
| 480     | 50,834 | 49,854 | 49,083 | 49,924        | 0,878  | 1,758  |
| 600     | 53,916 | 52,828 | 51,772 | 52,839        | 1,072  | 2,029  |
| 1200    | 73,696 | 71,559 | 70,978 | 72,078        | 1,432  | 1,986  |

Preglednica XXX: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v FP s pH 7,0,  $\beta=27,2 \text{ mmol/L}\Delta\text{pH}$  in  $\mu=0,105 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 5,475  | 4,834  | 4,707  | 4,662  | 4,919         | 0,378  | 7,679  |
| 30      | 8,329  | 7,565  | 7,306  | 7,188  | 7,597         | 0,513  | 6,751  |
| 45      | 10,763 | 9,963  | 9,578  | 9,391  | 9,924         | 0,608  | 6,128  |
| 60      | 12,906 | 12,189 | 11,649 | 11,553 | 12,074        | 0,621  | 5,143  |
| 75      | 14,975 | 14,151 | 13,585 | 13,519 | 14,058        | 0,674  | 4,797  |
| 90      | 16,880 | 15,882 | 15,387 | 15,261 | 15,853        | 0,736  | 4,642  |
| 110     | 19,296 | 18,137 | 17,767 | 17,511 | 18,178        | 0,789  | 4,338  |
| 140     | 22,641 | 21,160 | 20,780 | 20,596 | 21,294        | 0,928  | 4,359  |
| 165     | 25,303 | 23,825 | 23,196 | 23,033 | 23,839        | 1,034  | 4,338  |
| 180     | 27,681 | 26,137 | 25,356 | 25,338 | 26,128        | 1,100  | 4,212  |
| 210     | 30,765 | 28,867 | 28,050 | 28,107 | 28,947        | 1,268  | 4,380  |
| 240     | 34,005 | 31,430 | 30,609 | 30,683 | 31,682        | 1,593  | 5,027  |
| 300     | 39,781 | 36,042 | 35,220 | 36,215 | 36,815        | 2,025  | 5,500  |
| 360     | 43,906 | 40,926 | 41,707 | 40,025 | 41,641        | 1,659  | 3,984  |
| 420     | 48,741 | 45,279 | 44,669 | 44,250 | 45,735        | 2,048  | 4,478  |
| 480     | 52,676 | 49,309 | 48,205 | 47,729 | 49,480        | 2,231  | 4,509  |
| 600     | 56,154 | 52,427 | 51,575 | 51,332 | 52,872        | 2,238  | 4,232  |
| 1200    | 84,118 | 76,054 | 76,694 | 75,702 | 78,142        | 4,005  | 5,126  |

Preglednica XXXI: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 5,0,  $\beta=25,0 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,031 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 1,252  | 1,132  | 1,137  | 1,365  | 1,219         | 0,113  | 9,275  |
| 30      | 1,760  | 1,738  | 1,746  | 1,975  | 1,777         | 0,142  | 8,012  |
| 45      | 2,138  | 2,182  | 2,193  | 2,486  | 2,205         | 0,200  | 9,059  |
| 60      | 2,452  | 2,498  | 2,510  | 2,899  | 2,561         | 0,230  | 8,969  |
| 75      | 2,765  | 2,906  | 2,920  | 3,247  | 2,875         | 0,282  | 9,797  |
| 90      | 3,044  | 3,094  | 3,109  | 3,624  | 3,132         | 0,358  | 11,424 |
| 110     | 3,322  | 3,343  | 3,359  | 3,906  | 3,404         | 0,361  | 10,593 |
| 140     | 3,722  | 3,714  | 3,732  | 4,342  | 3,798         | 0,389  | 10,243 |
| 165     | 4,059  | 3,991  | 4,010  | 4,713  | 4,114         | 0,430  | 10,459 |
| 180     | 4,332  | 4,266  | 4,287  | 5,021  | 4,381         | 0,466  | 10,636 |
| 210     | 4,696  | 4,540  | 4,562  | 5,358  | 4,701         | 0,483  | 10,276 |
| 240     | 5,087  | 4,874  | 4,897  | 5,663  | 5,026         | 0,493  | 9,818  |
| 300     | 5,746  | 5,476  | 5,502  | 6,270  | 5,628         | 0,522  | 9,274  |
| 360     | 6,401  | 6,135  | 6,165  | 6,843  | 6,227         | 0,549  | 8,824  |
| 420     | 7,023  | 6,732  | 6,764  | 7,412  | 6,808         | 0,569  | 8,365  |
| 480     | 7,613  | 7,325  | 7,359  | 7,949  | 7,363         | 0,590  | 8,015  |
| 600     | 8,199  | 7,885  | 7,922  | 8,454  | 7,886         | 0,631  | 8,006  |
| 1200    | 13,562 | 12,430 | 12,489 | 13,146 | 12,736        | 0,776  | 6,093  |

Preglednica XXXII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 5,0,  $\beta=27,2 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,035 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 1,306  | 1,220  | 1,382  | 1,303         | 0,081  | 6,199  |
| 30      | 1,873  | 1,728  | 2,017  | 1,872         | 0,145  | 7,723  |
| 45      | 2,342  | 2,138  | 2,459  | 2,313         | 0,163  | 7,034  |
| 60      | 2,716  | 2,483  | 2,899  | 2,699         | 0,209  | 7,729  |
| 75      | 3,057  | 2,826  | 3,243  | 3,042         | 0,209  | 6,863  |
| 90      | 3,335  | 3,106  | 3,616  | 3,352         | 0,256  | 7,628  |
| 110     | 3,672  | 3,384  | 3,957  | 3,671         | 0,286  | 7,802  |
| 140     | 4,130  | 3,814  | 4,450  | 4,131         | 0,318  | 7,686  |
| 165     | 4,464  | 4,059  | 4,787  | 4,437         | 0,364  | 8,215  |
| 180     | 4,555  | 4,303  | 4,939  | 4,599         | 0,320  | 6,968  |
| 210     | 4,945  | 4,666  | 5,272  | 4,961         | 0,304  | 6,120  |
| 240     | 5,184  | 5,027  | 5,574  | 5,262         | 0,282  | 5,351  |
| 300     | 5,779  | 5,716  | 6,233  | 5,909         | 0,283  | 4,782  |
| 360     | 6,340  | 6,341  | 7,039  | 6,573         | 0,403  | 6,132  |
| 420     | 6,899  | 6,933  | 7,751  | 7,194         | 0,482  | 6,702  |
| 480     | 7,396  | 7,464  | 8,311  | 7,724         | 0,510  | 6,604  |
| 600     | 7,891  | 8,021  | 8,781  | 8,231         | 0,481  | 5,844  |
| 1200    | 12,432 | 12,858 | 13,901 | 13,064        | 0,755  | 5,782  |

Preglednica XXXIII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 5,0,  $\beta=27,2 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,151 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | P4 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 1,340  | 1,402  | 1,536  | 1,480  | 1,440         | 0,086  | 6,004  |
| 30      | 1,937  | 2,062  | 2,168  | 2,147  | 2,079         | 0,105  | 5,049  |
| 45      | 2,437  | 2,500  | 2,639  | 2,558  | 2,534         | 0,086  | 3,393  |
| 60      | 2,873  | 2,874  | 3,108  | 2,935  | 2,947         | 0,111  | 3,772  |
| 75      | 3,245  | 3,276  | 3,420  | 3,310  | 3,312         | 0,076  | 2,301  |
| 90      | 3,645  | 3,553  | 3,760  | 3,590  | 3,637         | 0,090  | 2,482  |
| 110     | 4,074  | 3,890  | 4,099  | 3,930  | 3,998         | 0,103  | 2,588  |
| 140     | 4,592  | 4,317  | 4,650  | 4,392  | 4,488         | 0,159  | 3,537  |
| 165     | 4,926  | 4,650  | 4,955  | 4,760  | 4,823         | 0,143  | 2,975  |
| 180     | 5,227  | 4,680  | 5,318  | 5,003  | 5,057         | 0,284  | 5,616  |
| 210     | 5,557  | 5,040  | 5,710  | 5,367  | 5,419         | 0,289  | 5,328  |
| 240     | 5,916  | 5,369  | 6,070  | 5,698  | 5,763         | 0,304  | 5,275  |
| 300     | 6,509  | 5,962  | 6,697  | 6,238  | 6,352         | 0,321  | 5,047  |
| 360     | 7,041  | 6,494  | 7,231  | 6,745  | 6,878         | 0,325  | 4,721  |
| 420     | 7,540  | 7,169  | 7,732  | 7,220  | 7,415         | 0,268  | 3,610  |
| 480     | 8,008  | 7,578  | 8,202  | 7,574  | 7,840         | 0,316  | 4,024  |
| 600     | 8,473  | 7,956  | 8,640  | 7,955  | 8,256         | 0,354  | 4,282  |
| 1200    | 12,085 | 11,220 | 12,513 | 11,253 | 11,768        | 0,638  | 5,423  |

Preglednica XXXIV: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 5,0,  $\beta=27,2 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,203 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 1,600  | 1,379  | 1,477  | 1,485         | 0,111  | 7,480  |
| 30      | 2,281  | 2,057  | 2,219  | 2,186         | 0,116  | 5,287  |
| 45      | 2,834  | 2,578  | 2,681  | 2,698         | 0,129  | 4,778  |
| 60      | 3,232  | 2,975  | 3,109  | 3,106         | 0,129  | 4,143  |
| 75      | 3,628  | 3,370  | 3,536  | 3,511         | 0,131  | 3,729  |
| 90      | 3,962  | 3,642  | 3,930  | 3,844         | 0,176  | 4,583  |
| 110     | 4,203  | 4,032  | 4,261  | 4,165         | 0,119  | 2,855  |
| 140     | 4,682  | 4,481  | 4,711  | 4,625         | 0,126  | 2,715  |
| 165     | 4,981  | 4,748  | 5,010  | 4,913         | 0,143  | 2,914  |
| 180     | 5,396  | 5,192  | 5,484  | 5,358         | 0,150  | 2,798  |
| 210     | 5,839  | 5,545  | 5,868  | 5,751         | 0,179  | 3,106  |
| 240     | 6,015  | 5,809  | 6,338  | 6,054         | 0,267  | 4,408  |
| 300     | 6,628  | 6,362  | 6,835  | 6,608         | 0,237  | 3,587  |
| 360     | 7,093  | 6,825  | 7,387  | 7,102         | 0,281  | 3,955  |
| 420     | 7,555  | 7,286  | 7,878  | 7,573         | 0,296  | 3,914  |
| 480     | 7,986  | 7,687  | 8,338  | 8,004         | 0,326  | 4,070  |
| 600     | 8,415  | 8,086  | 8,795  | 8,432         | 0,355  | 4,210  |
| 1200    | 11,911 | 11,656 | 12,761 | 12,110        | 0,579  | 4,779  |

Preglednica XXXV: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 5,5,  $\beta=14,1 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,040 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 2,889  | 3,020  | 3,088  | 2,999         | 0,101  | 3,383  |
| 30      | 4,199  | 4,822  | 4,943  | 4,655         | 0,399  | 8,569  |
| 45      | 5,317  | 6,111  | 6,342  | 5,923         | 0,538  | 9,078  |
| 60      | 6,244  | 7,175  | 7,545  | 6,988         | 0,670  | 9,594  |
| 75      | 7,074  | 8,139  | 8,553  | 7,922         | 0,763  | 9,633  |
| 90      | 7,869  | 9,006  | 9,430  | 8,768         | 0,807  | 9,208  |
| 110     | 8,903  | 10,054 | 10,458 | 9,805         | 0,807  | 8,231  |
| 140     | 10,295 | 11,494 | 11,854 | 11,214        | 0,816  | 7,278  |
| 165     | 11,439 | 12,561 | 12,933 | 12,311        | 0,778  | 6,318  |
| 180     | 12,427 | 13,562 | 13,792 | 13,260        | 0,731  | 5,511  |
| 210     | 13,797 | 14,738 | 14,983 | 14,506        | 0,626  | 4,314  |
| 240     | 15,101 | 15,758 | 16,045 | 15,635        | 0,484  | 3,095  |
| 300     | 17,606 | 17,877 | 17,948 | 17,810        | 0,180  | 1,012  |
| 360     | 19,893 | 19,807 | 19,690 | 19,796        | 0,102  | 0,516  |
| 420     | 21,992 | 21,578 | 21,243 | 21,605        | 0,375  | 1,737  |
| 480     | 23,877 | 23,223 | 22,758 | 23,286        | 0,562  | 2,414  |
| 600     | 25,550 | 24,625 | 23,822 | 24,666        | 0,865  | 3,506  |
| 1200    | 35,688 | 35,152 | 36,176 | 35,672        | 0,512  | 1,436  |

Preglednica XXXVI: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=2,0 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,016 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 6,021  | 6,029  | 6,071  | 6,040         | 0,027  | 0,449  |
| 30      | 9,267  | 9,322  | 9,638  | 9,409         | 0,200  | 2,128  |
| 45      | 11,807 | 12,012 | 12,222 | 12,013        | 0,208  | 1,728  |
| 60      | 14,146 | 14,411 | 14,483 | 14,347        | 0,177  | 1,234  |
| 75      | 16,350 | 16,614 | 16,609 | 16,524        | 0,151  | 0,913  |
| 90      | 18,326 | 18,714 | 18,540 | 18,527        | 0,194  | 1,049  |
| 110     | 20,814 | 21,258 | 21,041 | 21,038        | 0,222  | 1,055  |
| 140     | 24,176 | 24,693 | 24,529 | 24,466        | 0,264  | 1,080  |
| 165     | 26,912 | 27,360 | 27,246 | 27,173        | 0,233  | 0,857  |
| 180     | 29,211 | 29,745 | 29,467 | 29,474        | 0,267  | 0,908  |
| 210     | 32,499 | 32,809 | 33,479 | 32,929        | 0,501  | 1,520  |
| 240     | 35,791 | 35,907 | 36,004 | 35,901        | 0,107  | 0,297  |
| 300     | 40,404 | 41,189 | 41,470 | 41,021        | 0,552  | 1,347  |
| 360     | 45,141 | 46,150 | 45,879 | 45,723        | 0,522  | 1,142  |
| 420     | 49,705 | 49,924 | 50,410 | 50,013        | 0,361  | 0,721  |
| 480     | 53,512 | 53,678 | 54,771 | 53,987        | 0,684  | 1,267  |
| 600     | 56,862 | 58,129 | 58,096 | 57,696        | 0,722  | 1,252  |
| 1200    | 83,078 | 82,546 | 83,894 | 83,173        | 0,679  | 0,816  |

Preglednica XXXVII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=2,0$  mmol/LΔpH in  $\mu=0,019$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 5,347  | 5,128  | 5,781  | 5,419         | 0,332  | 6,133  |
| 30      | 8,564  | 8,159  | 8,229  | 8,318         | 0,216  | 2,602  |
| 45      | 11,206 | 10,616 | 10,633 | 10,818        | 0,336  | 3,105  |
| 60      | 13,402 | 12,812 | 12,870 | 13,028        | 0,325  | 2,495  |
| 75      | 15,401 | 14,843 | 15,002 | 15,082        | 0,288  | 1,907  |
| 90      | 17,238 | 16,772 | 17,155 | 17,055        | 0,249  | 1,458  |
| 110     | 19,582 | 19,208 | 19,663 | 19,484        | 0,243  | 1,245  |
| 140     | 22,914 | 22,572 | 23,071 | 22,852        | 0,256  | 1,118  |
| 165     | 25,536 | 25,224 | 25,735 | 25,498        | 0,258  | 1,010  |
| 180     | 27,904 | 27,653 | 27,662 | 27,740        | 0,142  | 0,513  |
| 210     | 30,117 | 30,999 | 30,245 | 30,454        | 0,477  | 1,567  |
| 240     | 33,379 | 33,670 | 33,522 | 33,524        | 0,145  | 0,433  |
| 300     | 38,690 | 38,687 | 38,561 | 38,646        | 0,074  | 0,191  |
| 360     | 43,385 | 43,824 | 43,130 | 43,446        | 0,351  | 0,807  |
| 420     | 47,909 | 47,911 | 47,528 | 47,783        | 0,220  | 0,461  |
| 480     | 51,537 | 51,976 | 51,465 | 51,660        | 0,277  | 0,535  |
| 600     | 55,146 | 55,297 | 55,091 | 55,178        | 0,107  | 0,194  |
| 1200    | 82,424 | 81,866 | 81,253 | 81,848        | 0,586  | 0,716  |

Preglednica XXXVIII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=2,0$  mmol/LΔpH in  $\mu=0,060$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 4,581  | 4,825  | 4,728  | 4,711         | 0,123  | 2,615  |
| 30      | 7,078  | 7,368  | 7,317  | 7,255         | 0,155  | 2,134  |
| 45      | 9,349  | 9,683  | 9,521  | 9,517         | 0,167  | 1,756  |
| 60      | 11,302 | 11,617 | 11,559 | 11,493        | 0,167  | 1,457  |
| 75      | 13,215 | 13,358 | 13,433 | 13,335        | 0,110  | 0,828  |
| 90      | 14,998 | 14,999 | 15,205 | 15,067        | 0,120  | 0,794  |
| 110     | 17,312 | 17,024 | 17,456 | 17,264        | 0,220  | 1,272  |
| 140     | 20,452 | 19,851 | 20,480 | 20,261        | 0,355  | 1,754  |
| 165     | 22,832 | 22,005 | 22,888 | 22,575        | 0,494  | 2,189  |
| 180     | 25,051 | 24,118 | 24,953 | 24,707        | 0,513  | 2,074  |
| 210     | 27,729 | 26,546 | 27,603 | 27,293        | 0,650  | 2,381  |
| 240     | 30,575 | 28,902 | 30,062 | 29,846        | 0,857  | 2,872  |
| 300     | 35,380 | 33,653 | 35,047 | 34,693        | 0,916  | 2,642  |
| 360     | 40,305 | 37,586 | 39,442 | 39,111        | 1,389  | 3,552  |
| 420     | 44,050 | 41,788 | 43,231 | 43,023        | 1,146  | 2,663  |
| 480     | 47,632 | 45,390 | 46,565 | 46,529        | 1,121  | 2,410  |
| 600     | 50,197 | 48,257 | 49,160 | 49,204        | 0,971  | 1,973  |
| 1200    | 75,990 | 73,914 | 75,157 | 75,020        | 1,045  | 1,393  |

Preglednica XXXIX: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=2,0$  mmol/LApH in  $\mu=0,098$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 4,284  | 4,165  | 4,235  | 4,228         | 0,060  | 1,418  |
| 30      | 6,719  | 6,661  | 6,641  | 6,674         | 0,040  | 0,605  |
| 45      | 8,858  | 8,834  | 8,632  | 8,775         | 0,125  | 1,419  |
| 60      | 10,705 | 10,749 | 10,581 | 10,679        | 0,087  | 0,818  |
| 75      | 12,387 | 12,501 | 12,366 | 12,418        | 0,073  | 0,584  |
| 90      | 14,029 | 14,152 | 13,928 | 14,036        | 0,112  | 0,799  |
| 110     | 16,063 | 16,159 | 15,939 | 16,054        | 0,111  | 0,688  |
| 140     | 18,946 | 18,973 | 18,667 | 18,862        | 0,170  | 0,899  |
| 165     | 21,264 | 21,201 | 20,838 | 21,101        | 0,230  | 1,090  |
| 180     | 23,145 | 23,117 | 22,697 | 22,987        | 0,251  | 1,092  |
| 210     | 25,681 | 25,560 | 25,114 | 25,452        | 0,299  | 1,173  |
| 240     | 28,053 | 27,782 | 27,370 | 27,735        | 0,344  | 1,241  |
| 300     | 31,852 | 31,589 | 31,036 | 31,492        | 0,416  | 1,322  |
| 360     | 36,159 | 35,693 | 35,000 | 35,617        | 0,583  | 1,638  |
| 420     | 39,852 | 38,754 | 38,796 | 39,134        | 0,622  | 1,590  |
| 480     | 43,379 | 42,814 | 42,137 | 42,776        | 0,622  | 1,454  |
| 600     | 46,593 | 45,842 | 45,892 | 46,109        | 0,420  | 0,911  |
| 1200    | 71,300 | 70,796 | 70,070 | 70,722        | 0,618  | 0,874  |

Preglednica XL: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=2,0$  mmol/LApH in  $\mu=0,175$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,394  | 3,352  | 3,424  | 3,390         | 0,036  | 1,066  |
| 30      | 5,516  | 5,468  | 5,647  | 5,544         | 0,093  | 1,679  |
| 45      | 7,322  | 7,298  | 7,610  | 7,410         | 0,174  | 2,348  |
| 60      | 8,996  | 8,967  | 9,377  | 9,113         | 0,229  | 2,512  |
| 75      | 10,571 | 10,476 | 10,981 | 10,676        | 0,268  | 2,512  |
| 90      | 12,018 | 11,918 | 12,454 | 12,130        | 0,285  | 2,348  |
| 110     | 13,906 | 13,681 | 14,224 | 13,937        | 0,273  | 1,957  |
| 140     | 16,412 | 16,178 | 16,775 | 16,455        | 0,301  | 1,826  |
| 165     | 18,370 | 18,160 | 18,708 | 18,412        | 0,277  | 1,502  |
| 180     | 20,082 | 19,748 | 20,330 | 20,053        | 0,292  | 1,457  |
| 210     | 22,225 | 21,914 | 22,512 | 22,217        | 0,300  | 1,348  |
| 240     | 24,298 | 23,922 | 24,534 | 24,251        | 0,309  | 1,273  |
| 300     | 27,958 | 27,512 | 28,231 | 27,900        | 0,363  | 1,301  |
| 360     | 31,142 | 30,311 | 31,561 | 31,005        | 0,636  | 2,051  |
| 420     | 34,590 | 33,892 | 35,072 | 34,518        | 0,593  | 1,719  |
| 480     | 37,448 | 36,883 | 38,273 | 37,535        | 0,699  | 1,862  |
| 600     | 40,433 | 39,858 | 41,312 | 40,534        | 0,732  | 1,806  |
| 1200    | 64,746 | 64,092 | 64,520 | 64,453        | 0,332  | 0,515  |

Preglednica XLI: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=5,6$  mmol/LApH in  $\mu=0,045$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 5,121  | 4,887  | 5,064  | 5,024         | 0,122  | 2,434  |
| 30      | 7,794  | 7,842  | 8,049  | 7,895         | 0,135  | 1,715  |
| 45      | 10,235 | 10,150 | 10,508 | 10,298        | 0,187  | 1,815  |
| 60      | 12,539 | 12,163 | 12,668 | 12,457        | 0,262  | 2,106  |
| 75      | 14,522 | 14,041 | 14,687 | 14,417        | 0,335  | 2,327  |
| 90      | 16,432 | 15,847 | 16,546 | 16,275        | 0,375  | 2,305  |
| 110     | 18,854 | 18,015 | 18,955 | 18,608        | 0,516  | 2,773  |
| 140     | 22,118 | 21,066 | 22,441 | 21,875        | 0,719  | 3,286  |
| 165     | 24,697 | 23,457 | 24,856 | 24,336        | 0,766  | 3,146  |
| 180     | 26,990 | 25,439 | 26,919 | 26,450        | 0,876  | 3,311  |
| 210     | 29,843 | 28,169 | 29,799 | 29,270        | 0,954  | 3,258  |
| 240     | 33,516 | 30,704 | 32,511 | 32,244        | 1,425  | 4,419  |
| 300     | 37,674 | 35,386 | 37,664 | 36,908        | 1,318  | 3,572  |
| 360     | 42,845 | 38,132 | 41,885 | 40,954        | 2,491  | 6,081  |
| 420     | 46,812 | 42,141 | 45,483 | 44,812        | 2,407  | 5,372  |
| 480     | 50,027 | 45,241 | 49,062 | 48,110        | 2,531  | 5,261  |
| 600     | 54,388 | 49,059 | 52,770 | 52,073        | 2,732  | 5,246  |
| 1200    | 81,564 | 75,641 | 75,191 | 77,465        | 3,557  | 4,591  |

Preglednica XLII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=6,3$  mmol/LApH in  $\mu=0,051$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 4,623  | 4,696  | 4,874  | 4,731         | 0,129  | 2,725  |
| 30      | 7,257  | 7,215  | 7,451  | 7,308         | 0,126  | 1,718  |
| 45      | 9,207  | 9,320  | 9,551  | 9,359         | 0,175  | 1,873  |
| 60      | 10,875 | 11,075 | 11,426 | 11,125        | 0,279  | 2,507  |
| 75      | 12,443 | 12,698 | 13,077 | 12,739        | 0,319  | 2,502  |
| 90      | 13,943 | 14,192 | 14,750 | 14,295        | 0,413  | 2,889  |
| 110     | 15,764 | 16,072 | 16,686 | 16,174        | 0,469  | 2,903  |
| 140     | 18,408 | 18,635 | 19,366 | 18,803        | 0,501  | 2,662  |
| 165     | 20,387 | 20,646 | 21,462 | 20,832        | 0,561  | 2,694  |
| 180     | 22,091 | 22,347 | 23,190 | 22,543        | 0,575  | 2,550  |
| 210     | 24,401 | 24,574 | 25,472 | 24,816        | 0,575  | 2,316  |
| 240     | 26,524 | 26,671 | 27,535 | 26,910        | 0,546  | 2,031  |
| 300     | 30,481 | 30,514 | 31,664 | 30,886        | 0,674  | 2,181  |
| 360     | 34,364 | 34,458 | 35,309 | 34,711        | 0,520  | 1,499  |
| 420     | 37,798 | 37,946 | 38,790 | 38,178        | 0,535  | 1,401  |
| 480     | 41,214 | 41,126 | 41,819 | 41,386        | 0,378  | 0,912  |
| 600     | 44,327 | 44,144 | 44,832 | 44,434        | 0,356  | 0,802  |
| 1200    | 67,130 | 67,733 | 66,710 | 67,191        | 0,514  | 0,765  |

Preglednica XLIII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=6,3$  mmol/LApH in  $\mu=0,060$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 4,619  | 4,863  | 4,952  | 4,811         | 0,172  | 3,584  |
| 30      | 6,776  | 7,282  | 7,480  | 7,179         | 0,363  | 5,054  |
| 45      | 8,985  | 9,467  | 9,612  | 9,355         | 0,329  | 3,513  |
| 60      | 10,687 | 11,295 | 11,418 | 11,133        | 0,391  | 3,516  |
| 75      | 12,288 | 12,956 | 13,025 | 12,756        | 0,407  | 3,192  |
| 90      | 13,789 | 14,547 | 14,529 | 14,288        | 0,433  | 3,029  |
| 110     | 15,678 | 16,502 | 16,401 | 16,193        | 0,449  | 2,773  |
| 140     | 18,316 | 19,218 | 18,976 | 18,836        | 0,467  | 2,479  |
| 165     | 20,397 | 21,306 | 20,951 | 20,884        | 0,458  | 2,194  |
| 180     | 21,927 | 22,772 | 22,425 | 22,374        | 0,425  | 1,899  |
| 210     | 24,254 | 25,112 | 24,624 | 24,663        | 0,430  | 1,744  |
| 240     | 26,421 | 27,258 | 26,659 | 26,779        | 0,431  | 1,609  |
| 300     | 30,201 | 30,444 | 30,376 | 30,340        | 0,126  | 0,414  |
| 360     | 32,668 | 34,032 | 33,141 | 33,280        | 0,693  | 2,082  |
| 420     | 36,173 | 37,453 | 36,280 | 36,635        | 0,710  | 1,938  |
| 480     | 39,078 | 40,411 | 39,253 | 39,581        | 0,724  | 1,830  |
| 600     | 41,968 | 43,206 | 42,062 | 42,412        | 0,689  | 1,625  |
| 1200    | 62,802 | 65,735 | 63,283 | 63,940        | 1,573  | 2,460  |

Preglednica XLIV: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=6,3$  mmol/LApH in  $\mu=0,099$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,944  | 4,003  | 3,944  | 3,964         | 0,034  | 0,856  |
| 30      | 6,240  | 6,161  | 6,209  | 6,203         | 0,040  | 0,645  |
| 45      | 8,220  | 8,154  | 8,219  | 8,198         | 0,038  | 0,459  |
| 60      | 10,038 | 10,107 | 10,067 | 10,071        | 0,035  | 0,345  |
| 75      | 11,666 | 11,139 | 11,725 | 11,510        | 0,322  | 2,802  |
| 90      | 13,226 | 12,529 | 13,225 | 12,993        | 0,402  | 3,095  |
| 110     | 15,105 | 14,301 | 15,044 | 14,817        | 0,448  | 3,021  |
| 140     | 17,747 | 16,812 | 17,686 | 17,415        | 0,523  | 3,003  |
| 165     | 19,726 | 18,745 | 19,753 | 19,408        | 0,574  | 2,958  |
| 180     | 21,606 | 20,579 | 21,603 | 21,263        | 0,592  | 2,784  |
| 210     | 23,768 | 22,668 | 23,795 | 23,410        | 0,643  | 2,746  |
| 240     | 25,773 | 24,688 | 25,887 | 25,449        | 0,662  | 2,601  |
| 300     | 29,410 | 28,414 | 29,842 | 29,222        | 0,732  | 2,505  |
| 360     | 33,005 | 31,739 | 33,723 | 32,822        | 1,005  | 3,062  |
| 420     | 36,008 | 34,907 | 36,869 | 35,928        | 0,984  | 2,738  |
| 480     | 38,853 | 38,344 | 40,140 | 39,113        | 0,926  | 2,367  |
| 600     | 42,248 | 41,193 | 43,252 | 42,231        | 1,030  | 2,438  |
| 1200    | 62,929 | 61,878 | 65,239 | 63,349        | 1,719  | 2,714  |

Preglednica XLV: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=6,3$  mmol/LApH in  $\mu=0,130$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,698  | 3,808  | 3,823  | 3,776         | 0,069  | 1,814  |
| 30      | 5,676  | 5,949  | 5,894  | 5,840         | 0,145  | 2,476  |
| 45      | 7,402  | 7,745  | 7,652  | 7,599         | 0,177  | 2,333  |
| 60      | 8,908  | 9,379  | 9,189  | 9,159         | 0,237  | 2,590  |
| 75      | 10,376 | 10,855 | 10,629 | 10,620        | 0,240  | 2,256  |
| 90      | 11,748 | 12,234 | 12,061 | 12,014        | 0,246  | 2,049  |
| 110     | 13,409 | 13,933 | 13,753 | 13,698        | 0,266  | 1,943  |
| 140     | 15,711 | 16,276 | 16,116 | 16,034        | 0,291  | 1,816  |
| 165     | 17,472 | 18,105 | 17,996 | 17,858        | 0,338  | 1,894  |
| 180     | 19,137 | 19,807 | 19,808 | 19,584        | 0,387  | 1,977  |
| 210     | 21,257 | 21,938 | 21,930 | 21,709        | 0,391  | 1,800  |
| 240     | 23,107 | 23,855 | 23,954 | 23,639        | 0,463  | 1,960  |
| 300     | 26,556 | 27,292 | 27,665 | 27,171        | 0,564  | 2,077  |
| 360     | 29,803 | 30,556 | 31,430 | 30,596        | 0,814  | 2,661  |
| 420     | 32,931 | 33,699 | 34,702 | 33,777        | 0,888  | 2,630  |
| 480     | 35,759 | 36,683 | 37,815 | 36,753        | 1,030  | 2,802  |
| 600     | 38,290 | 39,227 | 40,630 | 39,383        | 1,178  | 2,990  |
| 1200    | 59,130 | 59,749 | 62,643 | 60,507        | 1,875  | 3,099  |

Preglednica XLVI: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=6,3$  mmol/LApH in  $\mu=0,176$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,369  | 3,365  | 3,257  | 3,330         | 0,064  | 1,910  |
| 30      | 5,381  | 5,361  | 5,214  | 5,319         | 0,091  | 1,716  |
| 45      | 7,168  | 7,069  | 6,883  | 7,040         | 0,144  | 2,049  |
| 60      | 8,700  | 8,644  | 8,329  | 8,558         | 0,200  | 2,336  |
| 75      | 10,194 | 10,119 | 9,706  | 10,006        | 0,263  | 2,625  |
| 90      | 11,558 | 11,464 | 10,954 | 11,325        | 0,325  | 2,871  |
| 110     | 13,248 | 13,136 | 12,680 | 13,022        | 0,301  | 2,311  |
| 140     | 15,529 | 15,526 | 14,970 | 15,342        | 0,322  | 2,100  |
| 165     | 17,410 | 17,362 | 16,798 | 17,190        | 0,341  | 1,981  |
| 180     | 18,985 | 19,069 | 18,468 | 18,840        | 0,326  | 1,728  |
| 210     | 20,964 | 21,154 | 20,395 | 20,838        | 0,395  | 1,894  |
| 240     | 22,904 | 22,990 | 22,254 | 22,716        | 0,403  | 1,773  |
| 300     | 26,471 | 26,408 | 25,599 | 26,159        | 0,486  | 1,860  |
| 360     | 29,326 | 29,486 | 28,809 | 29,207        | 0,354  | 1,211  |
| 420     | 32,653 | 32,174 | 31,718 | 32,181        | 0,467  | 1,452  |
| 480     | 35,673 | 34,928 | 34,172 | 34,924        | 0,750  | 2,149  |
| 600     | 38,248 | 37,379 | 36,757 | 37,461        | 0,749  | 1,999  |
| 1200    | 61,864 | 60,178 | 58,497 | 60,180        | 1,683  | 2,797  |

Preglednica XLVII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=10,0 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,081 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 4,255  | 4,481  | 4,697  | 4,478         | 0,221  | 4,936  |
| 30      | 6,431  | 6,613  | 7,063  | 6,702         | 0,325  | 4,855  |
| 45      | 8,259  | 8,485  | 9,071  | 8,605         | 0,419  | 4,868  |
| 60      | 9,988  | 10,316 | 10,788 | 10,364        | 0,402  | 3,880  |
| 75      | 11,436 | 11,922 | 12,310 | 11,889        | 0,438  | 3,681  |
| 90      | 12,787 | 13,427 | 13,731 | 13,315        | 0,482  | 3,619  |
| 110     | 14,370 | 15,200 | 15,453 | 15,007        | 0,566  | 3,774  |
| 140     | 16,598 | 17,723 | 17,808 | 17,376        | 0,675  | 3,886  |
| 165     | 18,430 | 19,659 | 19,755 | 19,281        | 0,738  | 3,830  |
| 180     | 19,989 | 21,344 | 21,237 | 20,857        | 0,754  | 3,613  |
| 210     | 21,948 | 23,469 | 23,345 | 22,920        | 0,845  | 3,685  |
| 240     | 23,780 | 25,433 | 25,261 | 24,825        | 0,909  | 3,660  |
| 300     | 27,195 | 29,135 | 28,746 | 28,359        | 1,026  | 3,620  |
| 360     | 30,240 | 32,899 | 31,762 | 31,634        | 1,334  | 4,218  |
| 420     | 33,818 | 35,829 | 34,856 | 34,834        | 1,006  | 2,887  |
| 480     | 36,095 | 38,888 | 37,933 | 37,639        | 1,419  | 3,771  |
| 600     | 39,069 | 41,641 | 40,265 | 40,325        | 1,287  | 3,192  |
| 1200    | 59,626 | 63,256 | 62,484 | 61,789        | 1,912  | 3,095  |

Preglednica XLVIII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=10,0 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,098 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,786  | 3,901  | 3,422  | 3,703         | 0,250  | 6,753  |
| 30      | 5,893  | 6,203  | 5,300  | 5,799         | 0,459  | 7,917  |
| 45      | 7,594  | 8,098  | 6,927  | 7,540         | 0,587  | 7,786  |
| 60      | 9,135  | 9,769  | 8,307  | 9,070         | 0,733  | 8,087  |
| 75      | 10,548 | 11,190 | 9,589  | 10,443        | 0,806  | 7,716  |
| 90      | 11,864 | 12,514 | 10,806 | 11,728        | 0,862  | 7,351  |
| 110     | 13,560 | 14,160 | 12,282 | 13,334        | 0,959  | 7,193  |
| 140     | 15,899 | 16,393 | 14,368 | 15,553        | 1,056  | 6,790  |
| 165     | 17,725 | 18,170 | 16,033 | 17,310        | 1,127  | 6,513  |
| 180     | 19,278 | 19,614 | 17,400 | 18,764        | 1,193  | 6,360  |
| 210     | 21,288 | 21,578 | 19,279 | 20,715        | 1,252  | 6,045  |
| 240     | 23,173 | 23,560 | 21,005 | 22,579        | 1,377  | 6,100  |
| 300     | 26,632 | 26,750 | 24,266 | 25,883        | 1,402  | 5,415  |
| 360     | 29,833 | 30,171 | 27,254 | 29,086        | 1,596  | 5,486  |
| 420     | 33,113 | 33,327 | 29,789 | 32,077        | 1,984  | 6,184  |
| 480     | 35,809 | 35,752 | 32,745 | 34,769        | 1,753  | 5,041  |
| 600     | 38,630 | 38,022 | 35,125 | 37,259        | 1,873  | 5,028  |
| 1200    | 59,677 | 57,920 | 56,045 | 57,880        | 1,816  | 3,138  |

Preglednica XLIX: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=15,0 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,130 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,435  | 3,450  | 3,331  | 3,405         | 0,065  | 1,913  |
| 30      | 5,312  | 5,304  | 5,173  | 5,263         | 0,078  | 1,478  |
| 45      | 6,934  | 6,934  | 6,572  | 6,813         | 0,209  | 3,068  |
| 60      | 8,426  | 8,218  | 7,839  | 8,161         | 0,297  | 3,645  |
| 75      | 9,789  | 9,496  | 8,977  | 9,421         | 0,411  | 4,365  |
| 90      | 11,176 | 10,707 | 10,049 | 10,644        | 0,566  | 5,321  |
| 110     | 12,675 | 12,243 | 11,358 | 12,092        | 0,672  | 5,555  |
| 140     | 14,823 | 14,311 | 13,205 | 14,113        | 0,827  | 5,859  |
| 165     | 16,515 | 15,920 | 14,621 | 15,685        | 0,968  | 6,174  |
| 180     | 17,991 | 17,314 | 15,940 | 17,082        | 1,045  | 6,118  |
| 210     | 19,811 | 19,113 | 17,520 | 18,815        | 1,174  | 6,242  |
| 240     | 21,535 | 20,756 | 19,003 | 20,431        | 1,297  | 6,347  |
| 300     | 24,702 | 23,791 | 22,041 | 23,511        | 1,352  | 5,751  |
| 360     | 27,563 | 26,607 | 24,711 | 26,293        | 1,451  | 5,520  |
| 420     | 29,787 | 28,581 | 27,221 | 28,530        | 1,284  | 4,501  |
| 480     | 32,646 | 31,022 | 29,090 | 30,919        | 1,780  | 5,758  |
| 600     | 35,063 | 33,878 | 31,688 | 33,543        | 1,712  | 5,105  |
| 1200    | 54,433 | 54,327 | 50,815 | 53,192        | 2,059  | 3,871  |

Preglednica L: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v AP s pH 6,0,  $\beta=15,0 \text{ mmol/LApH}$  in  $\mu=0,175 \text{ M}$  v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 2,976  | 3,156  | 3,155  | 3,096         | 0,103  | 3,341  |
| 30      | 4,879  | 5,186  | 5,135  | 5,067         | 0,165  | 3,248  |
| 45      | 6,436  | 6,865  | 6,828  | 6,710         | 0,237  | 3,539  |
| 60      | 7,834  | 8,318  | 8,206  | 8,119         | 0,254  | 3,124  |
| 75      | 9,043  | 9,672  | 9,485  | 9,400         | 0,323  | 3,439  |
| 90      | 10,185 | 10,927 | 10,637 | 10,583        | 0,374  | 3,533  |
| 110     | 11,591 | 12,480 | 12,174 | 12,082        | 0,452  | 3,739  |
| 140     | 13,496 | 14,510 | 14,184 | 14,063        | 0,518  | 3,682  |
| 165     | 15,005 | 16,107 | 15,795 | 15,636        | 0,568  | 3,632  |
| 180     | 16,390 | 17,606 | 17,190 | 17,062        | 0,618  | 3,624  |
| 210     | 18,030 | 19,396 | 18,991 | 18,806        | 0,701  | 3,730  |
| 240     | 19,633 | 21,057 | 20,783 | 20,491        | 0,756  | 3,688  |
| 300     | 22,966 | 24,184 | 24,172 | 23,774        | 0,700  | 2,944  |
| 360     | 25,993 | 27,090 | 27,426 | 26,836        | 0,750  | 2,793  |
| 420     | 28,717 | 29,717 | 29,391 | 29,275        | 0,510  | 1,742  |
| 480     | 30,970 | 31,139 | 32,984 | 31,698        | 1,117  | 3,525  |
| 600     | 33,664 | 32,872 | 35,843 | 34,126        | 1,539  | 4,508  |
| 1200    | 54,115 | 52,974 | 57,200 | 54,763        | 4,445  | 7,925  |

Preglednica LI: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v MP s pH 6,0,  $\beta=2,0$  mmol/LApH in  $\mu=0,020$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 5,516  | 5,362  | 5,329  | 5,402         | 0,100  | 1,845  |
| 30      | 8,515  | 8,247  | 8,180  | 8,314         | 0,177  | 2,128  |
| 45      | 11,063 | 10,898 | 10,658 | 10,873        | 0,203  | 1,871  |
| 60      | 13,311 | 13,202 | 12,944 | 13,152        | 0,188  | 1,432  |
| 75      | 15,411 | 15,304 | 15,051 | 15,255        | 0,185  | 1,214  |
| 90      | 17,383 | 17,311 | 17,062 | 17,252        | 0,168  | 0,976  |
| 110     | 19,831 | 19,721 | 19,582 | 19,711        | 0,124  | 0,631  |
| 140     | 23,406 | 23,115 | 23,066 | 23,196        | 0,183  | 0,790  |
| 165     | 25,904 | 25,824 | 25,863 | 25,864        | 0,040  | 0,156  |
| 180     | 28,209 | 28,260 | 28,244 | 28,238        | 0,026  | 0,093  |
| 210     | 31,309 | 31,198 | 31,319 | 31,275        | 0,067  | 0,216  |
| 240     | 34,043 | 33,955 | 34,370 | 34,123        | 0,218  | 0,640  |
| 300     | 39,219 | 39,069 | 39,684 | 39,324        | 0,321  | 0,816  |
| 360     | 44,077 | 43,749 | 44,685 | 44,170        | 0,475  | 1,075  |
| 420     | 48,350 | 48,187 | 49,107 | 48,548        | 0,491  | 1,011  |
| 480     | 52,377 | 51,914 | 53,285 | 52,526        | 0,697  | 1,328  |
| 600     | 56,052 | 55,665 | 57,089 | 56,269        | 0,736  | 1,309  |
| 1200    | 83,315 | 82,766 | 85,440 | 83,840        | 1,412  | 1,684  |

Preglednica LII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v MP s pH 6,0,  $\beta=6,3$  mmol/LApH in  $\mu=0,062$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 4,692  | 4,647  | 4,637  | 4,659         | 0,029  | 0,622  |
| 30      | 7,266  | 7,159  | 7,289  | 7,238         | 0,069  | 0,957  |
| 45      | 9,552  | 9,284  | 9,477  | 9,438         | 0,138  | 1,461  |
| 60      | 11,463 | 11,188 | 11,463 | 11,371        | 0,159  | 1,395  |
| 75      | 13,179 | 12,863 | 13,315 | 13,119        | 0,232  | 1,767  |
| 90      | 14,838 | 14,520 | 15,044 | 14,801        | 0,264  | 1,783  |
| 110     | 16,923 | 16,527 | 17,169 | 16,873        | 0,324  | 1,919  |
| 140     | 19,804 | 19,319 | 20,030 | 19,718        | 0,363  | 1,842  |
| 165     | 22,010 | 21,482 | 22,300 | 21,931        | 0,415  | 1,891  |
| 180     | 23,759 | 23,244 | 24,179 | 23,727        | 0,468  | 1,973  |
| 210     | 26,282 | 25,643 | 26,453 | 26,126        | 0,427  | 1,635  |
| 240     | 28,520 | 27,983 | 28,852 | 28,451        | 0,439  | 1,542  |
| 300     | 32,728 | 32,072 | 33,169 | 32,656        | 0,552  | 1,692  |
| 360     | 36,570 | 35,903 | 37,020 | 36,497        | 0,562  | 1,540  |
| 420     | 40,113 | 39,207 | 40,390 | 39,903        | 0,618  | 1,550  |
| 480     | 43,352 | 42,458 | 43,741 | 43,184        | 0,658  | 1,523  |
| 600     | 46,318 | 45,379 | 46,451 | 46,049        | 0,584  | 1,269  |
| 1200    | 69,795 | 67,413 | 69,089 | 68,766        | 1,223  | 1,779  |

Preglednica LIII: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v MP s pH 6,0,  $\beta=10,0$  mmol/LΔpH in  $\mu=0,101$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 4,032  | 4,057  | 4,037  | 4,042         | 0,013  | 0,325  |
| 30      | 6,176  | 6,482  | 6,113  | 6,257         | 0,197  | 3,153  |
| 45      | 7,922  | 8,201  | 7,915  | 8,013         | 0,163  | 2,034  |
| 60      | 9,453  | 9,769  | 9,596  | 9,606         | 0,158  | 1,648  |
| 75      | 10,855 | 11,274 | 11,110 | 11,079        | 0,211  | 1,905  |
| 90      | 12,166 | 12,649 | 12,663 | 12,492        | 0,283  | 2,266  |
| 110     | 13,839 | 14,398 | 14,502 | 14,246        | 0,356  | 2,500  |
| 140     | 16,103 | 16,907 | 16,953 | 16,654        | 0,478  | 2,871  |
| 165     | 17,869 | 18,850 | 18,882 | 18,534        | 0,576  | 3,107  |
| 180     | 19,399 | 20,526 | 20,512 | 20,145        | 0,647  | 3,211  |
| 210     | 21,445 | 22,795 | 22,646 | 22,295        | 0,740  | 3,319  |
| 240     | 23,238 | 24,825 | 24,339 | 24,134        | 0,813  | 3,370  |
| 300     | 26,652 | 28,477 | 28,312 | 27,814        | 1,010  | 3,630  |
| 360     | 29,843 | 31,992 | 31,706 | 31,180        | 1,167  | 3,744  |
| 420     | 32,981 | 35,034 | 34,765 | 34,260        | 1,116  | 3,257  |
| 480     | 36,604 | 37,961 | 37,719 | 37,428        | 0,724  | 1,934  |
| 600     | 39,647 | 40,467 | 40,335 | 40,150        | 0,440  | 1,096  |
| 1200    | 63,316 | 62,290 | 62,858 | 62,821        | 0,514  | 0,818  |

Preglednica LIV: Odstotki sproščenega natrijevega diklofenakata v MP s pH 6,0,  $\beta=15,0$  mmol/LΔpH in  $\mu=0,174$  M v paralelkah (P), povprečje ( $\bar{x}$ ), standardna deviacija (SD) in koeficient variacije (KV).

| t [min] | P1 [%] | P2 [%] | P3 [%] | $\bar{x}$ [%] | SD [%] | KV [%] |
|---------|--------|--------|--------|---------------|--------|--------|
| 0       | 0      | 0      | 0      | 0             | 0      | 0      |
| 15      | 3,632  | 3,720  | 3,805  | 3,719         | 0,087  | 2,330  |
| 30      | 5,686  | 5,595  | 5,774  | 5,685         | 0,090  | 1,580  |
| 45      | 7,350  | 7,149  | 7,377  | 7,292         | 0,125  | 1,708  |
| 60      | 8,822  | 8,499  | 8,748  | 8,689         | 0,169  | 1,947  |
| 75      | 10,213 | 9,720  | 9,945  | 9,959         | 0,246  | 2,475  |
| 90      | 11,387 | 10,861 | 11,136 | 11,128        | 0,263  | 2,363  |
| 110     | 12,936 | 12,264 | 12,531 | 12,577        | 0,338  | 2,689  |
| 140     | 15,063 | 14,248 | 14,532 | 14,614        | 0,414  | 2,831  |
| 165     | 16,658 | 15,727 | 16,086 | 16,157        | 0,470  | 2,906  |
| 180     | 18,049 | 16,972 | 17,379 | 17,467        | 0,544  | 3,114  |
| 210     | 19,832 | 18,680 | 19,177 | 19,230        | 0,578  | 3,005  |
| 240     | 21,518 | 20,227 | 20,707 | 20,817        | 0,652  | 3,134  |
| 300     | 24,545 | 23,133 | 23,652 | 23,777        | 0,714  | 3,004  |
| 360     | 27,304 | 25,908 | 26,440 | 26,551        | 0,704  | 2,653  |
| 420     | 29,857 | 28,509 | 29,045 | 29,137        | 0,678  | 2,328  |
| 480     | 32,119 | 30,912 | 31,506 | 31,512        | 0,604  | 1,916  |
| 600     | 34,386 | 33,231 | 33,761 | 33,793        | 0,579  | 1,712  |
| 1200    | 52,614 | 52,918 | 53,170 | 52,901        | 0,278  | 0,526  |

## 7 RAZPRAVA

Ogrodne tablete so ene najpogosteje uporabljenih farmacevtskih oblik, ki omogočajo prirejeno sproščanje učinkovine. V ogrodnem sistemu je učinkovina dispergirana v polimeru, ki tvori ogrodje in s tem nadzoruje sproščanje iz farmacevtske oblike. V ogrodja tablet lahko v različnih odmerkih vgradimo učinkovine z različnimi fizikalno-kemijskimi lastnostmi. Glede na mehanizem sproščanja zdravilne učinkovine iz farmacevtske oblike ogrodne tablete delimo v dve skupini (21): hidrofilne ogrodne tablete ter netopne in lipofilne ogrodne tablete.

Osnova hidrofilnih ogrodnih tablet so hidrofilni polimeri. Med njimi je najpogosteje uporabljena hidroksipropil metil celuloza (HPMC), ki je neionski vodotopni celulozni eter (17). HPMC ob stiku z vodo oz. prebavnimi sokovi nabrekne in tvori gel, preko katerega difundira raztopljena učinkovina. Sočasno poteka razapljanje oz. erozija polimernega ogrodja, kar je ključnega pomena pri učinkovinah s slabo topnostjo. Pravimo, da je sproščanje slabo topne učinkovine erozijsko nadzorovano oz. nadzorovano s topnostjo polimera in učinkovine (22).

Na sproščanje učinkovine iz ogrodnih tablet pomembno vplivajo fizikalno-kemijske lastnosti učinkovine in farmacevtske oblike ter tudi uporabljenega polimera, kot so viskoznost raztopine polimera, delež polimera, stopnja substitucije in velikost delcev. Pomemben dejavnik pa je tudi razmerje med učinkovino in polimerom. Sproščanje učinkovine iz farmacevtske oblike, njena absorpcija in biološka razpoložljivost je odvisna tudi od pogojev v prebavnem traktu. Zaužitje hrane spremeni številne parametre v prebavnem traktu, npr. pH, pufrsko kapaciteto in ionsko moč prebavnih sokov, hkrati pa podaljša tudi čas zadrževanja farmacevtske oblike v želodcu (23).

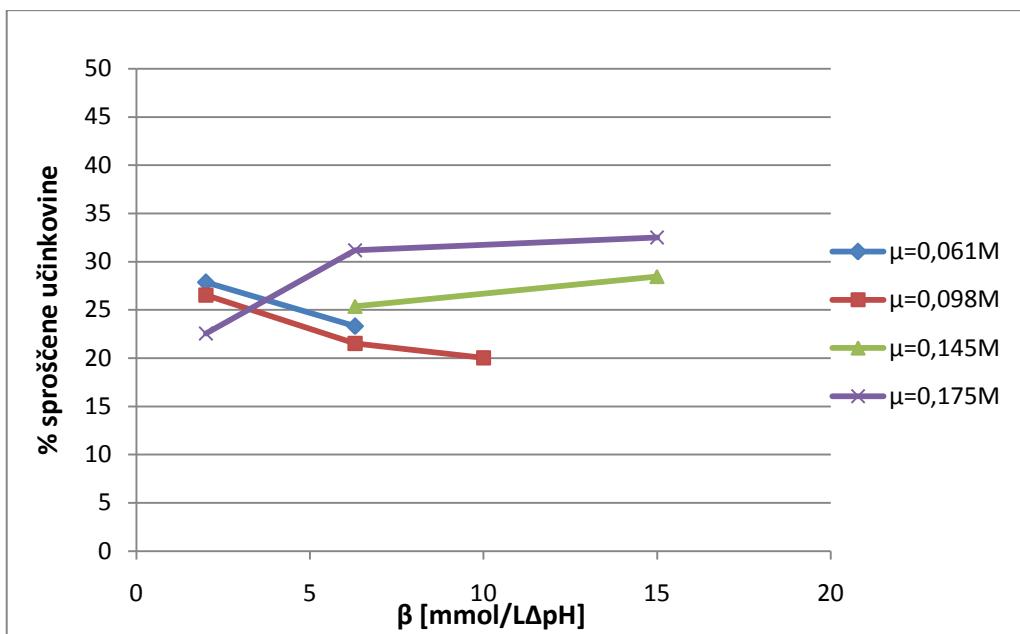
V diplomski nalogi smo s testi sproščanja preučevali vpliv pufrske kapacitete in ionske moči na sproščanje natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet s HPMC pri pogojih po obroku. Na vrednosti obeh omenjenih parametrov želodčnega soka močno vplivata sestava in količina zaužite hrane. Ker pa je stanje želodca po zaužitju hrane težko ponazoriti, so raziskovalci v *in-vitro* testih sproščanja predlagali uporabo umetnega želodčnega medija po obroku. Mi smo za ponazoritev pogojev v želodcu po obroku uporabili enostavne pufrske sisteme, ki smo jim spremenjali pH, pufrsko kapaciteto in ionsko moč.

## **7.1 Vpliv pufrske kapacitete na sproščanje natrijevega diklofenakata**

V prvem delu diplomske naloge smo želeli ovrednotiti vpliv pufrske kapacitete na sproščanje natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet s HPMC. Kalantzi (6) je v aspiratih želodčnega soka pri pogojih na tešče določil vrednosti pufrske kapacitete 7 – 18 mmol/LΔpH, po zaužitju tekočega obroka (Ensure plus®) pa 14-28 mmol/LΔpH. Podobne vrednosti je določil tudi Diakidou (7), ki je v želodčnem soku 30 min po zaužitju tekočega obroka (Ensure plus®) določil vrednost 25,0 mmol/LΔpH, po 60 min 22,5 mmol/LΔpH in po 120 min 19,0 mmol/LΔpH.

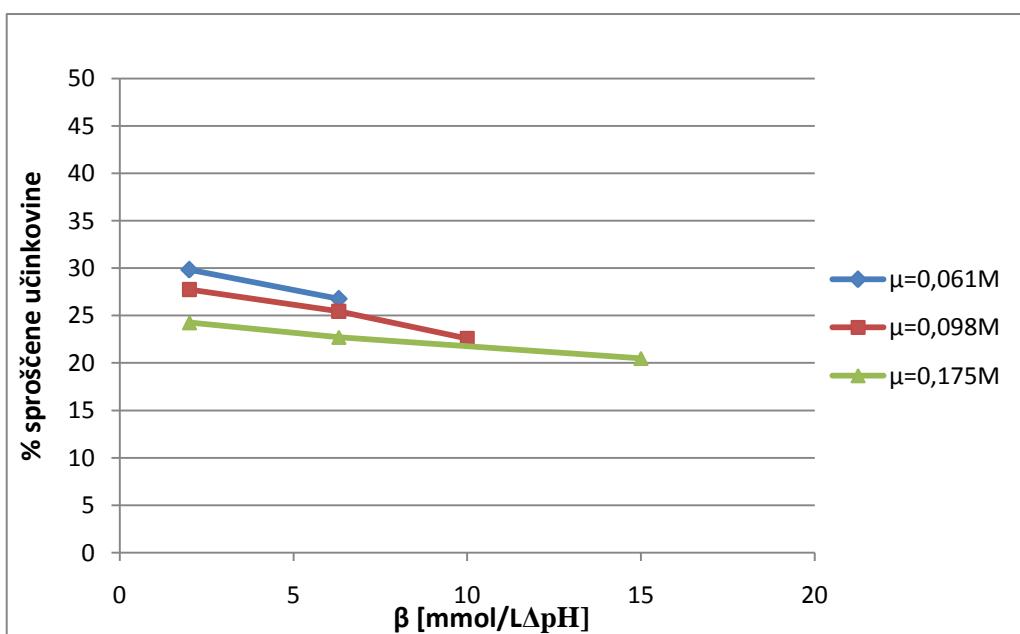
Teste sproščanja smo izvajali v fosfatnem in acetatnem pufru. Medijem smo z višanjem koncentracije pufra zviševali pufrsko kapaciteto v območju 2,0 - 27,2 mmol/LΔpH. Za ugotavljanje vpliva pufrske kapacitete smo medijem pri enakem pH in različnih pufrskih kapacitetah uravnali ionsko moč na enako vrednost z dodatkom vnaprej preračunane količine NaCl. Večina medijev je imela pH 6,0 (uporabljeni območje pH fosfatnega pufra 5,0-7,0, acetatnega pa 5,0-6,0), saj je pri vrednosti 6,0 pufrska kapaciteta obeh pufrov približno enaka. Na vrednost pufrske kapacitete ima poleg celokupne koncentracije pufra pomemben vpliv tudi njegova  $pK_a$  vrednost (acetat  $pK_a=4,76$ , fosfat  $pK_{a2}=7,21$ ). Pri izračunu pufrske kapacitete fosfatnega pufra smo upoštevali le konstanto  $pK_{a2}$ , saj sta ostali dve konstanti od pH vrednosti medija (pH 6,0) oddaljeni za 4 enote ali več. Ko je pH enak  $pK_a$ , je pufrska kapaciteta največja. Zato smo medije s pufrsko kapaciteto 27,2 mmol/LΔpH pripravili pri drugačnih pH vrednostih. Acetatni pufer smo pripravili pri pH 5,0, fosfatnega pa pri 6,5.

Za vrednotenje vpliva pufrske kapacitete na sproščanje učinkovine smo fosfatnemu in acetatnemu pufru pri enakem pH in enaki ionski moči spremnjali pufrsko kapaciteto s spremenjanjem koncentracije pufra. Vpliv tega parametra smo najprej ugotavljali v fosfatnem pufru. Medijem s pH 6,0 smo zviševali koncentracijo in posledično tudi pufrsko kapaciteto. Za boljše vrednotenje vpliva tega parametra na sproščanje učinkovine smo narisali graf odvisnosti deleža sproščene učinkovine pri času  $t=240$  min od pufrske kapacitete pri različnih ionskih močeh (slika 2).



Slika 2: Vpliv pufrske kapacitete ( $\beta$ ) na delež [%] sproščene učinkovine pri času  $t=240$  min v fosfatnem pufru pri različnih ionskih močeh ( $\mu$ ). pH pufra je 6,0, njegova koncentracija pa narašča s pufrsko kapaciteto.

V medijih z nizko ionsko močjo delež sproščene učinkovine z naraščanjem pufrske kapacitete pada. Drugačen trend je opaziti pri medijih z višjo ionsko močjo (0,145 M in 0,175 M), saj z naraščanjem pufrske kapacitete narašča tudi delež sproščenega natrijevega diklofenakata. V primeru acetatnega pufra s pH 6,0 (slika 3) pa opazimo, da z naraščanjem koncentracije pufra in pufrske kapacitete delež sproščene učinkovine pada.



Slika 3: Vpliv pufrske kapacitete ( $\beta$ ) na delež [%] sproščene učinkovine pri času  $t=240$  min v acetatnem pufru pri različnih ionskih močeh ( $\mu$ ). pH pufra je 6,0, njegova koncentracija pa narašča s pufrsko kapaciteto.

Do nekoliko drugačnih rezultatov pa sta prišla Ramtoola in Corrigan (24), ki sta s spremjanjem koncentracije fosfatnega pufra (pH 7,34) ugotavljala vpliv pufrske kapacitete medija na sproščanje učinkovine iz diskov (sestava diskov: učinkovina ali mešanica učinkovine in pomožne snovi, med njimi tudi citronska kislina). Za teste sproščanja sta uporabila tri različne koncentracije pufra, t.j. 0,0334 M, 0,0668 M in 0,1336 M. Z višanjem koncentracije pufra in posledično pufrske kapacitete medija je hitrost sproščanja indometacina iz diskov, kjer je bilo razmerje učinkovina:citronska kislina 1:1, naraščala. Vendar pa naraščanje koncentracije pufra ni povečalo hitrosti sproščanja indometacina iz diskov, ki so vsebovali le učinkovino.

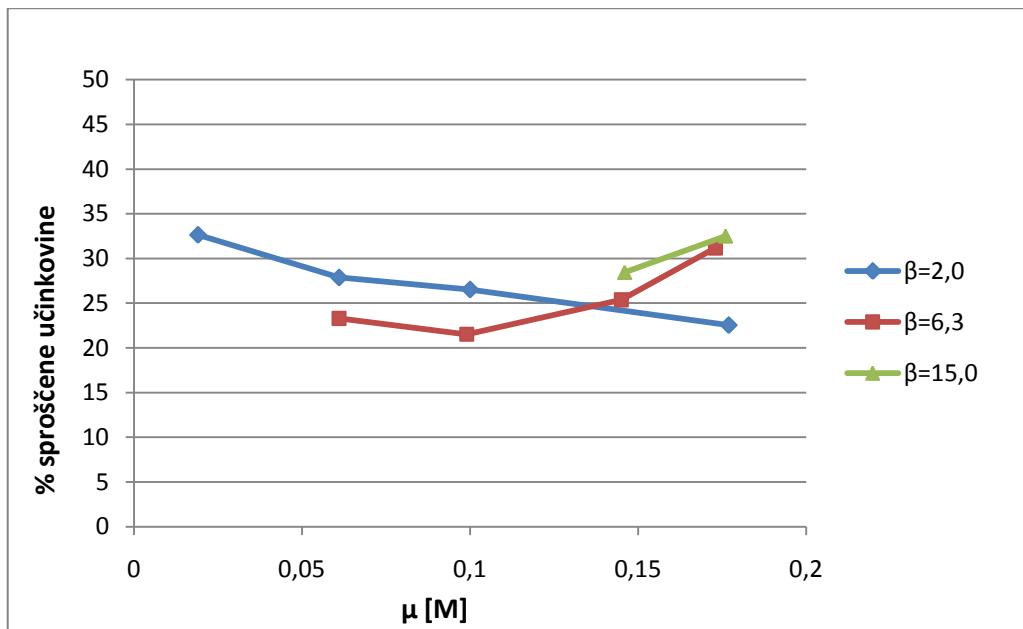
## 7.2 Vpliv ionske moči na sproščanje natrijevega diklofenakata

Poleg vpliva pufrske kapacitete na sproščanje natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet smo poskušali ovrednotiti tudi vpliv ionske moči. Literarnih virov, kjer bi bile zapisane vrednosti ionske moči v prebavnem traktu po zaužitju hrane, nismo našli. Znano je le, da so vrednosti ionske moči na tešče v želodcu  $0,100 \pm 0,025$  M in v jejunumu  $0,139 \pm 0,014$  M (13) ter da zaužitje hrane (predvsem njena sestava) lahko dvigne njene vrednosti v želodcu.

Za ponazarjanje *in-vivo* pogojev smo kot sredstvo za uravnavanje ionske moči uporabili NaCl, ki je najbolj ustrezan elektrolit, saj je natrijevih in kloridnih ionov v želodčnem in črevesnem soku največ. Medijem z različnimi pufrskimi kapacetetami (2, 6,3, 10, 15 in 27,2 mmol/L $\Delta$ pH) smo po *enacbi* 3 najprej izračunali ionsko moč brez dodanega NaCl. V nadaljevanju smo medijem višali ionsko moč z različnimi količinami dodanega NaCl do vrednosti 0,2 M, ki smo jo mi izbrali za morebitno fiziološko vrednost ionske moči v želodcu po obroku. To vrednost smo izbrali glede na vrednost ionske moči v želodcu pri pogojih na tešče, saj literarnih podatkov o vrednostih ionske moči po obroku nimamo. Pri tem smo upoštevali dejstvo, da se lahko vrednost ionske moči po obroku ustrezno zviša.

Zaradi večje preglednosti dobljenih rezultatov sproščanja in lažje ocene vpliva ionske moči na sproščanje učinkovine, smo narisali grafe odvisnosti deleža sproščene učinkovine pri času vzorčenja t=240 min od ionske moči. Med seboj smo primerjali grafe, kjer smo uporabili medije z enakim pH in enako pufrsko kapaciteto, vsaki vrednosti pufrske kapacitete pa se ionska moč ( 0,019 M – 0,175 M) spreminja zaradi dodatka različnih količin NaCl. Slika 4 prikazuje delež sproščenega natrijevega diklofenakata v odvisnosti

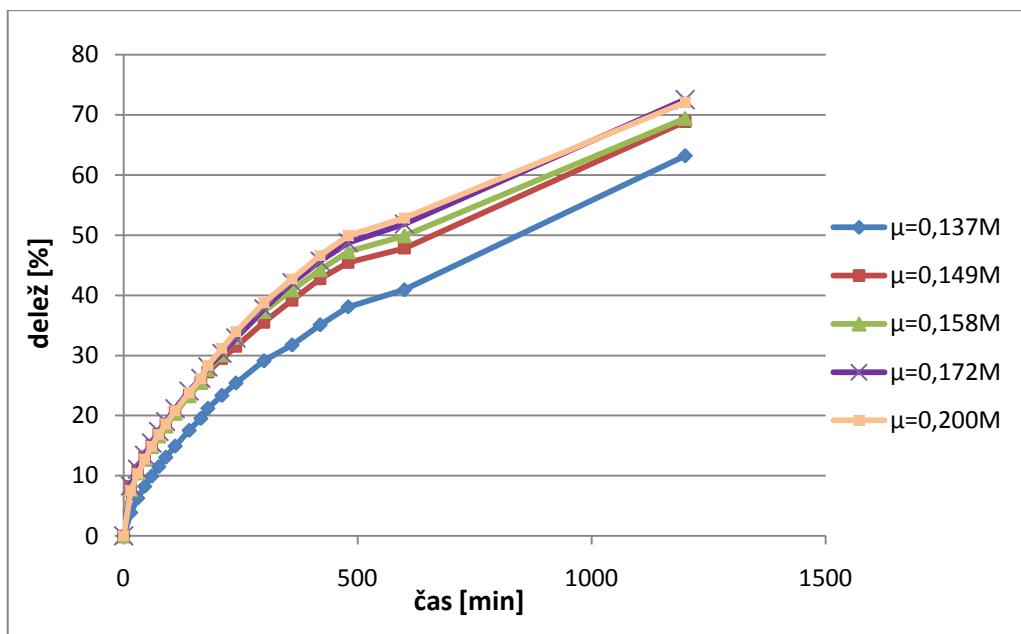
od ionske moči pri različnih pufrskih kapacitetah (koncentracija pufra narašča, posledično torej tudi pufrska kapaciteta). Medij za sproščanje je bil fosfatni pufer s pH 6,0.



Slika 4: Vpliv ionske moči ( $\mu$ ) na delež [%] sproščene učinkovine pri času  $t=240$  min v fosfatnem pufru pri različnih pufrskih kapacitetah ( $\beta$ ) [mmol/L $\Delta$ pH]. pH pufra je 6,0.

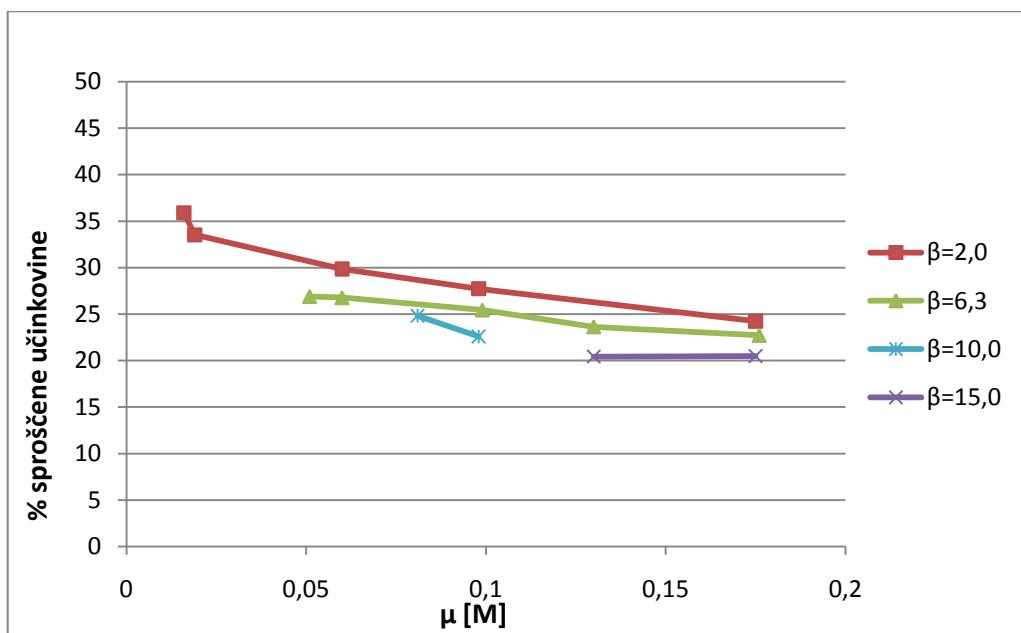
Iz grafa je razvidno, da v medijih z nizko pufrsko kapaciteto delež sproščene učinkovine pada z naraščanjem ionske moči, pri visoki pufrski kapaciteti pa je opazen trend naraščanja. Pri fosfatnem pufru s srednjo vrednostjo testiranih pufrskih kapacitet pa delež sproščene učinkovine pri nizkih ionskih močeh pada, z nadaljnjjim naraščanjem ionske moči pa narašča.

Mediju smo nato zvišali pH (pH 6,5) in pufrsko kapaciteto ( $\beta = 27,2$  mmol/L $\Delta$ pH). Slika 5 prikazuje povprečne profile sproščanja v mediju s pH 6,5 in pufrsko kapaciteto 27,2 mmol/L $\Delta$ pH pri različnih ionskih močeh (0,137 M - 0,200 M). Iz dobljenih profilov sproščanja je razviden trend naraščanja hitrosti sproščanja učinkovine od ionske moči razen pri najvišji vrednosti, kjer ta vpliv ni več opazen.



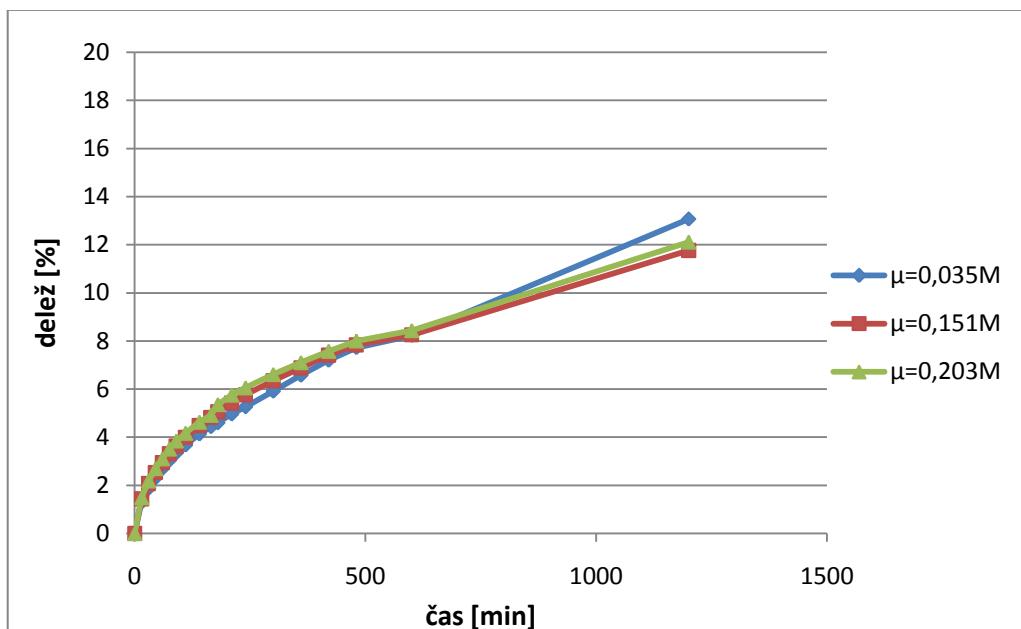
Slika 5: Povprečni profili sproščanja v fosfatnem pufru s pH 6,5 in pufrsko kapaciteto  $\beta = 27,2 \text{ mmol/L}\Delta\text{pH}$  pri različnih ionskih močeh.

Kot drugi medij za sproščanje smo uporabili acetatni pufer s pH 6,0, ki ima v primerjavi s fosfatnim pufrom pri istem pH in isti pufrski kapaciteti nekoliko višjo koncentracijo in nižjo ionsko moč. Na podlagi rezultatov smo narisali graf odvisnosti sproščene učinkovine od ionske moči pri različnih pufrskih kapacitetah (slika 6). Iz grafa je razviden vpliv ionske moči medija na sproščanje natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet.



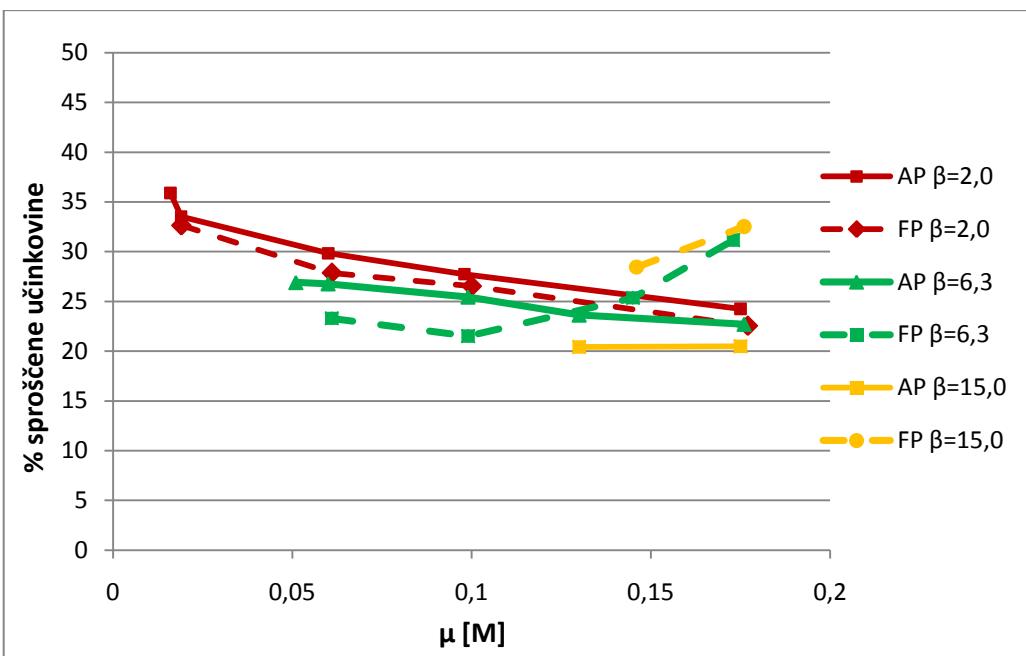
Slika 6: Vpliv ionske moči ( $\mu$ ) na delež [%] sproščene učinkovine pri času  $t=240 \text{ min}$  v acetatnem pufru pri različnih pufrskih kapacitetah ( $\beta$ ) [ $\text{mmol/L}\Delta\text{pH}$ ]. pH pufra je 6,0.

Z naraščanjem ionske moči delež sproščene učinkovine pada razen pri visokih vrednostih pufrske kapacitete ( $15 \text{ mmol/L}\Delta\text{pH}$ ), kjer tega vpliva ne vidimo več. Vpliv ionske moči na sproščanje učinkovine v mediju s pufrsko kapaciteto  $27,2 \text{ mmol/L}\Delta\text{pH}$  in pH 5,0 prikazuje slika 7. Iz povprečnih profilov sproščanja je razvidno, da ionska moč v intervalu  $0,035 \text{ M} - 0,203 \text{ M}$  praktično ne vpliva na hitrost in obseg sproščanja učinkovine.



Slika 7: Povprečni profili sproščanja v acetatnem pufru s pH 5,0 in pufrsko kapaciteto  $27,2 \text{ mmol/L}\Delta\text{pH}$  pri različnih ionskih močeh.

Pri enakih pogojih fosfatnega in acetatnega pufra, t.j. pri enakem pH in enaki pufrski kapaciteti ima ionska moč različen vpliv na sproščanje natrijevega diklofenakata, kar prikazuje tudi slika 8. Iz tega lahko sklepamo, da na sproščanje učinkovine poleg fizikalno-kemijskih parametrov medija vpliva tudi sestava medija.



Slika 8: Vpliv ionske moči ( $\mu$ ) na delež [%] sproščene učinkovine pri času  $t=240$  min v fosfatnem (črtkane črte) in acetatnem pufru (polne črte) pri različnih pufrskih kapacitetah ( $\beta$ ) [mmol/L $\Delta\text{pH}$ ]. pH obeh pufrov je 6,0.

Mehanizem vpliva ionske moči na HPMC je poznan. Koncentracija ionov in posledično ionska moč medija vplivata na t.i. »cloud point« oz. točko zamotnitve. Točka zamotnitve predstavlja temperaturo, pri kateri je delež prepuščene svetlobe skozi raztopino polimera 50%. V tej točki polimer izgublja vodo za hidratacijo, kar privede do polimer-polimer interakcij hidrofobnih metoksi skupin. Posledica tega je drastičen porast viskoznosti. Z višanjem koncentracije ionov se točka zamotnitve zniža, kar je posledica t.i. izsoljevanja polimera. Pri višjih koncentracijah soli namreč ioni polimeru odtegnejo vodo, saj imajo višjo afiniteto do molekul vode kot HPMC. Zaradi zmanjšane količine vode, ki je na voljo polimeru za hidratacijo, se upočasni hitrost nabrekanja in raztopljanja polimera (25,26). To sta v svoji študiji ugotovila tudi Kavanagh in Corrigan (26), ki sta preučevala vpliv ionske moči na proces erozije pri različnih HPMC. Ionsko moč fosfatnega pufra (pH 7,4) sta spremenjala z dodajanjem NaCl do vrednosti 0,25 M. Ugotovili so, da hitrost erozije polimernega ogrodja pada z naraščanjem ionske moči zaradi izsoljevanja polimera.

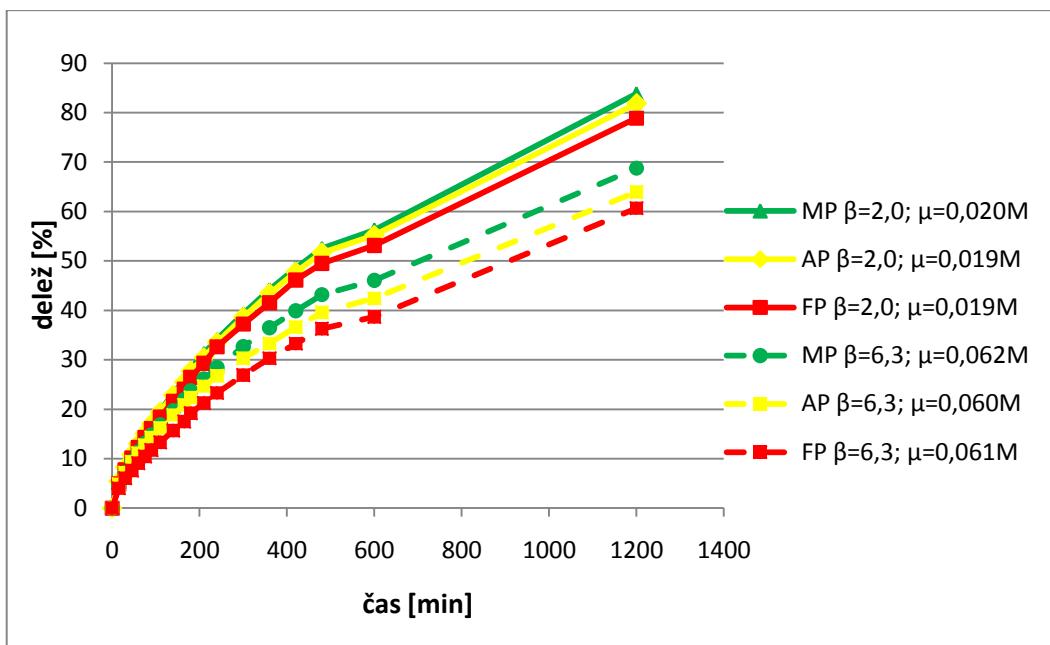
Podobne rezultate je v svoji študiji dobil tudi Mitchell s sodelavci (25), ki je ugotavljal vpliv različnih soli na sproščanje propranolol hidroklorida iz tablet s HPMC. Medijem je zviševal ionsko moč v območju 0,1M – 1,788 M. V vseh primerih se je z višanjem koncentracije soli in posledično ionske moči medija hitrost sproščanja učinkovine zmanjševala, dokler ni bila dosežena minimalna hitrost sproščanja. V medijih z

dvovalentnimi, trivalentnimi in štirivalentnimi fosfatnimi solmi (pH 6,0) je bila minimalna hitrost dosežena pri ionski moči približno 0,6 M. Z nadaljnjam višanjem ionske moči se hitrost sproščanja povečuje, pri določeni vrednosti pa pride do t.i. »burst« efekta, kjer se v 15 min sprosti 100 % učinkovine.

### 7.3 Vpliv sestave medija za sproščanje

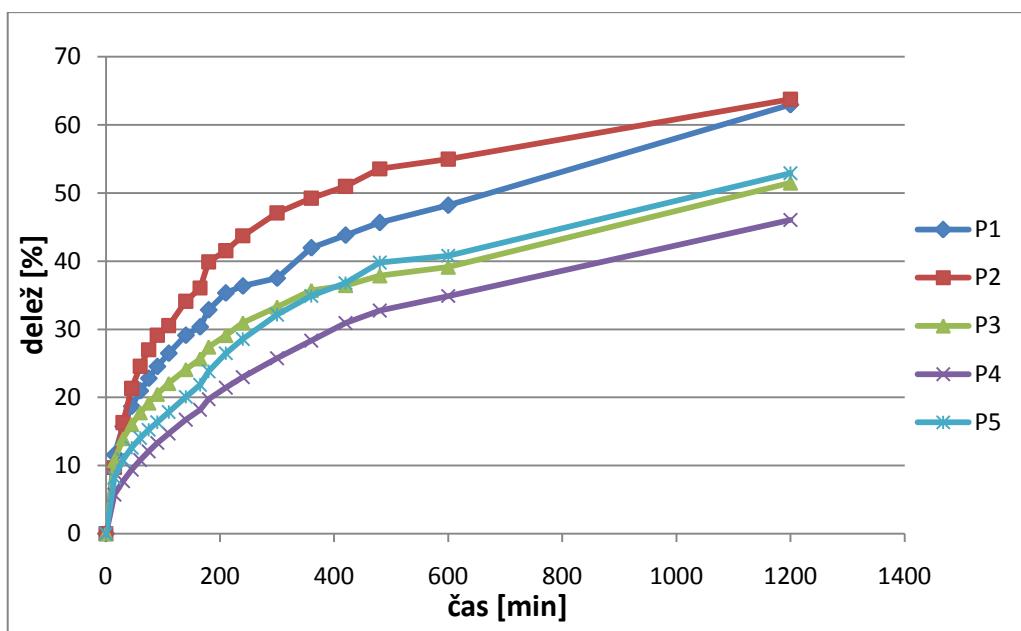
Poleg vpliva pufrske kapacitete in ionske moči medija, smo ugotavljali tudi vpliv sestave medija. V ta namen smo izvedli teste sproščanja tudi v maleatnem pufru. Da bi ugotovili ali vrsta pufra vpliva na hitrost sproščanja učinkovine iz tablete, smo uporabili vse tri pufre (fosfatnega, acetatnega in maleatnega) z enakim pH, enako pufrsko kapaciteto in ionsko močjo. Ker smo v fosfatnem in acetatnem pufru teste sproščanja že izvajali, smo imeli vrednosti pufrske kapacitete in ionske moči maleatnega pufra vnaprej določene. Pri izračunu količin snovi za pripravo medija smo si pomagali s programom »Buffer maker« (27).

Vpliv sestave medija smo ugotavljali iz povprečnih profilov sproščanja vseh treh pufov pri enakem pH, enaki pufrski kapaciteti in enaki ionski moči. pH vrednost uporabljenih medijev je bila 6,0, vrednosti pufrske kapacitete pa smo spremenjali s spremjanjem koncentracije pufov. Ionsko moč smo uravnavali z dodatkom NaCl, kjer je bilo to potrebno. Slika 9 prikazuje povprečne profile sproščanja pri najnižjih testiranih vrednostih pufrske kapacitete in ionske moči. Med uporabljenimi pufri (fosfatni, acetatni in maleatni pufer) so opazne manjše razlike v hitrosti sproščanja učinkovine. Najhitreje se učinkovina sprosti v maleatnem pufru, počasneje v acetatnem in najpočasneje v fosfatnem pufru. Te razlike v hitrosti sproščanja so najbolj izrazite pri srednjih testiranih vrednostih pufrske kapacitete in ionske moči, t.j.  $10,0 \text{ mmol/L} \Delta \text{pH}$  in  $0,098 \text{ M}$ . Z višanjem pufrske kapacitete in ionske moči medijev pa se hitrost sproščanja in delež sproščene učinkovine zmanjšujeta pri vsakem od treh pufov.



**Slika 9:** Povprečni profili sproščanja natrijevega diklofenakata v fosfatnem, acetatnem in maleatnem pufru s pH 6,0 pri pufrskih kapacitetah ( $\beta$ ) 2,0 mmol/L $\Delta$ pH (polna črta) in 6,3 mmol/L $\Delta$ pH (črtkana črta) ter ionskih močeh ( $\mu$ ) 0,019 M in 0,061M.

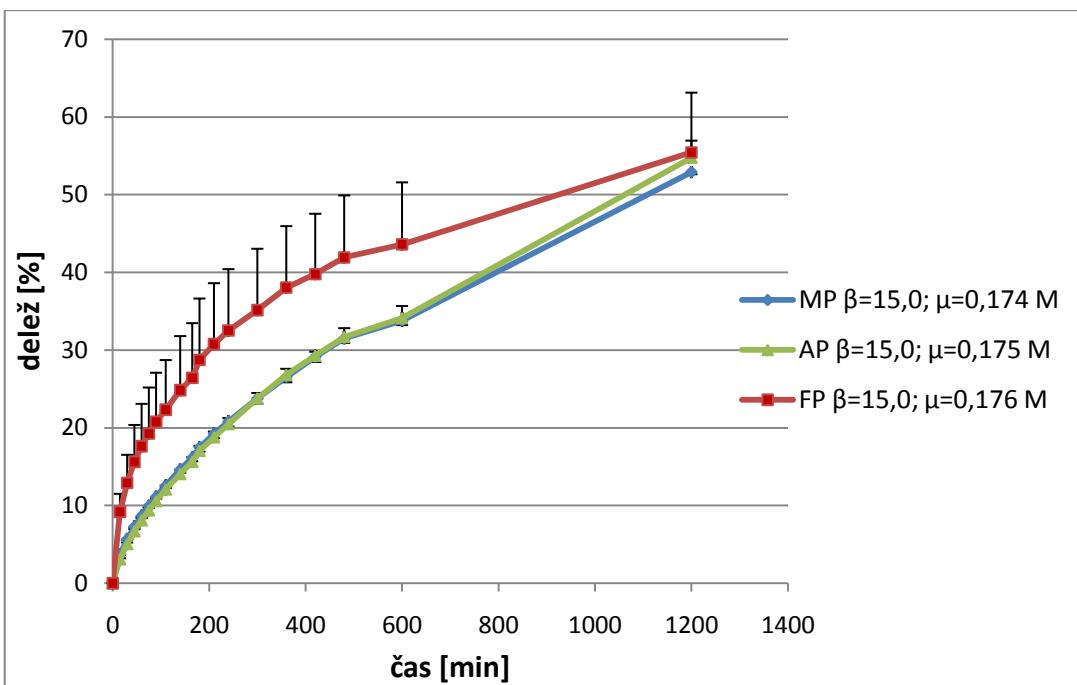
Pri visokih vrednostih pufrske kapacitete in ionske moči (15,0 mmol/L $\Delta$ pH, 0,175 M) smo v fosfatnem pufru opazili odstopanja od pričakovanega trenda. Če gledamo povprečne profile sproščanja pri omenjenih pogojih, vidimo, da se je učinkovina najhitreje sproščala v fosfatnem pufru, počasneje pa v acetatnem in maleatnem pufru. Vendar ta nepričakovano visoka hitrost sproščanja ni realna, temveč je lahko posledica slabe ponovljivosti med paralelkami v fosfatnem pufru. Na sliki 10 so prikazane razlike v profilih sproščanja med paralelkami v fosfatnem pufru s pH 6,0, pufrsko kapaciteto 15,0 mmol/L $\Delta$ pH in ionsko močjo 0,176 M.



Slika 10: Razlike v profilih sproščanja med paralelkami (P) v fosfatnem pufru s pufrsko kapaciteto ( $\beta$ ) 15,0 mmol/L $\Delta\text{pH}$  in ionsko močjo ( $\mu$ ) 0,176 M.

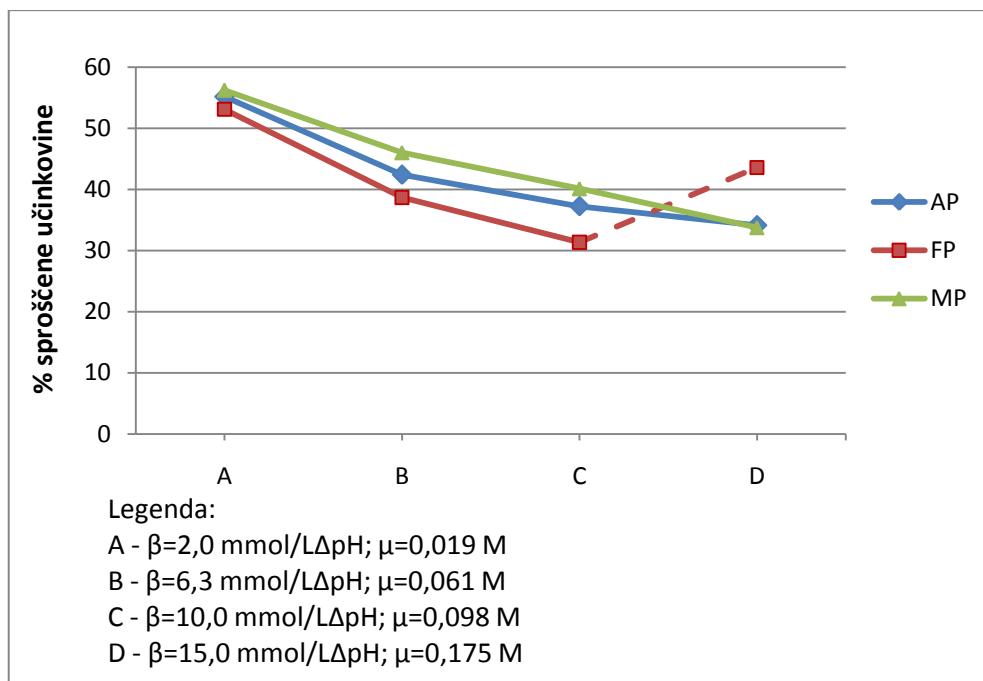
Možen razlog za slabo ponovljivost bi lahko bilo obnašanje tablet med samim poskusom. Tablete so namreč zelo hitro po začetku poskusa pričele nabrekati. Nabrekanje je potekalo volumsko neenakomerno, tablete pa so včasih vidno spremenile svojo obliko tako, da je del tablete gledal ven iz žičke ali pa se je delček ločil od tablete in plaval v mediju. Izkazalo se je, da je ponovljivost v fosfatnem pufru slabša pri medijih, ki imajo višjo pufrsko kapaciteto in ionsko moč. V acetatnem in maleatnem pufru je bila ponovljivost med paralelkami dobra, tablete pa so ohranile svojo obliko.

Omenjena nihanja so razvidna tudi s slike 11, ki prikazuje povprečne profile sproščanja učinkovine v vseh treh pufrih pri pufrski kapaciteti 15,0 mmol/L $\Delta\text{pH}$  in ionski moči 0,175 M.



Slika 11: Povprečni profili sproščanja natrijevega diklofenakata v fosfatnem, acetatnem in maleatnem pufru pri pH 6,0, pufrski kapaciteti ( $\beta$ ) 15,0 mmol/L $\Delta$ pH in ionski moči ( $\mu$ ) 0,175 M s standardno deviacijo (SD).

Na sliki 12 so prikazani deleži sproščene učinkovine v fosfatnem, acetatnem in maleatnem pufru z različnimi pufrskimi kapacitetami in ionskimi močmi pri času t=600 min. Iz grafa je razviden trend padanja deleža sproščene učinkovine; izjema je le fosfatni pufer z visoko pufrsko kapaciteto in ionsko močjo, pri katerem se delež sproščene učinkovine poveča. Ker to odstopanje od opaženega trenda ne ponazarja realnega stanja, je na grafu prikazano s črtkano črto.



Slika 12: Vpliv sestave medija na delež [%] sproščene učinkovine pri času t=600 min pri različnih pufrskih kapacitetah ( $\beta$ ) in ionskih močeh ( $\mu$ ). pH medijev je 6,0. Črtkana črta predstavlja nerealno stanje.

Neenakomerno nabrekanje tablet v fosfatnem pufru je opazila že Deborah Chiavalon (28) v svojem diplomskem delu. Ugotavljala je vpliv vrste medija na sproščanje natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet s HPMC, ki so vsebovale 10% in 50% učinkovine. Sproščanje je izvajala v različnih pufrih, ki so imeli enak pH in enako ionsko moč, interval pufrske kapacitete pa je bil od 9,4 mmol/L $\Delta$ pH do 10,8 mmol/L $\Delta$ pH. Ponovljivost sproščanja v fosfatnem pufru iz tablet s 50% učinkovine je bila zelo slaba, saj so se tablete izoblikovale v skupek nedefinirane oblike. Kadar tableta ni razpadla, je bilo sproščanje v fosfatnem pufru počasnejše in manj obsežno kot v acetatnem in citratnem pufru. Obseg sproščanja iz tablet z 10% učinkovine je bil največji v citratnem pufru, manj učinkovine se je sprostilo v fosfatnem in maletnem pufru in najmanj v acetatnem. Razlike med sproščanjimi iz tablet z 10% in 50% učinkovine so pripisovali različnemu deležu učinkovine v tablet, saj pri tabletah z 10% natrijevega diklofenakata vpliv vrste medijev ni tako opazen kot pri tabletah s 50% deležem učinkovine.

Do podobnih razlik v sproščanju učinkovine iz tablet med različnimi sestavami medijev je prišel tudi Prasad s sodelavci (29). Ugotavljal je, če vrsta medija vpliva na hitrost sproščanja kinidin glukonata iz dveh vrst tablet. V obeh primerih je bil obseg sproščanja večji v acetatnem pufru s pH 5,4 kot pa v fosfatnem pufru s pH 5,4. Razlike v sproščanju

učinkovine so pripisali različnim interakcijam acetata ali fosfata s sestavinami tablet, zaradi česar pride do hitrejšega ali počasnejšega sproščanja. Vendar pa avtor podatkov o pufrski kapaciteti in ionski moči medijev ni podal, zato je možno, da je bil, v nasprotju z našimi poskusi, pH medija edini konstantni parameter.

## 8 SKLEP

Teste sproščanja natrijevega diklofenakata iz ogrodnih tablet smo izvajali na aparatu za sproščanje USP 2. Namen naših poskusov je bil ovrednotiti vpliv pufrske kapacitete in ionske moči medija na sproščanje učinkovine. S spremjanjem sestave medija smo spreminali pH, pufrsko kapaciteto in ionsko moč medija, s katerim smo simulirali pogoje v želodcu po obroku. Glede na dobljene rezultate lahko zaključimo naslednje:

- Z naraščanjem pufrske kapacitete v intervalu 2,0 – 27,2 mmol/L $\Delta$ pH delež sproščene učinkovine pada; izjema je fosfatni pufer z višjo ionsko močjo (0,145 M in 0,175 M), kjer opazimo trend naraščanja.
- V fosfatnem pufru z nizko pufrsko kapaciteto z višanjem ionske moči delež sproščene učinkovine pada, pri visoki pufrski kapaciteti pa je opazen trend naraščanja. V fosfatnem pufru s srednjo vrednostjo testiranih pufrskih kapacetet pa delež sproščene učinkovine pri nizkih ionskih močeh pada, z nadaljnjam naraščanjem ionske moči pa narašča.
- V acetatnem pufru z naraščanjem ionske moči delež sproščene učinkovine pada razen pri visokih vrednostih pufrske kapacitete (15,0 in 27,2 mmol/L $\Delta$ pH), kjer tega vpliva ne vidimo več.
- Med fosfatnim, acetatnim in maleatnim pufrom so opazne manjše razlike v hitrosti sproščanja učinkovine, ki so najbolj izrazite pri srednjih testiranih vrednostih pufrske kapacitete in ionske moči (10,0 mmol/L $\Delta$ pH, 0,098 M). Najhitreje se učinkovina sprosti v maleatnem pufru, počasneje v acetatnem in najpočasneje v fosfatnem pufru. Z višanjem pufrske kapacitete in ionske moči medijev se hitrost sproščanja in delež sproščene učinkovine zmanjšujeta pri vsakem od treh pufrov.
- V fosfatnem pufru z visoko pufrsko kapaciteto in ionsko močjo je bila nepričakovano opažena visoka hitrost sproščanja. Iz povprečnih profilov sproščanja je videti, da se je učinkovina najhitreje sproščala v fosfatnem pufru, počasneje pa v acetatnem in maleatnem pufru. Vendar to stanje ni realno, temveč je lahko posledica slabe ponovljivosti med paralelkami. Možen vzrok za slabo ponovljivost med paralelkami pa bi lahko bilo volumsko neenakomerno nabrekanje tablet. V acetatnem in maleatnem pufru je bila ponovljivost med paralelkami dobra, tablete pa so ohranile svojo obliko.

## **9 LITERATURA**

1. Di Maio S, Carrier RL. Gastrointestinal contents in fasted state and post-lipid ingestion: In vivo measurements and in vitro models for studying oral drug delivery. *J. Control. Release* 2011; 151: 110-122
2. Klein S, Butler J, Hempenstall JM, Reppas C, Dressman JB. Media to simulate the postprandial stomach I. Matching the physicochemical characteristics of standard breakfasts. *J. Pharm. Pharmacol.* 2004; 56: 605-610
3. Skoog, West, Holler, Crouch. Fundamentals of analytical chemistry 8th ed. Thomson learning, USA, 2004: 206, A8-9
4. Katedra za biofarmacijo s farmakokinetiko Fakultete za farmacijo Univerze v Ljubljani. Vaje iz farmacevtske tehnologije 2; Ljubljana, 2002: 6
5. Hörter D, Dressman JB. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv. Drug Del. Rev.* 2001; 46: 75-87
6. Kalantzi L, Goumas K, Kalioras V, Abrahamsson B, Dressman JB, Reppas C. Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies. *Pharm. Res.* 2006; 23(1): 165-176
7. Diakidou A, Vertzoni M, Dressman J, Reppas C. Estimation of intragastric drug solubility in fed state: Comparison of various media with data in aspirates. *Biopharm. Drug Dispos.* 2009; 30: 318-325
8. Persson EM, Gustafsson AS, Carlsson AS, Nilsson RG, Knutson L, Forsell P, Hanisch G, Lennernäs H, Abrahamsson B. The effects of food on the dissolution of poorly soluble drugs in human and in model small intestinal fluids. *Pharm. Res.* 2005; 22(12): 2141-2151
9. Fadda HM, Sousa T, Carlsson AS, Abrahamsson B, Williams JG, Kumar D, Basit AW. Drug solubility in luminal fluids from different regions of the small and large intestine of humans. *Mol. Pharm.* 2010; 7(5): 1527-1532
10. Cruz Moreno MP, Oth M, Deferme S, Lammert F, Tack J, Dressman J, Augustijns P. Characterization of fasted-state human intestinal fluids collected from duodenum and jejunum. *J. Pharm. Pharmacol.* 2006; 58: 1079-1089
11. Assare-Addo K, Levina M, Rajabi-Siahboomi AR, Nokhodchi A. Effect of ionic strength and pH of dissolution media on theophylline release from hypromellose

- matrix tablets-Apparatus USP III, simulated fasted and fed conditions. Carb. Poly. 2011; 86: 85-93
12. Shull GE, Miller ML, Schultheis PJ. Absorption and secretion of ions in the gastrointestinal tract. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2000; 278: G185-G190
13. Lindahl A, Ungell AL, Knutson L, Lennernäs H. Characterization of fluids from the stomach and proximal jejunum in men and women. Pharm. Res. 1997; 14(4): 497-502
14. Johnson JL, Holinej J, Williams MD. Influence of ionic strength on matrix integrity and drug release from hydroxypropyl cellulose compacts. Int. J. Pharm. 1993; 90: 151-159
15. Fordtran JS, Locklear TW. Ionic constituents and osmolality of gastric and small-intestinal fluids after eating. Am. J. Digest. Disea. 1966; 11(7): 503-521
16. Chuasawan B, Binjesoh V, Polli JE, Zhang H, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, Stavchansky S, Dressman JB, Barends DM. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: Diclofenac sodium and diclofenac potassium. J. Pharm. Sci. 2009; 98: 1206-1219
17. Metolose® catalogue, Hypromellose USP. Shin-Etsu, Japan, 2010: 4-5
18. European Pharmacopoeia, 7th Ed. Council of Europe, Strasbourg, 2011: 2.9.5.
19. The United States Pharmacopeia, 35th Ed. United States Pharmacopeial Convention, Inc, Rockville, 2012: 296-297
20. Weast RC, Astle MJ, Beyer WH. CRC Handbook of chemistry and physics, 67th ed. Inc, Florida, 1986-1987: D-163
21. Pavli M. Načrtovanje, izdelava in vrednotenje ogrodnih tablet s prirejenim sproščanjem na osnovi naravnih polimerov. Doktorska disertacija. FFA, Ljubljana, 2010
22. Klančar U, Baumgartner S. Izzivi in možni tehnološki pristopi za doseganje kinetike 0. reda sproščanja učinkovin iz ogrodnih tablet. Farm. vest.. 2009; 60: 257-264
23. Mahaguna V, Talbert RL, Peters JI, Adams S, Reynolds TD, Lam FYW, Williams RO III. Influence of hydroxypropyl methylcellulose polymer on in vitro and in vivo performance of controlled release tablets containing alprazolam. Eur. J. Pharm. Biopharm. 2003; 56: 461-468

24. Ramtoola Z, Corrigan OI. Influence of buffering capacity of the medium on the dissolution of drug-excipient mixtures. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1989; 15(14-16): 2359-2374
25. Mitchell K, Ford JL, Armstrong DJ, Elliott PNC, Rostron C, Hogan JE. The influence of additives on the cloud point, disintegration and dissolution of hydroxypropylmethylcellulose gels and matrix tablets. *Int. J. Pharm.* 1990; 66: 233-242
26. Kavanagh N, Corrigan OI. Swelling and erosion properties of hydroxypropylmethylcellulose (Hypromellose) matrices-influence of agitation rate and dissolution medium composition. *Int. J. Pharm.* 2004; 279: 141-152
27. <http://www.chembuddy.com/?left=Buffer-Maker&right=buffer-calculator>  
Dostop: Marec 2012
28. Chiavalon D. Vpliv ionske moči, pH in pufrske kapacitete umetnega želodčnega medija po obroku na sproščanje učinkovin. Diplomsko delo. FFA, Ljubljana, 2012
29. Prasad VK, Shah VP, Knight P, Malinowski H, Cabana BE, Meyer MC. Importance of media selection in establishment of in vitro-in vivo relationship for quinidine gluconate. *Int. J. Pharm.* 1983; 13: 1-7